

MSGR No 54

2013/8/26

pAf, ablation

循環器内科 佐野 圭太
徳増 芳則

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 25, 2012

VOL. 367 NO. 17

Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal
Atrial Fibrillation

Jens Cosedis Nielsen, M.D., D.M.Sc., Arne Johannessen, M.D., D.M.Sc., Pekka Raatikainen, M.D., Ph.D.,
Gerhard Hindricks, M.D., Ph.D., Håkan Walfridsson, M.D., Ph.D., Ole Kongstad, M.D., Ph.D.,
Steen Pehrson, M.D., D.M.Sc., Anders Englund, M.D., Ph.D., Juha Hartikainen, M.D., Ph.D.,
Leif Spange Mortensen, M.Sc., and Peter Steen Hansen, M.D., D.M.Sc.

心房細動とは

心房が450-600/分の頻度で不規則に興奮し、房室結節を無秩序に伝導するために心室興奮が不規則になる不整脈。

60歳以上の全人口のうち2-4%に認められる。無症候性の心房細動の存在も考えるとさらに頻度は増す。

珍しい病気とはいえない。

基礎疾患を持つことが多く、従来はリウマチ性心疾患がメインであったが、現在では冠動脈疾患、高血圧性心疾患、心筋症などから来る心房細動も多い。

基礎疾患のない心房細動（Lone Af）も10%ほど認められる。

分類と経過

発作性心房細動 (Paroxysmal Atrial Fibrillation)
発症後7日以内に洞調律に復帰したもの



発作を繰り返すうちに心筋そのものが変性
(電気的リモデリング) し、徐々に慢性化していく
日本では年5.5% ! (KatoT :Circ J 2004 68:568-572)

持続性心房細動 (persistent Atrial Fibrillation)
発作後7日を超えて持続しているもの
自然停止はなく、除細動により停止する



永続性心房細動 (permanent Atrial Fibrillation)
電氣的、あるいは薬理的に除細動が不能なもの

臨床的問題点

自覚症状

動悸、胸部不快感など

心機能抑制

心不全

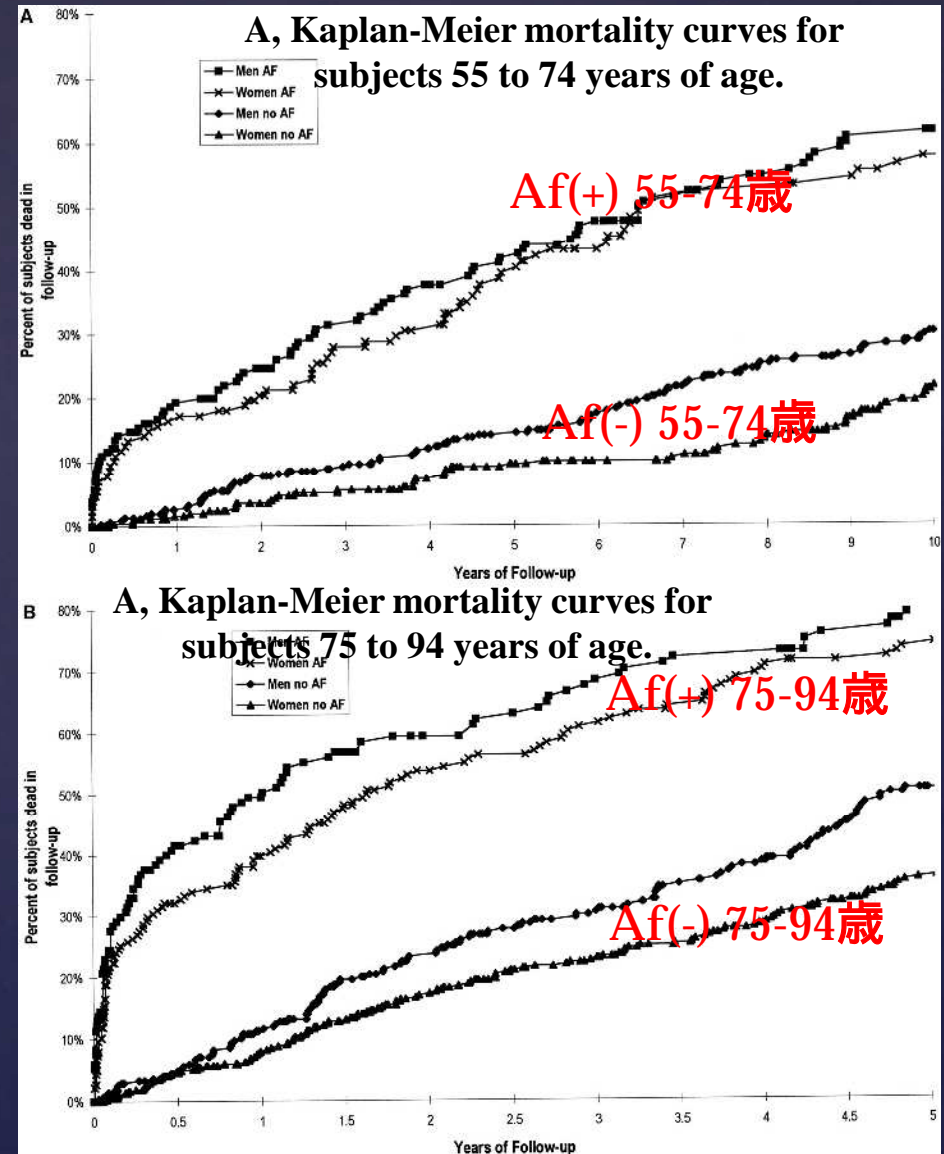
頻拍性心筋症

血栓塞栓症

死亡率の増加

全死亡 危険率 1.7倍
心血管死 危険率 2倍

Benjamin E J et al. Circulation 1998;98:946-952



CHADS₂ score

C: Recent congestive failure

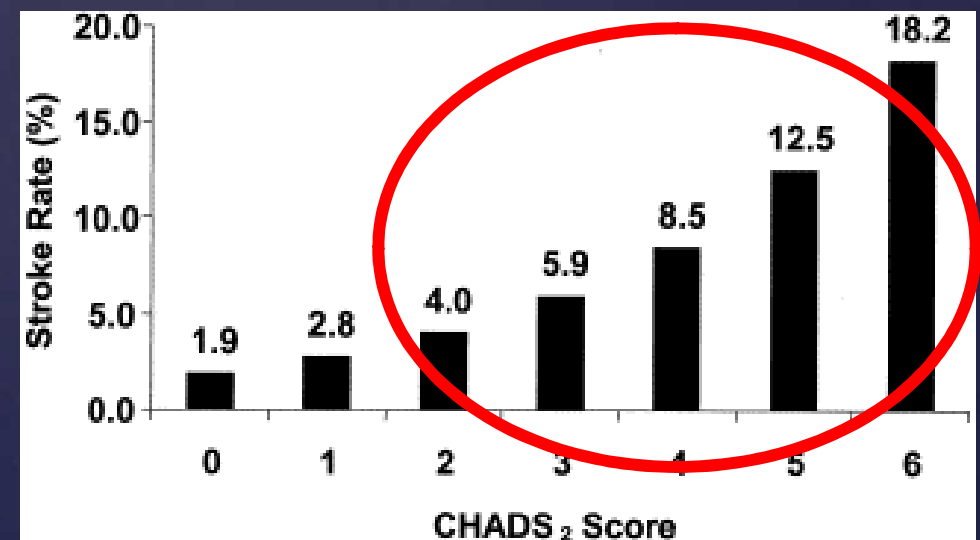
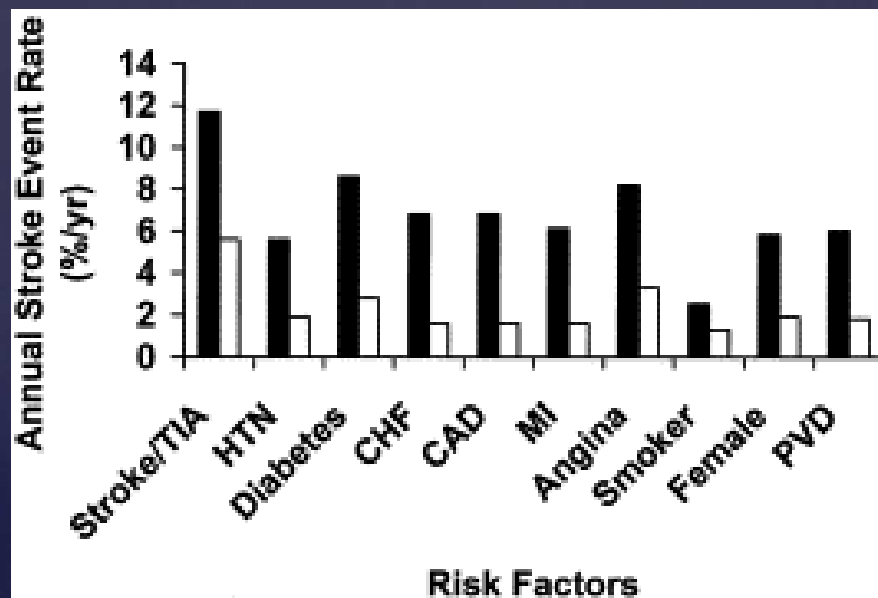
H: Hypertension

A: Age (≥ 75y.o.)

D: Diabetes Mellitus

S₂: History of stroke or transient ischemic attack (2point)

2点以上は抗凝固の開始を推奨



Rhythm controlとRate control

Rhythm control

洞調律を維持する治療

心房細動を完全に抑制できれば、発作に伴う症状は消失し、
塞栓症のリスクもなくなる!!

発作の頻度・持続時間が軽減されれば、QOLが改善される!!
(塞栓症のリスクは残る)

Rate control

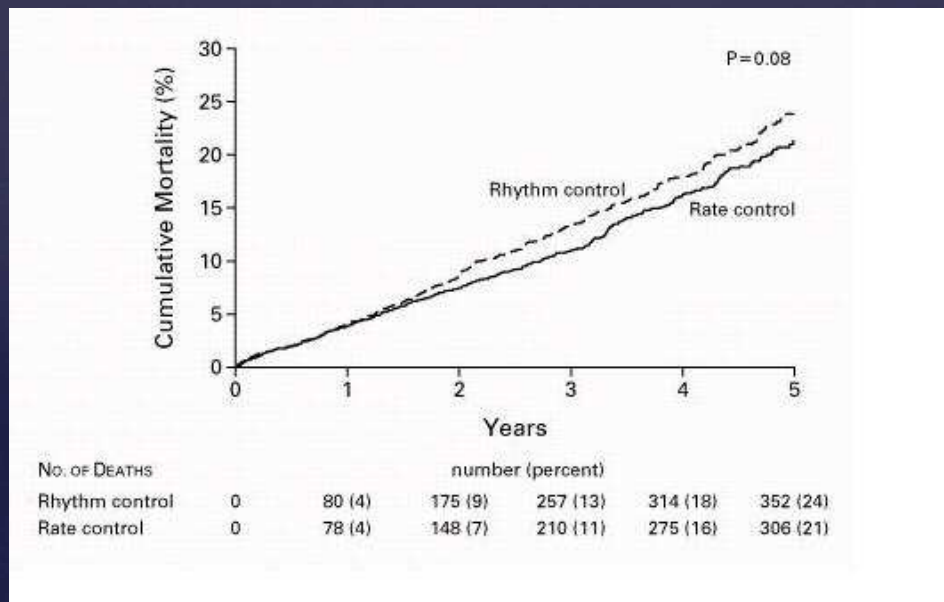
心拍数(心室応答)の増加を抑える治療

症状が軽減できる!!危険の高い抗不整脈薬を使わない
で済む!!

しかし塞栓症のリスクは変わらず、抗凝固療法が必須。

Rhythm controlとRate control ～ どちらが有益か～

- ・慢性心房細動の患者で65歳以上、脳卒中、冠動脈病変、高血圧、弁膜症、心不全の既往などを有するハイリスク症例4060例を比較。
- ・その結果、両群間に生命予後、脳卒中発症率、QOLなどで有意差が見られず、むしろリズムコントロールでは抗不整脈薬の副作用や、ワルファリンを中止した後の脳卒中の増加などの問題点を残した。



AFFIRM test

Hohnloser SH et.al. Lancet 2000;356:1789-1794

詳細な分析

Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study

TABLE 2. Covariates Significantly Associated With Survival Results With Echocardiographic Data Included

Covariate	P	HR	HR: 99% Confidence Limits	
			Lower	Upper
Age at enrollment*	<0.0001	1.06	1.05	1.08
Coronary artery disease	<0.0001	1.56	1.20	2.04
Congestive heart failure	<0.0001	1.57	1.18	2.09
Diabetes	<0.0001	1.56	1.17	2.07
Stroke or transient ischemic attack	<0.0001	1.70	1.24	2.33
Smoking	<0.0001	1.78	1.25	2.53
Left ventricular dysfunction	0.0065	1.36	1.02	1.81
Mitral regurgitation	0.0015	1.33	1.03	1.80
Sinus rhythm	<0.0001	0.53	0.39	0.72
Warfarin use	<0.0001	0.50	0.27	0.93
Digoxin use	0.0007	1.42	1.09	1.85
Rhythm-control drug use	0.0005	1.49	1.11	2.01

*Per year of age.

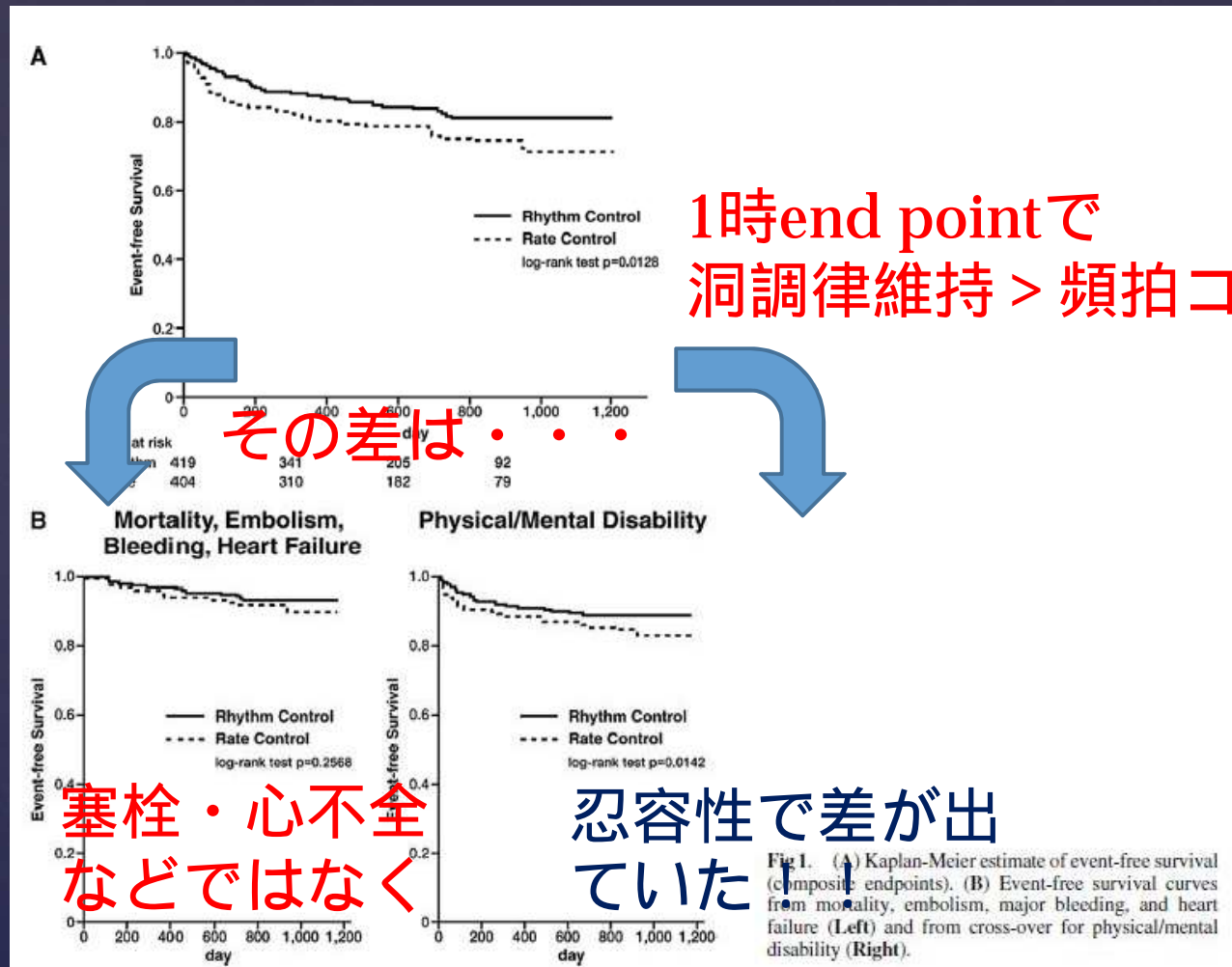
On treat affirmで、
洞調律維持が予後によいこと
ジギタリス、不整脈薬使用が
予後を悪くしていたことが判明

The AFFIRM Investigators
Circulation 2004;109:1509-13

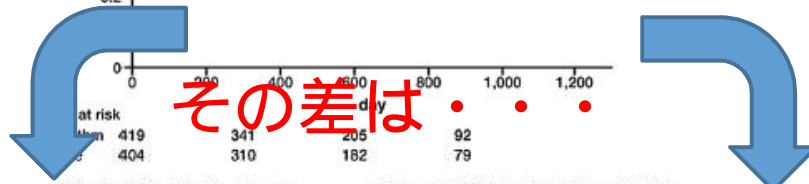
薬剤による洞調律維持と心拍数コントロールには差が出ない。
洞調律維持の利益を、抗不整脈薬の不利益が相殺
している可能性！！

J-Rhythm試験

日本人で、主に発作性心房細動について比較検討



1時end pointで
洞調律維持 > 頻拍コントロール



その差は

塞栓・心不全
などではなく

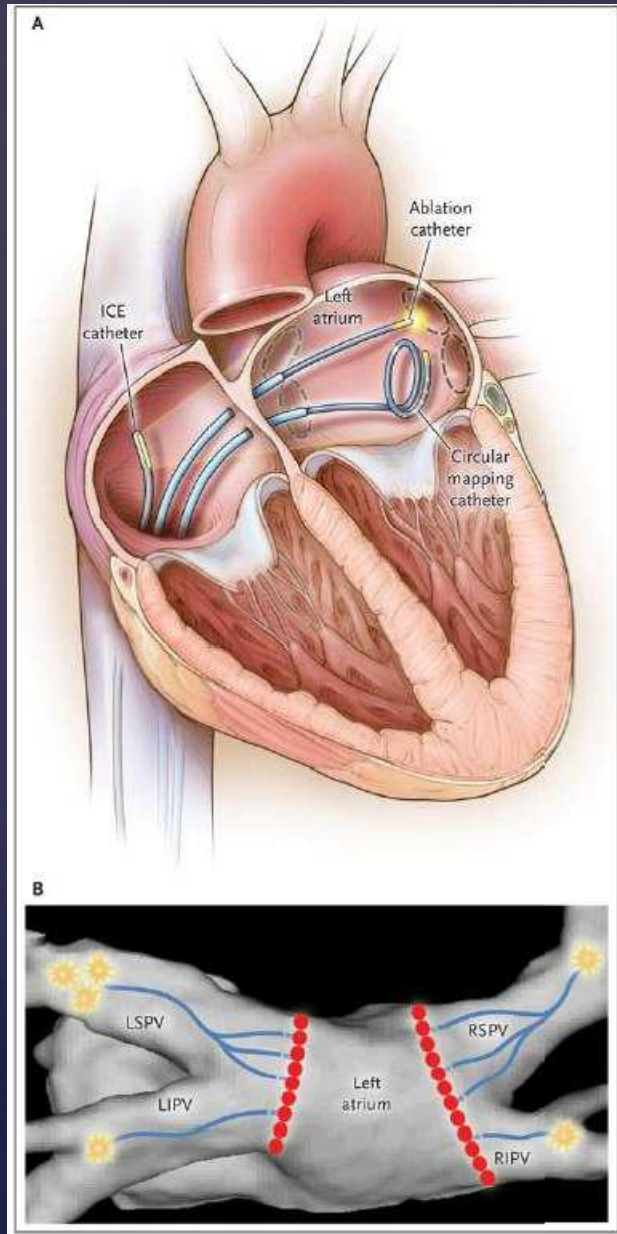
忍容性で差が出
ていた

Fig 1. (A) Kaplan-Meier estimate of event-free survival (composite endpoints). (B) Event-free survival curves from mortality, embolism, major bleeding, and heart failure (Left) and from cross-over for physical/mental disability (Right).

QOLをあげるには洞調律のほうが良い

有症状の発作性心房細動患者には洞調律維持がよい

新たな可能性:非薬物的治療



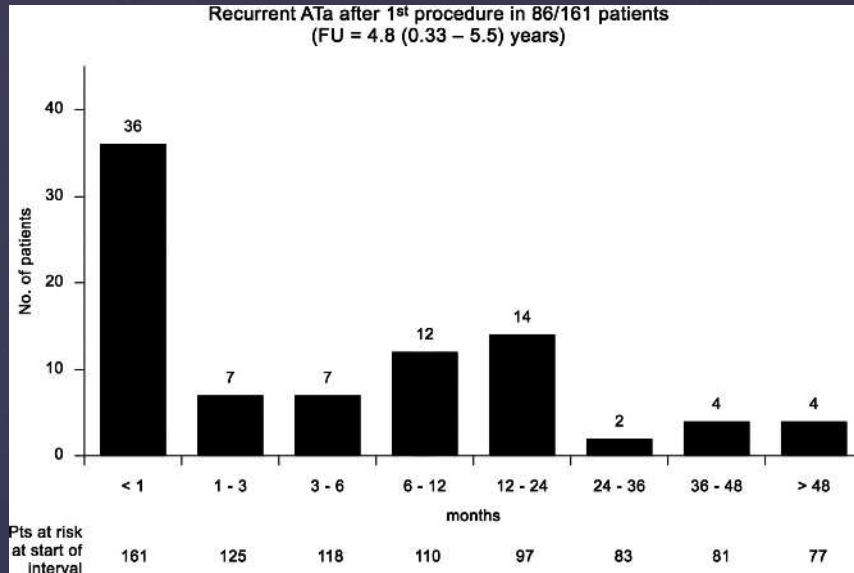
1998年、Haissaguerreらが心房細動が期外収縮から始まり、その多くが肺静脈起源であると報告し、同部位をablationすることにより45人中28人で心房細動の再発を抑えたと報告

(N Eng J Med 339:659-666 1998)

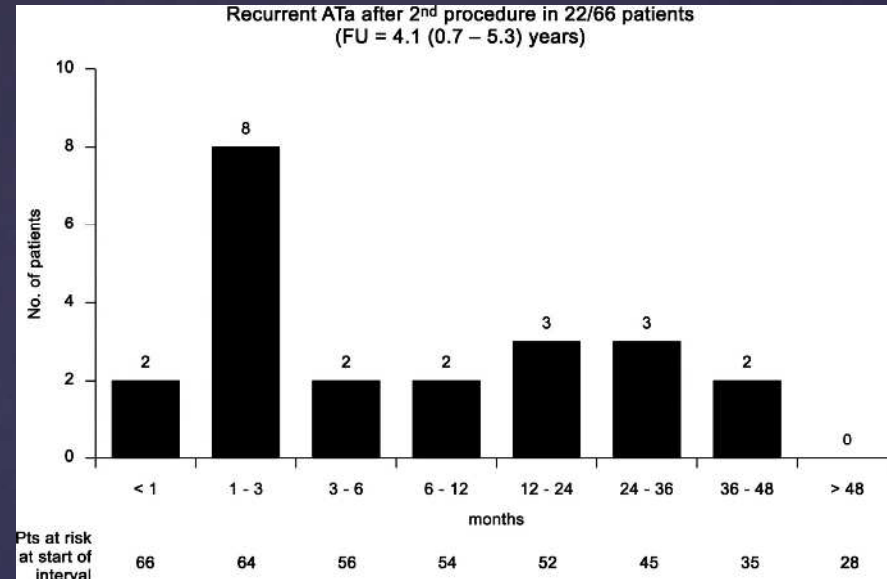
その後、肺静脈狭窄などの合併症の克服のため、左心房内での輪状焼灼がメインになる(肺動脈電氣的隔離術)

カテーテル機器、手技とも日々進歩している。

ablation治療の再発の問題



161 patients after the **initial** CPVI.



66 patients after the **second** CPVI.

発作性心房細動に対する
1回のablationでは、再発が30%ある(この研究では53.4%)
2-3回のablationで、90%が洞調律維持(この研究では79.5%)
1年以上経過した慢性心房細動では2回しても70%
pAfの時点でablationした方がよい!

Ouyang F et al. Circulation 2010;122:2368-2377

ここまでのまとめ

- ・心房細動は生命予後、患者本人のQOLにかかわる、頻度が増えてきている疾患
- ・過去、抗不整脈薬による洞調律維持と、心拍数コントロールを比較してきたが、両群にはっきりした差異がなかった。
- ・しかし、抗不整脈薬自体の合併症を考慮し、**抗不整脈薬によらない洞調律維持**の有用性が指摘されてきた。
- ・カテーテルアブレーションが確立されつつある。
- ・少なくとも、**若年の有症状性の発作性心房細動**にはカテーテルアブレーションによる利益が大きいと考えられる

では、実際に内服治療とアブレーション治療で心房細動の抑制、QOL、予後に差が出るのか？

論文内容

目的は自覚症状のある発作性心房細動症例の初期治療としてアブレーションと抗不整脈薬内服の長期予後の比較をすること。多施設無作為試験。症状のある発作性心房細動症例をエントリー。

Inclusion criteria

登録前6か月の間に自覚する心房細動が少なくとも2回以上あること

その心房細動が7日以上続かないこと（DCは使用しない）

Exclusion criteria

70歳以上 Cや 群薬の治療をすでに受けていること、またその薬が禁忌になること。

過去に心房細動にablationをしていること

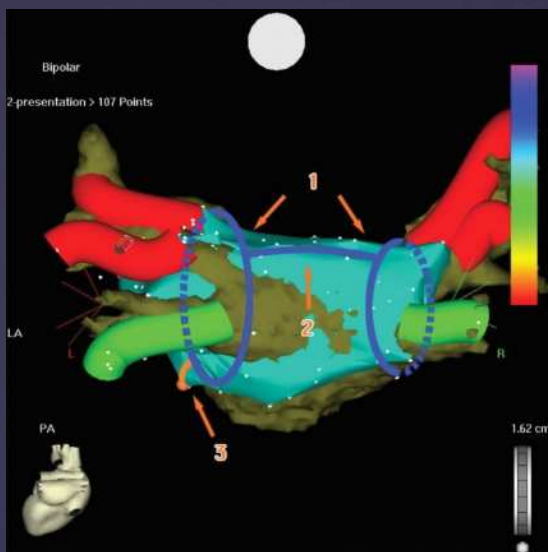
左房径が50mm以上、EFが40%以下、

抗凝固薬が禁忌の症例、中等度以上のMR、

心不全（NYHA - ）ある症例、心臓手術が予測される症例、術後、感染、甲状腺などによる2次性の心房細動。

登録患者は全員開始時に7日間のholter検査を受けた。

高周波アブレーション群



右左の肺静脈のへりに輪を描くようにアブレーションを施行。サークル内の電気活性の消失がゴール。左房の天井に沿って追加線状焼灼を加えた。アブレーション後3か月は抗不整脈薬の内服を許可。(いわゆるblanking period) その後は内服を推奨しない。この期間後の心房細動の再発は2回目のablationの適応とした。

抗不整脈薬内服群

最初の推奨薬はclass c。フレカイニド20mgかプロパフェノン600mg/日。もし禁忌であったら 群を選択する。アミオダロン200mgかソタロール160mg/日。Bblocker、Ca blocker、digoxinなどの併用を推奨し、cとの併用は禁止した。Aggressiveなrhythm controlとしてDCやほかの抗不整脈の使用は心房細動が再発した人には許可した。抗不整脈での治療が失敗したら、ablationも考慮とした。

The Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation (MANTRA-PAF) Trial: clinical rationale, study design, and implementation

Table 2
Recommended anti-arrhythmic drugs and corresponding initial doses used in the study

1st choice	2nd choice	3rd choice
Flecainide	Propafenone	Amiodarone
Dose 100 mg twice a day	300 mg twice a day	200 mg once a day
		Sotalol
		80 mg twice a day

follow up

臨床的なfollow upと7日間のholter検査を0,3,6,12,18,24か月後に行った。

1次end point

心房細動の負担率

(各受診ごとのホルターで心房細動と認められた割合)と

心房細動の累積負担率

(全受診ホルターでのトータルでの心房細動の割合)

2次end point

24か月時点での有症状性心房細動からの解放率

24か月時点での全心房細動からの解放率

受診ごとでの有症状心房細動の負担率

受診ごとでの有症状心房細動の累積負担率

blanking period以降での最初の心房細動再発時期

1分以上の心房粗動の発症

また、QOLをSF-36やsummary scoreを用いて(どちらも、0-100の範囲で、高いほどQOLがよい)0,12,24か月で評価した。

結果

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients According to Assignment to Initial Treatment with Radiofrequency Ablation or Antiarrhythmic Drugs.*

Characteristic	Ablation (N=146)	Drug Therapy (N=148)
Age—yr	56±9	54±10
Male sex—no. (%)	100 (68)	106 (72)
Blood pressure—mm Hg		
Systolic	138±19	135±17
Diastolic	82±9	82±10
Body-mass index†	27±4	27±4
Medical history—no. (%)		
Coronary artery disease	6 (4)	2 (1)
Hypertension	43 (29)	53 (36)
Valvular disease	7 (5)	15 (10)
Previous valvular intervention	1 (1)	1 (1)
Previous stroke or TIA	6 (4)	5 (3)
Pacemaker	5 (3)	6 (4)
Thyroid disease	10 (7)	10 (7)
Diabetes mellitus	6 (4)	10 (7)
Chronic lung disease	8 (5)	6 (4)
Left atrial size, parasternal long axis—mm	40±6	40±5
Left ventricular ejection fraction—no.‡		
>60%	116	121
40–60%	29	26
New York Heart Association functional class—no.		
I	131	128
II	15	19
III	0	1
CHADS ₂ score—no.§		
0	92	80
1	37	49
2	13	14
3	3	4
4	1	1

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences (at P<0.05) between the two groups. TIA denotes transient ischemic attack.

† The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

‡ Echocardiographic data were missing for one patient in each group.

§ The CHADS₂ score is a measure of the risk of stroke in patients with atrial fibrillation, with scores ranging from 0 to 6 and higher scores indicating a greater risk. Congestive heart failure, hypertension, an age of 75 years or older, and diabetes mellitus are each assigned 1 point, and previous stroke or TIA is assigned 2 points; the score is calculated by summing all the points for a given patient.

294人がこのtrialに参加。
アブレーション群が146人
内服群薬が148人

平均55 ± 10歳。
Baselineは2群間で有意差なし

アブレーション群
平均1.6 ± 0.7回施行。
2回-58人、3回-8人、4回-3人。
74手技が心房細動
7手技が心房粗動
2手技がPSVT
13症例が抗不整脈薬を投与された。

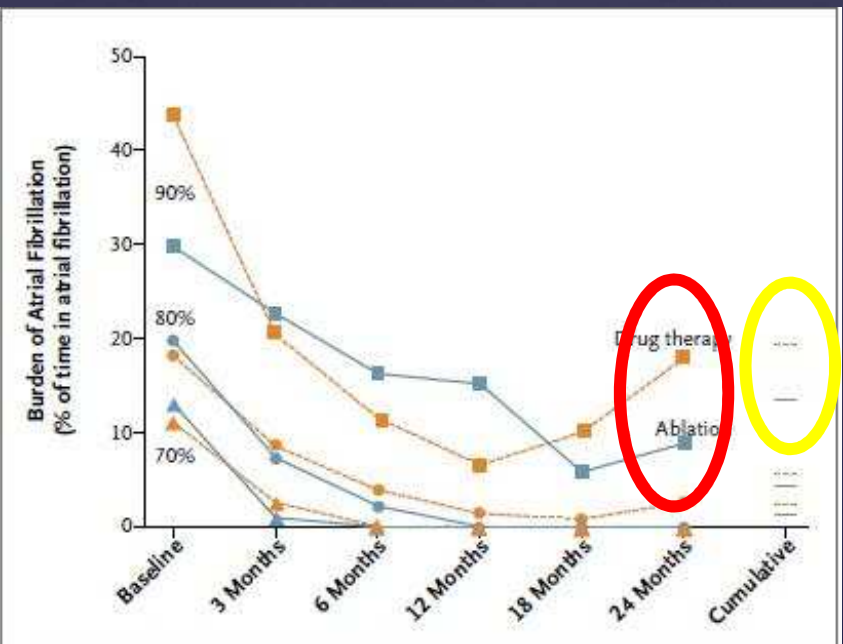
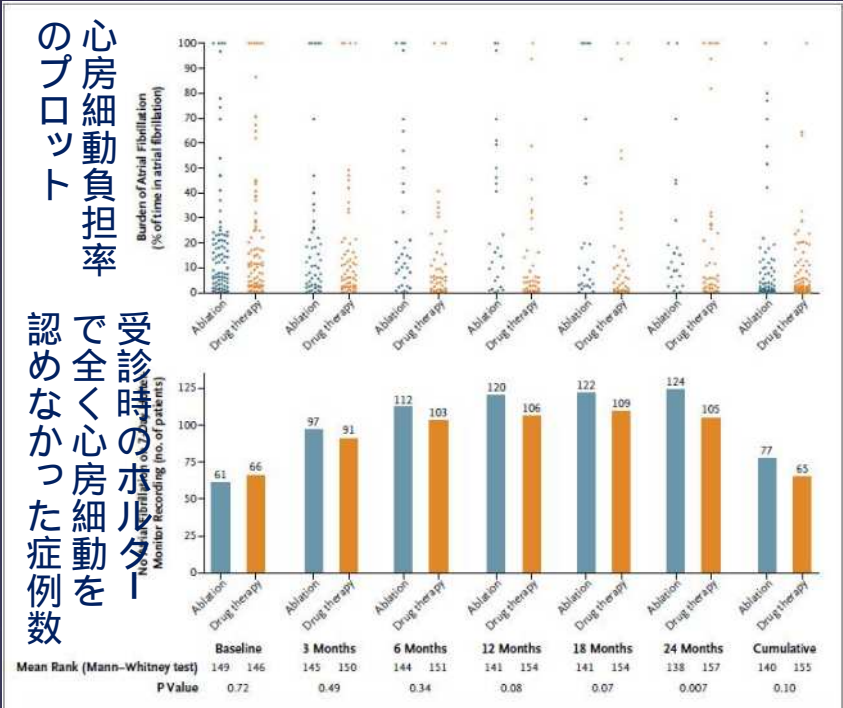
内服群
c が131人、 が15人。
アブレーションを54人が施行（36%）

1次outcomeの結果

心房細動の負担は明らかにどちらの治療群でも、baselineより改善していた。

累積負担率でアブレーション群と内服薬群に有意な差は出なかった（下から90%番目の負担率が13%と19%、P0.1）。

ただし、24か月時点の心房細動負担率はアブレーション群が優位に低かった。（同様、9%対18%、P0.007）



2次outcomeの結果

24か月時点での有症状性心房細動からの解放率

93%と84%、P 0.01にてアブレーション群が良好

24か月時点での全心房細動からの解放率

85%と71%、P 0.004にてアブレーション群が良好

受診ごとでの有症状心房細動の負担率

24か月後のみ、0%と3%、P 0.01にてアブレーション群が良好

受診ごとでの有症状心房細動の累積負担率 有意差なし

blanking period以降での最初の心房細動再発時期 有意差なし

1分以上の心房粗動の発症 31人对40人、P 0.25、有意差なし。

QOL: SF36とメンタルサマリースコアはどちらも両群で、明らかに開始前より改善した。

アブレーション群で、身体的サマリースコアが内服群より、より改善した

Table 2. SF-36 Quality-of-Life Scores.*

Summary Score	Baseline		12 Months		24 Months		P Value for Effect of Group	P Value for Effect of Time	P Value for Interaction
	Ablation	Drug Therapy	Ablation	Drug Therapy	Ablation	Drug Therapy			
Physical component	44.3±8.9	45.2±8.9	50.2±8.5	47.5±9.7	50.0±8.8	47.9±8.9	0.23	<0.001	0.01
Mental component	45.2±11.7	46.1±11.2	50.8±9.3	50.1±8.5	51.1±9.2	50.9±8.0	0.93	<0.001	0.39

* Plus-minus values are means ±SD. Both the physical-component and mental-component summary scores of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) range from 0 to 100, with higher scores indicating greater well-being. P values for the effect of group, time, and interaction between time and group are from a repeated-measures analysis of variance.

Table 3. Serious Adverse Events.*

Event	no. of events	
	Ablation	Drug Therapy
Death	3 [†]	4 [‡]
Cancer	6	4
Atrial flutter with an atrioventricular conduction ratio of 1:1	0	2
Atrial flutter or atrial tachycardia	3	3
Perimyocarditis	1	0
Stroke	1	0
TIA	1	1
Tamponade	3	0
Pericardial effusion without the need for pericardial puncture	0	1
Suspected perforation at transseptal puncture, no pericardial effusion	1	0
Pulmonary-vein stenosis	1	0
Hospitalization for heart failure	0	2
Hematoma related to anticoagulation	1	0
Bradycardia with the need for a cardiac pacemaker	0	1
Ventricular tachycardia and implantation of an ICD	1	0
Retroperitoneal bleeding, coiling of small artery	1	0
Chest discomfort	1	0
Discomfort probably due to medication [§]	0	2
Rupture of the rotator cuff	0	1
Knee osteoarthritis requiring arthroscopy	1	0
Gallbladder surgery	0	1
Total	25	22

* Events reported as serious adverse events during the study are shown. Some patients had more than one serious adverse event. ICD denotes implantable cardioverter-defibrillator.

[†] The causes of death were stroke, prostate cancer, and sudden death, cause unknown.

[‡] The causes of death were lung cancer (two patients), myocardial infarction (one patient), and sudden death, cause unknown (one patient).

[§] One patient had weakness due to bradycardia, and another patient reported tiredness.

深刻なイベント

2群間で、**重大な不利益イベントに差はなかった。**

20人と16人。 p 0.45

Ablationで3人が手技による心タンポナーデを発症。

アブレーションの3人と内服薬の4人は調査中に死亡。

アブレーションの1人は手技による脳梗塞で死亡。他は治療とは関係ないと考えられた。

結果・考察

比較的若年で合併症のない有症状性の発作性心房細動に対し、アブレーション治療は2年間で心房細動の累積負担率において内服群と同様の成績を残した。2年以降の長期的な視野で見ると、内服より有意に心房細動を抑える可能性が高い。QOLも改善すると思われる。

重篤イベントに有意差はなかった。2年間の累積負担率は有意差なし。合併症リスクを考えると、初期治療は内服がbetterかもしれない。

ただし24か月後にアブレーション群の方がより多くの患者を心房細動から解放している。アブレーションの効果は抗不整脈薬より長く持続することが示唆される。治療から解放される利益あり。また、

薬群の36%が再発心房細動に対してアブレーションを行っている。この結果は最初内服治療がよくても、適切なrhythm controlにはアブレーションが必要になる症例が少なからずあることを示す。

心房細動治療における ablationと内服治療の位置づけ

心房細動に対する治療

観点 **生存率**

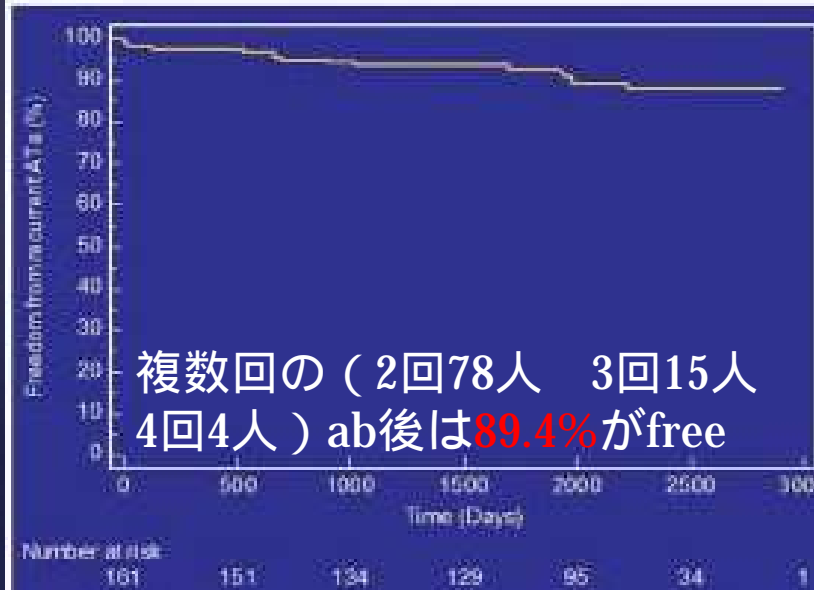
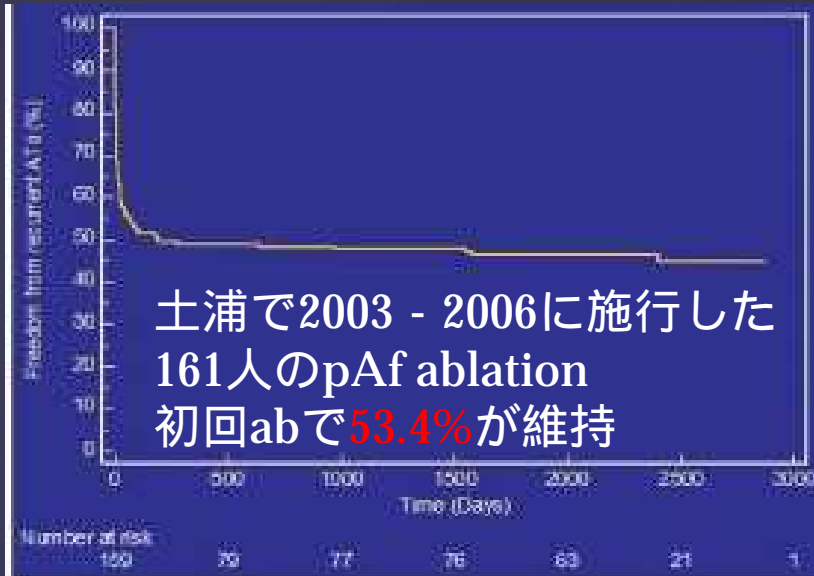
内服によるコントロールは生存率を大きく変化させない。
アブレーションは、今後それを変える可能性はある

観点 **QOL**

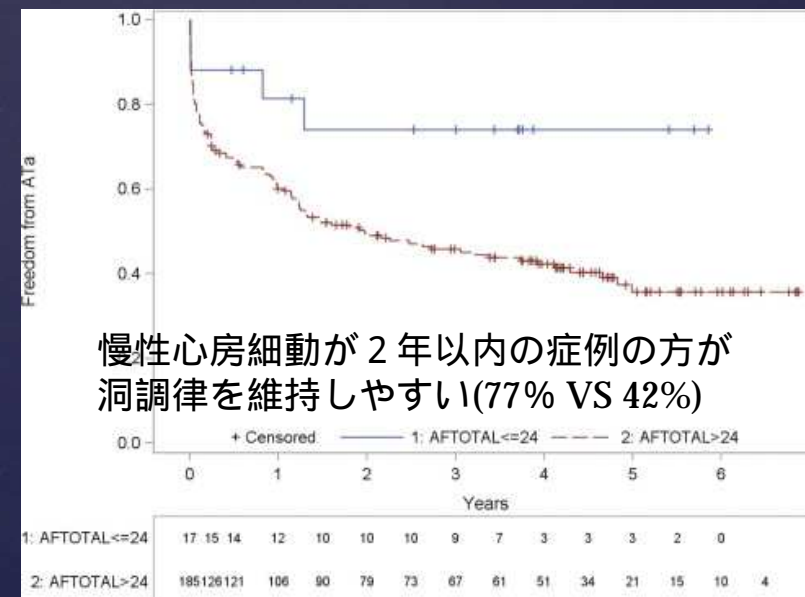
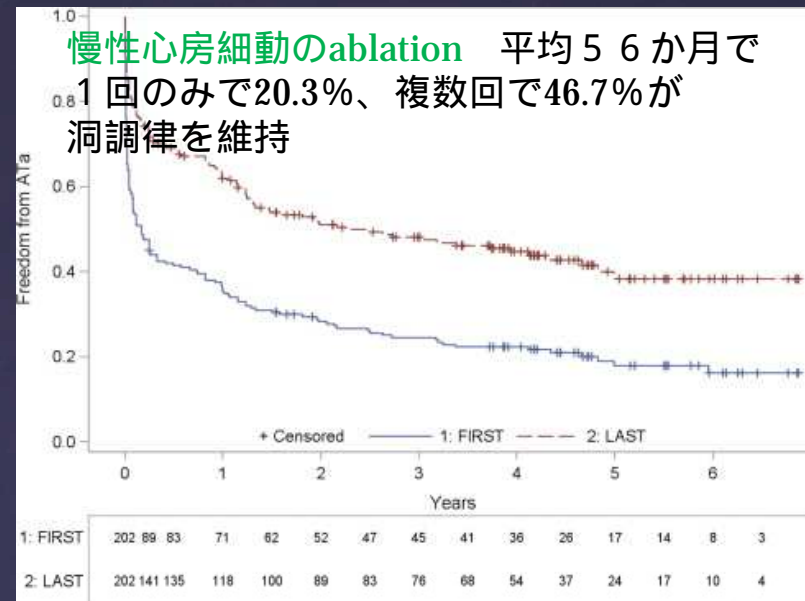
アブレーションはQOLを改善する
正常心機能で、若年、有症状時の発作性心房細動には
ablationが有用の可能性が非常に大きい

ただし、**治療合併症の問題**は避けて通れない。また、
慢性心房細動や高risk群のablationにはまだ、様々な問題がある。

最近のablationの長期成績



Uchityama et al. Cir J 2013;Aug 8



Tilzr et al. JACC 2012;122:2368-2377

日循の最新のガイドラインの変更点

2 心房細動

Class I : なし

Class II a :

1. 症状または QOL の低下を伴う薬物治療*抵抗性または副作用のため薬物が使用不能な発作性心房細動
2. パイロットなど職業上制限となる場合

Class II b :

1. 症状または QOL の低下を伴う薬物治療*抵抗性または副作用のため薬物が使用不能な慢性心房細動

Class III :

1. 薬物治療*が有効な心房細動
2. QOL の著しい低下を伴わない心房細動

(*抗不整脈薬による治療)



2 心房細動

Class I :

1. 高度の左房拡大や高度の左室機能低下を認めず、かつ重症肺疾患のない薬物治療抵抗性の有症候性の発作性心房細動で、年間50例以上の心房細動アブレーションを実施している施設で行われる場合

Class II a :

1. 薬物治療抵抗性の有症候性の発作性および持続性心房細動
2. パイロットや公共交通機関の運転手等職業上制限となる場合
3. 薬物治療が有効であるが心房細動アブレーション治療を希望する場合

Class II b :

1. 高度の左房拡大や高度の左室機能低下を認める薬物治療抵抗性の有症候性の発作性および持続性心房細動
2. 無症状あるいは QOL の著しい低下を伴わない発作性および持続性心房細動

Class III :

1. 左房内血栓が疑われる場合
2. 抗凝固療法が禁忌の場合

不整脈の非薬物的治療ガイドライン
2006改訂版 (アブレーション領域)

不整脈の非薬物的治療ガイドライン
2011改訂版 (アブレーション領域)

当院でのこれまでと、これから

目標

山梨県内で心房細動のカテーテルアブレーション治療を確固たるものに確立する。

安全に努めつつ、自院のみでの治療実績を増やす

年間50例の経験を積み上げ、Class 適応を目指す