

# 最も心房細動再発リスクの高いALDH2 遺伝子変異保有者は 節酒により再発を抑制することができるのか？

熊本大学病院 循環器内科  
特任講師 星山 禎

(共同研究者)

|                     |            |
|---------------------|------------|
| 宮崎市郡医師会病院 心臓病センター   | 部長 足利 敬一   |
| 熊本中央病院 循環器内科        | 部長 森久 健二   |
| 熊本大学生命科学研究部 薬物治療学分野 | 准教授 鬼木 健太郎 |

## はじめに

心房細動は日常臨床において高頻度に遭遇する不整脈であり、中高年・高齢者特有の疾患であることが知られている。近年その根治術として実施されているカテーテルアブレーションは、心房細動の合併症である全身性塞栓症及び心不全の発症低下のみならず、予後改善効果も示されたことを受け、first-line therapyとして広く実施されるようになってきている<sup>(1)</sup>。しかしながら、その再発率は20%と十分満足いく結果ではなく、治療成績向上のための方法が模索されている。近年、是正することで再発率低下をきたす生活習慣が注目されており、飲酒習慣はその再発に最も寄与することが判明し、トピックの一つとなっている<sup>(2)</sup>。

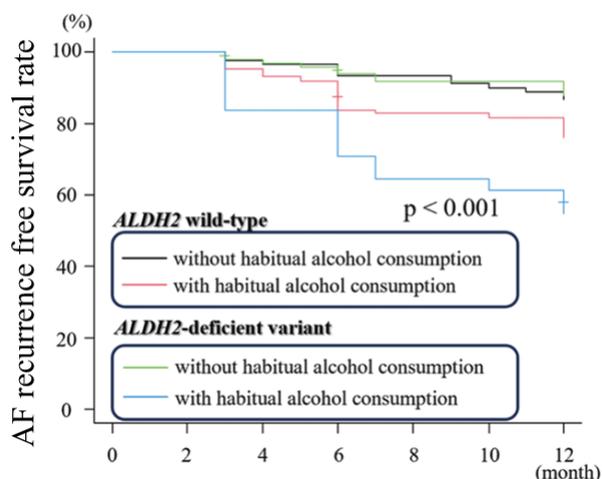
一方でアルコールは体内でアルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2)により代謝されるが、日本人を始めとした東アジア人はその酵素活性低下をきたすALDH2 遺伝子変異型アレル保有者 (ALDH2 variant carrier) が40%にも上がることが判明しており<sup>(3)</sup>、その酵素活性低下により本遺伝子変異保有者は非保有者 (ALDH2 wild-type carrier) と比較するとより心房細動に密接に関わっていることが予想される。これに対して我々はALDH2 遺伝子と本邦における心房細動に関する研究を行ってきており、実際に当科入院を行った患者656人を対象にALDH2 遺伝子と心房細動の関係を調査したところ、ALDH2 variantのみでは心房細動との有意な関係は認められなかったものの、一旦飲酒習慣を伴うと、最も心房細動に寄与することが判明し、飲酒習慣を伴ったALDH2 wild-type carrierよりもより寄与していることを証明してきた<sup>(4)</sup>。さらにこの事実を受け、心房細動に対する根治術であるカテーテルアブレーションにおいても同様のことが言えるのではないかと推察し、貴財団研究助成金申請時には多施設前向き共同研究として371名を対象に心房細動に対する最も治療成績の高いとされるカテーテルアブレーションを実施した症例において、ALDH2 遺伝子と飲酒習慣が再発に寄与するかどうか研究を継続。さらに登録期間を変えた上で、節酒を行うことで再発率の軽減が遺伝子別にどの程度得られるか研究を行ってきた。

対象患者は2020年1月より2022年12月まで当院、熊本中央病院、及び宮崎市郡医師会

病院においてカテーテルアブレーションを施行した患者で本試験に同意をいただいた371人を非介入群、その後2023年1月より2025年5月まで新たに登録した356人に対して積極的に節酒介入を行った介入群として研究を行い、最終的にこの二群間での再発率の比較検討を調査することとした。

## 結 果

まず、非介入群について、右図（参考文献5より引用）は非介入群371名における主要評価結果である。予想通り飲酒習慣を伴うとALDH2 wild-type、variant typeいずれも再発が高いことが判明した。ただし、飲酒習慣を伴ったALDH2 variant carrierは飲酒習慣を伴ったALDH2 wild-type carrierと比較してもより再発率が高く、40%にも上ることが判明した。さらに下に示す表がそのほか心房細動再発リスク因子も含めた



た多変量解析の結果である（参考文献5より引用）これまで指摘されていた高血圧症、肥満、男性、心筋症既往、弁膜症巨大左房及び非発作性心房細動いずれも多変量解析においては心房細動再発に寄与しないことが判明した。しかしながらALDH2遺伝子と飲酒習慣における再発については、飲酒習慣を伴ったALDH2 wild-type carrierはハザード比が2.36 ( $p=0.02$ )、ALDH2 variant carrierにおいては5.01 ( $p<0.01$ )といずれも有意差を伴い再発に寄与することが判明した。以上より結果としては従来の予想通りの結果であったと言える。

|                   |                              | Univariate analysis |           |         | Multivariate analysis |            |         |
|-------------------|------------------------------|---------------------|-----------|---------|-----------------------|------------|---------|
|                   |                              | HR                  | 95% CI    | p value | HR                    | 95% CI     | p value |
| HT                |                              | 0.83                | 0.52-1.33 | 0.44    | 0.82                  | 0.51-1.31  | 0.40    |
| obesity           |                              | 1.64                | 0.84-3.19 | 0.15    | 1.46                  | 0.71-3.00  | 0.30    |
| male              |                              | 1.11                | 0.70-1.82 | 0.67    | 0.65                  | 0.37-1.14  | 0.13    |
| cardiomyopathy    |                              | 1.02                | 0.49-2.12 | 0.96    | 1.16                  | 0.54-2.46  | 0.71    |
| valve disease     |                              | 1.70                | 0.81-3.54 | 0.16    | 1.76                  | 0.81-3.80  | 0.15    |
| large left atrium |                              | 1.70                | 1.08-3.01 | 0.04    | 1.39                  | 0.78-2.51  | 0.27    |
| non-paroxysmal AF |                              | 1.71                | 1.01-2.87 | 0.02    | 1.34                  | 0.80-2.24  | 0.26    |
| ALDH2 genotype    | Habitual alcohol consumption |                     |           |         |                       |            |         |
| ALDH2-wild        | no                           |                     | reference |         | reference             |            |         |
| ALDH2-wild        | yes                          | 1.94                | 1.01-3.74 | 0.04    | 2.36                  | 1.12-4.95  | 0.02    |
| ALDH2-variant     | no                           | 0.92                | 0.41-2.04 | 0.83    | 0.97                  | 0.43-2.22  | 0.95    |
| ALDH2-variant     | yes                          | 4.19                | 1.94-9.06 | <0.01   | 5.01                  | 2.13-11.80 | <0.01   |

これに対して介入群であるが、全介入群における登録患者356人中、術後一年後フォローまで終了している患者及び再発を認めているため試験終了となっている患者は現時点で計209人である。データが完全でない状態のままの解析の暫定的な結果での報告となった。

まず、飲酒状況であるが、もともと飲酒習慣のない患者においてはフォロー期間中も同様に飲酒習慣の開始もしくは再開は認められなかった。一方で飲酒習慣を伴った患者について、*ALDH2* wild-typeの患者においてはある程度の飲酒量の減量は認められたものの、個人差も大きく、介入を行うも飲酒量を減量できない患者も多々認められた。また、*ALDH2* variant患者においてはもともとアルコール耐性が乏しいことを自覚しているからなのか、同様の介入により飲酒量は著明な減量ができている印象であった。また再発率については、現時点で介入群に対して一定の傾向が示唆されているものの、まだ356名中209人のデータのため比較を現時点でする確認してみたものの、再発に関してはそれぞれの群において、特に飲酒習慣を伴った*ALDH2*-variant群においては一定の傾向が示唆されているにとどまっております、最終的な結果についてはデータ集計後により確認予定とした。さらに本研究の成果は全症例データ解析完了後に学術論文及び循環器学における国際学会での発表を予定している。

## 考 察

本研究の結果から、当初の予想通り飲酒習慣のある心房細動患者は飲酒習慣のない患者と比較すると同様の手技を行っても再発率が高いことが従来示されていた通り判明した。さらに*ALDH2* 遺伝子別にみると、*ALDH2* wild-type carrier及び*ALDH2* variant carrierのいずれにおいても有意に高い再発率を認めたものの、*ALDH2* variant carrierにおいては*ALDH2* wild-type carrierのそれと比較しても有意に再発率が高く、40%と高い再発率を示した。

一方で介入群においては再発においてある一定の傾向を示したにとどまっております、明らかな結果については判然としていない。これについてはデータが揃っていない患者がまだ多く最終的な結果については全症例データが揃った後に改めて統計を実施した上での解析とした。ただし、飲酒習慣の改善について、*ALDH2* variant carrierについてはいずれも病歴を聴取したところアルコール不耐性を自覚しており、節酒指導により速やかな改善が得られているのに対して、*ALDH2* wild-type carrierについては同様の指導を行うもvariant carrierと比較するとアルコール摂取量の減量が乏しい傾向があった。Wild-type carrierについては完全な節酒を目指すのであればカウンセリング等別のアプローチが必要なのかもしれない。

また、もし今後の解析結果により節酒による再発率軽減が認められるのであれば、心房細動診療にあたっている医療従事者は日常臨床で見過ごされがちな節酒指導をより積極的に行うことが重要と考えられ、特にwild-type carrierの症例については節酒アプローチについ

ては診療の際の口頭指導よりは別のアプローチについても検討が必要かもしれない。

## 要 約

心房細動患者における再発に強く寄与するとされている飲酒習慣に対して、*ALDH2* wild-type carrier及び*ALDH2* variant carrierはいずれも有意差をもって再発に寄与していることが判明した。さらにvariant carrierについてはwild-type carrierよりも有意差を持ってより高い再発率であることが判明した。そのため節酒指導を行うことで改善が期待できるものの、*ALDH2* variant carrierにおいては、そのアルコール不耐性を自覚しているからか容易に節酒に応じる傾向を認めたものの、wild-type carrierにおいては完全な節酒に至る症例は少ない傾向にあった。今後日常臨床において、節酒指導を行う際はwild-type carrierの場合は、アプローチ方法を考慮する必要があるかもしれない。

## 文 献

1. Turgam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-Line Therapy of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiology*. 6:697-705:2021.
2. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, et al. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 68:2567-2576:2016.
3. Li H, Borinskaya S, Yoshimura K, et al. Refined Geographic Distribution of the Oriental *ALDH2*\*504Lys (Nee487Lys) Variant. *Annals of Human Genetics*. 73:335-345:2009.
4. Yamashita T, Arima Y, **Hoshiyama T (corresponding author)** et al. Effect of the *ALDH2* Variant on the Prevalence of Atrial Fibrillation in Habitual Drinkers. *JACC:Asia*.2:62-70:2022.
5. **Hoshiyama T (first and corresponding author)**, Ashikaga K, Morihisa K, et al. Association Between *ALDH2* Genotypes and Atrial Fibrillation Recurrence Following Catheter Ablation: Prospective Multicenter Cohort Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.18:e013433:2025.