

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育研究分野 氏名 和島 将太
(論文題目) Impact of factor Xa inhibitors on outcomes of atrial tachyarrhythmia recurrence following catheter ablation for atrial fibrillation: comparison with warfarin (心房細動アブレーション後の心房頻脈性不整脈再発に対する第 Xa 因子阻害薬の与える影響:ワルファリンとの比較)	
(内容の要旨: 和文で 2,000 字程度) 【背景】 経口抗凝固薬 (oral anticoagulants: OAC) の中で, 第 Xa 因子 (factor Xa: FXa) 阻害薬 (FXaI) は抗線維化作用を有することが報告されている. しかし, 心房細動 (atrial fibrillation; AF) に対するカテーテルアブレーション (catheter ablation; CA) 後の洞調律維持に対する FXaI の影響は十分に検討されていない. 本研究では, AF に対する CA を受けた患者を対象として, 術後に使用された OAC 毎の心房頻脈性不整脈の非再発率を比較検討した.	
【方法】 2014 年 1 月から 2021 年 9 月の期間に弘前大学医学部附属病院で AF に対する CA を受けた連続 1,702 名を対象とした. ブランキングピリオド (術後 3 ヶ月) 以降, 術後 12 か月までに発生した心房頻脈性不整脈の非再発率を, 術後 OAC として FXaI を処方された群 (FXaI 群) とワルファリン (warfarin; WF) を処方された群 (WF 群) で比較した.	
【結果】 平均観察期間は 324 ± 80 日であった. CA 後 12 ヶ月間 OAC を継続した 1,321 名を最終的に対象とした (男性; 916 名, 平均年齢; 64 ± 10 歳). FXaI 群は 1,222 名 (93%), WF 群は 99 名 (7%) であった. CA 後の不整脈非再発率は FXaI 群で 90.0%, WF 群で 85.6% であり有意差を認めなかった ($P=0.21$, Log-rank テスト). 単変量解析では, 糖尿病 (diabetes mellitus; DM) でないこと, 肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy; HCM), 左房容積係数 (left atrial volume index; LAVI) 高値が, 再発に関する予測因子であった. しかし, FXaI (WF を対照) は有意な因子ではなかった (HR, 0.69; 95% CI, 0.39–1.23; $P=0.21$). 多変量解析では, DM でないこと, ならびに HCM が再発を予測する独立因子であった. しかし, FXaI は有意な因子ではなかった (HR, 0.66; 95% CI, 0.37–1.20; $P=0.17$). WF 群を対照とし, 3 つの FXaI (リバーロキサバン, エドキサバン, アピキサバン) 投与群各々と非再発率を比較した. 各 FXaI 群における非再発率は, リバーロキサバン群で 91.6%, エドキサバン群で 88.7%, アピキサバン群で 89.7% であった. WF 群と各 FXaI 群の間で非再発率を比較したが, いずれの FXaI 群も統計学的な有意差を示さなかった (リバーロキサバン群; $P=0.08$, エドキサバン群; $P=0.46$, アピキサバン群; $P=0.31$, Log-rank テスト). 多変量解析では, いずれの FXaI も WF との比較において再発を予測する独立因子ではなかった.	
【考察】 本研究では, AF に対する CA 後 12 ヶ月間の心房頻脈性不整脈非再発率を, WF を比較対照として全ての FXaI もしくは各 FXaI と比較したが, いずれにおいても統計学的に有意差を認めなかった. しかし, 各 FXaI の中でリバーロキサバンは, 有意差は認めな	

いものの WF 群よりも非再発率が高かった。リバーロキサバンを投与された AF 患者では、エドキサバンやアピキサバンを投与された患者よりも左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) が良く、LAVI が低いことが、高い非再発率に影響したと考えられた。

FXaI には抗凝固作用以外の効果が報告されている。FXa による炎症惹起や線維化作用を FXaI が抑制し、その結果、FXaI は臓器保護的に作用すると考えられている。そこで我々は、FXaI が WF と比較して AF に対する CA 後の心房頻脈性不整脈の再発を抑制し得るという仮説を立てたものの、結果として有意な差を認めなかった。一方で、従来から AF 再発に関与する因子として、左房拡大や LVEF 低下、HCM、DM 等が報告されている。このように AF 再発には種々の因子が寄与し得るため、FXaI の抗線維化作用のみで CA 後の心房頻脈性不整脈の再発を抑制するのを見出すためには、更なる研究が必要である。

【結論】

AF に対する CA 術後 12 ヶ月間の心房頻脈性不整脈の非再発率において、FXaI 群と WF 群との間に統計学的な有意差を認めなかった。