

令和3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
(19FA1601) 分担研究報告書

次期ガイドライン草案の策定

研究代表者

山根 禎一 (東京慈恵会医科大学 循環器内科 教授)

研究分担者

井上 耕一 (国立病院機構大阪医療センター 循環器内科 医長)

草野 研吾 (国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長)

野上昭彦 (筑波大学医学医療系循環器内科 教授)

畠田 浩 (福井大学学術研究院医学系部門 医学領域 病態制御医学講座 循環器内科学分野教授)

研究要旨

本分担研究は、**J-AB** レジストリデータを用いて我が国の心房細動アブレーションに関するガイドラインのより適正な改正に貢献するために、現在の我が国のガイドラインの項目の中においてエビデンスが不十分であるものに関して、**J-AB** レジストリデータを用いて安全性と有効性を調べ、将来のガイドラインの策定の参考となる提案を行うことを目標とする。登録された初回心房細動アブレーション症例数は 85358 例であった。これらの症例のうち、入院中の合併症を 3.1%、死亡例は 0.07%に認めた。想定以下の頻度で有り、未知の治療特異的合併症の報告もなかった。基礎心疾患の存在・高齢・経験の少ない施設での施術が有意な合併症のリスク因子であり、これらは心房細動アブレーションの推奨度を考える上で参考とすべきである。一方、食道関連合併症の回避のための術中の食道温度センサーの使用、深鎮静の際の専任の医師の配置、術前経食道心エコー検査については、今までエビデンスはない中で推奨されてきたことであったが、今回の解析ではこれらは合併症の頻度と明らかな関連はなく、ガイドラインにおいて強く推奨すべきではないことが示唆された。

A. 研究目的

J-AB レジストリは、日本におけるカテーテルアブレーションの現状（施設数、術者数、疾患分類、合併症割合等）を把握することにより、不整脈診療におけるカテーテルアブレーションの有効性・有益性・安全性およびリスクを明らかにすることを目的とする前向きコホート研究である。

本分担研究は、J-AB レジストリデータを用いて我が国の心房細動アブレーションに関するガイドラインのより適正な改正に貢献するために、現在の我が国のガイドラインの項目の中においてエビデンスが不十分であるものに関して、J-AB レジストリデータを用いて安全性と有効性を調べ、将来のガイドラインの策定の参考となる提案を行うことを目的とする。

B. 研究方法

2017-2019 年におこなわれた初回の心房細動アブレーション症例の解析データを用いて治療の安全性を検討した。特にエビデンスの拡充・更新更新が必要と思われる点について検討を行った。①合併症の種類と発症率、②心不全（基礎心疾患）を合併した心房細動症例に対するアブレーションに関する安全性、③高齢者における心房細動アブレーションの安全性、④近年認可され開始された持続性心房細動に対するバルーンアブレーションの安全性、⑤施設ボリューム（症例数）とアウトカムの関係、⑥食道温度センサー使用による食道関連合併症の影響、⑦鎮静・麻酔の方法が合併症リスクに与える影響、⑧術前経食道心エコー施行の有無が血栓塞栓症合併のリスクに与える影響

C. 研究結果

登録された初回心房細動アブレーション症例数は 85358 例であった。これらの症例のうち、入院中の合併症を 3.1%に認めた。死亡例は 0.07%であった。9 月にのみ行われる詳細登録における初回心房細動アブレーション症例数は 8497 例であり、合併症率は 3.2%であった。1 年後のフォローアップデータは 7508 例で登録され、再発率は 16.8%であった。

① 各合併症の発症頻度を以下の表に示す。

	n=85358	
	n	(%)
入院中に発症した合併症	2613	(3.1)
大出血 (BARC2 以上)	1008	(1.2)
心タンポナーデ	566	(0.7)
塞栓症	213	(0.2)
横隔神経麻痺	410	(0.5)
食道関連合併症	222	(0.3)
食道潰瘍・びらん	45	(0.1)
急性胃拡張	177	(0.2)
心房食道瘻	1	(0.0)
心外膜炎	135	(0.2)
洞不全症候群	131	(0.2)
房室ブロック	19	(0.0)
入院中死亡	58	(0.07)

② 基礎心疾患のある症例は全体の 14%を占めた（虚血性心疾患 6.0%、非虚血性心筋症 5.2%、その他 4%）。基礎心疾患がある症例の合併症率は有意に高く（Odds ratio = 1.56; 95% confidence interval = 1.41-1.72）、年齢・BMI（Body mass index）・性別・使用したアブレーションシステムで補正しても、有意に

高かった (1.55; 1.41 - 1.72)。

- ③ 高齢は有意に合併症発症に関与しており、60歳未満を Reference とした場合、合併症合併のオッズ比は BMI・性別・基礎心疾患・アブレーションシステムで補正しても 60-64歳で (1.08 ; 0.93 - 1.25)、65-69歳で (1.14 ; 1.00 - 1.31)、70-74歳で (1.20 ; 1.05 - 1.37)、75-79歳で (1.41 ; 1.24 - 1.62)、80-84歳で (1.37 ; 1.16 - 1.63)、85歳以上で (1.63 ; 1.23 - 2.15) と、高齢になるほど高い傾向にあった。
- ④ 持続性心房細動アブレーション (n=34023) のうち 4591例 (13.5%) はバルーンアブレーションで行われていた。合併症率は高周波アブレーションのみで行われた症例の 3.2%に対しバルーンアブレーションを用いた症例では 3.1%であり、同等であった。ただし、バルーンアブレーションと高周波アブレーションの両方を用いて行われた症例は、バルーンアブレーションのみで行われた症例よりも合併症率が有意に高かった (4.0% vs. 2.4%, p=0.008)。
- ⑤ 詳細登録データを用いて、アブレーションの年間件数 (J-AB 登録件数) をもとに Quartile に分け、急性期合併症率と再発率を比較した。Q1 (1-60例/年)、Q2 (61-138例/年)、Q3 (139-262例/年)、Q4 (264-1675例/年) それぞれにおいて、急性期合併症率は 7.3%、3.9%、3.3%、3.1%であり、施術数の少ない施設で有意に合併症が多い傾向にあった (p for trend, p=0.008)。一方で、再発率は 16.9%、21.4%、16.5%、16.1%であり傾向は有意ではなかった (p=0.097)。
- ⑥ 詳細登録データを用いて、食道温度センサの有無で食道関連合併症の頻度を比較した。食道温度センサは 79%の症例で使用されており、使用群では 0.1%、非使用群では 0.3%の食道関連合併症発症率であり、有意差はなかった (p=0.29)。
- ⑦ 詳細登録データを用いて、鎮静・麻酔の方法で合併症頻度に差があるかを確認した。浅鎮静・意識下鎮静は 3.13%(68/2176例)、専任の医師によらない深鎮静は 3.49%(105/3006例)、専任の医師による深鎮静は 2.14%(18/843例)、全身麻酔は 3.64%(75/2061例)であり、各群間で差を認めなかった (p=1794)。
- ⑧ 詳細登録データを用いて、術前経食道心エコー検査経食道心エコー検査の施行した症例と、しなかった症例で血栓塞栓症合併の頻度に違いがあるかを調べた。経食道心エコー検査経食道心エコー検査施行群 (n=4479) では脳梗塞を含む血栓塞栓症合併率は 0.29% (N=13) であり、非施行群 (n=4017) では 0.32% (N=13) であり、発症率に両群間に差はなかった。(p=.781)。すべての合併症の頻度は経食道心エコー検査施行群では 3.26% (N=146) であり、非施行群では 3.16% (N=127) で両群間に差はなかった。(p=0.798)。

D. 考察

今回は 2017-2019 年の登録データを用いて合併症に関連する因子のうち、本邦におけるエビデンスの乏しい領域の中間解析を行った。

- ① 各合併症の発症頻度を明らかにした。現在のガイドラインにおける心房細動アブレーションの合併症の欄は、海外のデータを基にしたレポート (Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm 2017; 14:e275-e444.) からの転記であり、データとしても少し古いものとなる。その後のカテーテル器材 (三次元マッピングシステムやコンタクトフォースセンシングカテーテル、バルーンアブレーションテクノロジー等) の進歩や、知識と経験の蓄積により、治療はより安全性を増している。今回のデータにより日本の現状に即した更新が可能となった。合併症の頻度は上記の報告よりも低かった。また、想定外の合併症が頻発しているようなことは現時点では報告がなかった。入院中の死亡も極めてまれであった。合併症に関しては、想定範囲であったことが言える。今後新しい技術が導入されることもあり、このようなデータは今後も引き続き更新される必要がある。
- ② 心房細動を合併した重症心不全患者に対するカテーテルアブレーションは CASTLE-AF 試験で心血管死を半減することが示された (N Engl J Med 2018; 378: 417-427. PMID:29385358)。心不全患者においてはアブレーションのメリットはとて大きいと思われるが、一方で技術的に難しく安全性に関する懸念もあったため、2018 年年度版 JCS/JHRS 不整脈非薬物治療ガイドラインでは「心不全 (左室機能低下) の有無にかかわらず、同じ適応レベルを適用する」ことが Class IIa 推奨されていた。今回の J-AB のデータでも基礎心疾患の存在が合併症リスクを上昇と関連していることが示されたが、そのオッズ比で 1.5 程度であり、多くの症例では上記の予後改善のメリットの方が大きいと考えられる。今回、2021 年 JCS/JHRS ガイドライン フォカスアップデート版不整脈非薬物治療では「低心機能を伴う心不全を有する心房細動患者の一部において、死亡率や入院率を低下させるためにカテーテルアブレーション治療を考慮する」ことが Class IIa とされ、文言としてより積極的な推奨となっている。今後、安全性をより示すことでより高い推奨度にもなりうると思われる。J-AB レジストリでは 9 月の症例において左室駆出率や 1 年後の再発率のデータも収集しており、治療成績に関するデータを示すことが出来ると期待してい

る。

- ③ 心房細動は高齢者に多い疾患であり、高齢者に対する適応も増えてきている。本レジストリにおいて、初回心房細動アブレーション症例の平均年齢は、2017年 66.1歳、2018年 66.5歳、2019年 67.0歳であり、75歳以上の比率もそれぞれ 21.3%、23.4%、25.7%と著明に上昇していた。今回の報告では、高年齢は有意な合併症の危険因子であることが示唆された。超高齢者（85歳以上）を若年者（60歳未満）と比較した場合のオッズ比で 1.63 であり、全体の合併症率 3.2%を考慮すると極めてハイリスクとまでは言えないものの、本邦のリアルワールドデータで高齢者における適応は若年者に比べるとより慎重であるべきであることが示唆された。
- ④ 元来、バルーンアブレーションは発作性心房細動に対する治療法であった。その一つであるクライオバルーンアブレーションが STOP-persistent AF 試験（Heart Rhythm. 2020; 17(11): 1841-1847.）の結果を受け、2020年 11月に持続性心房細動の適応を取得している。さらに、リアルワールドではすでに持続性心房細動に対してバルーンアブレーションがオフラベルで行われていた事実があるにもかかわらず、その安全性は必ずしも確立していなかった。今回、持続性心房細動に対するバルーンアブレーションの合併頻度が高周波アブレーションとほぼ同等であることが示され、安全性という点では持続性心房細動に対するバルーン治療を積極的に行う事に問題がないことが示唆された。一方で、バルーンと高周波両方のアブレーションシステムを用いた症例では合併症率が有意に高かった。両方を用いた症例は、バルーンアブレーションのみでは肺静脈隔離術が達成できなかった症例やより侵襲的な方針で治療した症例を多く含んでいると考えられる。このことは、安全性確保のためにもバルーンアブレーションに適した症例の選択と治療戦略が重要であることを示している。
- ⑤ JCS の 2011 年度版ガイドラインでは、年間 50 例以上の心房細動アブレーションを行っている施設であることがクラス 1 適応の推奨度の一つの要件となっていた。現在の 2018 年ガイドラインでは記述が消されているが、これはエビデンスに基づいて消されたものではない。今回の解析では、心房細動以外にも含むが年間 60 例以下の症例数の施設での合併症率は有意に高く、最も多い 264 例以上の群の倍以上の合併症率であった。アブレーションの適応クラスを考える上で、施設症例数も一つの要件となり示した。本邦のバルーンアブレーションの施設基準も心房細動アブレーションの症例数をもとに行われているが、この妥当性も示された。
- ⑥ 急性胃拡張、食道潰瘍・びらん、心房食道瘻などの食道関連合併症は、重篤となりうる合併症であり、この可能性を低くするべく、食道温度センサーを挿入して食道温の過度な上昇や低下を避けながら治療を行う事が広く行われている。一方で、温度センサーを挿入したほうがリスクは高くなるとの報告もあり、本当に有用か否かは確立しておらず、ガイドラインにも記述はない。今回は、食道温度センサーを用いた患者群において食道関連合併症率が高い傾向はあったものの有意差はなかった。合併症発生率が低いためと考えられるため、今後継続フォローをしてデータ蓄積を進める必要があるが、今回のデータからは、食道温度センサーの使用を必須として推奨する必要はないことが示された。
- ⑦ 心房細動アブレーションはある程度の疼痛とストレスを伴う治療であり、鎮静を用いて行う場合が多い。浅鎮静（意識下鎮静）で行う場合もあるが、多くの場合は、深鎮静もしくは全身麻酔で行われている。非麻酔科医による麻酔・鎮静のガイドラインでは、深鎮静の場合は専任の医師が管理するように推奨されている。しかしながら、専任の医師を置くことは臨床の現場では人手の問題があり難しい。本調査では、専任の医師によらない深鎮静で施行されている症例（3006 例）が専任の医師による深鎮静（843 例）よりもはるかに多く、ガイドラインに必ずしも準拠していない状態で日常臨床が行われている状態であることが分かった。ある程度予想されていたことであったため、このことが合併症の発症率に関与しているか否かを明らかにすることが本解析の目的であった。その結果、浅鎮静、全身麻酔、専任の医師による鎮静、よらない鎮静、いずれにも合併症の頻度に有意な差はなかった。深鎮静は危険性を伴うが、専任の医師がつかないで深鎮静を行われているケースが多く推奨と実臨床の間には Gap がある。どのような鎮静・麻酔で行われるかは、患者背景よりは施設の方針で決められるケースが多いと思われる。学会としては今後も講習会等で深鎮静に関するかかる施設の学会員の知識向上への努力を継続する必要があるが、現時点でこの Gap による悪影響は明らかではなく、学会によるより積極的な介入（専任者のいない深鎮静を禁止する等）は現時点では必須ではないと考えられる。一方、数値上は、専任の医師による深鎮静は他の方法よりも合併症率がやや低い。今後明らかな差になっていく可能性もあり、より症例数を増やして再度検討することが求められる。
- ⑧ 左心耳に血栓がある症例は血栓塞栓症のリスクが高いため心房細動アブレーションにおいて Class III の適応とガイドラインではされている。このため、術前経食道心エコー（経食道心エコー検査）は多くの症例に施行されてきたが、患者にとって苦痛を伴う検査であること、医療側にとっても業務上の負担となる

事、周術期の抗凝固療法の進歩でリスクが低下したことなどに伴い、近年その施術割合が減少してきている。心エコーに関するガイドラインでも CT で左心耳血栓が否定的な症例に対するルーチンでの経食道心エコー検査の施行は Class III に変更された。この改訂は、エビデンスレベルの低い Expert Opinion によるものである。今回の研究では、J-AB のデータを用いて、経食道心エコー検査の施行の減少や施行の有無がアブレーション周術期の血栓塞栓症に関連しているかを調べてガイドラインの適正さを判断すべく今回の解析を行った。その結果、経食道心エコー検査の施行の有無と、周術期の血栓塞栓症を含む合併症の頻度に関しては有意差がなかった。経食道心エコー検査施行の有無は、患者の血栓塞栓症のリスクや施設の方針などで決められるため、交絡因子は無数にあるものと思われるが、少なくとも、この時点で、主治医によりリスクが高くないと判断され経食道心エコー検査が施行されなかった症例において血栓塞栓症のリスクは高くないことがわかった。学会としては、経食道心エコー検査の術前の施行が少なくなっていることに関しては介入せず、静観することが適切と考えられる。ただし、特に近年ではこの検査に伴うエアロゾルの発生が COVID-19 などの感染リスクとなるため、避けられる傾向がさらに急速に進んだ。以前ならば経食道心エコー検査が行われた相対的にはリスクが高い症例にも経食道心エコー検査は行われなくなっていると考えられる。引き続き、経食道心エコー検査非施行がリスクとならないかをモニターをしていく必要がある。

E. 結論

今回 J-AB のデータを用いて、ガイドラインの更新に資するデータがいくつか明らかにすることが出来た。合併症頻度とその内訳、基礎心疾患の存在・高齢・経験の少ない施設が有意な合併症のリスク因子であり、これらは心房細動アブレーションの推奨度を考える上で参考となるデータとなる。食道温度センサーの有用性、深鎮静の際の専任の医師の必要性、術前経食道心エコー検査の必要性については、今回の検討では確認されず、現時点ではガイドラインで強く推奨する必要はないことが示された。J-AB レジストリは継続しており、今後症例数を増やして解析を行う事でより細かい点まで明らかにすることが出来ると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kengo Kusano, Teiichi Yamane, Koichi Inoue, Misa Takegami Yoko M. Nakao, Yoshihiro Miyamoto, Morio Shoda, Akihiko Nogami, and J-AB registry investigators. The Japanese Catheter Ablation Registry (J - AB): A prospective nationwide multicenter registry in Japan. Annual report in 2018. J Arrhythm. 2020 Dec; 36(6): 953-961.

2. 研究発表

Kengo Kusano, Teiichi Yamane, Koichi Inoue, Misa Takegami, Yoko Nakao, Koji Miyamoto, Yoshitaka Iwanaga, Yoshihiro Miyamoto, Morio Shoda, Akihiko Nogami, Wataru Shimizu, On behalf of J-AB investigators. The Current Status of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Analysis of the Japanese Catheter Ablation (J-AB) registry. 第85回日本循環器学会学術集会シンポジウム, 2021年3月, 横浜.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし