

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
心房細動アブレーション治療の標準化・適正化のための全例登録調査研究
(19FA1016) 分担研究報告書

心房細動アブレーション (CAAF) の質評価に向けた指標開発の検討

報告者 (分担研究者)

氏名	所属・肩書き
橋本英樹	東京大学大学院 公共健康医学専攻 保健社会行動学分野 教授
姉崎久敬	国立循環器病センター 循環器病統合情報センター 研究員

研究要旨

本分担研究は、心房細動(以下「AF」と略す)アブレーション(Catheter ablation for atrial fibrillation; CAAF)の適切な利用ならびに成果を担保するために、CAAF 診療の質を評価する評価指標の開発を試み、CAAF 診療の現状を J-AB などの既存症例登録データなどを用いて評価したうえで、CAAF 診療の質向上に向けた提言を行うことを目的とする。初年度は、関連先行研究をレビューし、CAAF 診療の質を評価する軸の特定と評価指標開発に必要なデータ要件などを整理することとした。

診療の質ガイドラインによる診療評価の系統的实践で最も歴史が長い米国 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)による 2015 年の総説を中心に、関連政策資料、臨床論文、日本循環器学会ガイドライン 2018 などをサーチした。

その結果、CAAF の効果は心房細動のタイプ、心房の構造異常の有無、心不全など併存症の有無、評価指標 (e.g. QOL 指標の選択、合併症の種類) などによって異なることが確認できた。また手技選択・アウトカム評価の時期の違いなどが定型的評価をさらに複雑にしている現状が明らかとなった。

以上から、CAAF の手技適用の適正性を評価する基準は現時点で中長期的アウトカムとの観点で合意されたものがないことから、今後長期的アウトカム評価などを可能とする症例登録データの構築がまず優先されるべきである。また適用について専門家間でのコンセンサス形成が必要である。次年度に向けて既存の症例登録データの記述統計と合わせて、評価軸の選定を進める予定である。

【A. 研究目的】

不整脈の非薬物的治療選択肢としてカテーテルアブレーションが臨床現場に導入されてから20年が経過した。2018年の日本循環器学会不整脈非薬物治療診療ガイドライン（以下2018ガイドライン）では、2017HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensusをほぼ踏襲し、心房細動に対するカテーテルアブレーション（catheter ablation for atrial fibrillation; CAAF）の適用について、比較的幅広い適用を認めている。

高齢化に伴い心房細動の有病率が上昇するなか、不整脈を対象としたカテーテルアブレーションのうち、かなりの割合をCAAFが占めるようになってきたと専門家の間でも認識が広まる一方、これまで国内でのCAAFの実施数や対象、成果などについて、十分なデータによる評価がなされてこなかった。そうした中、日本不整脈心電学会と国立循環器病研究センターの共同により2017年よりカテーテルアブレーション症例の全例登録プロジェクト（J-AB）が開始され、ようやくその実態が明らかになりつつある。

それに伴い、CAAFの実施施設の増大、治療戦略の多様化、さらに対象患者の適用判断の違いを背景として、一部では重篤な合併症などの報告も見られ、CAAFの診療の質の評価ならびに標準化が求められてきている。医療費的な観点からも、薬物療法と比較したCAAFの費用対効果面での評価が必要となる一方、標準的な質評価の枠組みがその前提として必要になっている。2019年に発表されたRCT（CABANA研究、Packer, et al. 2019）では、死亡率や脳卒中発生など

の長期予後について、CAAF群では薬物治療群と比較しprimary end pointで低率であることは確認されたものの、両群に有意差が見られなかった。

こうした背景を踏まえ、本分担研究ではCAAFの診療の質の評価・標準化に向けた評価指標の開発を試み、J-ABなどの既存データを用いた実証評価などを行うことを通じて、わが国におけるCAAFの適正かつ有効な利用を促進するための政策提言につなげることを目的としている。初年度としては、まずCAAFの質を測定する評価軸を、既存文献などをベースに探索・整理し、次年度以降の実証的アセスメントに必要なデータ要件などを同定することとした。

【B. 研究方法】

先述した専門学会による関連診療ガイドラインはexpert consensusとなっているが、必ずしも系統的レビューの方式に従っているわけではない。系統的レビューとして定番となっているCochrane Reviewでの評価は2016年段階のもの（Nyong, et al. 2016）が発表されているが、non-paroxysmal AFに対するradiofrequency ablationに限定したものとなっている。またその前年2015年には、米国Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ)のテクニカルレポートとして詳細かつ系統的レビューが作成されている（Skelly, et al. 2015）。奇妙なことに、いずれもその後発表された専門学会のexpert consensus（2017HRSほか、2018日循ガイドライン）では引用されていない。これらの系統的レビューは2016年段階までのものとなっており、その後実施されたオ

ーオーストラリアの保健当局のレビューが2018年に見られたので、以上を主に参考とした。さらに2017年以降、先述の専門学会ガイドライン (expert opinion) 以外で、関連専門臨床領域雑誌に発表されていたexpert opinionを収集した。

【C. 研究結果】

AHRQ のアセスメント (2005-2014 を systematic search したもの) では、主に radiofrequency ablation について AF のタイプとフォローアップ期間 (12 か月未満、以上) について死亡・手技関連合併症・疾患発生 (脳卒中、心筋梗塞、心不全)・QOL・AF 再発率について検討していた。いずれも AF 再発率は薬物治療に比べ低いが見られ、reablation が AF タイプなどによって異なる割合で必要とされていた。死亡・疾患発生については差は見られず、QOL は persistent AF では薬物治療に比べて改善が見られたとする報告があるものの QOL 尺度に依存し一貫した結果は得られていない。Cryoballoon についてはこの時点では十分なエビデンスが蓄積されていないとの判断であった。以上から 2015 年段階では AHRQ は CAAF の安全性・効果については十分なエビデンスが蓄積されていないとの結論に至っている。なお翌年発表された Cochrane Review では non-paroxysmal AF の radiofrequency ablation に限定した検討を行い、ほぼ同様の結果を得ている。

2015 以降に発表されたものでは、2018 年オーストラリア政府が発表した rapid review が AHRQ2015 レポートをフォローしている。当時未発表だった 2019 年に発表の

CABANA trial の結論を先行的に取り入れているものの、ほぼ AHRQ と同じ結論にいたっている。すなわち AF 再発は薬物治療に比べ少ないものの reablation がある程度見られる、ただし心不全などによる入院や cardioversion のための入院など入院イベントについては下げる効果が期待される。一方死亡・疾患発生 (脳卒中・心筋梗塞など) では有意差が見られないが、心不全患者ではこれらのアウトカムについて CAAF の優位性を示唆する研究が見られる。またこの時点でも cryoballoon と radiofrequency ablation との比較はエビデンスが十分ではないとの結論に至っている。合併症としては pulmonary vein stenosis, pericardiac effusion, tamponade が検討されている (AHRQ では他にも esophageal fistula ほか挙げられている) が、発生率が低く、かつ研究間でのばらつきが大きいと一定の結論に至っていない。

オーストラリアのレビュー (2018) は、さらに CAAF の費用対効果分析を実施している。結論としては薬物療法に比較し、現状でオーストラリアでの CAAF の価格では費用対効果は劣位となっていると指摘している。ただし、CAAF によって AF 再発がなく長期にわたり「完治」が見込めれば費用対効果性の改善が見られる余地があること、心不全患者では費用対効果が見られる可能性があることなどを留保している。

2017 年以降のいわゆるエキスパートオピニオンをまとめたいくつかの文献でも、AF タイプ (Paroxysmal vs. Persistent)、心房の構造上異常の有無、心不全など合併症の有無などによって患者適用が異なるこ

と、病態的には AF の driver focus が pulmonary vein 由来なのか、否かなどの診断、手技上は pulmonary vein isolation だけでも効果が期待される paroxysmal AF に対し、persistent AF の場合の additional ablation strategy の選択、そしてアウトカムとしては中期・短期の AF 再発率と、各種合併症の発生率（術中・術直後・遠隔期）による評価が挙げられており、当該診療技術の適用・実施・結果は依然複雑な状況を呈していることが明らかとなった。

【D. 考察】

以上から、専門学会のコンセンサスでは CAAF について比較的広い適用範囲を認めている一方、中長期的有効性に関するエビデンスは依然不足していることが確認された。アウトカムとしては、死亡や脳卒中、心不全などの primary adverse event、再発率、各種合併症発生率などによりアウトカム評価を行うこと自体はすでにコンセンサスに達していると見てよいが、対象患者の適用範囲によって結果が大きく異なることから、質評価の標準化・適正化を図るには、まず適用患者の類型を明確に分けたうえで議論する必要がある。少なくとも paroxysmal/non-paroxysmal、心不全などの併存有無、AFL などの併存有無により、どのアウトカムをどの時期に評価するのが適切かを整理する必要がある。またアウトカム評価を patient-derived outcome（QOL 指標など）で実施する場合、HRS など 2017 ガイドラインでは、いくつか QOL 指標をリスト化し、その長所短所などをまとめているが、用いる尺度の性質に加え、測定

などによっても大きく左右されること、さらに QOL は症状によってのみ規定されるとは限らないことから（期待などの影響を受け、QOL 評価の自己標準が変化するバイアス、いわゆる response-shift bias などの影響を受けやすい）、質評価に QOL を用いることは現時点では困難が多い。

ストラクチャー評価を行う場合の質評価指標を検討するにあたっては、すでに専門学会ガイドラインでも、術者・施設の経験数などについて、経験的にコンセンサスを形成しつつあるが、これらについては、明確なエビデンスがあるとはいいがたい。

以上を踏まえると、当面治療の標準化・適正化として適用を明確に類型し、それぞれについて中長期的なアウトカム評価に関するデータを、症例登録などを通じて蓄積することがまず優先的に進められるべきである。

またこれと併せて

- 1) QI 評価の目的と評価者の立場（利害）を明確にする。今回明らかかなように、専門学会のコンセンサスと、政府機関などの評価機関による評価との間には距離感が存在することに注意が必要である。
- 2) こうした事情から、当面支払いのための評価と質評価は分けて考える必要がある。もし支払いとの関連性を持たせるのであれば、初期的には診療標準化に必要な情報を収集することを中核的目的とする（QI というよりは、標準的診療情報 DB の構築）ことが望ましい。支払い上は、データ収集への協力度を評価するようにインセンティブを構築することが望ましい

【E. 結論】

CAAFの手技適用の適正性を評価する基準は現時点で中長期的アウトカムとの観点で合意されたものがないことから、今後長期的アウトカム評価などを可能とする症例登録データの構築がまず優先されるべきである。また適用について専門家間でのコンセンサス形成が必要である。次年度に向けて既存の症例登録データの記述統計と合わせて、評価軸の選定を進める予定である。

【F. 健康危険情報】

特になし

【G. 研究発表】

2020年2月現在未発表

【H. 知的財産権の取得・登録状況】

該当なし

参考文献

References

- The Commonwealth Department of Health, Australia. Cryo- and radiofrequency cardiac ablation catheters for the treatment of atrial fibrillation. Rapid Review. 2018 November.
 - Nyong_J, et al. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD012088. DOI: 10.1002/14651858.CD012088.pub2
 - Packer DL, et al. *JAMA*. 2019;321(13):1261-1274. doi:10.1001/jama.2019.0693
 - Skelly A, et al. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation. Technology Assessment. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS/290-2012-00014-I.) AHRQ Publication. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2015.
- Expert opinion など
- Melby DP *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 8 (2017), 2907–2917 DOI: 10.19102/icrm.2017.081101
 - Mujovic N, et al. *Adv Ther* (2017) 34:1897–1917. DOI 10.1007/s12325-017-0590-z
 - Wynn GJ, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:841-852. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001759
 - 2017HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAE CE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation *Heart Rhythm* 2017;14:e275–e444)
 - 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版) (日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン)