

心房細動に対するカテーテルアブレーション後の抗
凝固薬中止の可能性と長期予後改善効果を調査した
探索的研究

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系循環器内科学専攻

新井 将

修了年 2020 年

指導教員 奥村 恭男

目次

| | | |
|----------|-----|--------|
| 1. 概要 | ．．． | 1 ページ |
| 2. 緒言 | ．．． | 5 ページ |
| 3. 研究目的 | ．．． | 18 ページ |
| 4. 対象と方法 | ．．． | 19 ページ |
| 5. 結果 | ．．． | 25 ページ |
| 6. 考察 | ．．． | 29 ページ |
| 7. 結論 | ．．． | 38 ページ |
| 8. 謝辞 | ．．． | 38 ページ |
| 9. 表 | ．．． | 39 ページ |
| 10. 図 | ．．． | 47 ページ |
| 11. 引用文献 | ．．． | 50 ページ |
| 12. 研究業績 | ．．． | 62 ページ |

略語一覧

AAD (antiarrhythmic drug) = 抗不整脈薬

AF (atrial fibrillation) = 心房細動

BMI (body mass index) = 体格指数

CAF (chronic atrial fibrillation) = 慢性心房細動

CBA (cryo balloon ablation) = クライオバルーンアブレーション

CI (confidence interval) = 信頼区間

CT (computed tomography) = コンピュータ断層撮影

DOAC (direct oral anticoagulants) = 直接経口抗凝固薬

ECGs (electrocardiograms) = 心電図

HR (hazard ratio) = ハザード比

LAD (left atrial diameter) = 左房径

LVEF (left ventricular ejection fraction) = 左室駆出率

Non-PAF = 非発作性心房細動

OAC-on (oral anticoagulants continued) = 経口抗凝固薬継続

OAC-off (oral anticoagulants discontinued) = 経口抗凝固薬中止

OR (odds ratio) = オッズ比

PAF (proximal atrial fibrillation) = 発作性心房細動

PerAF (persistent atrial fibrillation) = 持続性心房細動

PT-INR (prothrombin time-International Normalized Ratio) = プロトロンビン

時間国際標準比

PV (pulmonary vein) = 肺静脈

PVI (pulmonary vein isolation) = 肺静脈隔離術

1. 概要

背景：

心房細動（atrial fibrillation: AF）は生活の質を悪化させ、脳卒中、心不全ひいては死亡のリスクを高めることが知られている。AF に対する肺静脈隔離術（pulmonary vein isolation : PVI）は抗不整脈薬（antiarrhythmic drug : AAD）よりも症状の緩和と AF 再発に対してより効果的な治療法である。したがって、理論的には、PVI は心原性脳卒中、重大出血および死亡を含む重大臨床イベントに効果的な影響を及ぼし、脳卒中予防で使用される経口抗凝固薬も中止することができる可能性がある。しかしながら、PVI が AF 関連臨床イベントを抑制できているか、抗凝固薬が安全に中止できるかについては実臨床で十分検証されていない。

目的

PVI の有益性は、実際に抗凝固薬が中止できているか否かが重要となる。また中止したことで、有害事象が発生しているか否かも重要となる。本研究では、当院および日本大学病院での PVI を含めた AF アブレーション後の抗凝固薬の中止率および脳卒中や重大出血、死亡イベントを長期追跡した。また、PVI の有益性について検証するために、当院での PVI 施行後の患者と、我々が行った AF の

前向きコホート観察研究である SAKURA AF レジストリより PVI を受けていない患者を対象群として、脳卒中、重大出血、全死亡イベントの発生率を比較した。

方法：

2011 年から 2015 年の間に PVI を受けた連続した 512 例の AF 患者（平均年齢 63.4 ± 10.4 歳; 123 例の女性; 持続性 AF のある 234 例; CHADS₂ スコア / CHA₂DS₂-VASC スコア 1.32 ± 1.12 / 2.21 ± 1.54 ）に対し、脳卒中、重大出血、全死亡イベントを後ろ向きに追跡した。これらの各イベントを、SAKURA AF レジストリでのアブレーション未施行症例 2986 例から 1 : 1 傾向スコアマッチングにより患者背景を調整した 436 例と、比較検討を行った。

結果：

追跡期間は 28.0 ± 17.1 ヶ月であった。抗凝固薬は 512 例のうち 230 例 (44.9%) で中止され (oral anticoagulants : OAC-off 群)、AF の再発は 200 例 (39.1%) で認められた。OAC-off 群は、多変量解析で若年であること ($P < 0.001$)、体格指数(BMI)低値 ($P = 0.040$)、脳卒中/TIA の既往がないこと ($P = 0.017$)、左房径が低値 ($P = 0.003$)、および AF が再発していないこと

($P < 0.001$) が関連していた。臨床的イベントは、10例 (1.95%) の患者に脳卒中イベントを、10人 (1.95%) の患者に重大出血イベントを認めた。脳卒中イベントは、OAC-off 群と抗凝固薬継続 (OAC-on) 群との統計学的な有意差は認められなかったが ($P = 0.523$)、CHA₂DS₂-VASc スコア 3 以上のみが脳卒中の発症と有意に関連していた (3 以上 4.06% [8/197] 対 3 未満 0.63% [2/315]、 $P = 0.016$)。出血イベントは、OAC-off 群で 0.43%、OAC-on 群で 3.19% と OAC-on 群に多く認めた ($P = 0.027$)。高齢 (69 ± 6.7 歳 対 63 ± 10.4 歳、 $P = 0.041$) であることも出血イベント発生と軽度関連していた。

アブレーション群と非アブレーション群の比較では、Kaplan-Meier 解析による脳卒中の発生率は同様であったが、AF アブレーション群の死亡率は非アブレーション群よりも低かった (ハザード比 0.37、95%信頼区間 0.12~0.93、 $P = 0.041$)。

結論：

PVI を含む心房細動に対するアブレーションを受けた患者の 44.9% で抗凝固薬が中止された。全 512 例のうち 39.1% に再発を認めた。また、アブレーション群の 1.95% が脳卒中を発症した。OAC-on あるいは OAC-off は脳卒中イベントに関連しておらず、脳卒中リスクスコアである CHA₂DS₂-VASc スコア 3

以上が関連していた。AF アブレーション群の死亡リスクは非アブレーション群よりも低かった。

2. 緒言

はじめに

心房細動とは：

心房細動(atrial fibrillation: AF)は一般診療で高頻度に遭遇する common disease として知られ、脳梗塞や心不全をはじめとする重篤な合併症を引き起こす疾患である^{1,2}。その有病率は高齢になるほど増加し、65歳以上では5%に上る³。AFの現在の罹患率は、健康診断データから推定すると0.79%で、患者数は約100万人とされているが、健康診断データ以外の発作性AF患者や無症候性AF患者などを含めると200万人程度に達すると言われている⁴。AFの発症は、加齢が最大の要因であるが、それ以外にメタボリック症候群、虚血性心疾患、弁膜症、うっ血性心不全、糖尿病、甲状腺機能亢進症、飲酒などが知られている⁵⁻¹⁰(表1)。

AFの病型：

AFの分類は持続時間によって規定される。発作性(paroxysmal AF : PAF、発症後7日以内に洞調律に復帰したもの)、持続性(persistent AF ; PerAF、発症後7日以上AFが持続しているもの)及び永続性(chronic AF : CAF、発症後1年以

上 AF が持続しており、電氣的、藥理的に除細動が不可能なもの)の 3 つに分類される¹¹。1 年以上の経過で分類した理由は、その治療への反応性が異なるためである。1 年以上 AF のまま経過すると治療への反応性が急激に低下し、洞調律への復帰が困難になるためである¹²。

AF の合併症：

AF に関連する最も重篤な合併症は心原性脳梗塞である。AF では有効な心房収縮が消失することにより左房内および左心耳内の血流速度が低下し、左房内血栓形成をきたす。左房内血栓が時に心臓より拍出され、心原性脳梗塞を引き起こす。心原性脳梗塞はノックアウト型脳梗塞といわれ、日常生活に支障をきたすだけでなく、発症後の 1 年生存率は約 50%と予後不良であるため¹³、抗凝固薬による予防は極めて重要である。

近年の様々な報告から、AF は脳梗塞の最大の危険因子であるだけでなく、心血管イベントの増悪因子であり、生命予後不良因子であることが明らかになっている¹²。AF 患者の死亡率に関しても、数々の報告がある。最近の欧米のデータでは、Euro Heart Survey において、AF 患者の死亡率は年率 5.3%と報告されている¹⁴。本邦の大規模登録研究である J-TRACE 研究では、AF 患者の 1 年後の死亡率は 1.83%であった¹⁵。近年、AF と認知症との関連も数多く報告されて

おり、欧米のガイドラインでもコンセンサスレポートとして発表されている¹⁶。

脳梗塞発症のリスクと抗凝固療法の適応：

AF 患者の脳梗塞発症頻度は 65 歳未満の若年では年率 0.5% と低いが、加齢に伴い増加し、さらに高血圧や糖尿病を合併するとさらにリスクは増加する。したがって、これらのリスク患者を同定することが、AF 患者の脳梗塞予防では第一の治療ステップとして重要である。そこで、2001 年に Gage らにより、AF 患者の脳梗塞発症リスク層別化として、CHADS₂ スコアが提唱された(表 2)¹⁷。これは、心不全(C: congestive heart failure)、高血圧(H: hypertension)、75 歳以上(A: age)、糖尿病(D: diabetes mellitus)、脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往(S: stroke episode)からなるスコアで、前 4 つの項目で各 1 点、脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往には 2 点を付与し、合算して計算するものである。スコアが高値であるほど、脳卒中の発症率は高くなり、4 点以上で 7%/年を超える。さらに、CHADS₂ スコアよりもリスクを細かく評価し CHADS₂ スコア 1 点以下の群から高リスク群や、極めて低リスクの群を抽出することを目的に導入されたのが CHA₂DS₂-VASc スコアである(表 2)¹⁸。これは CHADS₂ スコアに加え、血管疾患(心筋梗塞の既往、末梢動脈疾患の既往、大動脈プラークの有無, V: vascular disease)、65~74 歳 (A: age)、女性(Sc: sex category)にそれぞれ

れ1点を付与し、75歳以上が2点となっていることがCHADS₂スコアと異なる。それを裏付けるように、欧米の心臓病関連学会から刊行されるAFの管理に関するガイドラインでは、これらの治療法の選択ラインが明記されており、ファーストラインは脳梗塞の合併を予防する抗凝固療法を推奨している^{19,20}。本邦のガイドラインでは、過去の抗凝固薬無治療下のAF患者における3大コホート研究から、女性や血管疾患、65~74歳の年齢でのリスク因子とはなっていない²¹。この結果から、本邦のガイドラインではCHADS₂スコアをもとにリスクを層別化し、1点で抗凝固薬考慮可、2点以上で抗凝固薬が推奨されている²²。CHADS₂スコアは簡便であり、脳梗塞リスク評価および抗凝固療法の適応判断に本邦で広く用いられている。(図1)

抗凝固療法の脳卒中予防効果：

脳卒中予防に関しては、従来から古典的抗凝固薬であるワルファリンの効果は確立している。海外のメタ解析結果から、ワルファリンはAF患者における心原性脳梗塞の発症を64%抑制するとされている²³。わが国では大規模な調査は行われていないが、心房細動治療ガイドライン2008年改訂版では、山口ら²⁴、矢坂らの研究から²⁵、ワルファリンの目標プロトロンビン時間—国際基準比(prothrombin time -international normalized ratio: INR)は70歳未満では2.0~3.0、

70 歳以上では 1.6~2.6 が推奨され、2013 の改訂版でも変更されていない²²。また、JAST 研究において低用量アスピリンが無治療に比し塞栓イベントを抑制せず、出血を増加させたことから、わが国ではアスピリンの投与は推奨されていない²⁶。

ワルファリンは、納豆などのビタミン K 含有食品の摂取制限が必要であり、薬剤相互作用が多く、その管理に PT-INR のモニタリングが必要である。近年、ワルファリンの用量調節の煩雑さから、抗トロンビン阻害薬であるダビガトランと、Xa 阻害薬であるリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの直接経口抗凝固薬（Direct Oral anticoagulant：DOAC）が次々に開発され、臨床で汎用されている。これら 4 種類の抗凝固薬とワルファリンとの有効性および安全性を検証した RE-LY²⁷、ROCKET-AF²⁸、ARISTOTLE²⁹、ENGAGE AF-TIMI48³⁰ の 4 つのランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial：RCT）では、それらの患者背景にある程度の違いはあるが、ワルファリンと比較して、有効性の評価である脳卒中および全身性塞栓症複合イベントで非劣性を（尚、ダビガトラン高用量では虚血性脳卒中に優越性を認めている）、安全性に関してはダビガトラン高用量、リバーロキサバン、エドキサバン高用量で非劣性が証明され、ダビガトラン低用量、アピキサバン、エドキサバン低用量では優越性が認められた。

しかし各 RCT の対象患者は CHADS₂ スコア 1～2 点以上の脳卒中高リスク患者を主に対象にしているため、実臨床患者の 50~60%程度しか合致せず³¹、リアルワールドによる検証が重要となる。本邦のリアルワールドのデータはいくつか報告されている。Fushimi AF レジストリでは、3731 例の症例に対して、抗凝固薬の内服の有無や転帰について調査された。臨床転帰としては、脳卒中は 2.3%/年、重大出血は 1.8%/年、いずれの抗凝固薬でも差はみられなかった³²。J-RHYTHM レジストリ II では、6616 例の症例に対して、イベント転帰を前向きに調査したところ、ワルファリン群に比べて、DOAC 群ですべてのイベントで良好であるという結果(血栓塞栓症(オッズ比 [OR] 0.42、95%信頼区間 [CI] 0.24-0.74、P=0.003)、重大出血 (OR 0.53、95% CI 0.31-0.93、P=0.027)、全死亡 (OR 0.10、95% CI 0.06-0.18、P<0.001))が得られた³³。新規の AF 患者に対する抗凝固療法の処方内容を経時的に見た SHINKEN database の解析では、2434 例の患者を 3 群 (2004 年~2006 年、2007 年~2009 年、2010 年~2012 年) に分けて解析された³⁴。DOAC の処方が経時的に増加していき、抗血小板薬の併用患者は減少した。抗凝固薬が処方された患者の割合は増加傾向である中で重大出血の発現頻度は一過性に減少したが、2010 年~2012 年は増加していた (2004~2006 年群 5.7/1,000 人・年、2007~2009 年群 1.6/1,000 人・年、2010 年~2012 年群 6.5/1,000 人・年)。また、塞栓症は減少しなかった (2004

年~2006年群 12.0/1,000人・年、2007年~2009年群 12.0/1,000人・年、2010年~2012年群 6.5/1,000人・年)。日本大学主導で行われた SAKURA AF レジストリでは、12 誘導心電図、24 時間 Holter 心電図、またはイベントレコーダー記録で非弁膜性 AF が記録されている 20 歳以上の AF 患者で、脳卒中予防のため抗凝固薬内服中である患者が登録された。2013 年 9 月から 2015 年 12 月に、東京城北地区を中心とした 63 施設（日本大学医学部附属板橋病院、日本大学病院、13 の関連病院および 48 のクリニック）で 3268 例の AF 患者が登録された。内訳は 1578 例がワルファリンを内服しており、1690 例は DOAC を内服していた。患者背景を傾向スコアマッチングにて調整したワルファリン 664 例、DOAC664 例の比較では、脳卒中イベント（ハザード比[HR] 0.77、95% CI 0.43-1.37、 $p=0.3784$ ）、心血管イベント（HR 1.02、95% CI 0.71-1.47、 $p=0.9014$ ）、全死亡（HR 0.95、95%CI 0.60-1.51、 $p=0.8313$ ）の発症リスクはいずれも、両群間に有意差が認められなかったが、重大出血の発現リスクは DOAC 群が有意に低い(HR 0.51、95%CI 0.27-0.92、 $p=0.0265$)ことが示された^{35,36}。

リアルワールドの DOAC の処方では、出血性イベントの懸念から、不適切に減量される患者がある一定の割合で存在する。Fushimi AF レジストリでは、ダビガドラン群では 36%、リバーロキサバン群で 48%、アピキサバン群で 59%の患者に、SAKURA AF レジストリでは、ダビガドラン群では 30%、リバーロキサ

バン群で 56%、アピキサバン群で 48%の患者が出血イベントに対する不安などの減量基準以外の理由によって減量されていた³²。

AF におけるリズムコントロールおよびレートコントロール

AF 治療のセカンドラインとしては、洞調律化を目的とするリズムコントロールと、AF 自体を受容し心拍数の調節を目的とするレートコントロールがある。AF 関連合併症の機序を考慮すると、一見リズムコントロールを行うべきであると考えられていたが、薬物治療の場合では、心不全の合併の有無にかかわらず、海外で検討された大規模臨床試験（AFFIRM 試験³⁷、RACE 試験³⁸、AF-CHF 試験³⁹）では、両治療群間で生命予後や心血管イベントに差は認められなかった。また、我が国の代表的なレジストリ研究である J-RHYTHM 試験⁴⁰においても同様の結果を認めており、人種間においても違いがないことが示された。以上のように、リズムコントロールはレートコントロールに対して、予後改善効果は認められなかったが、これらの研究では、あくまで“薬剤による”リズムコントロールであることに留意する必要がある。海外の報告では、多くの症例に洞調律維持でアミオダロンを使用しているが、アミオダロンは肺線維症などの重篤な副作用を有し、その他の AAD (antiarrhythmic drug) も QT 延長やブロックなどの突然死のリスクを上昇し得る副作用がある。さらに洞調律維持をした群は、抗凝固

薬を中止するなどの頻度が増加し、脳卒中リスクを上げる可能性もある。実際に、副作用や内服の休薬が死亡などの重篤イベント出現に関連している可能性が示唆されている⁴¹。

AF に対するアブレーション

AAD による副作用や抗凝固薬への誤った認識による適正ではない使用を減らす方法が、カテーテルアブレーションである。カテーテルアブレーションにより AF を根治させることが可能であれば、脳梗塞や重大出血の抑制、ひいては生命予後の改善効果が期待できる。

AF に対するアブレーションは、焼灼部位に関して変遷を遂げている。AF の機序として、1998 年に Haïssaguerre らが AF 起源の約 90%が肺静脈 (Pulmonary vein : PV)内に存在することが初めて臨床的に証明された⁴²。このため、当時は PV 内に認められた心房期外収縮に対して焼灼を行っていた。Chen や Haïssaguerre らは、PAF 例で検討したところ、急性期成功率は 80%前後と良好であったが、慢性期の成功率は 30-50%と低率であることが判明した⁴²⁻⁴⁴。この原因としては、起源となる心房期外収縮が PV 内に限局されているとは限らない点と完全な焼灼の指標が得られていない点が考えられた。そこで、Haïssaguerre らは PV-左房 (Left atrium : LA) 間の接合部に焼灼を行い、責任 PV からの心房期外収縮を LA から

電氣的に隔離する PV 隔離術 (PV isolation : PVI) を考案した⁴⁵ (図 2A)。の PVI は、現在の PAF アブレーション治療の礎となり世界的に広く普及した。

このように PAF では PV 内の focal mechanism を機序としているため、PV を入口部レベルで隔離すれば十分であった。しかし PerAF では PV の入口部より内側である LA 側前庭部や LA 本体に AF の機序に関連する回路が存在すると考えられるため、入口部レベルでの隔離では不十分であった。そのうえで考えられたのが拡大肺静脈隔離術である。現在では左右 PV を上下一括に PV を電氣的に隔離する広範囲同側肺静脈同時隔離術 (extensive encircling PVI : EEPVI) が広く行われるようになってきている⁴⁶ (図 2B)。この方法では必要に応じて、PV 入口部での追加焼灼も行う。本研究でも高周波アブレーションに関しては、EEPVI を採用している。初期治療として AAD 治療と PVI を比較すると、RCT における 1 年の洞調律維持率は、AAD 治療群の 8~34% に比べて PVI 群で 66~89% と有意に高いと報告されている⁴⁷。

PVI が開発された当初は、透視画像から得られる解剖学的情報を基に手技を行ってきたが、PV は個体差が大きく、手技が煩雑になってしまうため、その成功率は術者の技量に依存する要素が大きかった。1990 年代後半に、そのサポートを行うために、心房の三次元的な解剖学的情報と電位情報とを同時に記録を可能とする三次元マッピングシステム ; CARTO®マッピングシステムが開発さ

れた。CARTO システムを用いることで、カテーテル電極からの電位情報と磁場を用いたカテーテルの位置情報を同時にリアルタイムに処理でき、複雑な形態把握も可能となった。さらに組織表面とカテーテルの接触状態を客観的に数値化し評価できるコンタクトフォースカテーテルが開発された。このカテーテルの出現により、有効性、安全性が飛躍的に上昇し、現在、世界的に広く浸透している。

高周波カテーテルによる PVI は、肺静脈周囲に一点一点、数珠状に通電していく必要があるため、術者間の差が多く、術時間が長いという問題点がある。それらの問題点を解決するため、手技の簡略化を目的としたバルーンアブレーション technology が近年発展している (図 2C)。最初にクライオバルーンアブレーションという方法が考案された。同方法は、PV 入口部にバルーンを押し当て、バルーン内を液体窒素で満たすことで、PV 入口部周辺の組織を一気に凍結し、壊死させることで、PV 内の心房期外収縮から LA を隔離する治療法である^{48,49}。

また、バルーンアブレーションはさらにホットバルーン、レーザーバルーンが本邦で承認され、臨床的に使用可能となっている^{50,51}。ホットバルーンは、PV 入口部にバルーンを当て、バルーン内を熱水で満たすことで、周辺組織を焼灼することで、PV と LA を隔離する方法である。レーザーバルーンは、バルーンで PV 入口部周囲の血流を一時的に遮断し、バルーン内からの内視鏡の視野を確保し、

直接肺静脈をレーザーで焼灼し、組織を障害する方法である^{52,53}。さらに高周波バルーンも海外で臨床試験が進行している。以上のようなバルーンアブレーションは通常の高周波カテーテルより簡便で、成績に術者間、施設間の相違がない点が大きな特徴である。また、PAF に対する各バルーン technology もそれぞれクライオバルーンで、1年後の非 AF 再発率が 48.0~78.6%^{48,54}、ホットバルーンで 59.0~93%^{50,55}、レーザーバルーンで 61.1~74.3%^{52,53,56} と、高周波カテーテルアブレーションによる EEPVI と遜色ない結果が示されている。

本研究の着想に至った経緯

AF に対するアブレーション後の転帰に関しては、多くの論文で soft endpoint である AF の再発や自覚症状や生活の質の改善に焦点を当てている。多くの報告から、AF に対するカテーテルアブレーションは、レートコントロールや AAD によるリズムコントロールより、AF の再発や自覚症状や生活の質を改善させることは明らかになっている。AF に対するアブレーション法である PVI は、AAD よりも強固に AF 再発を抑制するため^{47,57-61}、PVI 施行後、経口抗凝固薬を終了することが可能になるばかりでなく、脳卒中、重大出血および死亡を含む臨床転帰に有益な効果を及ぼす可能性がある。しかしながら、アブレーション技術が進歩しているにも関わらず、PAF および PerAF と CAF を

合わせた非発作性心房細動(non-PAF)の1年再発率は、それぞれ約20%および30%を超えると報告されており、経過観察期間が長くなるにつれて、増加する傾向にある^{62,63}。また、AF再発も24時間Holter心電図やイベントレコーダー、患者の自覚症状などから同定されており、無症候性でAFが見逃されている可能性もある。今まで報告されている従来の研究の多くは、比較的小規模の単一施設による遡及的で無作為化されていない研究であり、実臨床においては、患者の脳卒中リスクなどを基調に医師の裁量でアブレーション後、抗凝固薬の中止がなされているが、これら長期的な再発リスク増加や未検出のAF再発を考慮すると安全か否かは不明のままである。また、本邦の主要なAFレジストリのデータでは、AFに対するアブレーションを未施行の患者において脳卒中、心血管イベント、死亡率は欧米のデータよりも低率である。これは人種差や本邦の国民皆保険、フリーアクセスの医療システムなどの要因が関連していると考察されている。したがって、すでに抗凝固薬や降圧薬をはじめとする内科治療が一般化されている本邦においては、AFアブレーションの長期的な臨床経過が、欧米の報告と異なる可能性も十分にあり得る^{21, 32, 35, 36, 40}。

2. 研究目的

本研究の目的は、本邦の実臨床における PVI を含めた AF アブレーション後の抗凝固薬の中止率ならびに実際に抗凝固薬を中止できた患者の背景を明確にし、長期的な脳卒中、重大出血、死亡の臨床転帰を抗凝固薬継続群と比較検討することである。さらに、アブレーション施行患者とアブレーション非施行患者の脳卒中、重大出血、死亡の長期の臨床的転帰を比較し、アブレーションの効果に関して検討することである。

3. 対象と方法

研究対象集団

対象は、2012年1月から2015年12月までに日本大学板橋病院または日本大学病院で初めてPVIを含めたAFアブレーションを施行された512例の連続した患者（年齢 63.4 ± 10.4 歳；女性123例、PAFの患者は278例、non-PAFの患者は234例）である。全患者はPVIを含むAFのカテーテルアブレーションについてインフォームド・コンセントを受けている。このPVI含めたAFアブレーションを施行した患者（PVI群）と、未施行である患者群（非PVI群）との比較では、日本大学主導で行ったSAKURA AFレジストリ（UMIN臨床試験登録：UMIN000014420）^{35,36}で登録時および本研究の追跡期間中にPVIを施行していない患者2986例を対象にした。PVIを含めたAFアブレーションを施行された512例は探索的研究であり、日本大学板橋病院および日本大学病院の施設内臨床研究倫理審査委員会(RK-170314-11)によって承認されている。SAKURA AFレジストリの研究プロトコルは、対象患者に研究内容を説明し、同意を得て施行されており、日本大学板橋病院の施設内臨床研究倫理審査委員会(RK-130111-2)ならびに各施設による臨床研究倫理審査委員会によって承認されている。

カテーテルアブレーション

全てのAADの内服は1週間前に中止し、AADの影響がない状況で以下の手順で高周波カテーテルアブレーションを行った⁶⁴。プロポフォールおよびデクスメトミジンによる鎮静下に、右大腿動脈に動脈圧モニタリング用の4Frシースを、右内頸静脈に7Frシース、右大腿静脈に心腔内超音波用の10Frシース、8Fr SL1 ロングシースおよび8.5Fr 遠位端可動型ロングシース(Agilis®、Abbott、North Chicago、IL、USA)を挿入した。心腔内超音波ガイド下に心房中隔穿刺後は、ヘパリンを適宜静注し、術中は活性化凝固時間を300秒以上に維持した。LA内にSL1シースを留置し、左房内マッピング、肺静脈内電位確認用の20極円形カテーテル(Lasso®、Biosense Webster、Diamond Bar、CA、USA)を挿入した。CARTO 3® mapping system (Biosense Webster) あるいはEnsite NavX® mapping system (Abbott)を用い、20極円形カテーテルにて3次元のLA-PV geometryを構築し、術前のLA-PV CT画像との統合画像を作成した。AgilisシースもLA内に挿入し、アブレーションカテーテルである3.5mmチップのイリゲーションカテーテル (NAVISTAR THERMOCOOL®、Biosense Webster) または4mmチップのイリゲーションカテーテル (Safire BLU Duo®、Abbott) をLA内に留置した。アブレーションカテーテルは、2013年10月からはコンタクトフォース付3.5mmチップの

イリゲーションカテーテル (SMART TOUCH®、Biosense Webster) を使用した。三次元統合画像ガイド下に EEPVI を施行した。EEPVI 後、各 PV 内に円形カテーテルを留置し、隔離されていることを確認した。自発的な PV 再伝導を認めた場合は再伝導部位に追加のアブレーション(タッチアップアブレーションと呼ぶ)を行った。PVI 後 30 分経過したのちに、アデノシン三リン酸 (ATP) の 30 mg 急速静注を行い、不顕性肺静脈再伝導(Dormant PV conduction: DC)をさらに評価し、認められた場合は、タッチアップアブレーションを施行した。なお、DC は adenosine あるいは ATP の急速静注にて顕在化される PV 再伝導であり、不完全な PV-LA 間ブロックを示すと言われている。

一部の症例では第二世代のクライオバルーンアブレーション(Arctic Front Advance cryoballoon®、Medtronic、Minneapolis、MN、USA) を使用した PVI も施行した。クライオバルーンアブレーション(cryoballoon ablation : CBA)における心房中隔穿刺までの準備は高周波アブレーションと同様である⁶⁴。CBA では、Agilis シースの代わりに専用のロングシースを挿入し、Arctic Front Advance cryoballoon を各 PV に留置した。各 PV の隔離に要する一回の冷凍凝固時間は 180 秒とし、左上肺静脈から開始し、左下肺静脈、右下肺静脈、右上肺静脈の順で施行した。各々の PV に対して、1 回の冷却を行ったが、PVI が得られない場合は、必要に応じて 2 回目の冷却も行った。バルーン

アブレーションで隔離を完遂することができない一部の患者では、再伝導した部位へタッチアップアブレーションを Safire BLU Duo(Abbott)を用いて行った。

アブレーションにて洞調律の回復が PVI 後に得られなかった場合、voltage map および activation map による電位の評価を行い、診断に応じて僧帽弁峡部ラインや LA 内に追加のアブレーションを実行した。心腔内電氣的除細動は、AF/心房頻拍 (Atrial tachycardia : AT) が PVI および追加の LA アブレーションの後にも、持続したときに行った。必要に応じて、下大静脈-三尖弁峡部アブレーションおよび上大静脈隔離術も行った。

PVI 群の追跡調査

PVI 後の 3 か月間は抗凝固薬の内服を継続とし、以降の抗凝固薬、AAD の継続は、外来主治医の裁量で行われた。PVI 後の追跡調査データは、院内の電子カルテをもとに確認を行った。外来フォローは術後の 2 週間、3 ヶ月、6 ヶ月、12 カ月、それ以降は 1 年に 1 度、追跡した。その他の期間は、関連施設での追跡を行った。PVI 後の 3 か月から 6 カ月の間に 24 時間 Holter 心電図を施行することとし、それ以外の期間でも患者が何らかの胸部症状を訴えた場合には、イベントレコーダーも併用することとした。いずれの検査でも 30 秒以上

持続する AF を再発と定義した。

研究のエンドポイント

アブレーション後の抗凝固薬の中止率ならびに抗凝固薬が中止された患者（OAC-off 群）と抗凝固薬が継続された患者（OAC-on 群）の患者背景の相違を評価項目とした。臨床イベントの主要評価項目は、脳卒中イベント（虚血性脳卒中、出血性脳卒中、または一過性虚血発作[TIA(Transient Ischemic Attack)]）の有無、重大出血イベント（2 g / dL 以上の Hb 濃度の低下、2 単位以上の赤血球輸血、または症候性出血）の有無、心血管死または他の原因による死亡の有無、それぞれを一次エンドポイントとして指定した。尚、SAKURA AF レジストリから得られた非 PVI 群の臨床イベントも同様の定義で集積された。また、それぞれのイベントのうちいずれかの発生を複合イベントとして集積した。

統計分析

名義変数は数とパーセンテージで示し、二群間の比較はカイ二乗検定または Fisher の直接確率検定を用いた。連続変数は、平均値±標準偏差または中央値 [四分位範囲] で示し、Student-t 検定または Wilcoxon 順位和検定を使用して

比較した。単変量解析で抗凝固薬中止に有意な関連性を示した項目を多重ロジスティック回帰モデルに投入し、PVI後の抗凝固薬中止の独立した要因を特定した。臨床イベント発現の差異は、Fisherの直接確率検定で比較した。

PVI群と非PVI群との間の患者背景を調整するために、傾向スコアを用いてマッチングした。傾向スコアに投入された共変量は、CHA₂DS₂-VAScスコアの構成要素（年齢、性別カテゴリー、うっ血性心不全、高血圧、糖尿病、血管病変の有無）、抗凝固薬の種類、クレアチニンクリアランス、抗血小板薬の有無とした。0.3のキャリパー幅で最近傍ペアマッチングアルゴリズムに基づいて、PVI群と非PVI群から作成され、1：1のマッチング比となるように調節した。Kaplan-Meier法を用いて累積イベント率を推定し、Log-rank検定で差を評価した。PVI群と非PVI群との間の臨床イベントの相対リスクを同定するために、Coxハザードモデルを実施した。P値は0.05未満を統計的に有意とし、すべての統計分析はJMP12®（SAS Institute Inc. Cary, NC, USA）を用いて行った。

4. 結果

全体における臨床的特徴

臨床的特徴を表 3 に示す。平均年齢は 63.4 ± 10.4 歳、76%が男性、そして 278 例 (54%) が PAF であった。左房径 (left atrial diameter : LAD) は 39.9 ± 6.8 mm、左心室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) は $65.8 \pm 9.8\%$ であった。CHADS₂ および CHA₂DS₂-VASc スコアは、それぞれ 1.32 ± 1.12 および 2.21 ± 1.54 であった。アブレーションの方法としては、標準の高周波アブレーションで 151 例 (30%)、コンタクトフォースを用いた高周波アブレーションを施行したのは 313 例(61%)、CBA を用いた PVI は 48 例 (9%) であった。PVI 後のワルファリン使用者の数は、2012 年の 49 例 (77%) から 2015 年には 23 例 (13%) に徐々に減少したが、DOAC 使用者の数は 14 例 (22%) から 160 例 (87%) に増加した。

OAC-off 患者の臨床的特徴および臨床転帰

追跡期間 28.0 ± 17.1 ヶ月の間に、512 例の患者のうち 200 例 (39.1%) に AF の再発を認めた。PVI 後の AF 非再発率は 1 年で 70.2%、2 年で 60.8% であった。追跡期間内での非 AF 再発率は 60.9% で、そのうち 28% が AAD の内服を継続していた。PVI 後、 12.2 ± 9.9 ヶ月で 230 例 (44.9%) の患者で抗凝

固薬が中止された。OAC-off 群の特徴として、年齢（若年）（ $P < 0.001$ ）、体格指数(BMI)低値（ $P = 0.003$ ）、糖尿病の既往がないこと（ $P = 0.008$ ）、心不全の既往がないこと（ $P = 0.003$ ）、脳卒中/TIA の既往がないこと（ $P < 0.001$ ）、CHADS₂スコア低値（ $P < 0.001$ ）、LAD 低値（ $P < 0.001$ ）、抗不整脈を内服していること（ $P < 0.001$ ）、AF が再発していないこと（ $P < 0.001$ ）が関連していた（表 3）。多変量解析では、年齢（若年）（オッズ比[odds ratio: OR] 0.96、95%信頼区間[confidence interval : CI] 0.93-0.98、 $P < 0.001$ ）、BMI 低値（OR 0.93、95%CI 0.87-1.00、 $P = 0.040$ ）、脳卒中/TIA の既往がないこと（OR 0.41、95%CI 0.20~0.86、 $p=0.017$ ）、LAD 低値（OR 0.94、95%CI 0.90~0.98、 $p=0.003$ ）、および AF が再発していないこと（OR 4.15、95%CI 2.53~6.81、 $P < 0.001$ ）の項目が OAC-off の有意な因子として残った（表 4）。

発生した脳卒中および主な出血イベントの詳細を表 5 に要約する。脳卒中、重大出血および死亡患者の特徴を表 6 に示す。アブレーション後の 10 例の患者（1.95%）が脳卒中を発症し（0.96%/人年、95%CI 0.36~2.53%）、脳卒中発症した時期の追跡期間中央値は 19.4 ヶ月（5.4~41.9 ヶ月）であった。その内訳は OAC-off 群で 3 例（1.30%、0.54/人年 [95%CI 0.10~0.88]）、OAC-on 群で 7 例（2.48%、1.11/人年 [95%CI 0.34-1.45]）と、統計学的有意差は認められなかった（ $P = 0.523$ ）。AF 再発も脳卒中発症に関与しなかった（再発

群 2.00%[4/200] 対 非再発群 1.92%[6/312]、 $P > 0.999$)。しかしながら、CHA₂DS₂-VASc スコア 3 以上のみが脳卒中の発症と有意に関連していた (3 以上 4.06%[8/197] 対 3 未満 0.63%[2/315]、 $P = 0.016$)。その他、年齢、性別、BMI、PAF か否か、LAD、左室駆出率、抗血小板薬の使用およびクレアチニンクリアランスと脳卒中発症には有意な関連はなかった。出血イベントとしてみると、アブレーション後 10 人 (1.95%) の患者に出血イベントが発生し、重大出血イベント発症した時期の追跡期間中央値は 9.9 ヶ月 (1.7-24.0 ヶ月) であった。内訳は OAC-off 群で 1 例(0.43%、0.18/人年 [95%CI 0.02-0.57]) であったのに対し、OAC-on 群で 9 例(3.19%、1.42/人年 [95%CI 0.47-1.71]) と OAC-on 群に多く認めた ($P=0.027$)。高齢 (69±6.7 歳 対 63±10.4 歳、 $P = 0.041$) であることが、出血イベント発生と関連していたが、その他の因子には関連性は認められなかった。全死亡は 5 例 (1.0%) 認め、1 例は心血管死、4 例は非心血管死によるものであった。全死亡との明確な関連を認める因子はなかった。

PVI 群と非 PVI 群の比較

PVI を含めて AF アブレーションを施行された 512 例の患者 (PVI 群) は、SAKURA AF レジストリの PVI を施行されていない 2986 例の患者と傾向スコ

アによりマッチングし、PVI 群 436 例と非 PVI 群 436 例を比較した。マッチングにより得られた 2 群間の患者背景に有意な差は認められなかった (表 7)。

PVI 群と非 PVI 群における脳卒中、重大出血、全死亡イベントの Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。脳卒中(HR 0.65、 95% CI 0.23–1.66、 P = 0.382)、重大出血イベント(HR 1.17、 95% CI 0.43–3.21、 P = 0.751)に有意差は認められなかった。しかしながら、全死亡イベントにおいては PVI 群において有意に低かった(HR 0.37、 95% CI 0.12–0.93、 P = 0.041)。また、複合イベント発生率を見た場合、PVI 群において発生率が低い傾向を示したが統計学的な有意差は認められなかった (HR 0.58、 95% CI 0.31–1.03、 P = 0.066)。死亡原因の内訳では、PVI 群において心血管死が低い傾向を示したが (0.2% [1/436:大動脈解離による死亡] 対 1.6% [7/436: 心不全死 4 例、 脳卒中死 2 例、 突然死 1 例]、 P = 0.069)、統計学的な有意差は認められなかった。、非心血管死に差は認められなかった(0.9% [4/436: 癌関連死 1 名、 肺炎 1 名、多臓器不全 1 名、死因不明 1 名] 対 2.5% [11/436: 癌関連死 6 名、 肺炎 3 名、出血関連死 1 名、 交通事故 1 名]、 P = 0.115)。また、脳卒中による死亡率は、PVI 群と非 PVI 群において差は認められなかった(0% 対 0.5%、 P = 0.499)。

5. 考察

本研究では、日本大学板橋病院と日本大学病院で AF アブレーションを受けた患者における術後の抗凝固薬の使用実態と臨床的転帰を明らかにした。抗凝固薬はアブレーション後 12.2 ± 9.9 ヶ月の間に 230 例で中止されていた。

OAC-off の患者の特徴として、若年であること、BMI が低値であること、LAD が小さいこと、脳卒中/ TIA の既往がないこと、AAD および抗血小板薬の使用が必要ないような状態であること、AF の再発を認めていないことなどが独立して関連していた。次に、追跡期間中に脳卒中は 10 例 (1.9%)、重大出血も 10 例 (1.9%)、そして全死亡は 5 例 (1.0%) 認めた。脳卒中および重大出血イベントは、CHADS₂ スコアおよび CHA₂DS₂-VAS_c スコアが高い患者に発生したが、抗凝固薬の中止との関連はなかった。

アブレーション後の抗凝固薬中止と臨床転帰

本研究では 12.2 ± 9.9 ヶ月の追跡調査で、230 例 (45%) の患者で抗凝固薬が中止されていた。他の報告ではアブレーション後 3 ヶ月以降の抗凝固薬の中止率は 50~80% であり⁶⁵⁻⁷¹、本研究の結果はやや低率であった。本研究や従来の研究に基づくと、臨床現場における抗凝固薬の中止は主治医の裁量により決定されているが、主に PVI の成功と、脳卒中リスクの有無が強く関連している

と考えられる。抗凝固薬の中止率はさまざまであるが、以前の観察研究によると、AF アブレーション成功後の脳卒中リスクは 1%未満と推定されているため、脳卒中リスクスコアの低い患者では抗凝固薬を中止できると結論付けられている⁶⁵⁻⁷¹。なぜなら、脳卒中リスクが低い患者では、抗凝固薬継続による重大出血イベント累積発生率が、脳卒中予防と比べて高くなると予想されるためである。従来の研究は、多くは比較的小規模の単一施設の遡及的で無作為化されていない研究であり、CHADS₂スコア 2 点以上の脳卒中リスクが高い患者や高齢患者や DOAC で治療されている患者が含まれていない⁶⁵⁻⁷²。これに対し本研究は、後ろ向き観察研究であることから、高齢者を含み、70%以上が DOAC 内服者であり、現在の実臨床に即していると言える。近年、大規模 RCT で、脳卒中予防効果において DOAC はワルファリンと同等～優越性を認めており、重大出血イベント抑制においては、ワルファリンより DOAC が優れていると立証されている⁶⁸⁻⁷¹。従って、我々の研究における DOAC 使用の増加は、PVI 後に抗凝固薬を内服している患者の脳卒中や出血イベントに変化をもたらすと考えられる。しかしながら、OAC-on 群の脳卒中の発症率は、1.11/人年、重大出血の発症率は 1.42/人年と、ほかの研究で報告されている結果と大きな違いは認められなかった⁶⁵⁻⁷²。さらに意外にも OAC の中止、継続は脳卒中イベントに関与していなかった。むしろ、OAC-on 群は、OAC-off 群に比較し

て、脳卒中や重大出血イベント発症率は高く、この結果は他の研究結果と一致していた^{65,67,70}。本研究における OAC-on 群は、高齢であり、脳卒中/TIA の既往があること、抗血小板薬を併用していること、LAD が大きいこと、そして AF が再発していることが特徴であった。したがって、これらの結果は、脳卒中中高リスク因子がある患者が脳卒中や出血イベントを引き起こしていたと考えられる。実際に我々は CHA₂DS₂-VASc スコアが 3 以上であることは脳卒中および出血イベントの主な規定因子であることを明らかにした。これは、AF は脳梗塞の単独の原因ではなく、動脈硬化などを基調にしたその他の機序による脳卒中のリスクも発生するという事実によって説明でき⁷³、AF 暴露時と脳卒中を実際に引き起こした時期に時間的な関連がないことを示すほかの研究でも裏付けられている^{74,75}。最近のいくつかの研究は、AF 再発が脳卒中イベントの増加と有意に関連していることを示しているが、我々の研究ではそのような関連は示されなかった^{66,67,70}。この違いは、ループレコーダーや 2 週間 Holter 心電図モニタリングといった厳密な連続モニタリングを行えなかったため、無症候性の AF 再発を捉え切れていない可能性があると考えている。無症候性の AF 再発は、アブレーション後の患者にみられることが多く、特に脳卒中リスクの高い患者にみられる傾向にある⁷⁶。結果として、我々の研究結果は現在のガイドラインが推奨しているように、アブレーション後の長期抗凝固療法を継

続するか否かの決定は、患者の脳卒中リスクに依存し、アブレーションの成功には左右されないことを示し、ほかの研究でも同様の結果を示している⁷⁷⁻⁷⁸。

AF アブレーションが臨床転帰に及ぼす影響

AF アブレーションを受けた患者の慢性期の臨床転帰を調査した観察研究はいくつかあるが、多くは欧米のものであり、本邦における研究では極めて少ない⁷⁹⁻⁸³。我々は患者背景を一致させたアブレーションを受けている PVI 群と受けていない非 PVI 群のそれぞれ 436 例ずつを比較し、PVI 群は脳卒中イベントでは統計学的な差は認められなかったが、全死亡率が有意に低値を示した。以前の研究の多くは、脳卒中発症率と全死亡率の AF アブレーションの抑制効果を示しており、それぞれの研究の比較を表 6 に示す⁷⁹⁻⁸¹。Bunch 氏らは、ユタ州における 4212 例のアブレーション患者と 16848 例の非アブレーション患者を比較し、アブレーション群がアブレーション未施行群よりも、脳卒中発症率（アブレーション群 1.4%/年 対 未施行群 3.7%/年、HR 0.60、P = 0.001）、死亡率が抑制されていた（アブレーション群 3.0%/年 対 未施行群 16.2%/年、HR 0.36、P = 0.001）^{79,80}。スウェーデンの保険データベースの AF 患者 361,913 例を対象とした大規模臨床研究では、傾向スコアマッチングにて患者背景を調整したアブレーション施行、未施行各群 2496 例の解析によると、長

期の脳卒中を 31%抑制し（アブレーション群 0.7%/年 対 未施行群 1.01%/年、HR 0.69、95%CI 0.51-0.93、P=0.016）、全死亡率も 50%の抑制効果を示した（アブレーション群 0.77%/年 対 未施行群 1.01%/年、HR 0.50、95%CI 0.37-0.62、P<0.001）⁸¹。Chan らによる台湾の国民健康保険の請求データベースの中から、患者の特徴を傾向スコアマッチングで調整したアブレーション群および未施行、各群 846 例の比較によると、アブレーションは脳卒中低減効果が示されたが（アブレーション群 0.5 人/年 対 未施行群 2.0 人/年、HR 0.57、95%CI 0.35-0.94）、死亡率に関しては有意な改善は認められなかった（アブレーション群 0.5 人/年 対 未施行群 2.0 人/年、HR 0.88、95%CI 0.62-1.23）⁸²。我々のアブレーション群の平均患者年齢は 66 歳で、CHADS₂と CHA₂DS₂-VASc スコアはそれぞれ 1.4 と 2.4 であった。Bunch らによる研究では、アブレーション群の平均年齢は 65 歳だったが、多変量での簡易な調整を行ったのみであった。スウェーデンのデータベースでは、アブレーション群は、年齢は 60 歳、CHA₂DS₂-VASc スコアは 1.6 であり、台湾のデータベースでは、年齢は 52 歳、CHADS₂スコアは 0.6 であった。我々の研究における PVI 群はやや高齢であり、脳卒中のリスクスコアも高いことを考慮すると、脳卒中発症率は 0.96%(95% CI 0.36~2.53%)/年と低いと推定される。しかしながら我々のレジストリ研究から調整された非 PVI 群においては、脳卒中発症率は

0.70% (95% CI 0.21~2.14%) /年とさらに低値を示した。我々の脳卒中イベント数は少数であったため、統計学的に比較するうえで十分な症例数ではなかったと考えられる。しかしながら、我々の研究は、非 PVI 群における死亡率も同様に低値であった (PVI 群では 0.50% [0.12-1.97%]、非 PVI 群では 1.40% [0.63-3.09%]) が、PVI 群では 73%の相対リスクの低下を認めた (HR 0.37、95%CI 0.12-0.93)。アブレーションによる全死亡の抑制効果は、非心血管死、脳卒中死では両群間で統計学的な相違はないことから、脳卒中死以外の心血管死への抑制効果が大きく関連していると考えられた。AF は、酸化ストレスの増加、炎症状態の亢進、および血管内皮機能不全と関連していることが示されている^{84,85}。したがって、アブレーションによって AF 曝露率が減少したことによって、血行動態のみならず炎症、酸化ストレス、血管内皮機能などが改善し、心血管系へ良い効果をもたらした可能性がその機序として考えられる。わが国のコホートにおける脳卒中および死亡の全体的な発生率は、前述の他の研究よりも低く⁷⁹⁻⁸²、これは本邦の保険医療制度が関連している可能性が高い。本邦の患者は国民皆保険により全国民に適切な医療が提供されており、ヨーロッパや他の地域の患者と比較して、抗凝固薬、降圧薬、脂質低下薬の使用率が高い。これらが、本邦の心血管イベントや出血イベントの発現ひいては死亡率の抑制に寄与していると考えられる⁸⁶。

このように、我々の結果や過去の報告によると予後改善効果が示されつつあるが、これらは観察研究であるため、結果の解釈には注意を要する。これらの研究では、予後に影響する併存疾患、薬物治療などの多くの因子を調整するため、傾向スコアマッチングや多変量解析を行っているが、記録されていない因子は依然として存在する可能性が否定できない。例えば、アブレーション施行患者は、比較的全身状態は良好であり、疾患の理解も高く、治療に対する意識も高い可能性がある。さらには、これらの患者群ではアブレーション施行後も、生活習慣病の管理や運動などを精力的に行っている可能性も十分にあり得る。

近年、カテーテルアブレーションと薬物治療を比較する前向き無作為化試験がいくつか発表されている。2018年に米国不整脈学会の late breaking で発表された CABANA 試験⁸⁷は、65歳以上の AF 患者 2204 例を対象に、アブレーション群と通常の薬物治療(AAD あるいはレートコントロール薬の何れか)群に無作為に分割し、約 4 年間追跡調査を行った。一次エンドポイントである全死亡、後遺症のある脳卒中、重篤な出血、心停止の複合エンドポイントは、ITT(intention to treat)解析ではアブレーション群は薬物治療群と比べて、優越性は認められなかった (HR 0.86、95%CI 0.65-1.15)。また、全死亡リスクに関しても優越性は認められなかった (HR 0.85、95%CI 0.60~1.21)。この

試験では、アブレーション群の 9.2%がアブレーションを受けず、薬物療法の 27.5%がアブレーションを受けたため、クロスオーバーが問題であった。それらの影響を除いた on-treatment 分析では、薬物治療群と比較して、カテーテルアブレーション群は、主要評価項目で統計学的に有意な 27%の相対リスク減少が示された (HR 0.73、95%CI 0.54-0.99、P=0.046)。また、on-treatment 分析における全死亡は、アブレーション群で有意に低かった (4.4% 対 7.5% [HR 0.60、95%CI 0.42~0.86]、P=0.005)。我々の研究と従来の観察研究や大規模無作為化比較試験の結果をまとめると、アブレーションは、臨床転帰に有益な効果をもたらす可能性はあるが、無作為化対照試験で予想される効果よりも実臨床においてより大きくなる可能性があるのかもしれない。

研究の限界

第一に、PVI 群における研究は探索的研究であることから、抗凝固薬中止と臨床背景の関連性を示したのみであり、因果関係を確立することはできない。さらに臨床転帰に関してはイベント発生数が少ないため、多変量解析などの調整ができなかった。したがって、患者の選択と診断および治療/介入方法にはいくつかの偏りがあることに留意する必要がある。第二に、我々の研究は不整脈の再発率を過小評価している可能性がある点である。一般的な日常診療では

Holter 心電図や患者の症状をもとに判断されているため、無症候性の再発を有する患者を見逃している可能性がある。PVI 群と非 PVI 群との比較では、後ろ向きコホート研究と前向き研究の異なる集団からおこなった解析のため、患者背景や行われた治療に多くのバイアスが含まれていることである。これらの影響を最小限に抑えるために、傾向スコアマッチング法によって人口統計学的および臨床的特徴を調整した。しかし記録されていない因子の可能性を完全に排除することはできないため、結果の解釈には留意する必要がある。例えば、担癌患者については注意が必要である。SAKURA AF レジストリから得られた非 PVI 群では担癌患者の有無は調査項目に含まれていないため、担癌患者がある一定数存在する可能性がある。一方、通常、担癌患者には AF に対するアブレーション治療を避けられる傾向にある。そのため、担癌患者の癌関連死が全死亡数に影響している可能性がある。有害な臨床イベントの発生率が低いことによる研究の統計学的検出力の限界であった。しかしながら、臨床イベントの全体的な発生率は他の以前の観察研究のそれと類似していることから、本研究ではアブレーションの予後改善効果を支持している所見が得られていたと考えられる。

6. 結論

日本人を対象とした本研究において、AF アブレーションを施行した患者の約半数で抗凝固療法は中止されているが、その後の観察期間における脳卒中および重大出血を発症した患者群は、もともとの CHA₂DS₂-VASc スコア 3 以上の患者、つまり脳卒中リスクの高い患者であり、AF の再発とは関連しなかった。このことから、CHA₂DS₂-VASc スコア 3 以上の患者においては、AF アブレーションにより再発がなくとも抗凝固療法を継続したほうが望ましいと考える。傾向スコアにより患者背景をマッチングさせた AF アブレーション群と非 AF アブレーション群との比較では、AF アブレーションは死亡リスクを有意に低下させたが、過去の海外の報告と異なり、脳卒中および重大出血のリスク低下は認められなかった。これは、アブレーション非施行患者における脳卒中発症率、重大出血リスク発現率が低い本邦においては、アブレーションによるこれらのリスク抑制効果が得られにくい背景が関係している可能性がある。

7.謝辞：

本研究にご協力・ご指導いただきました奥村恭男教授、渡邊一郎前教授に感謝の意を表明いたします。また、研究に協力いただいたすべての医療機関と、参加することに同意したすべての患者に感謝の意を表明いたします。

表 1. 心房細動の危険因子

| 心房細動の危険因子 | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 年齢 | ハザード比:男性 1.8 ・女性 2.5 |
| 飲酒 | ハザード比:1.9 ※男性のみ |
| 身長 | 相対危険度:2.07 |
| BMI | 相対危険度:1.78 |
| メタボリック症候群 (いずれかの構成要因を持つ) | ハザード比:1.28~1.78 |
| 肥満 | ハザード比:1.64 |
| 高血圧 | ハザード比:1.69 |
| HDLコレステロール低値 | ハザード比:1.52 ※女性のみ |
| 空腹時血糖上昇あり | ハザード比:1.35~1.44 |
| うっ血性心不全 | オッズ比:男性 4.5 ・女性 5.9 |
| 虚血性心疾患 | ハザード比:男性 3.4 ・女性 1.5 |
| 弁膜症 | ハザード比:男性 1.8 ・女性 13.1 |
| 甲状腺機能亢進症 | ハザード比:1.68 |
| 慢性腎臓病 | |
| eGFR 30~59 mL/min/1.73m ² | ハザード比:1.32 |
| eGFR 30 mL/min/1.73m ² 未満 | ハザード比:1.57 |

文献 22 より引用作成

表 2. 抗凝固療法の適応について

抗凝固療法の適応

CHADS₂スコア

| | |
|--|----|
| Congestive Heart Failure (うっ血性心不全の既往の既往がある) | 1点 |
| Hypertension (高血圧の既往がある) | 1点 |
| Age (年齢が75歳以上である) | 1点 |
| Diabetes Mellitus (糖尿病の既往がある) | 1点 |
| Stroke episode (脳卒中・一過性脳虚血発作の既往がある) | 2点 |

0点 : 低リスク群 (年間脳梗塞発症率 1.9%)
 1点 : 中リスク群 (年間脳梗塞発症率 2.8%)
 2点以上 : 高リスク群 (年間脳梗塞発症率 4.0%以上)

CHA₂DS₂-VAScスコア

| | |
|---|----|
| Congestive Heart Failure (うっ血性心不全の既往の既往がある)もしくは、左室機能不全 | 1点 |
| Hypertension (高血圧の既往がある) | 1点 |
| Age (年齢が75歳以上である) | 2点 |
| Age (年齢が65歳以上75歳未満である) | 1点 |
| Diabetes Mellitus (糖尿病の既往がある) | 1点 |
| Stroke episode (脳卒中・一過性脳虚血発作の既往がある) | 2点 |
| Vascular disease (血管疾患) [心筋梗塞・末梢動脈疾患・大動脈プラークのいずれかの指摘がある] | 1点 |
| Sex category (女性の場合) | 1点 |

0点 : 0% 3点 : 3.2% 6点 : 9.8% 9点 : 15.2%
 1点 : 1.3% 4点 : 4.0% 7点 : 9.6%
 2点 : 2.2% 5点 : 6.7% 8点 : 6.7%

CHADS₂スコア : 文献 17 より作図

CHA₂DS₂-VASc スコア : 文献 18 より作図

表 3. OAC-off 群および OAC-on 群の臨床的

| | 全体合計 (n = 512) | OAC-off 群 (n = 230) | OAC-on 群 (n = 282) | P 値 |
|--|-------------------|------------------------|-----------------------|--------|
| 年齢(歳) | 63.4 ± 10.4 | 61.4 ± 10.7 | 65.1 ± 9.9 | <0.001 |
| ≥65 歳以上 | 273 (53) | 101 (44) | 172 (61) | 0.193 |
| ≥75 歳以上 | 71 (14) | 24 (10) | 47 (17) | 0.288 |
| 女性 | 123 (24) | 48 (21) | 75 (27) | 0.130 |
| Body mass index (kg/m ²) | 24.0 ± 3.6 | 23.4 ± 3.5 | 24.5 ± 3.6 | <0.001 |
| PAF | 278 (54) | 144 (63) | 134 (48) | 0.001 |
| 既往症 | | | | |
| 高血圧 | 304 (59) | 126 (55) | 178 (63) | 0.050 |
| 糖尿病 | 109 (21) | 37 (16) | 72 (26) | 0.008 |
| 脳卒中/TIA | 63 (12) | 15 (7) | 48 (17) | <0.001 |
| 心不全 | 67 (13) | 19 (8) | 48 (17) | 0.003 |
| 血管性疾患 | 56 (11) | 20 (9) | 36 (13) | 0.139 |
| CHADS ₂ スコア | 1.32 ± 1.12 | 1.03 ± 0.98 | 1.56 ± 1.18 | <0.001 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc スコア | 2.21 ± 1.54 | 1.76 ± 1.40 | 2.57 ± 1.55 | <0.001 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc スコア ≥ 3 | 197 (38) | 57 (29) | 140 (71) | <0.001 |
| 心臓超音波検査 | | | | |
| 左室駆出率 (%) | 65.8 ± 9.8 | 66.7 ± 9.5 | 65.0 ± 10.0 | 0.061 |
| 左房径 (mm) | 39.9 ± 6.8 | 37.4 ± 6.2 | 41.9 ± 6.5 | <0.001 |
| アブレーション後の処方 | | | | |
| OAC 種類 | | | | |
| ワルファリン | 130 (25) | 60 (26) | 73 (26) | 0.105 |
| ダビガドラン | 71 (14) | 31 (13) | 40 (14) | |
| リバーロキサバン | 95 (19) | 54 (23) | 41 (15) | |
| アピキサバン | 163 (32) | 65 (28) | 98 (35) | |
| エドキサバン | 50 (10) | 20 (9) | 30 (11) | |
| 抗不整脈薬 | 225 (44) | 52 (23) | 173 (61) | <0.001 |
| 抗血小板薬 | 33 (6) | 9 (4) | 24 (9) | 0.031 |
| 施行施設 | | | | |
| 日本大学医学部附属板橋病院 (対 日本大学病院) | 321 (63) | 166 (72) | 155 (55) | <0.001 |
| クレアチニンクリアランス (mL/分) | 70 ± 26 | 70 ± 28 | 69 ± 24 | 0.658 |
| AF 再発 | 200 (39) | 42 (18) | 158 (56) | <0.001 |

OAC-On 群：観察期間中に抗凝固薬の内服を継続した群 OAC-off 群：観察期間中に抗凝固薬を終了した群

値は平均値 ± SD あるいは n(%)で示す。OAC-on=経口抗凝固薬中止; OAC-off=経口抗凝固薬継続; PAF=発作性心房細動; TIA=一過性脳虚血発作; CHADS₂ スコア[うっ血性心不全の既往(1点)、高血圧の既往(1点)、75歳以上(1点)、糖尿病の既往(1点)、脳卒中/TIA の既往(2点)]; CHA₂DS₂-VASc スコア[うっ血性心不全の既往(1点)、高血圧の既往(1点)、75歳以上(1点)、65歳～74歳(1点)、糖尿病の既往(1点)、脳卒中/TIA の既往(2点)、血管病変の有無(1点)、性別(1点)], AF=心房細動。P 値は t 検定、Wilcoxon 順位和検定あるいは χ^2 二乗、Fisher の直接確立検定から求めた。

表 4. 抗凝固療法中止群の要因（多変量ロジスティック回帰分析解析）

| | Odds 比 (95% CI) | P 値 |
|---|------------------|--------|
| 年齢 (+1 歳) | 0.96 (0.93–0.98) | <0.001 |
| Body mass index (+1 kg/m ²) | 0.93 (0.87–1.00) | 0.040 |
| PAF | 0.86 (0.54–1.38) | 0.541 |
| 高血圧の既往がないこと | 0.92 (0.57–1.48) | 0.741 |
| 糖尿病の既往がないこと | 1.20 (0.68–2.13) | 0.531 |
| 心不全の既往がないこと | 1.47 (0.72–3.02) | 0.290 |
| 脳卒中/TIA の既往がないこと | 2.44 (1.17–5.10) | 0.017 |
| 左房径 (+1 mm) | 0.94 (0.90–0.98) | 0.003 |
| 抗不整脈薬の非使用 | 4.72 (2.85–7.81) | <0.001 |
| 抗血小板薬の非使用 | 3.10 (1.21–8.00) | 0.019 |
| AF が再発していない | 4.15 (2.53–6.81) | <0.001 |
| 施行施設 | | |
| 日本大学医学部附属板橋病院 (対 日本大学病院) | 2.27 (1.37–3.75) | 0.001 |

PAF=発作性心房細動; TIA=一過性脳虚血発作; AF=心房細動

表 5. 脳卒中および重大出血を発症した患者の特徴

| 症例番号 | 年齢 (歳) | イベント種類 | イベントまでの期間 (月) | OAC on/off | CHADS ₂ スコア | CHA ₂ DS ₂ -VASc スコア | AF 再発 | 抗凝固薬 | INR | 状態 |
|------|------------|--------|-----------------|------------------|------------------------|--|--------|------------------|------|--------|
| 脳卒中 | | | | | | | | | | |
| 26 | 63 | 出血性脳卒中 | 62.9 | On | 3 | 3 | + | ワルファリン | 2.17 | 半身麻痺 |
| 61 | 69 | 虚血性脳卒中 | 22.8 | On | 2 | 3 | + | アピキサバン | - | 死亡 |
| 68 | 63 | TIA | 50.4 | On | 0 | 1 | - | アピキサバン | - | 健常 |
| 85 | 66 | 虚血性脳卒中 | 39 | On | 2 | 3 | + | ワルファリン | N.A. | 健常 |
| 177 | 65 | TIA | 16 | Off | 1 | 2 | - | - | - | 生存 |
| 204 | 79 | 虚血性脳卒中 | 32.4 | On | 2 | 4 | + | リバーロキサバン | - | 寝たきり |
| 266* | 70 | 虚血性脳卒中 | 1.9 | On | 1 | 4 | + | リバーロキサバン | - | 半身麻痺 |
| 333 | 69 | 虚血性脳卒中 | 0.3 | On | 2 | 3 | - | ワルファリン | N.A. | 健常 |
| 444* | 61 | 出血性脳卒中 | 10.6 | On | 3 | 4 | + | エドキサバン | - | 構音障害 |
| 461 | 75 | 虚血性脳卒中 | 6.6 | On | 2 | 3 | - | エドキサバン | - | 半側空間無視 |
| 全体 | 68.0 ± 5.7 | | 19.4 (5.4-41.9) | OAC-on 9 (90) | 1.8 ± 0.9 | 3.0 ± 0.9 | 6 (60) | ワルファリン 3 (30) | | |
| 重大出血 | | | | | | | | | | |
| 33 | 75 | 頭蓋内出血 | 45.8 | On | 2 | 3 | + | アピキサバン | - | 歩行障害 |
| 55 | 55 | 消化管出血 | 41.8 | Off | 0 | 0 | + | - | - | 健常 |
| 169 | 67 | 消化管出血 | 1 | On | 1 | 2 | + | ワルファリン | 1.03 | 健常 |
| 202 | 70 | 消化管出血 | 9.1 | On | 1 | 3 | + | ワルファリン | 1.15 | 健常 |
| 239 | 75 | 腸腰筋出血 | 8 | On | 3 | 4 | + | ワルファリン | 1.12 | 死亡 |
| 241 | 74 | 消化管出血 | 18 | On | 1 | 2 | - | ワルファリン | N.A. | 健常 |
| 252 | 73 | 消化管出血 | 13.3 | On | 1 | 3 | - | ワルファリン | 2.7 | 健常 |
| 266* | 70 | 頭蓋内出血 | 1.9 | On | 1 | 4 | + | リバーロキサバン | - | 半身麻痺 |
| 404 | 74 | 消化管出血 | 0.6 | On | 3 | 4 | + | アピキサバン | - | 健常 |
| 444* | 61 | 頭蓋内出血 | 10.6 | On | 3 | 4 | + | エドキサバン | - | 構音障害 |
| 全体 | 69.4 ± 6.7 | | 9.9 (4.3-35.7) | OAC-on 9 (90) | 1.6 ± 1.0 | 2.9 ± 1.3 | 7 (70) | ワルファリン 5 (50) | | |

TIA=一過性脳虚血発作; OAC-on=経口抗凝固薬継続; OAC-off=経口抗凝固薬中止; AF=心房細動; INR=プロトロンビン時間国際標準比; N.A.=発症時 INR データなし。

* = 脳卒中および重大出血の両イベントを発症

出血性脳卒中: 脳卒中のうち出血性を指し、脳実質内の出血とする。 頭蓋内出血: 出血性脳卒中を含む頭蓋内すべての出血とする。

表 6. 脳卒中、重大出血、全死亡イベント発症群 (Yes) とイベント非発症群

(No) の患者背景

| | 脳卒中 | | | 重大出血 | | | 全死亡 | | |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|--------|
| | Yes (n = 10) | No (n = 502) | P 値 | Yes (n = 10) | No (n = 502) | P 値 | Yes (n = 5) | No (n = 507) | P 値 |
| 年齢 (歳) | 68.0 ± 5.7 | 63.4 ± 10.5 | 0.229 | 69.4 ± 6.7 | 63.3 ± 10.4 | 0.041 | 69.4 ± 4.0 | 63.4 ± 10.4 | 0.173 |
| 女性 | 3 (30) | 120 (24) | 0.709 | 2 (20) | 121 (24) | >0.999 | 1 (20) | 122 (24) | >0.999 |
| Body mass index (m ² /kg) | 24.1 ± 4.0 | 24.0 ± 3.6 | 0.847 | 25.2 ± 3.7 | 24.0 ± 3.6 | 0.374 | 22.3 ± 0.8 | 24.0 ± 3.6 | 0.166 |
| PAF | 4 (40) | 274 (55) | 0.524 | 4 (40) | 274 (55) | 0.524 | 3 (60) | 275 (54) | >0.999 |
| 既存症 | | | | | | | | | |
| 高血圧 | 8 (80) | 296 (59) | 0.214 | 5 (50) | 299 (60) | 0.536 | 3 (60) | 301 (59) | >0.999 |
| 糖尿病 | 1 (10) | 108 (22) | 0.697 | 3 (30) | 106 (21) | 0.517 | 2 (40) | 107 (21) | 0.290 |
| 脳卒中/TIA | 2 (20) | 61 (12) | 0.484 | 2 (20) | 61 (12) | 0.355 | 1 (20) | 62 (12) | 0.355 |
| 心不全 | 3 (30) | 64 (13) | 0.131 | 2 (20) | 65 (13) | 0.627 | 1 (20) | 66 (13) | 0.506 |
| 血管病変 | 2 (20) | 54 (11) | 0.300 | 3 (30) | 53 (11) | 0.085 | 0 | 56 (11) | >0.999 |
| CHADS2 スコア | 1.8 ± 0.9 | 1.3 ± 1.1 | 0.071 | 1.6 ± 1.1 | 1.3 ± 1.1 | 0.362 | 1.8 ± 0.8 | 1.3 ± 1.1 | 0.201 |
| CHA2DS2-VASc スコア | 3.0 ± 0.9 | 2.2 ± 1.5 | 0.041 | 2.9 ± 1.3 | 2.2 ± 1.5 | 0.076 | 2.8 ± 1.1 | 2.2 ± 1.5 | 0.260 |
| CHA2DS2-VASc スコア ≥ 3 | 8 (80) | 189 (38) | 0.016 | 7 (70) | 190 (38) | 0.050 | 4 (80) | 193 (38) | 0.075 |
| 心臓超音波検査 | | | | | | | | | |
| 左室駆出率 (%) | 64 ± 13 | 66 ± 10 | 0.920 | 64 ± 8 | 66 ± 10 | 0.373 | 68 ± 2.4 | 66 ± 9.8 | 0.658 |
| 左房径 (mm) | 44 ± 8.5 | 40 ± 7.0 | 0.163 | 42 ± 6.0 | 40 ± 6.8 | 0.311 | 41 ± 6.2 | 40 ± 6.8 | 0.651 |
| アブレーション後薬物加療 | | | | | | | | | |
| ワルファリン (対 DOAC)* | 3 (43) | 69 (26) | 0.377 | 4 (44) | 68 (25) | 0.240 | 1 (20) | 71 (26) | >0.999 |
| 抗不整脈薬 | 5 (50) | 221 (44) | 0.756 | 7 (70) | 219 (44) | 0.115 | 3 (60) | 223 (44) | 0.659 |
| 抗血小板薬 | 1 (10) | 32 (6) | 0.490 | 2 (20) | 31 (6) | 0.131 | 0 | 33 (7) | >0.999 |
| 施行施設 日本大学医学部附属板橋病院 (対 日本大学病院) | 7 (70) | 314 (63) | 0.751 | 8 (80) | 313 (62) | 0.335 | 4 (80) | 317 (63) | 0.655 |
| クレアチニンクリアランス (分/mL) | 66 ± 22 | 70 ± 26 | 0.690 | 60 ± 24 | 70 ± 26 | 0.349 | 52 ± 23 | 70 ± 26 | 0.111 |
| AF 再発 (n = 200) | 4 (40) | 196 (39) | >0.999 | 5 (50) | 195 (39) | 0.523 | 4 (80) | 196 (39) | 0.079 |
| OAC-off (n = 230) | 3 (30) | 227 (45) | 0.523 | 1 (10) | 229 (46) | 0.027 | 0 | 230 (45) | 0.068 |

DOAC=直接経口抗凝固薬. その他の略語は表 1 を参照. *イベント発生時に抗凝固薬を内服していた 282 例 (脳卒中[Yes]7 例 対 [No]275 例; 重大出血[Yes]9 例 対 273 例 [No]; 死亡[Yes]5 例 対 [No]277 例) のみでの比較. P 値は t 検定、Wilcoxon 順位和検定あるいは χ^2 二乗、Fisher の直接確立検定から求めた. 平均値 ± 標準偏差または n(%) で表記した.

表 7. 傾向スコアによるマッチング後の PVI 群および非 PVI 群の患者背景

| | PVI 群 (n = 436) | 非 PVI 群 (n = 436) | P 値 |
|--|--------------------|----------------------|-------|
| 年齢 (歳) | 65.8 ± 8.7 | 65.8 ± 9.2 | 0.946 |
| 女性 | 108 (25) | 130 (30) | 0.094 |
| Body mass index (kg/m ²) | 24.1 ± 3.7 | 23.8 ± 3.6 | 0.223 |
| PAF | 211 (48) | 210 (48) | 0.946 |
| 既往症 | | | |
| 高血圧 | 278 (64) | 280 (64) | 0.888 |
| 糖尿病 | 97 (22) | 112 (26) | 0.234 |
| 脳卒中/TIA | 57 (13) | 60 (14) | 0.766 |
| 心不全 | 60 (14) | 64 (15) | 0.698 |
| 血管病変 | 50 (11) | 51 (12) | 0.916 |
| CHADS ₂ スコア | 1.42 ± 1.12 | 1.47 ± 1.11 | 0.505 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc スコア | 2.40 ± 1.51 | 2.49 ± 1.49 | 0.384 |
| アブレーション後の薬物加療 | | | |
| ワルファリン (対 DOAC) | 119 (27) | 112 (26) | 0.591 |
| 抗血小板薬 | 31 (7) | 36 (8) | 0.525 |
| クレアチニンクリアランス (mL/分) | 69 ± 26 | 69 ± 25 | 0.783 |

PVI=肺静脈隔離術. その他の略語は表 1、4 を参照. P 値は t 検定、Wilcoxon 順位和検定あるいは χ^2 乗、Fisher の直接確立検定から求めた. 平均値 ± 標準偏差または n(%) で表記した.

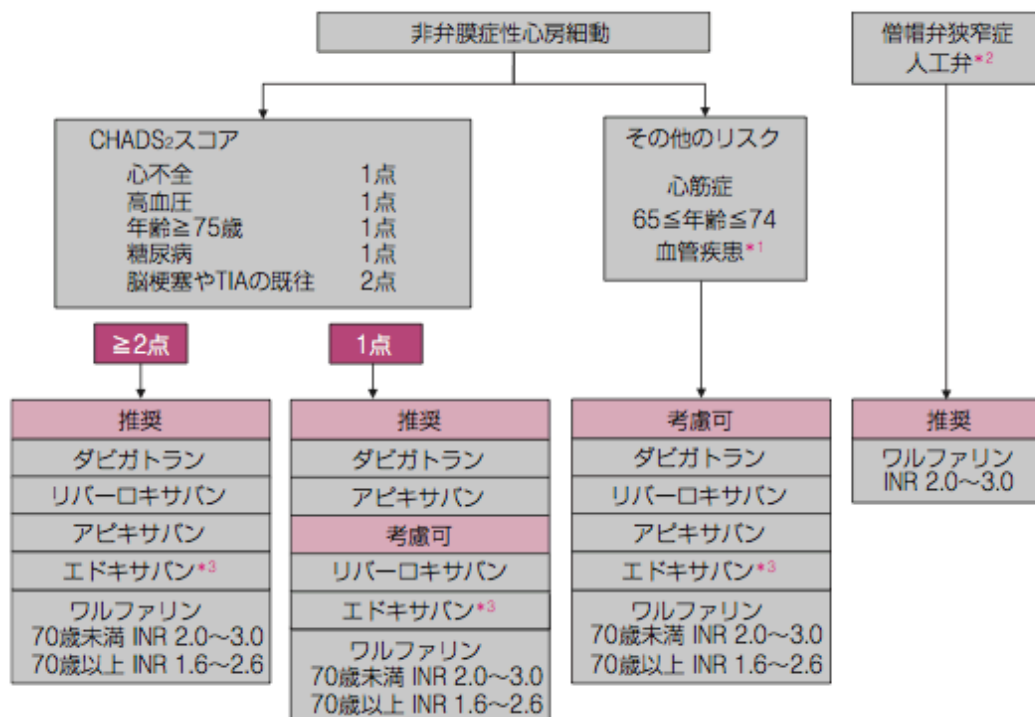
表 8. アブレーション後患者 対 非アブレーション患者の臨床転帰を比較し

た観察研究

| | Bunch ら | Friberg ら | Change ら | Arai ら |
|---|---|--|--|---|
| 雑誌, 掲載年 | J Cardiovasc Electrophysiol, 2011 | Eur Heart J, 2016 | Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014 | Int Heart J, 2019 |
| 対象国 | アメリカ | スウェーデン | 台湾 | 日本 |
| 研究タイプ | 後ろ向きデータベース研究 | 後ろ向きデータベース研究 | 後ろ向きデータベース研究 | ABL 群: 後ろ向き 2 施設データ 非 ABL 群: 前向きレジストリ |
| 対照 AF 患者数 | ABL 群 4212 例 vs. 非 ABL 16848 例 マッチングなし | 患者全体: ABL 群 3120 例 vs. 非 ABL 群 295877 例 マッチング後: ABL 群 2496 例 vs. 非 ABL 群 2496 例 | 患者全体: ABL 群 884 例 vs. 非 ABL 群 89258 例 マッチング後: ABL 群 846 例 vs. 非 ABL 群 11324 例 | 患者全体: ABL 群 512 例 vs. 非 ABL 群 2986 例 マッチング後: ABL 群 436 例 vs. 非 ABL 群 436 例 |
| 平均観察期間 | 5.9 年 vs. 5.8 年 | 4.4 年 | 3.74 年 vs. 3.96 年 | 2.3 年 vs. 3.3 年 |
| 平均年齢 | 66.0±13.3 歳 vs. 64.8±12.7 歳 | 59.97 歳 vs. 59.55 歳 | 51.2 歳 vs. 67.0 歳 | 65.8 歳 vs. 65.8 歳 |
| CHADS ₂ | N.A | N.A | 0.56±0.7 vs. 1.08±0.85 | 1.42±1.12 vs. 1.47±1.11 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | N.A | 1.6±1.4 vs. 1.7±1.6 | N.A | 2.40±1.51 vs. 2.49±1.49 |
| 全死亡率 %/年 或いはイベント/人 年 (HR [95%CI]) | 3.0%/年 vs. 16.2%/年 (HR 0.36, P<0.0001) | 0.77%/年 vs. 1.62% (HR 0.50, [0.37-0.62], P<0.001) | 1.1/人年 vs. 3.6/人年 (HR 0.88 [0.62-1.23], P=0.451) | 0.5%/年 vs. 1.4%/年 (HR 0.37 [0.12-0.93], P=0.0414) |
| 脳卒中率 %/年 或いはイベント/人 年 (HR [95%CI]) | 1.4%/年 vs. 3.7%/年 (HR 0.60, P<0.0001) | 0.70%/年 vs. 1.01%/年 (HR 0.69, [0.51-0.93], P=0.016) | 0.5/人年 vs. 2.0/人年 (HR 0.57 [0.35-0.94], P=0.026) | 0.96%/年 vs. 0.70/年 (HR 0.65 [0.23-1.66]) P=0.3824 |

AF=心房細動; ABL=アブレーション; N.A=not applicable; HR=ハザード比; CI=信頼区間

図1. 心房細動における抗凝固療法のガイドライン



出典：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）より抜粋

図 2. アブレーション方法の違い

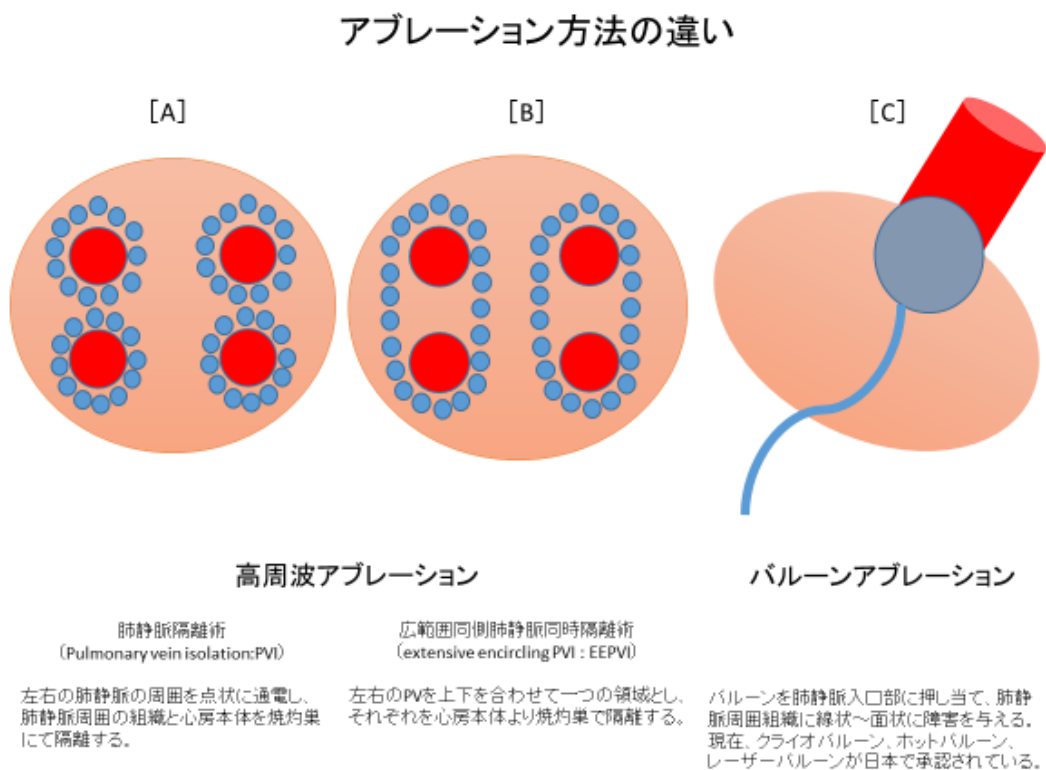
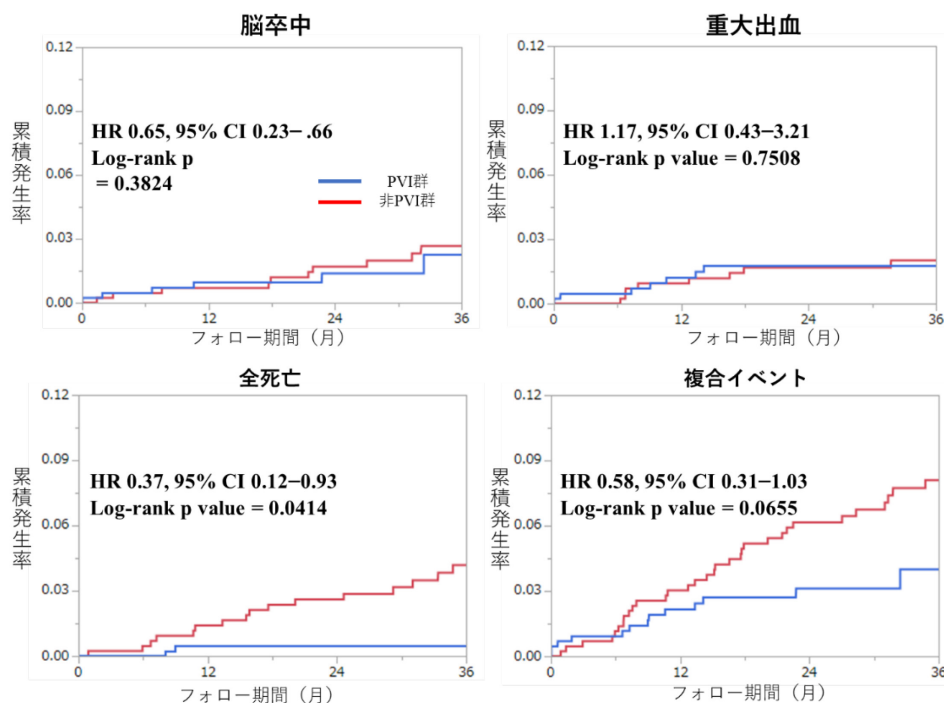


図 3. PVI 群および非 PVI 群の転帰



PVI=肺静脈隔離術、HR=ハザード比、CI=95%信頼区間

複合イベントは、脳卒中、重大出血、全死亡のいずれかが発生したことを意味する。

脳卒中、重大出血イベントに有意差は無し。全死亡イベントでは PVI 群において有意に低い(HR 0.37、 95% CI 0.12–0.93、 P = 0.041)。複合イベント発生率を見た場合、PVI 群で発生率が低かった(HR 0.58、 95% CI 0.31–1.03、 P = 0.066)。死亡原因の内訳では、PVI 群において心血管死が低い傾向をしめしたが (0.2% [1/436:大動脈解離による死亡] 対 1.6% [7/436: 心不全死 4 例、 脳卒中死 2 例、 突然死 1 例]、 P = 0.069)、非心血管死に差は認められなかった (0.9% [4/436: 癌関連死 1 名、 肺炎 1 名、 多臓器不全 1 名、 死因不明 1 名] 対 2.5% [11/436: 癌関連死 6 名、 肺炎 3 名、 出血 1 名、 交通事故 1 名]、 P = 0.115)。

引用文献

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-952.
2. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
3. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, et al. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol*. 2005;194-196. No abstract available.
4. 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.
5. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994;271:840-844.
6. 奥村 謙, 目時 典文, 萩井 譲士. 心原性脳梗塞の疫学と重症度. *心電図*. 2011年31巻3号 p. 292-296
7. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population - The Suita Study. *Circ J*. 2017;81:1580-1588.

8. Sano F1, Ohira T, Kitamura A, , et al. Heavy alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J*. 2014;78:955-961.
9. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: A systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2016;13 e222-237.
10. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;117:1255-1260.
11. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149:489-496.
12. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet*. 2006;367:262-272.
13. Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, et al. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology*. 2006;66:1539-1544.
14. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422-2434.
15. Goto S, Ikeda Y, Shimada K, et al. J-TRACE Investigators. One-year cardiovascular event rates in Japanese outpatients with myocardial infarction,

- stroke, and atrial fibrillation. -Results From the Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary, or Cerebrovascular Events (J-TRACE). *Circ J*. 2011;75:2598-2604.
16. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: What is the best practice? *Europace*. 2018;20:1399-1421.
 17. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.: *JAMA* 2001;285:2864-2870.
 18. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-2429.
 19. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 Jan 26.
 20. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
 21. Suzuki S, Yamashita T, Okumura K et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled

- analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry.
Circ J 2015;79:432-438.
22. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012年度合同研究班報告）：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）.2014
 23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.
 24. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke.* 2000;31:817-821.
 25. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med.* 2001;1183-1188.
 26. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke.* 2006;37:447-451.
 27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151
 28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.

29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
30. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
31. Lee S, Monz BU, Clemens A, et al. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2012;2.
32. Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, et al. Current status and outcomes of direct oral anticoagulant use in real-world atrial fibrillation patients - Fushimi AF Registry. *Circ J.* 2017;81:1278-1285.
33. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. Beneficial effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation -Results of the J-RHYTHM Registry 2. *Circ J* 2016;80:843-851.
34. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, et al. Nine-Year Trend of anticoagulation use, thromboembolic events, and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation - Shinken Database Analysis. *Circ J* 2016;80:639-649.
35. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al; SAKURA AF Registry Investigators. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm* 2017;33:289-296.
36. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al; SAKURA AF Registry Investigators. Three-year clinical outcomes associated with warfarin vs. direct oral

anticoagulant use among Japanese patients with atrial fibrillation-Findings from the SAKURA AF Registry. *Circ J.* 2018;82:2500-2509.

37. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-1833.
38. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-1840.
39. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-2677.
40. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al ; J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J.* 2009;73:242-248.
41. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1185-1191.
42. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-666.
43. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997;95:572-576.

44. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100:1879-1886.
45. Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*. 2000;102:2463-2465.
46. Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y, et al. Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2998-3003.
47. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;93:2634-2640.
48. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-2245.
49. Okumura Y, Watanabe I, Iso K, et al. Mechanistic insights into durable pulmonary vein isolation achieved by second-generation cryoballoon ablation. *J Atr Fibrillation*. 2017;9:1538.
50. Sohara H, Ohe T, Okumura K, et al. HotBalloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: A Multicenter Randomized Trial in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2747-2757.
51. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Hot balloon versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation: lesion characteristics and middle-term outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e005861.

52. Dukkipati SR, Neuzil P, Kautzner J, et al; The durability of pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon catheter: multicenter results of pulmonary vein remapping studies. *Heart Rhythm*. 2012;9:919-925.
53. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, et al; HeartLight Study Investigators. Pulmonary Vein Isolation Using the Visually Guided Laser Balloon: A Prospective, Multicenter, and Randomized Comparison to Standard Radiofrequency Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1350-1360.
54. Murray MI, Arnold A, Younis M, et al. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:658-669.
55. Wakamatsu Y, Nagashima K, Nakahara S, et al. Electrophysiologic and anatomic factors predictive of a need for touch-up radiofrequency application for complete pulmonary vein isolation: Comparison between hot balloon- and cryoballoon-based ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:1261-1269.
56. Reynolds MR, Zheng Q, Doros G. Laser balloon ablation for AF: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:1363-1370.
57. Shi LZ, Heng R, Liu SM, et al. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2015;10:816-822.
58. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-2347.

59. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, et al. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 626-633.
60. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587-1595.
61. Brachmann J, Lewalter T, Kuck KH, et al. Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry. *Eur Heart J* 2017; 38: 1317-1326.
62. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Patient satisfaction with direct oral anticoagulants and warfarin. *Int Heart J.* 2018;59:1266-1274.
63. Yamaguchi N, Okumura Y, Watanabe I, et al. Impact of sinus node recovery time after long-standing atrial fibrillation termination on the long-term outcome of catheter ablation. *Int Heart J.* 2018;59:497-502.
64. Watanabe R, Okumura Y, Nagashima K, et al. Influence of balloon temperature and time to pulmonary vein isolation on acute pulmonary vein reconnection and clinical outcomes after cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2018;34:511-519.
65. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2006;114:759-765.
66. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:843-849.

67. Themistoclakis S1, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:735-743.
68. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, et al. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:36-43.
69. Gaita F, Sardi D, Battaglia A, et al. Incidence of cerebral thromboembolic events during long-term follow-up in patients treated with transcatheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:980-986.
70. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, et al. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J*. 2015;36:307-314a.
71. Nührich JM, Kuck KH, Andresen D, et al. Oral anticoagulation is frequently discontinued after ablation of paroxysmal atrial fibrillation despite previous stroke: data from the German Ablation Registry. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:463-470.
72. Ha AC, Hindricks G, Birnie DH, et al. Long-term oral anticoagulation for patients after successful catheter ablation of atrial fibrillation: is it necessary? *Curr Opin Cardiol*. 2015;30:1-7.
73. Bunch TJ, May HD. Atrial fibrillation: a risk factor or risk marker? *Eur Heart J*. 2016;37:2890-2892.
74. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011;8:1416-1423.

75. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094-2099.
76. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence.. *Circulation*. 2005;112:307-313.
77. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17:1197-1214.
78. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019;16:e66-e93.
79. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 ;22:839-845.
80. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS₂ score. *Heart Rhythm*. 2013;10:1272-1277.
81. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*. 2016;37:2478-2487.

82. Chang CH, Lin JW, Chiu FC, et al. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on morbidity and mortality: a nationwide cohort study and propensity score analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:76-82.
83. Jin-yi L, Jing-bo J, Guo-qiang Z, et al. Comparison of Empiric Isolation and Conventional Isolation of Superior Vena Cava in Addition to Pulmonary Vein Isolation on the Outcome of Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *Int Heart J*. 2017;58:500-505.
84. Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:987-993.
85. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39:241-249.
86. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304:1350-1357.
87. Packer DL, Mark DB, Robb RA et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018;199:192-199.

研究業績

氏名 : 新井 将

I 発表 ① 一般発表 1 1

② 特別発表 なし

II 論文 ① 原著論文 1

② 症例報告 1

③ 総説 なし

III 著書 なし

I 発表

① 一般発表

1. 新井将、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、高橋啓子、磯一貴、渡邊隆大、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志：左側壁副伝導路を過常伝導する潜在性 WPW 症候群の一例、日本不整脈心電学会 カテーテルアブレーション関連秋季大会 2016、福岡、2016 年 10 月

2. 新井将、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、磯一貴、高橋啓子、渡邊隆大、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志：Long-term Stroke Risk After Ablation of Atrial Fibrillation: Comparison With a Non-Ablation Patient Group、第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月

3. 新井将、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、磯一貴、高橋啓子、渡邊隆大、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志：Relation of Pulmonary Vein - Cryoballoon Angle and PV Antrum voltage on the Residual / Dormant Pulmonary Vein Conduction、第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月

4. 新井将、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、磯一貴、高橋啓子、渡邊隆大、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志：Complex Fractionated Atrial Electrograms, High Dominant Frequency Regions, and left atrial voltages

during Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation、第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月

5. 新井将、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、高橋啓子、磯一貴、渡邊隆大、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志：近似した頻拍周期を有する二つの上室頻拍の診断に難渋した一例、日本不整脈心電会 カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017 年 7 月

6. 新井将、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、磯一貴、渡邊隆大、若松雄治、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志：Characteristics of Late Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation、第 64 回日本不整脈心電学会学術大会、横浜、2017 年 9 月

7. 新井将、渡邊一郎、永嶋孝一、磯一貴、渡邊隆大、若松雄治、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、羽尾裕之、高橋理恵、谷口由樹、二階堂瑞棋、奥村恭男：Influence of Obesity on the Progression of Electrical and Structural Remodeling in a Canine Atrial Fibrillation Model、Heart Rhythm 2018、Boston、2018 年 5 月

8. 新井将、渡邊一郎、永嶋孝一、磯一貴、渡邊隆大、若松雄治、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、奥村恭男：Validation Of The Lesion Size Index In An *In Vitro* Porcine Heart: Implication Of A Durable Pulmonary Vein Isolation.、Heart Rhythm 2018、Boston、2018 年 5 月

9. 新井将、永嶋孝一、園田和正、磯一貴、渡邊隆大、若松雄治、大塚直人、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、奥村恭男：Comparison of the Force-time Integral and Novel Lesion Size Index for a Durable Pulmonary Vein Isolation、第 65 回日本不整脈心電学会学術大会、東京、2018 年 7 月

10. 新井将、永嶋孝一、園田和正、磯一貴、渡邊隆大、若松雄治、大塚直人、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、奥村恭男：Influence of Obesity on the Progression of Electrical and Structural Remodeling in a Canine Atrial Fibrillation Model. 第 65 回日本不整脈心電学会学術大会、東京、2018 年 7 月

11. 新井将、永嶋孝一、渡邊隆大、若松雄治、大塚直人、野牛聖那、黒川早矢香、中井俊子、奥村恭男：Importance of Power-dependency of the Ablation Tag-Distance for Lesion Continuity、Heart Rhythm 2019、San Francisco、2019 年 5 月

II 論文

①原著論文

Masaru Arai, Yasuo Okumura, Koichi Nagashima, Ichiro Watanabe, Ryuta Watanabe, Yuji Wakamatsu, Naoto Otsuka, Sein Yagy, Sayaka Kurokawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Katsuaki Yokoyama, Atsushi Ikeda, Naoya Matsumoto, Satoshi Kunimoto, Eizo Tachibana, Kazuki Iso, Kazumiki Nomoto, Toshimasa Tosaka, Kazumasa Sonoda, Atsushi Hirayama. Adverse Clinical Events during Long-Term Follow-Up After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Comparison to a Non-Ablation Patient Group. International Heart Journal, Vol 60, Issue 4, Page 812-821, 2019.

②症例報告

Masaru Arai, Koichi Nagashima, Mahoto Kato, Naotaka Akutsu, Misa Hayase, Kanako Ogura, Yukino Iwasawa, Yoshihiro Aizawa, Yuki Saito, Yasuo Okumura, Haruna Nishimaki, Shinobu Masuda, and Atsushi Hirayama. Complete Atrioventricular Block Complicating Mitral Infective Endocarditis Caused by Streptococcus Agalactiae. The American Journal Case Reports, Vol 17:650-4, 2017.