

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08576

研究課題名（和文）心房細動アブレーション後の抗Xa阻害薬投与の意義に関する研究

研究課題名（英文）Significance of administration of factor Xa inhibitors after atrial fibrillation ablation

研究代表者

多田 浩（Tada, Hiroshi）

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：70270957

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療後に抗凝固薬である第Xa因子阻害薬を継続投与することの意義を、その抗凝固作用による塞栓症リスクの低減のみでなく、活性化血液凝固第X因子の抑制による付加的な炎症の抑制・心房のリモデリング抑制・心房細動再発抑制という観点から検討した。結果としては、術後に第Xa因子阻害薬を継続投与することによる付加的な効果を示唆する結果を本研究では認めなかった。また中止群と継続群で塞栓症イベント発症数にも差を認めなかった。今後さらに症例数を増やし、2群間における傾向スコアマッチングによる患者特徴、交絡因子の調整比較を行ったうえでの検討を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動アブレーション後の抗凝固薬投与の適応に関しては十分なエビデンスがなく、臨床医からのニーズが非常に高いが、第Xa因子阻害薬の付加的な効果という点に着目した研究報告はない。本研究の結果は第Xa因子阻害薬の使用が抗炎症・抗リモデリング・抗動脈硬化作用を持つかどうかを臨床的に明確にでき、抗凝固薬としての薬剤のみならず、他の抗動脈硬化薬を補えるポテンシャルを持つかどうかの解明につながるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study examined the significance of continued administration of an anticoagulant, factor Xa inhibitor, after catheter ablation therapy for atrial fibrillation, not only from the perspective of reducing the risk of embolism due to its anticoagulant effect, but also from the perspective of suppressing additional inflammation, atrial remodeling, and recurrent atrial fibrillation by suppressing activated blood coagulation factor X. The results of this study showed no findings suggesting an additional benefit of continued postoperative administration of factor Xa inhibitors. There was also no difference in the risk of embolic events between the discontinuation and continuation groups. We plan to increase the number of patients in the study and perform a propensity score-matched comparison between the two groups, adjusting for patient characteristics and confounding factors.

研究分野：不整脈

キーワード：第Xa因子阻害薬 心房細動 カテーテルアブレーション

### 1. 研究開始当初の背景

心房細動は最も有病率の高い不整脈であり、その合併は脳梗塞・全身性塞栓症のリスクを大きく上げる。そのため、塞栓症リスク・出血リスクを評価した上で抗凝固療法を行うことがガイドラインにて推奨されている。近年はワーファリンに代わり新規抗凝固薬(第 Xa 因子阻害薬と直接トロンビン阻害薬)が普及し、その簡便さから抗凝固薬として後者が選択されることが多い。

一方、近年の先進的治療の進歩により 2000 年頃から心房細動自体をカテーテルにより治療する経皮的な心筋焼灼術(カテーテルアブレーション)が登場した。その有効性から日本においてこの手術症例数はこの 10 年間右肩上がりが増え続けており、現在年間 50,000 人以上がこの治療を受ける時代となった。解決されていない大きな課題は、手術後に心房細動が消失・あるいは大幅に減少した状態で、術前と同様の抗凝固治療を継続すべきかどうかである。この点に関する十分なエビデンスはなく、無症候性再発のリスクを勘案して CHADS<sub>2</sub> スコアに基づいて継続を推奨する報告と、治療後は塞栓症リスクが非常に低いために中止することが可能であるとする報告があり、現状は現場の医師の裁量に任されている状態である。

近年、動物実験、ヒトのデータから活性化血液凝固第 X 因子がプロテアーゼ受容体 PAR-2 を介して炎症の惹起に関与すること、新規抗凝固薬として広く使われている第 Xa 因子阻害薬の投与により動脈硬化が抑制されることが報告され注目されている。さらに第 Xa 因子阻害薬が心房繊維芽細胞の活動を抑制すること、心房リモデリングを抑制すること、肺静脈心筋の活動を抑制することなどの興味深い報告が次々になされている。従って、抗凝固薬として最も広く用いられている第 Xa 因子阻害薬を心房細動アブレーション術後に継続投与することは、塞栓症予防効果のみでなく、炎症の抑制、心房リモデリングの抑制、心房細動再発の抑制、抗動脈硬化作用という付加的な効果が期待される。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療後に抗凝固薬である第 Xa 因子阻害薬を継続投与することの意義を、その抗凝固作用による塞栓症リスクの低減のみでなく、活性化血液凝固第 X 因子の抑制による付加的な炎症の抑制・心房のリモデリング抑制・心房細動再発抑制という観点から検討するものである。心房細動アブレーション後の抗凝固薬投与の適応に関しては十分なエビデンスがなく、臨床医からのニーズが非常に高いが、第 Xa 因子阻害薬の付加的な効果という点に着目した研究報告はない。心房細動アブレーション後には心房細動が消失・減少して洞調律が術前より長時間維持されることによって、拡大していた心房や心室が経時的に縮小する(形態学的リモデリング)ことが報告されているが、第 Xa 因子阻害薬投与による付加的な効果が期待される。この研究の結果により、アブレーション術後抗凝固治療の新たな臨床的な意義が判明し、また心房細動と炎症の関わりに関する新しい知見を得ることが可能である。

### 3. 研究の方法

患者登録、心房細動アブレーションを行い、術前、術後経時的に下記の検査を行った。

- (1) 炎症反応：最も絮用されている高感度 CRP に加えて、より特異度の高い Pentraxin3 の測定にて評価した。術前・術 3 ヶ月後・6 ヶ月後・12 ヶ月後に評価した。
- (2) 心外膜脂肪量：心外膜脂肪が炎症反応を惹起し、心外膜脂肪量とアブレーション治療後の再発の関係も報告されている。術前にベースラインの心臓 CT で心外膜脂肪量を測定し、心房リモデリング後の術 12 ヶ月後に再度心臓 CT を施行し再評価した。
- (3) 血液凝固能：凝固活性化マーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)、線溶状態を反映する D ダイマー、凝固亢進状態を反映する可溶性フィブリンモノマーを評価した。術前・術 3 ヶ月後・6 ヶ月後・12 ヶ月後に評価した。
- (4) 心房リモデリング：解剖学的リモデリングの評価として経胸壁心エコー検査にて心房容積の変化を評価した。血清マーカーとして組織リモデリングの最盛期に出現する細胞外マトリックスである type IV コラーゲンを測定した。いずれも術前・術 3 ヶ月後・6 ヶ月後・12 ヶ月後に評価した。
- (5) 心筋線維化：心房の電位マッピングを行う。心筋の線維化を反映する低電位領域の有無、範囲を調べることでその程度を定量化することが可能である。再アブレーション施行症例では、再治療の際に再度マッピングを行い、初回治療時との変化を評価した。
- (6) 血管内皮機能：バイオマーカーとして内因性 NO 合成阻害物質である血清 ADMA(Asymmetric Dimethylarginine)を術前・術 3 ヶ月後・6 ヶ月後・12 ヶ月後に評価した。
- (7) 冠動脈硬化：カテーテルアブレーション施行時に冠動脈造影もを行い動脈硬化を評価した。また術前・術 12 ヶ月後の心臓 CT の際に冠動脈も評価を行い、CT にて冠動脈プラ

ーク・その性状の評価を行った。

- (8) 臨床経過：術後の心房細動の再発の有無を症状、12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図にて評価すると共に、フォローアップ期間中の血栓塞栓症や出血性合併症などについて評価した。術後 12 ヶ月間のフォローアップを行った。

#### 4. 研究成果

期間中、91 例の患者エントリーを行った。患者背景としては、男性：60 例 (65%)、平均年齢：67 ± 11 歳、発作性心房細動：59 例 (65%)、持続性心房細動：32 例 (35%)、左心房径：38 ± 6 mm、左室駆出率：63 ± 9%であった。第 Xa 因子阻害薬内服の内訳は、アピキサバン：44 例 (50%)、リバーロキサバン：24 例 (23%)、エドキサバン：23 例 (27%)であった。術前ベースラインの心臓 CT での心外膜脂肪量は 111 ± 49 mL であった。術前採血では、高感度 CRP：0.1 ± 0.1 mg/dL、Pentraxin3：2.3 ± 3.6 ng/mL、TAT：2.3 ± 5.3 ng/mL、D ダイマー：0.2 ± 0.2 ng/mL、可溶性フィブリンモノマー：1.4 ± 3.2 ng/mL、type IV コラーゲン：103.0 ± 53.4 ng/mL、ADMA：0.4 ± 0.1 μmol/L であった。アブレーション中の心房電位マッピングにおいて低電位領域を認めた症例は 12 例 (13%)であった。

本研究は観察研究であり、術後 3 ヶ月間はガイドライン通り第 Xa 因子阻害薬を継続し、それ以降は主治医の裁量で中止、継続の判断を行った。術後 3 ヶ月未満での打ち切り症例は 9 症例であった。術後 3 ヶ月未満での打ち切り症例を除いた、計 82 症例の内、第 Xa 因子阻害薬継続群が 51 症例、中止群が 31 症例であった。継続群と中止群で患者背景の比較を行ったところ、持続性心房細動の割合が継続群にて有意に多く (継続群：21/51 症例 vs. 中止群：5/31 症例、 $P=0.009$ )、また左心房径が継続群にて有意に大きい (継続群：39.6 ± 6.4 mm vs. 中止群：36.8 ± 5.3 mm、 $P=0.048$ ) という結果であった。フォローアップ期間は 12 ヶ月で、全例が術後 12 ヶ月までのフォローを終了した。12 ヶ月のフォローアップ期間中、心房細動の再発を認めたのが 10 症例で、そのうち継続群が 9 症例、中止群が 1 症例という結果であった。カプランマイヤー法による両群間比較をおこなったが、有意差は認められなかった ( $P=0.100$ 、stratified log rank)。フォローアップ期間中、フォローアップ期間中の重大な血栓塞栓症や出血性合併症は一例も認めなかった。また両群間において、術後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の時点で各種データの比較を行ったがいずれも有意差は認められなかった。継続群において再発群と非再発群に分け、比較を行ったが、患者背景および各種データでいずれも有意差は認められなかった。

上記結果より、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療後に抗凝固薬である第 Xa 因子阻害薬を継続投与することによる付加的な効果を示唆する結果を本研究では認められなかった。しかし、本研究では登録症例数が少なく、継続群と中止群における傾向スコアマッチングによる患者特徴、交絡因子を調整比較が困難であったため、今後症例数を更に増やした上で再検討を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮崎 晋介  (Miyazaki Shinsuke)  (60787711)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授    (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関