

令和元年6月6日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26461077

研究課題名(和文) CFAEアブレーションを軸とした慢性心房細動の包括的新規治療法の開発

研究課題名(英文) CFAE ablation in persistent AF

研究代表者

桶谷 直也 (Oketani, Naoya)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：70598010

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：まずは、新規抗凝固薬のカテーテルアブレーション周術期の使用について、リバロキサパンとアピキサパンを比較したが、無症候性脳梗塞、心嚢液貯留ともに差がなく、リバロキサパンとエドキサパンについては、低用量で脳梗塞が増えることを発表した。次に持続性心房細動に対するCFAEアブレーションは、成績が良いだけでなく、追加の肺静脈隔離では成績の向上が認められなかった。さらに心房細動患者の左室拡張能、心房細動の左房内興奮時間、点滴負荷と心不全についても発表を行った。さらなる新しいアブレーションのspatiotemporal electrogram dispersionとの融合をシンポジウムで発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動のCFAEアブレーションに精通している当院でしか行えない研究で、学術的意義も高く、他施設への影響も大きいために社会的意義も高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：First, we studied the perioperative use of DOACs. In comparison with rivaroxaban and apixaban, occurrence of perioperative asymptomatic stroke and cardiac tamponade were not different between the two groups (J Cardiol. 2017, ESC 2015, APHRS 2015, JCS 2016). In comparison with rivaroxaban and edoxaban, occurrence of perioperative asymptomatic stroke and cardiac tamponade were not different between the two groups, but low dose in both groups had more asymptomatic stroke (APHRS 2018, JCS 2019). Second, next is the main topic in our study for this grant. CFAE ablation was quite good for persistent AF and additional PVI did not have additional effects for the outcome of the ablation for persistent AF. We reported that in Heart Rhythm 2016, ESC 2015. Third, we reported about the diastolic function in AF in JCS 2016, atrial conduction time in AF in JHRS 2016, volume overload in AF ablation in JHRS 2017. Finally, combined with spatiotemporal electrogram dispersion in the symposium of APHRS2018.

研究分野：医学

キーワード：心房細動 カテーテルアブレーション

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景 心房細動は加齢と共に増加して臨床でもっとも遭遇する不整脈であり、脳梗塞などの血栓・塞栓症を併発し、予後の悪化のみならず、QOLの低下もきたすため、超高齢社会を目前とした現代では根治が特に期待される。近年、頻脈性不整脈に対してカテーテルアブレーションが汎用され、発作性上室頻拍については治療法が確立されてきたが、心房細動については未だ不十分である。発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションは、肺静脈周囲の期外収縮を標的とした肺静脈隔離術が良い効果をもたらしているが[1]、持続性心房細動では肺静脈隔離術の効果は特に限定的である[2-4]。我々は肺静脈隔離術を必要としない新しい心房細動のカテーテルアブレーションとして異常電位 (complex fractionated atrial electrogram, CFAE) を指標としたアブレーションを全国で唯一それ単独で行っている[5-7]。このCFAEアブレーションは肺静脈隔離術を必要としないにもかかわらず、持続性心房細動でも肺静脈隔離術(30%)に比較して高い根治率(60%)を示す。CFAEアブレーションでは肺静脈が偶発的に隔離されているのはわずか8%に過ぎない[8]。CFAEアブレーションのみで肺静脈隔離術以上の成績を出せる施設は全国で当院のみあるが、CFAEアブレーションでも1回での成績は平均1年の観察期間でも発作性心房細動で70%、1年以下の持続性心房細動で60%、1年以上では50%程度の成績で、複数回の治療を要する症例が少なくない。肺静脈隔離術(発作性70%、1年以下の持続性30%、1年以上の持続性は対象外)よりはよいとはいえ、発作性上室頻拍の1回での根治率が95%程度であることを考えると非常に低い根治率であり、より良い治療が望まれる。上記再発機序の推察を踏まえると、再発率を減らすために、CFAEアブレーションと肺静脈隔離を併用すると、特に発作性心房細動での1回成功率が上がる可能性がある。また、高血圧合併症例では、心房細動アブレーション術後の再発率が高いことが知られている。現在、本邦でも高血圧に対する腎動脈アブレーションの治験がなされており、これを高血圧症例に併用することにより、成績向上が見込まれる。また心臓神経節の修飾も心房細動アブレーションの効果の一因とされ、腎動脈アブレーションによる、交感神経緊張抑制は、高血圧非合併心房細動にも効果が期待される。

2. 研究の目的 本研究は、今後更なる増加が予測され、QOLや予後を著しく悪化させる慢性心房細動に対する新規根治術の開発を目指している。当院ではCFAEアブレーション単独療法でも慢性心房細動に対して肺静脈隔離術以上の成績が得られているが、CFAEアブレーションを中心として、効率的に肺静脈隔離術や交感神経抑制のための腎動脈アブレーションを併用する持続性心房細動に対する包括的アブレーション治療法を確立することを目的とする。これを達成するために、無作為割り付け法にて

(1) CFAEアブレーション単独 vs. CFAEアブレーション+肺静脈隔離術 (2) 心房細動アブレーション+従来内服療法 vs. 心房細動アブレーション+腎動脈アブレーションの2群比較×2つの臨床試験を行い、A) 効果判定: 早期及び遠隔期再発、心機能改善(左房径・NT-proBNPなど) B) 合併症: 心タンポナーデ、無症候性脳梗塞など (3) 再発に対する遺伝的検索

という多方面から検討して最も有効な持続性心房細動に対する包括的アブレーション治療を確立する。

3. 研究の方法 発作性ならびに持続性心房細動のカテーテルアブレーションにおいて、インフォームドコンセントの上、無作為に合計200例を2群に割り付け、新しい心房細動のカテーテルアブレーションである異常電位 (complex fractionated atrial electrogram, CFAE) を指標にしたアブレーションのみを行う群と肺静脈隔離術を併用する群での比較検討を行う。術中の所見から手技時間、透視時間、焼灼時間、合併症の比較、術後1年以上のフォローアップでの成績、心エコーでの左房径、左房容積の縮小、採血でのNT-proBNPなどの減少などについて検討の対比などを行う。開始1年で症例の登録、その後1年のフォローアップで、この成績を評価し、最適と思われた治療を決定する。その上で、インフォームドコンセントの上、3年目にさらに200例を心房細動のアブレーションに腎動脈アブレーションの併用の有無を、無作為に2群に割り付けて比較検討を行う。これら400例に対して、再発の遺伝的探索も同時に行う。

#### 4. 研究成果

1. まずは今回の研究に、副次的に新規抗凝固薬のカテーテルアブレーション周術期の使用について研究を行い発表した。1日1回内服のリバロキサバンと1日2回内服のアピキサバンを比較したが、周術期の無症候性脳梗塞、心嚢液貯留ともに差がなくJ Cardiol. 2017. (雑誌論文1)で論文発表、ヨーロッパ心臓病学会 2015・アジア・太平洋不整脈学会 2015・日本循環器学会 2016で学会発表(学会発表2、3、5)を行った。また1日1回内服のリバロキサバンとエドキサバンについても比較し、低用量は脳梗塞が増えることを発表した。アジア・太平洋不整脈学会 2018、日本循環器学会 2019(学会発表9, 10)

2. 次に今回の主題である持続性心房細動に対するCFAEアブレーションについてHeart Rhythm. 2016. (雑誌論文1)で論文発表、ヨーロッパ心臓病学会 2015で学会発表(学会発表1)を行った。その内容は通常行われている肺静脈隔離に比較し成績が良いだけでなく、付

加的に行った肺静脈隔離では成績の向上が認められない、つまりは CFAE アブレーションのみでの治療が標準化されるべきとの結果となった。

3. さらに発展させて心房細動患者の左室拡張能を日本循環器学会 2016 (学会発表4) で、心房細動の左房内興奮時間について日本不整脈心電学会 2016 (学会発表6) 点滴負荷と心不全について日本不整脈心電学会 2017 (学会発表7) を行った。

4. 今後の検討課題としてさらなる新しいアブレーションの Spatiotemporal electrogram dispersion との融合をシンポジウムでアジア・太平洋不整脈学会 2018 で発表した。(学会発表8)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Yoshimura A, Oketani N et al. Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiol. 2017. (69) p228-235. (査読有)
2. Oketani N, et al. Ablation of complex fractionated electrograms is useful for catheter ablation of persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2016. (13) p2098-2100 (査読有)

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Yoshimoto I, Oketani N et al. Incident of asymptomatic stroke or hemopericardium in catheter ablation for atrial fibrillation compared with uninterrupted use of edoxaban, ribaroxaban, or warfarin. 日本循環器学会 2019
2. Yoshimoto I, Oketani N et al. Incident of asymptomatic stroke or hemopericardium in catheter ablation for atrial fibrillation compared with uninterrupted use of edoxaban, ribaroxaban, or warfarin. アジア・太平洋不整脈学会 2018
3. Oketani N. Spatiotemporal electrogram dispersion combined with CFAE ablation. アジア・太平洋不整脈学会 2018
4. 佐藤 妙子、桶谷 直也など 心臓カテーテルアブレーション時の点滴過負荷による心不全発症の有無に關与する因子について 日本不整脈心電学会 2017
5. 前之園 隆一、桶谷 直也など 心房細動に対する CFAE アブレーション前後の前心房電動時間 PA-TDI duration と心房細動再発の關連 日本不整脈心電学会 2016
6. Yoshimura A, Oketani N et al. Evaluation of left ventricular diastolic function in patients with atrial fibrillation. 日本循環器学会 2016
7. Yoshimura A, Oketani N et al. Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation. 日本循環器学会 2016
8. Iriki Y, Oketani N et al. Comparison of substrate ablation with or without anatomical ablation for atrial fibrillation アジア・太平洋不整脈学会 2015
9. Yoshimura A, Oketani N et al. Comparison of substrate ablation with or without anatomical ablation for atrial fibrillation. ヨーロッパ心臓病学会 2015
10. Iriki Y, Oketani N et al. Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation. ヨーロッパ心臓病学会 2015

〔図書〕(計 1 件)

1. Oketani N and Nademanee K. Controversy: Is Electrogram-Guided Ablation a Valuable Technique? Practical Guide to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation, 2<sup>nd</sup> Edition. 2015.206-214.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：宮田 昌明

ローマ字氏名：Miyata, Masaaki

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学総合研究科

職名：客員研究員

研究者番号（8桁）：00347113

研究分担者氏名：大石 充

ローマ字氏名：Ohishi, Mitsuru

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：教授

研究者番号（8桁）：50335345

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。