

## うっ血性心不全患者における発作性心房細動の新しいUpstreamとしての自己抗体

## Autoantibodies : New Upstream Targets of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure

馬場 彰泰  
吉川 勉<sup>\*1</sup>  
茅野 眞男<sup>\*2</sup>  
村山 晃<sup>\*3</sup>  
三谷 和彦<sup>\*4</sup>  
中川 晋<sup>\*5</sup>  
藤井 効<sup>\*1</sup>  
島田 恵  
小山 卓史<sup>\*6</sup>  
赤石 誠  
三田村秀雄<sup>\*7</sup>  
小川 聡<sup>\*1</sup>

Akiyasu BABA, MD  
Tsutomu YOSHIKAWA, MD, FJCC<sup>\*1</sup>  
Masao CHINO, MD, FJCC<sup>\*2</sup>  
Akira MURAYAMA, MD<sup>\*3</sup>  
Kazuhiko MITANI, MD<sup>\*4</sup>  
Susumu NAKAGAWA, MD, FJCC<sup>\*5</sup>  
Isao FUJII, MD, FJCC<sup>\*1</sup>  
Megumi SHIMADA, MD  
Takashi KOYAMA, MD<sup>\*6</sup>  
Makoto AKAISHI, MD, FJCC  
Hideo MITAMURA, MD, FJCC<sup>\*7</sup>  
Satoshi OGAWA, MD, FJCC<sup>\*1</sup>

慶應義塾大学医学部関連病院循環器研究班

The Keio Interhospital Cardiology Study( KICS )Group

### Abstract

**Objectives.** The clinical implications of autoantibodies( Abs )were investigated as upstream indicators of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure.

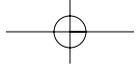
**Methods.** Circulating Abs against myosin( M-Abs )detected by immunofluorescence, Abs against beta 1-adrenergic receptors( Beta 1-Abs )detected by enzyme-linked immunosorbent assay( ELISA ), and Abs against Na-K-ATPase( NKA-Abs )detected by ELISA were screened in 95 congestive heart failure patients with  $\leq 45\%$  left ventricular ejection fraction( coronary artery disease,  $n = 48$ ; dilated cardiomyopathy,  $n = 47$ ) and 48 age-matched control patients with hypertension. No patient received antiarrhythmic therapy. All patients were enrolled with angiotensin converting enzyme inhibitors in the chronic stable state. Relationship of the presence of paroxysmal atrial fibrillation to other clinical variables were assessed by 48-hour Holter monitoring.

**Results.** No control patient had Abs. However, M-Abs, Beta 1-Abs, and NKA-Abs were detected in 22%, 26% and 16% of patients with congestive heart failure( coronary artery disease; 8%, 10%, and 4%, dilated cardiomyopathy; 36%, 43%, and 28%, respectively ). Paroxysmal atrial fibrillation was more frequent in patients with dilated cardiomyopathy than in those with coronary artery disease( 47% vs 15%,  $p < 0.01$  ). Multivariate analysis suggested that NKA-Abs was an independent risk factor for the occurrence of paroxysmal atrial fibrillation(  $p < 0.01$  ), although there were no differences in other clinical factors: age, sex, New York Heart Association functional class, concomitant medication, left ventricular ejection frac-

北里研究所病院 内科: 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1; <sup>\*1</sup>慶應義塾大学医学部 呼吸循環器内科, 東京; <sup>\*2</sup>国立病院東京医療センター 循環器科, 東京; <sup>\*3</sup>さいたま市立病院 循環器内科, さいたま; <sup>\*4</sup>日本鋼管病院 内科, 川崎; <sup>\*5</sup>東京都済生会中央病院 循環器センター, 東京; <sup>\*6</sup>永寿総合病院 循環器内科, 東京; <sup>\*7</sup>慶應義塾大学医学部 心臓先進治療学, 東京  
Department of Internal Medicine, Kitasato Institute Hospital, Tokyo; <sup>\*1</sup>Cardiopulmonary Division, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo; <sup>\*2</sup>Department of Cardiology, National Tokyo Medical Center, Tokyo; <sup>\*3</sup>Department of Cardiology, Saitama Municipal Hospital, Saitama; <sup>\*4</sup>Department of Internal Medicine, NKK Hospital, Kawasaki; <sup>\*5</sup>Cardiology Center, Saiseikai Central Hospital, Tokyo; <sup>\*6</sup>Department of Cardiology, Eiju General Hospital, Tokyo; <sup>\*7</sup>Institute for Advanced Cardiac Therapeutics, Keio University School of Medicine, Tokyo

**Address for correspondence:** BABA A, MD, Department of Internal Medicine, Kitasato Institute Hospital, Shirokane 5-9-1, Minato-ku, Tokyo 108-8642

Manuscript received July 17, 2002; revised August 26, 2002; accepted August 26, 2002



tion, left atrial diameter, severity of mitral regurgitation, serum potassium, plasma norepinephrine, and atrial natriuretic peptide concentration.

**Conclusions.** Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase were closely related to the occurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure, so an autoimmune process may be an upstream factor in atrial fibrillation.

*J Cardiol* 2002 Nov; 40(5): 217-223

### Key Words

■Antibodies (autoantibodies)  
■Cardiomyopathies, dilated

■Atrial fibrillation (paroxysmal)

■Heart failure

## はじめに

発作性心房細動は頻度の多い不整脈の一つであるが、そのupstream(上流)は十分に検討されていない。非虚血性心筋症例では虚血性心疾患による心不全例に比較して、心房細動の合併が有意に高率である<sup>2)</sup>。しかしながら、心房筋病変が原因として推察されるものの、その詳細は不明である。

特発性心房細動患者において、ミオシン重鎖に対する自己抗体が高率に出現するとの報告がなされた<sup>3)</sup>。しかし抗ミオシン抗体以外の抗心筋自己抗体も存在する。我々の報告では、抗心筋自己抗体は既知の神経体液性因子、心機能、自覚症状とは独立の臨床指標であった<sup>4)</sup>。

現在まで心不全患者における発作性心房細動のupstreamとして、抗心筋自己抗体が関与するか否かは報告がない。さらに拡張型心筋症と陳旧性心筋梗塞症との間で観察された心房細動合併率の差が、自己抗体の有無によって臨床的に説明しうるかも不明である。我々は、対象として虚血性、非虚血性心不全例を選択し、これらの点を明らかにする目的で抗心筋自己抗体の測定を行った。

## 対象と方法

### 1. 対 象

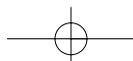
慶應義塾大学病院もしくは関連施設にて治療中の症例を対象とした。外来通院において少なくとも6ヵ月以上、病状変化のない病状安定期において、採血を実施した。エントリー基準は、1) 少なくとも1回以上の非代償性心不全の既往がある、2) 心プールシンチグラフィにより測定した左室駆出率が45%以下である、3) 外来受診時の理学的所見もしくは心電図で洞調律である、4) アンジオテンシン変換酵素

(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬を服用中である、5) 抗不整脈薬を服用していない、6) 採血検査により甲状腺機能に異常を認めない、の6項目を満たす慢性心不全患者95例とした。World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology( WHO/ISFC )の診断基準<sup>5)</sup>を満たす拡張型心筋症47例と、冠動脈疾患による慢性心不全例48例に加えて、対照群として上記3)-6)を満たす高血圧症患者48例を年齢、性別補正して併せて対象とした。採血は安静臥床を20分以上してから行い、ただちに血漿を遠心分離後、-80℃で測定まで凍結保存した。これまでの我々の臨床検討<sup>6)</sup>と同様に、全症例に対して文書もしくは口頭で主治医より説明を行い同意を得た。

## 2. 方 法

### 1) 抗心筋自己抗体の測定

測定した抗心筋自己抗体は3種とした。第1に標準的な間接蛍光免疫染色法<sup>7)</sup>を実施した。方法は従来の報告<sup>4)</sup>と同一とした。すなわち、血液型O型の健常剖検心から凍結未固定標本を作成し抗原とし、一次抗体は患者血清10倍希釈、二次抗体はFITC標識抗ヒト免疫グロブリン(immunoglobulin: Ig)G抗体を使用した。第2にenzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)法により抗<sub>1</sub>受容体抗体<sup>8)</sup>を測定した。方法は従来の報告<sup>6)</sup>と同一とした。すなわち<sub>1</sub>受容体第2細胞外ループ(197-222アミノ酸)のペプチドを抗原とし、一次抗体は患者血清20倍希釈、二次抗体はビオチン標識抗ヒトIgG抗体を使用し、バックグラウンドの2.5倍以上の吸光度を陽性と判定した。第3にELISA法により抗Na-K-ATPase抗体<sup>9)</sup>を測定した。ブタ大脳Na-K-ATPaseを抗原とし、一次抗体は患者血清20倍希釈、二次抗体はペルオキシダーゼ標識抗ヒトIgG抗体を



使用し、バックグラウンドの2.5倍以上の吸光度を陽性と判定した。

### 2) 調査した臨床背景

全143症例の年齢、性別、自覚症状[New York Heart Association(NYHA)心機能分類]、血清K値、服用薬、心エコー図検査所見を採血前後3カ月の病状安定期に調査した。左室駆出率は、慢性心不全患者では心プールシンチグラフィによって、対照とした高血圧症患者では心エコー図検査から測定した。また心エコー図検査では左房径、僧帽弁逆流の重症度(無、軽度、中等度以上の3段階に評価)とともに、全例において僧帽弁に器質的病変が存在しないことを確認した。慢性心不全患者においては全例で24時間ホルター心電図検査を実施した。また血漿ノルエピネフリン値(pg/ml)を高速液体クロマトグラフィにより、血漿心房利尿ペプチド値(pg/ml)をラジオイムノアッセイにより測定した。発作性心房細動<sup>10)</sup>の有無は、少なくとも2回以上実施された24時間ホルター心電図検査によって判定した。

### 3) 統計解析

実数値は平均±標準偏差で示した。2群間での比較では、変数が連続実数値である場合には対応のないt検定を使用して検定した。変数が離散定数である場合にはMann-WhiteyのU検定を使用して検定した。また割合の比較にはFisher直接法による<sup>2</sup>検定を用いた。いずれも $p < 0.01$ を有意差の判定とした。ロジスティック回帰分析は、発作性心房細動の規定因子を明らかにするために使用した。単変量解析で有意であった基礎疾患(拡張型心筋症)、血漿ノルエピネフリン値、および抗Na-K-ATPase抗体の3因子について多変量解析を行った。 $p < 0.01$ を有意差の判定とした。

## 結 果

対象とした拡張型心筋症患者、冠動脈疾患患者の間には、年齢、性別、自覚症状(NYHA心機能分類)、左室駆出率、左房径、僧帽弁逆流の重症度、血清K値、血漿ノルエピネフリン値、血漿心房利尿ペプチド値および内服薬に有意差は認められなかった。発作性心房細動は高血圧症患者では合併しなかったが、拡張型心筋症患者では冠動脈疾患患者に比べて高率に出現した(Table 1)。

測定した3種の抗心筋自己抗体は、いずれも高血圧症患者では陰性であった。慢性心不全患者95例の陽性は以下のとおりだった。抗ミオシン抗体21例(22%)：拡張型心筋症17例(36%)、冠動脈疾患4例(8%)、抗 $\beta_1$ 受容体抗体25例(26%)：拡張型心筋症20例(43%)、冠動脈疾患5例(10%)、および抗Na-K-ATPase抗体15例(16%)：拡張型心筋症13例(28%)、冠動脈疾患2例(4%) (Fig. 1)。3つの抗心筋自己抗体はいずれも、冠動脈疾患患者に比べて拡張型心筋症患者で陽性例が多かった( $p < 0.01$ )。

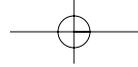
発作性心房細動の有無によって各臨床指標を比較すると、年齢、性別、自覚症状(NYHA心機能分類)、左室駆出率、左房径、僧帽弁逆流の重症度、血清K値、血漿心房利尿ペプチド値および内服薬に有意差は認められなかった。しかし、心不全の背景疾患として、拡張型心筋症が冠動脈疾患に比べて有意に発作性心房細動が高率であった。また血漿ノルエピネフリン値も発作性心房細動合併例のほうが高値を示した(Table 2)。

発作性心房細動の有無によって抗心筋自己抗体の陽性を比較すると以下のとおりであった。発作性心房細動あり：抗ミオシン抗体6例(21%)、抗 $\beta_1$ 受容体抗体8例(28%)、および抗Na-K-ATPase抗体13例(45%)、発作性心房細動なし：抗ミオシン抗体15例(23%)、抗 $\beta_1$ 受容体抗体17例(26%)、および抗Na-K-ATPase抗体2例(3%) (Fig. 2)。両群間に有意差を認めたのは抗Na-K-ATPase抗体のみであった( $p < 0.01$ )。

慢性心不全患者95例において、発作性心房細動を規定する因子を多変量解析により検討したところ、基礎疾患(拡張型心筋症、相対危険度3.35)と血漿ノルエピネフリン値(相対危険度3.41)は独立した危険因子とはならなかった。しかし、抗Na-K-ATPase抗体は相対危険度22.7(95%信頼区間4.12-124.9)と、発作性心房細動出現に対する有意な危険因子となった( $p < 0.001$ )。

## 考 案

対象患者を、ACE阻害薬を服用している症例に限定した理由は2つ存在した。第1に心不全患者の治療において、ACE阻害薬の服用は必須である<sup>11)</sup>。第2に発作性心房細動の電气的リモデリングの抑制に、レニン・アンジオテンシン系の抑制が有効であるとの報告<sup>12)</sup>が多い。“2分以上の持続”という発作性心房細



**Table 1 Characteristics of patients**

	Hypertension (n = 48)	DCM (n = 47)	CAD (n = 48)
Age( yr )	57 ± 14	57 ± 15	58 ± 13
Sex( male/female )	40/8	39/8	39/9
NYHA functional class( / / + )	48/0/0	13/17/17	14/19/15
Left ventricular ejection fraction( % )	57 ± 7	26 ± 9	26 ± 8
Left atrial diameter( mm )	30 ± 5	39 ± 7	38 ± 5
Severity of mitral regurgitaion( 0/1/2 )	48/0/0	12/22/13	14/24/10
Plasma potassium( mEq/l )	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.5	4.1 ± 0.3
Plasma norepinephrine( pg/ml )	Not determined	421 ± 285	387 ± 283
Plasma atrial natriuretic peptide( pg/ml )	Not determined	85 ± 75	71 ± 68
Concomitant medications			
Digitalis glycosides	0	7( 15 )	3( 6 )
Diuretics	20( 42 )	30( 64 )	26( 54 )
Beta-blockers	17( 35 )	20( 43 )	22( 46 )
Inotropic agents	0	4( 9 )	3( 6 )
Nitrates	2( 4 )	4( 9 )	6( 13 )
Antiplatelet agents	0	11( 23 )	16( 33 )
Anticoagulants	0	12( 26 )	9( 19 )
Paroxysmal atrial fibrillation	0	22( 47 )*	7( 15 )

Continuous values are mean ± SD. ( ) %. \*p < 0.01 vs CAD.

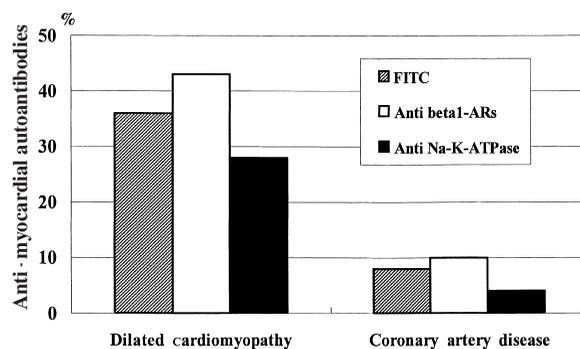
DCM = dilated cardiomyopathy ; CAD = coronary artery disease ; NYHA = New York Heart Association.

動の定義のためか、ACE阻害薬服用下の病状安定期においても、ホルター心電図検査で発作性心房細動の合併が認められる慢性心不全患者は29例( 31% )と少なかった。

また慢性心房細動ではなく発作性心房細動に注目した理由も2つ存在した。第1に心房細動が長期間持続することで、病理学的に心房組織の不可逆的变化を生じうる。このような病態下では、基礎となる心疾患( 虚血性・非虚血性 )による相違が認められない可能性が考えられた。我々の抗心筋自己抗体の検討<sup>4,6,9</sup>でも、本検討で実施した3種の自己抗体に関しては、慢性心房細動との関連は存在しなかった。第2に特発性発作性心房細動患者において抗ミオシン抗体が高率に出現するという報告<sup>3</sup>が存在した。議論すべき諸問題は後述するが、発作性心房細動のupstreamとして自己抗体の存在を初めて想定している。

**1. 特発性心房細動と心房心筋炎**

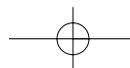
特発性心房細動における心房心筋炎の関与については多くの報告<sup>13,14</sup>がある。しかし両者を同一の疾患と



**Fig. 1 Presence of anti-myocardial autoantibodies in patients with chronic heart failure**

FITC = autoantibodies measured by standard indirect immunofluorescence method; ARs = adrenergic receptor autoantibodies.

考えてよいかは現在でも不明である。心房細動の病理所見としては炎症性細胞浸潤ではなく、古典的には洞房結節細胞の減少が注目されていた。近年ではむしろ心房筋構築の筋層脱落、線維化、変性所見が観察されている<sup>15</sup>。心房心筋炎の一症候として心房細動が出現するのならば、これらの患者では有意に抗心筋自己抗



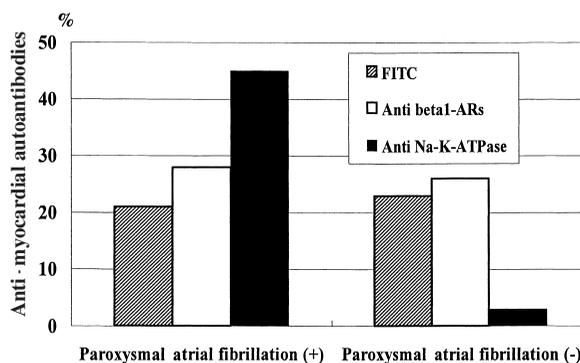
**Table 2 Clinical profiles with and without paroxysmal atrial fibrillation in patients with chronic heart failure**

	PAF( + ) ( n = 29 )	PAF( - ) ( n = 66 )
Age( yr )	58 ± 13	57 ± 16
Sex( male/female )	24/5	54/12
Etiology( DCM/CAD )	22/7*	25/41
NYHA functional class( / / + )	8/13/11	19/23/21
Left ventricular ejection fraction( % )	26 ± 8	25 ± 9
Left atrial diameter( mm )	38 ± 6	38 ± 7
Severity of mitral regurgitation( 0/1/2 )	7/16/8	19/30/15
Plasma potassium( mEq/l )	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.5
Plasma norepinephrine( pg/ml )	543 ± 337*	341 ± 237
Plasma atrial natriuretic peptide( pg/ml )	103 ± 82	60 ± 58
Concomitant medications		
Digitalis glycosides	4( 14 )	6( 9 )
Diuretics	18( 62 )	38( 58 )
Beta-blockers	11( 38 )	31( 47 )
Inotropic agents	2( 7 )	5( 8 )
Nitrates	3( 10 )	7( 11 )
Antiplatelet agents	10( 34 )	17( 26 )
Anticoagulants	8( 28 )	13( 20 )

Continuous values are mean ± SD.( ) %. \**p* < 0.01 vs PAF( - )  
PAF = paroxysmal atrial fibrillation. Other abbreviations as in Table 1.

体が出現することが予想される。もともと加齢変化も心室より心房で生じやすく、心房筋炎それに続発する心房筋症を拡張型心筋症の一亜型と考えることも可能であるからである。

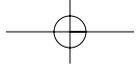
このような仮説から、特発性発作性心房細動患者において抗ミオシン抗体の測定がなされた<sup>3)</sup>。1時間以上かつ週1回以上の心房細動発作を有する患者10例を対象とし、うち3例に抗ミオシン抗体が出現した。しかし催不整脈作用が抗ミオシン抗体そのものに存在するかは根本的な問題として挙げられる。同様の議論は、拡張型心筋症の病因に抗心筋自己抗体が単独で関与するかという疑問に通じる。拡張型心筋症における自己免疫異常では細胞性免疫が病態の主体をなし、液性免疫は心筋障害の二次的副産物であるという考えが古典的であった。しかし近年、それ自体に病態生理学的作用を有する抗心筋自己抗体が認められつつあり、そのうちのいくつかは電気生理学的検討も行われている。



**Fig. 2 Presence of anti-myocardial autoantibodies in patients with and without paroxysmal atrial fibrillation**  
Abbreviations as in Fig. 1.

2. 抗心筋自己抗体の催不整脈作用

病態生理学的作用を有する抗心筋自己抗体として、G 蛋白共役受容体抗体、ADP/ATP 輸送体抗体、および抗Na-K-ATPase 抗体などが認められている。臨床的にも、G 蛋白共役受容体抗体の催不整脈作用が報告<sup>16)</sup>されており、心室不整脈や徐脈性不整脈を合併する症



例で有意に自己抗体が検出される。

抗ミオシン抗体の一般的な測定法は間接蛍光免疫染色法であり、抗原として心筋特異的な自己抗体を判定できるため数多くの検討がなされてきた。しかし心房細動との関連を臨床的に報告した検討は皆無である。我々の拡張型心筋症患者 100 例の検討<sup>4)</sup>でも、間接蛍光免疫染色法による自己抗体陽性 39 例は、陰性例に比べて高齢者が多いものの、慢性心房細動合併率に差を認めなかった。本検討では慢性心不全患者の発作性心房細動合併率を検討したが、同様に有意差は認められなかった。ミオシンを抗原とした自己免疫異常に関しては、すでに細胞性免疫異常が有意に関与することが知られている。

抗 $\beta_1$ 受容体抗体に関しては、臨床的に心室不整脈との関連が示されている<sup>6,16)</sup>ばかりでなく、電気生理学的検討も行われている。免疫吸着療法によって拡張型心筋症患者より除去された抗 $\beta_1$ 受容体抗体を使用して、ラット心室筋細胞およびヒト心筋細胞における活動電位持続時間に与える影響が報告<sup>17)</sup>されている。L型Ca電流を増加させ、活動電位持続時間を延長する作用があることが明らかにされた。今回の検討では慢性心不全患者の発作性心房細動の発生に関して抗 $\beta_1$ 受容体抗体との関連は示されなかった。また拡張型心筋症患者の慢性心房細動の有無についても同様に有意差は示されなかった<sup>6)</sup>。これらの臨床知見は本自己抗体の電気生理学的作用と矛盾しない。

抗Na-K-ATPase抗体に関しては、臨床的に心室不整

脈との関連があり、また自己抗体そのものに細胞膜Na-K-ATPaseポンプ活性を低下させるウアバイン様作用があることを報告した<sup>9)</sup>。活動電位持続時間に対する作用に関しては未報告ではあるが、拡張型心筋症患者の慢性心房細動の有無については抗 $\beta_1$ 受容体抗体と同様に有意差は示されなかった。本自己抗体の催不整脈作用の機序としてウアバイン同様の細胞内Ca過負荷が考えられ、発作性心房細動の電気的リモデリングの修飾因子となっている可能性も存在する。

## 結 論

慢性心不全患者の発作性心房細動は、虚血性心不全例に比べて拡張型心筋症例で高率であった。また血漿ノルエピネフリン値が高値を示す症例ほど本不整脈の合併が多かった。しかし多変量解析の結果、抗Na-K-ATPase自己抗体のみが単独の危険因子となった。神経体液性因子のみならず、抗心筋自己抗体が本不整脈発生のupstreamとなりうる事が臨床的に示唆された。

## 謝 辞

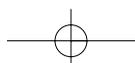
本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金・奨励研究(A)(課題No. 12770376, 馬場彰泰)により一部遂行された。また本論文作成において、Michael LX Fu先生(ワレンベルグ研究所, ヨーテポリ大学, スウェーデン)にご助言をいただいた。スウェーデンへの渡航は、平成13年度三越厚生事業団海外留学渡航費助成によった。

## 要 約

**目的:** 心房細動は心不全の増悪因子の一つであり、そのupstreamは孤発性心房細動患者とは異なる。そこで慢性心不全患者の発作性心房細動のupstreamとして、自己抗体の臨床的意味を調査した。

**方 法:** 間接蛍光免疫染色法による抗ミオシン抗体, ELISA法による抗 $\beta_1$ 受容体抗体, 抗Na-K-ATPase抗体の3種を、左室駆出率45%以下の慢性心不全患者95例(虚血性心疾患48例, 拡張型心筋症47例)において測定した。対照群は高血圧患者48例とした。全症例とも基本調律は洞調律であり、抗不整脈薬は服用しておらず、アンジオテンシン変換酵素阻害薬服用下の病状安定期において検討を実施した。48時間ホルター心電図検査によって発作性心房細動の有無を調査し、他の臨床背景(年齢, 性別, NYHA分類, 左室駆出率, 左房径, 僧帽弁逆流の重症度, 血清K値, 血漿ノルエピネフリン値, 心房利尿ペプチド値, 服用薬)との関係を検討した。

**結 果:** 対照群では自己抗体は検出されなかったが、心不全患者では抗ミオシン抗体22%(虚血性心疾患8%, 拡張型心筋症36%), 抗 $\beta_1$ 受容体抗体26%(虚血性心疾患10%, 拡張型心筋症43%), 抗Na-K-ATPase抗体16%(虚血性心疾患4%, 拡張型心筋症28%)が陽性を示した。発作性心房細動



は虚血性心疾患患者15%と比べて、拡張型心筋症患者47%と有意に高頻度であった。多変量解析では、発作性心房細動の合併に対しては、抗Na-K-ATPase抗体のみが独立した危険因子であった。

結論: 抗Na-K-ATPase自己抗体の有無により、発作性心房細動を合併しやすい心不全患者を選別可能であることが示唆された。心房細動のupstreamとして自己免疫異常も関与する可能性がある。

*J Cardiol* 2002 Nov; 40(5): 217 - 223

## 文 献

- 1) Members of the Sicilian Gambit: The search for novel antiarrhythmic strategies: Sicilian Gambit. *Jpn Circ J* 1998; **62**: 633 - 648
- 2) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN, for the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators: Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy( CHF-STAT ). *Circulation* 1998; **98**: 2574 - 2579
- 3) Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S: Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; **9**: 612 - 617
- 4) Baba A, Yoshikawa T, Chino M, Murayama A, Mitani K, Nakagawa S, Fujii I, Shimada M, Akaishi M, Iwanaga S, Asakura Y, Fukuda K, Mitamura H, Ogawa S, Keio Interhospital Cardiology Study ( KICS ) Group : Characterization of anti-myocardial autoantibodies in Japanese patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 867 - 873
- 5) Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; **93**: 841 - 842
- 6) Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Mitamura H, Ogawa S: Autoantibodies against the second extracellular loop of beta 1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 418 - 424
- 7) Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM, Bottazzo GF, McKenna WJ: Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; **344**: 773 - 777
- 8) Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F: Autoantibodies activating human beta 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999; **99**: 649 - 654
- 9) Baba A, Yoshikawa T, Ogawa S: Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: Possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1153 - 1159
- 10) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A, for the College of French Cardiologists: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. *Circulation* 1999; **99**: 3028 - 3035
- 11) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C: Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; **100**: 376 - 380
- 12) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K: Angiotensin antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; **101**: 2612 - 2617
- 13) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; **96**: 1180 - 1184
- 14) 草野研吾, 中村陽一, 中村一文, 垣下幹夫, 永瀬 聡, 斎藤博則, 松原広己, 山成 洋, 大江 透, 磯村寛樹, 山田雅夫: Lone AFにおける心房心筋炎の関与. *Ther Res* 2001; **22**: 443 - 446
- 15) Kawai S, Ih S, Koizumi K: Pathology of atrial fibrillation. *J Cardiol* 1999; **33**( Suppl ): 47 - 52( in Jpn with Eng abstr )
- 16) Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallazza MA, Elizari MV, Rosenbaum MB, Levin MJ: Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation* 2001; **103**: 1765 - 1771
- 17) Christ T, Wettwer E, Dobrev D, Adolph E, Knaut M, Wallukat G, Ravens U: Autoantibodies against the beta1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001; **33**: 1515 - 1525