

## 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 西崎 公貴
<p>(論文題目)</p> <p>Safety and efficacy of contemporary catheter ablation for atrial fibrillation patients with a history of cardioembolic stroke in the era of direct oral anticoagulants</p> <p>(直接経口抗凝固薬時代における、脳梗塞既往を有する心房細動患者に対する最新のカテーテルアブレーション治療の安全性と有効性)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景】</b> 心房細動(AF)は高齢者の日常診療で遭遇する頻度の高い不整脈の一つであり、心原性脳梗塞の原因となる。抗凝固療法により脳梗塞発症リスクは軽減するが、脳梗塞既往症例においては抗凝固療法下でも再発率が高いことが知られている。カテーテルアブレーションは薬物治療抵抗性 AF に対する有効な治療法であり、複数の観察研究において心原性脳塞栓症や心血管死亡を減少させることが示されているものの、脳梗塞既往や CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点以上の症例は、アブレーション周術期合併症発症のリスクであることが報告されている。最近、我々は 3 次元マッピング法とコンタクトフォース(CF)センサー付きカテーテルを使用した AF アブレーションの有用性と安全性を報告した。近年、直接経口抗凝固薬(DOAC)が使用可能となり、AF アブレーション周術期における安全性はワルファリンと同等であることが報告され、実臨床においても使用頻度が年々増加している。脳梗塞再発高リスク群である脳梗塞既往患者における AF アブレーションの有効性を検討した報告は少なく、特に DOAC 服用患者における最新の AF アブレーションの有用性を検討したものは皆無である。そこで我々は、DOAC 時代における脳梗塞既往 AF 症例に対する CF ガイド下 AF アブレーションの安全性と有効性を検討した。</p> <p><b>【方法】</b> 対象は 2012 年 10 月～2015 年 12 月までに当院で初回 AF アブレーションを行った連続 466 例のうち、左室駆出率低下例(7 例)と左房拡大例(&gt;55 mm)(12 例)を除いた 447 症例(平均年齢 62 歳、男性 296 名)である。アブレーション施行前 6 ヶ月以内に脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作を起こした 17 例を Group1(6 ヶ月以内既往群)、6 ヶ月以上前に起こした 30 例を Group2(6 ヶ月以前既往群)、既往を有さない 400 例を Group3(非既往群)と定義し患者背景を比較検討した。プライマリーアウトカムは各群における周術期合併症の頻度、脳梗塞再発の有無、術後 3 ヶ月間と定義した blanking period 以降の AF あるいは心房性不整脈の再発とした。</p> <p><b>【結果】</b> 平均年齢はそれぞれ Group1 ; 68±8 歳、Group2 ; 66±8 歳、Group3 ; 60±11 歳であった。CHADS<sub>2</sub>スコアはそれぞれ 3.3±1.1 点、3.0±0.6 点、0.9±0.8 点であった。抗凝固薬内服の内訳は、ワルファリン 108 例(24.1%)、ダビガトラン 101 例(22.6%)、リバーロキサバン 147 例(32.9%)、アピキサバン 87 例(19.5%)、エドキサバン 4 例(0.9%)と約 8 割の患者で DOAC を服用していた。性別や発作性 AF の頻度、左室駆出率、左房径、抗凝固薬の種類、アブレーションの手術時間や透視時間は 3 群で有意差を認めなかった。Group1 および 2 では周術期合併症は生じず、Group3 において心タンポナーデ 1 例、心外膜炎 2 例、動静脈瘻 2 例、穿刺部血腫 2 例が生じた。フォローアップ中の有害事象として、Group1 で心不全入院 1 例、Group3 で心不全入院 4 例、頭蓋内出血 1 例(術後 8 ヶ月目)、脳梗塞 1 例(術後 11 日目)を認め</p>	

た。AF あるいは心房性不整脈の非再発率は Group1 76.5%(13/17)、Group2 86.7%(26/30)、Group3 79.1%(296/374)であり、 Kaplan-Meier 解析の結果では 3 群間に有意差を認めなかった。また Group1 と Group2 を合わせた全既往群(47 例)における非再発率は 83.0%(39/47)であり非既往群と比べ有意差を認めなかった。さらに、Cox 回帰解析により AF 再発の予測因子を検討したところ、持続性 AF[ハザード比 1.94 (95%CI 1.13-3.31)]が最もリスクの高い因子であり、過去の脳梗塞既往との有意な関連は認めなかった。

【考察】脳梗塞既往群では AF アブレーション周術期に脳梗塞や重大出血は生じなかった。CHADS<sub>2</sub>スコア高値である Group1 および Group2 において重大な心血管イベントが増加しなかったことから、脳梗塞既往を有していても CF ガイド下 AF アブレーションは安全に施行できることが確認された。脳梗塞既往や CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点以上が合併症発症リスクであるという過去の報告は、非 CF ガイド下 AF アブレーション時代であり、多くの患者でワルファリン服用例に対してヘパリンブリッジを併用していた。本研究では CF を用いており、さらにワルファリンおよび DOAC 服用継続下にアブレーションを行ったことが、周術期合併症抑制につながったと考えられた。周術期抗凝固療法はこれまでワルファリンが主流であったが、DOAC 使用率は近年 70%以上に増加していると報告されている。今回の研究でもアブレーション患者の 8 割近くが DOAC を服用しており、周術期抗凝固療法の観点からも実臨床を十分に反映していると考えられる。周術期合併症の多くは 24 時間以内に発生することが知られている。当院では多くの患者で術後 2 日間入院を継続しており、合併症の過小評価の可能性は少ないと考えられる。我々はこれまでに CF ガイド下 AF アブレーションの有効性および安全性を報告してきたが、よりリスクが高いとされてきた脳梗塞既往患者においてもその有効性と安全性が確保されることが明らかとなった。本研究では AF アブレーション施行患者数に占める脳梗塞既往患者数は約 10%であり、サンプル数が不足している可能性は否定できない。今後、より多くの脳梗塞既往症例を用いた検討が必要であるが、脳梗塞既往群において周術期合併症の発生を認めなかったことは安全性の観点から特筆すべき結果と考えられた。

【総括】脳梗塞既往 AF 症例は脳梗塞再発の高リスクであるが、DOAC 時代における、CF ガイド下 AF アブレーションは脳梗塞既往の有無に関わらず高い安全性と有効性を有していることが明らかとなった。