

総説 (教授就任記念講演)

心房細動の新しい診断・治療法の開発を目指して

添木 武

徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野循環器不整脈学

(令和5年4月11日受付) (令和5年4月23日受理)

はじめに

心房細動は比較的起りやすい不整脈で加齢に伴い増加し、日本国内に潜在的な人も含め100万人以上の患者がいると推定されている¹⁾。心房細動では、心房に350~600回/分の不規則な電気の渦(小さなリエントリー)が生じ、この電気信号の何割かが心室に到達し不規則に興奮するため脈が乱れるようになる。心房細動の有病率は年齢が進むにつれて上昇し、脳卒中、心不全、心筋梗塞などの発症に関与している。心房細動のリスク因子としては、加齢、高血圧、心不全、冠動脈疾患、心臓弁膜症、肥満、糖尿病、慢性腎臓病などが知られている^{2,3)}。また、心房細動が発症した場合の治療法としては、①脳梗塞予防のための抗凝固療法、②症状を改善し心不全などを予防するために脈を正常のリズムに戻すリズムコントロール、③心拍数をコントロールしていくレートコントロールなどが中心となる。さらに、リズムコントロールについては、薬物療法に加えカテーテルアブレーションによる治療が急速に進化している。しかしながら、慢性炎症を基盤とした心房細動の病態については不明な点が多く残されている。著者らは、慢性炎症としての心房細動の発症に着目し研究を重ねることによってその病態解明と新しい診断・治療法の開発を目指しており、本稿においてその概略を紹介したい。また、並行して、カテーテルアブレーションによる心房細動治療に取り組んでおり、その紹介とともに心不全合併心房細動との関連について解説したい。

慢性炎症としての心房細動

心房細動は、前述のように、加齢、高血圧、心不全、肥満、糖尿病など多くの因子が関与する疾患であり、これら複

数のリスク因子による病態発現の共通基盤として慢性炎症が存在することが示唆されている。このことは、心房細動患者では血液中のC-reactive protein (CRP) や interleukin (IL)-6などが上昇していること^{4,5)}、CRP高値の人は低値の人より心房細動の新規発症率が有意に高いこと⁶⁾、心房細動患者の心房では洞調律患者の心房に比べて炎症性細胞であるマクロファージの浸潤が有意に高く、その程度は慢性心房細動の方が発作性よりも顕著であったこと^{7,8)}、著明な炎症を引き起こす開心術後に心房細動が頻発すること^{9,10)}、除細動で洞調律に回復した患者の心房細動再発予防に対し炎症を強力に抑えるステロイドが著明な有効性を示したこと¹¹⁾、などの過去の報告によって強く裏付けられている。詳細なメカニズムについてはまだ不明な点が多いが、動物実験モデルでは肥満細胞からのサイトカイン分泌が心房細動の原因であるという仮説¹²⁾や好中球に存在する myeloperoxidase が心房細動の原因であるという仮説¹³⁾が提起されており、そのメカニズム解明にも注目が集まっている。

心房細動のバイオマーカー

心房細動で上昇している血中のCRPやIL-6は全身性の炎症を示すものであり、必ずしも心房局所の炎症を反映しているとは言い難い。一方で、Long Pentraxinに分類されるPentraxin 3 (PTX3)は炎症に反応して血管内皮細胞、マクロファージ、平滑筋細胞、線維芽細胞、樹状細胞などの局所の細胞より産生されるため¹⁴⁾、肝臓のみにより産生されるShort PentraxinのCRPなどと異なり、局所的な感染や炎症に敏感に反応する指標として役立つと考えられる。そこで著者らは、心房細動患者では心房局所の炎症を反映して血中のPTX3が上昇するという仮説を立て検証した¹⁵⁾。心房細動のカテーテルア

ブレーションを行う患者において、末梢血管および左心耳内から血液採取を行いPTX3濃度を測定した。WPW症候群で左心房にカテーテルを挿入する患者を対照群とした。その結果、血漿PTX3濃度は、末梢、左心耳ともに心房細動患者が対照患者よりも高値であり、心房細動患者においては左心耳PTX3濃度が末梢PTX3濃度よりも高値であった。一方で、対照患者では左心耳と末梢のPTX3濃度に差は認められなかった(図1A)。また、同様に測定したCRP, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α については、両群とも、左心耳と末梢の

PTX3濃度に差はみられなかった。さらに、心房細動症例の剖検例における免疫組織染色では、心房内の内皮細胞や浸潤マクロファージに一致してPTX3の発現が観察されており、臨床データを裏付けるものであった(図1B)¹⁵⁾。これらのことから、血液中のPTX3は心房細動における心房局所の炎症を反映し、心房細動のバイオマーカーとして活用できる可能性が示唆されている。

一方で、近年、小分子非コードRNAの一種であるmicroRNA (mirR) が癌や心血管疾患のバイオマーカーとして有用であるとの報告が増えている¹⁶⁻¹⁸⁾。実際、著

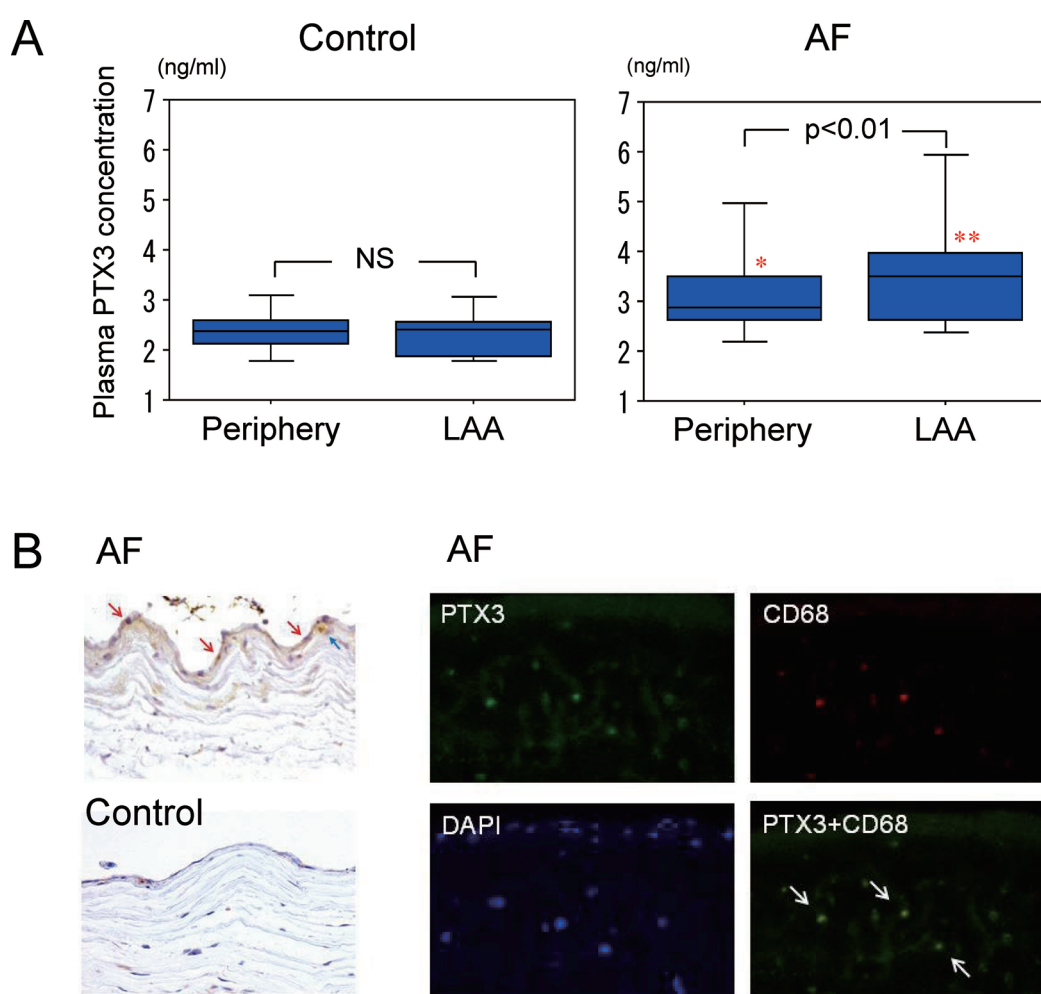


図1

- A. 末梢および左心耳(LAA)内での血漿 pentraxin 3 (PTX3) 濃度
末梢およびLAA内での血漿PTX3濃度は、心房細動患者の方が対照群より有意に高値であり、心房細動患者においてはLAA内の方が末梢より高値であった。
(*P<0.01, **P<0.05 vs 対照群)
- B. 剖検例の心房におけるPTX3の発現(免疫組織染色)
左:心房細動例では、PTX3は心房内皮(赤矢印)および浸潤したマクロファージ(青矢印)に発現しているが、対照(非心房細動)例ではその発現はほとんどみられない。
右:心房細動症例での心房において、PTX3とCD68陽性マクロファージの発現はオーバーラップしている。

者らは、冠動脈不安定プラークのバイオマーカーとして血中 miR-100値が有用である可能性を報告している¹⁷⁾。microRNA と心房細動の関連については、基礎的研究での報告¹⁹⁾はあるものの、実臨床において血液中の microRNA と心房細動・心房リモデリングとの関係を調べたものは皆無である。そこで著者らは、イオンチャネルや線維化因子などの遺伝子を制御する microRNA が心房細動に伴う心房リモデリングと関係するかを調べた²⁰⁾。その結果、L型カルシウムチャネルをエンコードする遺伝子をターゲットとする血漿 miR-328値は心房細動患者が対照群より有意に高値であった。心房細動患者における左心耳内での miR-328値は末梢並びに肺静脈での値より有意に高く、カリウムチャネルなどをエンコードする遺伝子をターゲットとする miR-1値も同様の傾向を示した。さらに、心房細動患者における左心耳での miR-328値は left atrial voltage zone index (0.5mV 以下の低電位領域 / 総左心房領域 : 心房内の線維化の定量的評価) および left atrial volume index と有意な正の相関を示した²⁰⁾。以上より、心房細動患者において、血液中の miR-328値は左房のリモデリングを反映しており、心房の構造的リモデリングに関与していると考えられ、新たなバイオマーカーとしての可能性が期待される。

心房細動の予測因子

心房細動による脳卒中、心不全などを防ぐためには、早期に心房細動を診断し、早い段階で介入することが必要である。そのためには、心房細動発症前の段階での最

適なりスクの層別化が必要である。心房細動のリスク因子としては、加齢、高血圧、糖尿病、肥満、あるいは心不全、冠動脈疾患、心臓弁膜症などの心血管疾患が知られている^{2,3)}。また、心エコーによる左心房サイズ^{21,22)}や拡張障害指標^{22,23)}などが心房細動発症を予測しうる事が報告されている。さらに、心房期外収縮の頻度が心房細動のリスク層別化に有用であったと報告されている^{24,25)}。しかしながら、これらの古典的な臨床指標、左心房サイズなどの心エコー指標、心房期外収縮などのホルター心電図指標を組み合わせた指標がより精度の高い心房細動のリスク層別化につながるかについては不明であり、著者らはその検討を行った²⁶⁾。心疾患が疑われ徳島大学病院を受診した非心房細動患者1040人を後ろ向きに調査した。68.4ヵ月(中央値)の追跡期間中に1040人中103人が新規に心房細動を発症していた。心房細動を発症した患者は発症しなかった患者に比べ、年齢が有意に高値であった。心房細動発症患者では総心拍数が有意に低く、心房期外収縮1日総数、心拍停止(洞停止)回数、最大RR間隔が有意に高値であった。また、心房細動発症患者は左房径が有意に高値を示した。多変量Cox比例ハザード分析により、年齢、心房期外収縮1日総数、最大RR間隔、左房径が独立して心房細動発症のリスクを高めることが分かった(表)。これらの因子を点数化したスコアが高くなるにしたがって心房細動発症の発症率は高くなっていった。以上より、年齢、最大RR間隔、心房期外収縮、および左房径を総合的にスコア化することにより、心房細動発症の予測能が高まることが示された(図2)²⁶⁾。このスコアは一般臨床で評価可能な簡便

表 心房細動発症の予測因子(心電学的側面と心エコー学的側面からの検討)

	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	P値	ハザード比	95%信頼区間	P値
年齢 (≥58歳)	3.522	1.968-6.302	<0.001	1.868	1.008-3.464	0.047
心房期外収縮 (≥80拍)	4.164	2.751-6.303	<0.001	3.077	1.956-4.841	<0.001
最大RR間隔 (≥1.64秒)	2.628	1.777-3.887	<0.001	1.704	1.131-2.569	0.011
左房径 (≥4.5cm)	2.853	1.818-4.477	<0.001	1.839	1.155-2.927	0.010
総心拍数 (≥101600拍)	2.155	1.418-3.271	<0.001			
洞停止 (≥36/24時間)	4.215	2.194-8.099	<0.001			

な指標であり臨床応用可能であると考えられる。

心房細動に対する新しいアプローチでの治療法

過去の研究から、複数の凝固因子（プロテアーゼ）が血栓形成のみならずさまざまな細胞に発現するプロテアーゼ活性化受容体（PAR）を介して炎症反応にも関与することが知られている²⁷⁾。これまでに4種類のPARが同定されており、PAR-1, PAR-3, PAR-4が主にトロンピン受容体として機能するのに対し、PAR-2は主にXa因子によって活性化される。PARのサブタイプのなかではPAR-2が慢性炎症に最も強く関与する可能性が示唆されている²⁸⁾。PAR-2は、生体内に広く分布し種々の機能の制御に関与しているが、循環器系では血管内皮、血管平滑筋、心筋などに発現していることが報告されている。最近、著者らは動脈硬化モデルであるApoE欠損マウスにおいてXa因子の作用受容体であるPAR-2の発現亢進を見出した。そして、Xa因子阻害薬であるリバーロキサバンの投与により、同モデルの動脈硬化の形成やプラークの不安定化が抑制され、大動脈の炎症メディエーターの発現が減少したことを報告している²⁹⁾。さらに、PAR-2・ApoE欠損マウスを用いて、Xa因子-PAR-2シグナルがマクロファージを活性化し血管炎症を起こし動脈硬化を促進させること、骨髄由来細胞のPAR-2が動脈硬化病変形成に重要な役割を果たすことを初めて報告した³⁰⁾。また、PAR-2欠損マウス

では野生型と比べ、心筋虚血・再灌流を引き起こしても、炎症所見が抑制され梗塞サイズが減少することにより、長期的に心機能が保持されていたという報告がなされており³¹⁾、心臓においてもPAR-2は炎症を介して心室リモデリングに寄与する可能性が示唆されている。これらの背景をもとに、著者らは、最近、PAR-2シグナルは炎症作用・線維化促進作用等により心房のリモデリングの進行を促進し心房細動を起しやすくなるという仮説を立て検証した³²⁾。PAR-2欠損マウス、野生型マウスにアンジオテンシンII（Ang II）を投与したところ、野生型マウスでは心房の線維化促進を認め心房細動誘発率は有意に増加したが、PAR-2欠損マウスでは線維化の程度は減弱しており心房細動誘発率は非投与群と変わらなかった（図3）³²⁾。次に、自然高血圧ラットに、Xa因子阻害薬であるリバーロキサバンの経口投与を行ったところ、リバーロキサバン投与群では、対照群、ワルファリン投与群に比べて炎症性バイオマーカーや線維化に関与する遺伝子の発現が有意に抑制されており、ワルファリン投与群および対照群に比べて心房細動誘発率が有意に低かった。組織学的な検討においても、リバーロキサバン投与群ではワルファリン投与群および対照群に比べて心房の線維化が有意に抑制されていた（図3）。以上の結果より、Xa因子-PAR-2シグナルは炎症を介した線維化促進作用等により心房リモデリングの進行を促進し心房細動を起しやすくなることが明らかとなり、リバーロキサバンはXa因子の経路を阻害し、心房の炎症

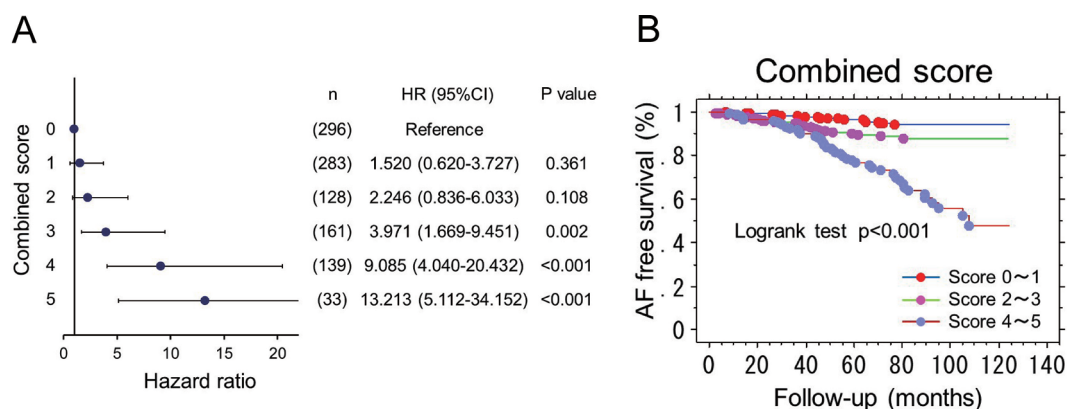


図2

- A. 新たな複合スコアに基づく心房細動発症のハザード比
年齢 \geq 58歳：1点、心房期外収縮 \geq 80拍/日：2点、最大RR間隔 \geq 1.64秒：1点、左房径 \geq 4.5cm：1点の合計点による新たな複合スコアでは、点数が高くなるに従って心房細動発症のハザード比が高くなった。
- B. 複合スコアに基づく心房細動発症に対するKaplan-Meier曲線
複合スコアの点数が高いほど心房細動発症を引き起こしていた。

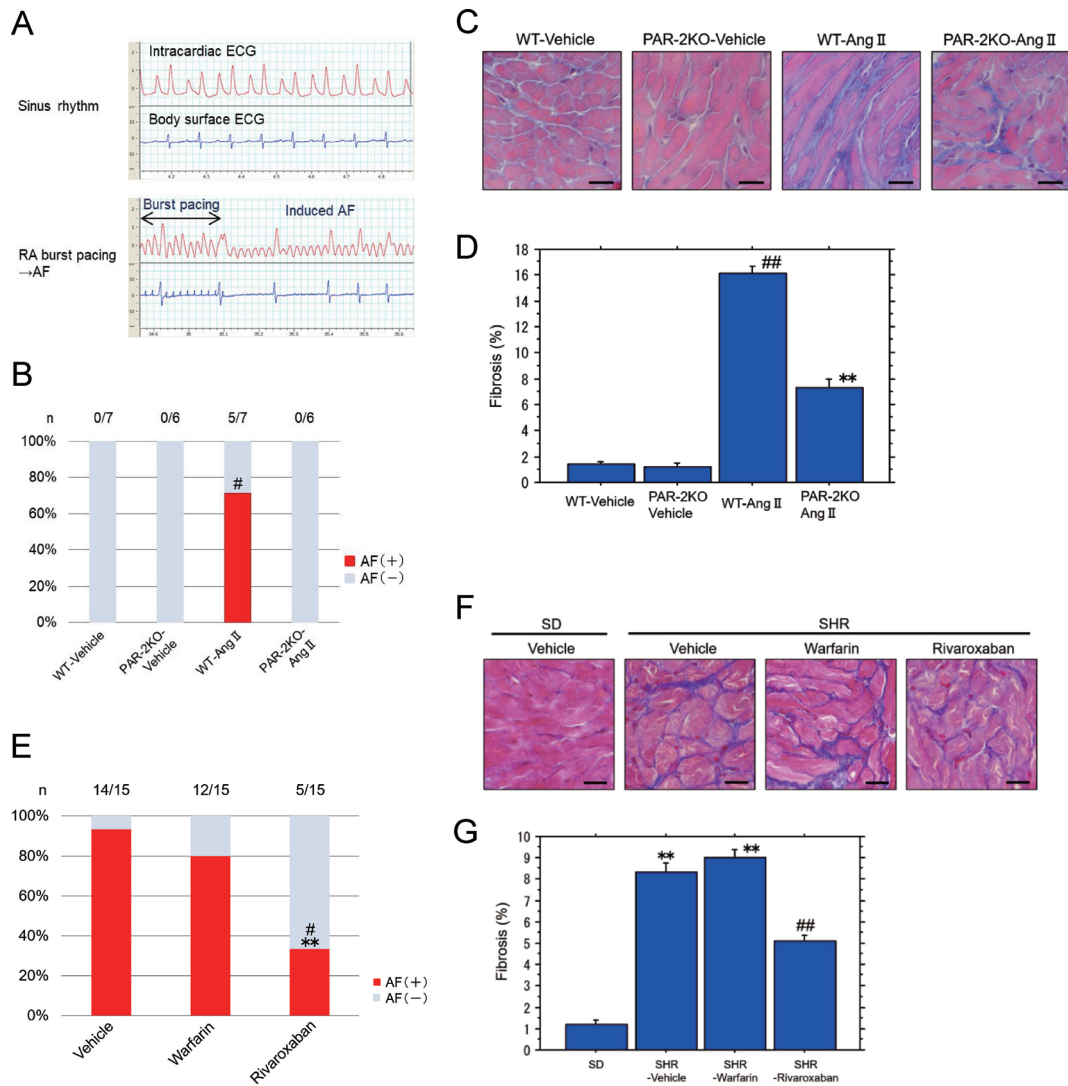


図3

A. マウスにおける洞調律時と心房細動誘発時の体表面心電図と心内心電図（代表例）

B. プロテアーゼ活性化受容体（Protease-activated receptors : PAR）-2欠損マウスと野生型（WT）マウスにおける心房細動の誘発率

野生型マウスでは angiotensin II の投与により心房細動の誘発率が著明に上昇したが（71%）、PAR-2欠損マウスでは angiotensin II を投与しても心房細動は誘発されなかった。

（* $P < 0.05$ vs vehicle 投与野生型マウス, vehicle 投与 PAR-2欠損マウス, angiotensin II 投与 PAR-2欠損マウス）

C. PAR-2欠損マウスと野生型（WT）マウスの心房内線維化の比較（Masson's trichrome 染色、代表例）

D. PAR-2欠損マウスと野生型（WT）マウスの心房内線維化の定量評価

野生型マウスでは angiotensin II の投与により線維化が著明に亢進したが、PAR-2欠損マウスでは angiotensin II による線維化が抑制されていた。

（** $P < 0.01$ vs vehicle 投与野生型マウス, vehicle 投与 PAR-2欠損マウス, angiotensin II 投与 PAR-2欠損マウス；

** $P < 0.01$ vs vehicle 投与野生型マウス, vehicle 投与 PAR-2欠損マウス, angiotensin II 投与野生型マウス）

E. 自然高血圧ラットにおける心房細動の誘発率

自然高血圧ラットでは、リバーロキサバン投与では Vehicle 投与群に比し有意に心房細動誘発率が低下していたが、ワルファリン投与では心房細動誘発率の低下は認められなかった。

（** $P < 0.01$ vs vehicle 投与群, * $P < 0.05$ vs ワルファリン投与群）

F. 自然高血圧ラットでの心房内線維化の比較（Masson's trichrome 染色、代表例）

G. 自然高血圧ラットでの心房内線維化の定量評価

自然高血圧ラット（Vehicle 群）は対照（野生型）のラットと比べ、線維化が著明に亢進していたが、リバーロキサバン投与により線維化が抑制された。しかしながら、ワルファリン投与では同様の効果は得られなかった。

（** $P < 0.01$ vs vehicle 投与群, ** $P < 0.05$ vs ワルファリン投与群）

反応と線維化を抑制することで心房細動の発症予防に役立つことが示唆された(図4)。すなわち、現在、抗凝固薬として心房細動治療に使用されているXa因子阻害薬が独特の抗炎症作用により心房細動の発症・進展を抑制できる可能性が期待される。しかしながら、これらは動物実験の結果であり、今後の慎重な検証が必要であることは言うまでもない。

心不全合併心房細動に対するカテーテルアブレーション

心房細動がある人はない人に比べ死亡率が1.5倍、脳梗塞リスクは2.3倍、心不全リスクは5倍になると報告されている³³⁾。その中で、脳卒中は抗凝固療法によりその多くを予防することが可能になっている。一方で、心房細動に伴う心血管死の多くは心不全の悪化と突然死によるものとされている³⁴⁾。心房細動と心不全は、年齢、高血圧、糖尿病、および器質的心疾患などの共通のリスクがある³⁵⁾。さらに、心房細動は心不全を引き起こし、心不全は心房細動を引き起こし、それぞれ原因であり結果であると推察されている。実際、日本人のレジス

トリー研究において、75歳以上では30%以上、75歳未満でも約20%の心房細動患者において心不全を合併したことが報告されている³⁶⁾。

薬物による洞調律維持では、レートコントロールと比較しても心房細動合併心不全患者の予後を改善しないことが示されているが³⁷⁾、その主な原因は薬物による副作用と洞調律維持の難しさによると推察される。それに対し、カテーテルアブレーションによる洞調律維持は、副作用、洞調律維持効果ともに薬物よりも優れていることが予想されていた。実際、低心機能を伴った心不全患者において、薬物治療(レートコントロール治療)とカテーテルアブレーションの2群間での有効率を比較したRCTのメタ解析において、カテーテルアブレーション群では薬物治療群に比べ左室駆出率(LVEF)が上昇し、QOLの改善や最大酸素消費量が上昇していることが示された³⁸⁾。さらに、心房細動合併心不全患者(NYHA II度以上またはLVEF35%未満でICD・CRT-D植込みをしている発作性または持続性心房細動患者を対象とした)の長期予後に与える影響をカテーテルアブレーションと薬物治療(レートまたはリズムコントロール)で

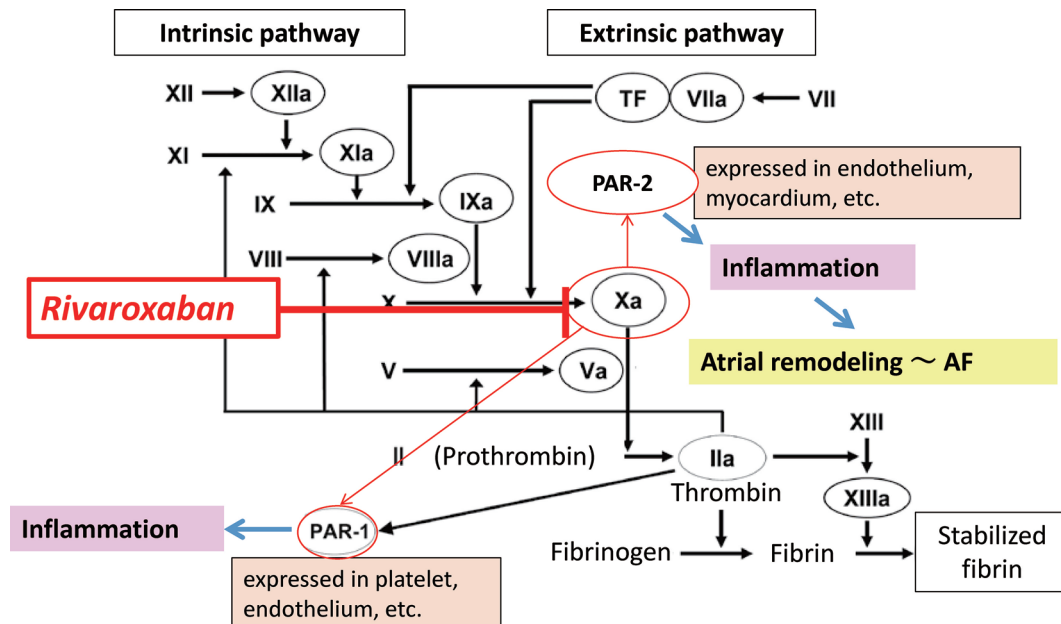


図4 凝固カスケードと Protease-activated receptors (PAR) シグナル
複数の凝固因子は血栓形成に寄与する一方で、さまざまな細胞のプロテアーゼ活性化受容体 (Protease-activated receptors : PAR) を活性化し、炎症反応に関与する。第 Xa 因子は PAR-2 のリガンドとして作用し、PAR-2 は内皮細胞や心筋細胞などにも発現し心臓内の慢性炎症に関係していることが報告されている。さらに、著者らの研究により、PAR-2 は炎症を介した心房リモデリングにも寄与しており、第 Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバンが PAR-2 を介した心房リモデリングを抑制し心房細動の発症を抑制する可能性が示されている。

比較した CASTLE-AF 試験³⁹⁾ では、全死亡もしくは心不全増悪による入院はカテーテルアブレーション群で有意に減少し、全死亡・心不全入院・心血管死についてもカテーテルアブレーション群で約50%減少し、カテーテルアブレーションの有効性が示された。CASTLE-AF 試験を含む RCT のメタ解析でも、LVEF が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF) を合併した心房細動患者において、カテーテルアブレーション群が薬物療法群に比べ、総死亡率、心不全入院、心房細動再発率を有意に低下させたことが示された⁴⁰⁾。これらの結果を受け、最新の不整脈非薬物治療ガイドラインのフォーカスアップデート版⁴¹⁾ では、「HFrEF 合併心房細動患者に対して、死亡率や入院率を低下させるためにカテーテルアブレーション治療を行うこと」はクラス IIa の適応となっている。また、ヨーロッパ心臓病学会のガイドライン⁴²⁾ では、HFrEF 合併心房細動患者に対するカテーテルアブレーションは、患者の希望があればクラス I の適応となっている。また、HFrEF 合併心房細動患者のなかでどのような症例が特にカテーテルアブレーションの恩恵を受けられるのかという疑問に対しては、先の CASTLE-AF 試験のサブ解析で、比較的若く (65歳未満)、軽度の心不全で (NYHA II)、左室収縮能が最低限保たれている (LVEF 25%以上) 症例に対するアブレーションが有効である可能性が示唆されている。また、MRI 検査結果を評価した CAMERA-MRI 試験⁴³⁾ では、心筋遅延造影 (LGE) で評価した左室線維化の程度は心房細動アブレーション後の LVEF 改善度と逆相関することを示している。これらの結果もふまえ、HFrEF 合併心房細動患者でカテーテルアブレーションの恩恵が得られやすいのは、若年、軽度の心不全 (NYHA II 以下)、心臓 MRI で左室の LGE が認められない、発作性または早期の持続性心房細動、心エコーにて左房拡大が軽度、頻脈誘発性心筋症が疑われる場合などと考えられる。

まとめ

日本では人口減少が進んでいるものの、超高齢化社会の到来に伴い心房細動はいまだ増加傾向であり、ピーク到達後もしばらくピークが続くものと想定されている。そのような中で、心房細動予備群において効率的な予防を行い、より早期に的確な診断を行い、確実性が高く安全性も高い治療法を行っていくことが大事である。現在、

心房細動の診断・治療に対してさまざまなツールが急速に開発されているものの、まだ十分とは言い難い。著者らは、今後も最先端の診断・治療法による心房細動の診療を続けていくことと並行して、新たなアプローチによる心房細動の診断・治療法の開発に取り組んでいきたい。

文 献

- 1) 井上博, 新博次, 奥村謙: 心房細動の治療と管理 Q&A 第2版. 医学書院, 東京, 2009, PP. 266-71
- 2) Schnabel, R. B., Sullivan, L. M., Levy, D., Pencina, M. J., *et al.*: Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.*, **373**: 739-45, 2009
- 3) Huxley, R. R., Lopez, F. L., Folsom, A. R., Agarwal, S. K., *et al.*: Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.*, **123**: 1501-8, 2011
- 4) Chung, M. K., Martin, D. O., Sprecher, D., Wazni, O., *et al.*: C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.*, **104**: 2886-91, 2001
- 5) Roldán, V., Marín, F., Blann, A. D., García, A., *et al.*: Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.*, **24**: 1373-80, 2003
- 6) Aviles, R. J., Martin, D. O., Apperson-Hansen, C., Houghtaling, P. L., *et al.*: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.*, **108**: 3006-10, 2003
- 7) Yamashita, T., Sekiguchi, A., Iwasaki, Y. K., Date, T., *et al.*: Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circ J.*, **74**: 262-70, 2010
- 8) Hagiwara, N.: Inflammation and atrial fibrillation. *Circ J.*, **74**: 246-7, 2010
- 9) Gabay, C., Kushner, I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.*, **340**: 448-54, 1999
- 10) Ommen, S. R., Odell, J. A., Stanton, M. S.: Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J*

- Med., **336** : 1429-34, 1997
- 11) Dernellis, J., Panaretou, M.: Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J.*, **25** : 1100-7, 2004
 - 12) Liao, C. H., Akazawa, H., Tamagawa, M., Ito, K., *et al.*: Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest.*, **120** : 242-53, 2010
 - 13) Rudolph, V., Andri , R. P., Rudolph, T. K., Friedrichs, K., *et al.*: Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med.*, **16** : 470-4, 2010
 - 14) Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., Mantovani, A.: Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.*, **23** : 337-66, 2005
 - 15) Soeki, T., Bando, S., Uematsu, E., Matsuura, T., *et al.*: Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Heart Vessels.*, **29** : 653-8, 2014
 - 16) Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., *et al.*: Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **105** : 10513-8, 2008
 - 17) Soeki, T., Yamaguchi, K., Niki, T., Uematsu, E., *et al.*: Plasma microRNA-100 is associated with coronary plaque vulnerability. *Circ J.*, **79** : 413-8, 2015
 - 18) De Rosa, S., Curcio, A., Indolfi, C.: Emerging role of microRNAs in cardiovascular diseases. *Circ J.*, **78** : 567-75, 2014
 - 19) Wang, Z., Lu, Y., Yang, B.: MicroRNAs and atrial fibrillation : new fundamentals. *Cardiovasc Res.*, **89** : 710-21, 2011
 - 20) Soeki, T., Matsuura, T., Bando, S., Tobiume, T., *et al.*: Relationship between local production of microRNA-328 and atrial substrate remodeling in atrial fibrillation. *J Cardiol.*, **68** : 472-477, 2016
 - 21) Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Levy, D.: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.*, **89** : 724-30, 1994
 - 22) Tsang, T. S., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R., *et al.*: Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol.*, **93** : 54-8, 2004
 - 23) Tsang, T. S., Gersh, B. J., Appleton, C. P., Tajik, A. J., *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.*, **40** : 1636-44, 2002
 - 24) Binici, Z., Intzilakis, T., Nielsen, O. W., K ber, L., *et al.*: Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation.*, **121** : 1904-11, 2010
 - 25) Chong, B. H., Pong, V., Lam, K. F., Liu, S., *et al.*: Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace.*, **14** : 942-7, 2012
 - 26) Soeki, T., Matsuura, T., Tobiume, T., Bando, S., *et al.*: Clinical, Electrocardiographic, and Echocardiographic Parameter Combination Predicts the Onset of Atrial Fibrillation. *Circ J.*, **82** : 2253-2258, 2018
 - 27) Niessen, F., Schaffner, F., Furlan-Freguia, C., Pawlinski, R., *et al.*: Dendritic cell PAR1-S1P3 signalling couples coagulation and inflammation. *Nature.*, **452** : 654-8, 2008
 - 28) Badeanlou, L., Furlan-Freguia, C., Yang, G., Ruf, W., *et al.*: Tissue factor-protease-activated receptor 2 signaling promotes diet-induced obesity and adipose inflammation. *Nat Med.*, **17** : 1490-7, 2011
 - 29) Hara, T., Fukuda, D., Tanaka, K., Higashikuni, Y., *et al.*: Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.*, **242** : 639-46, 2015
 - 30) Hara, T., Phuong, P. T., Fukuda, D., Yamaguchi, K., *et al.*: Protease-Activated Receptor-2 Plays a Critical Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation.*, **138** : 1706-1719, 2018
 - 31) Antoniak, S., Rojas, M., Spring, D., Bullard, T. A.,

- et al.*: Protease-activated receptor 2 deficiency reduces cardiac ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **30** : 2136-42, 2010
- 32) Matsuura, T., Soeki, T., Fukuda, D., Uematsu, E., *et al.*: Activated Factor X Signaling Pathway via Protease-Activated Receptor 2 Is a Novel Therapeutic Target for Preventing Atrial Fibrillation. *Circ J.*, **85** : 1383-1391, 2021
- 33) Odutayo, A., Wong, C. X., Hsiao, A. J., Hopewell, S., *et al.*: Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death : systematic review and meta-analysis. *BMJ.*, **354** : i4482, 2016
- 34) Marijon, E., Le Heuzey, J. Y., Connolly, S., Yang, S., *et al.*: Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation : a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.*, **128** : 2192-201, 2013
- 35) Batul, S. A., Gopinathannair, R.: Atrial Fibrillation in Heart Failure : a Therapeutic Challenge of Our Times. *Korean Circ J.*, **47**(5) : 644-662, 2017
- 36) Yamashita, Y., Hamatani, Y., Esato, M., Chun, Y. H., *et al.*: Clinical Characteristics and Outcomes in Extreme Elderly (Age \geq 85 Years) Japanese Patients With Atrial Fibrillation : The Fushimi AF Registry. *Chest.*, **149**(2) : 401-412, 2016
- 37) Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D. G., *et al.*: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.*, **358** : 2667-77, 2008
- 38) Al Halabi, S., Qintar, M., Hussein, A., Alraies, M. C., *et al.*: Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol.*, **1** : 200-209, 2015
- 39) Marrouche, N. F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., *et al.*: Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.*, **378** : 417-427, 2018
- 40) Agasthi, P., Lee, J. Z., Amin, M., Al-Saffar, F., *et al.*: Catheter ablation for treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction : A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.*, **35** : 171-181, 2019
- 41) 2021年日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドラインフォーカスアップデート版「不整脈非薬物治療」
- 42) Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., *et al.*: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.*, **42** : 373-498, 2021
- 43) Prabhu, S., Taylor, A. J., Costello, B. T., Kaye, D. M., *et al.*: Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction : The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol.*, **70**(16) : 1949-1961, 2017

Exploration of new diagnostic and therapeutic methods for atrial fibrillation

Takeshi Soeki

Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmia. Various tools such as portable electrocardiogram (ECG) and implantable cardiac monitor have been available for diagnosis of AF. In addition, the treatment for AF has progressed remarkably in accompany with the development of anticoagulant therapy and catheter ablation. However, it remains unknown about the pathophysiology of AF such as inflammation. In this regard, there is still room for the further progress in diagnostic and therapeutic methods for AF. We reported previously that local production of pentraxin (PTX) 3 in the left atrium might reflect the local inflammation of AF. In addition, we also reported that local production of microRNA (miR)-328 in the left atrium might be involved in the process of atrial remodeling in patients with AF. Based on these results, it is suggested that plasma concentrations of PTX3 or miR-328 might be used as a new biomarker for AF. For the development of preventive strategies, the ability to identify risk markers for new-onset AF is critical. We have shown that a new combined score including age, premature atrial contraction count, maximum RR interval, and left atrial diameter could help characterize the risk of new-onset AF. Activated factor X (FXa), which contributes to chronic inflammation via protease-activated receptor 2 (PAR-2), might play an important role in AF arrhythmogenesis. We have recently shown that angiotensin II-treated PAR-2 deficient mice had a lower incidence of AF and less atrial fibrosis compared to wild-type mice treated with angiotensin II. We also have shown that rivaroxaban, but not warfarin, reduced AF inducibility and collagen volume fraction in the atrium. These findings suggested the possibility of Xa inhibitors as therapeutic agents for the onset and progression of AF through the new mechanism. I would like to continue working on the development of new diagnostic and therapeutic methods for arrhythmia including AF.

Key words : atrial fibrillation, inflammation, biomarker, anticoagulant therapy, catheter ablation