

心房細動合併心不全患者における アブレーション治療が心機能に与える影響

川治徹真^{1,2} 静田 聡² 木村 剛^{2*}

心不全も心房細動もともに高齢者に多く見られ、ともに予後を悪化させる疾患である。近年、心房細動に対するアブレーション治療が普及しており、心不全合併心房細動患者におけるアブレーション治療の予後改善効果に関する報告が増えてきている。特に、左室収縮能低下を伴う心不全合併心房細動患者における予後改善効果の報告が多いが、エビデンスが少なくガイドラインでの推奨度は比較的低い。今回われわれは、心不全合併心房細動患者において、アブレーション治療前後の心機能低下(収縮不全、拡張能障害、BNP高値、左房拡大、僧帽弁逆流)の推移を長期的に評価した。また、各心機能低下改善や、術後の心不全入院の予測因子も検討し、拡張能障害に対する治療効果に関する懸念を含めて明らかにした。本研究は様々な心機能低下を有する心不全合併心房細動患者におけるアブレーション治療介入の適応判断材料のひとつとして重要な研究と考え、ここに解説する。

(心電図, 2022 ; 42 : 140-148)

I. 心不全と心房細動, アブレーション治療

心房細動と心不全は、いずれも超高齢社会において頻度の多い疾患であり、心不全は全身性塞栓症と同様に心房細動の合併症として知られている¹⁾。心房細動中には拡張期の心房収縮や心房心室の同期が

消失し、さらには、頻度の早い心室収縮が、中・長期的に心室の収縮不全や拡張を引き起こす。長期的には、心房の拡大・僧帽弁逆流の進行も招き、心不全のリスクを増加させる。反対に、心不全自体も心房細動発症リスクを助長させる。心房細動と心不全は互いに影響しあい、死亡率を増加させていく^{1)~3)}。

心房細動に対するカテーテルアブレーション治療は、症候性心房細動や低左心機能を伴う心不全合併心房細動を対象として治療成績が報告され、重要なリズムコントロール治療としてこの数十年で普及し、ガイドラインでも徐々に推奨されてきている。しかし、現在の心不全合併心房細動に対するアブレーション治療の推奨度は、左室収縮能低下を合併した

Keywords

- 心房細動
- 心不全
- カテーテルアブレーション
- 拡張能障害

1. 三菱京都病院心臓内科
(〒615-8087 京都府京都市西京区桂御所町1番地)
2. 京都大学大学院医学研究科循環器内科学
*は責任者を示す

Impact of Catheter Ablation on Cardiac Function in AF Patients with Heart Failure
Tetsuma Kawaji, Satoshi Shizuta, Takeshi Kimura

2021年10月20日 原稿受領 / 2022年1月11日 掲載承認

症例に限定されており，それでも class II b と推奨度は低い^{4),5)}．心不全は収縮不全だけでなく，弁膜症や拡張障害など，様々な心機能障害を合併するヘテロな疾患であるが，これまでのエビデンスは左室収縮能低下を合併した心房細動患者のものが大半である．そのため，アブレーション治療による様々な心機能低下への影響を検討することは，非常に重要であると考えられる．今回われわれは，心不全合併心房細動に対するアブレーション治療患者を対象として術後の心機能を長期的に追跡することで，それぞれの心機能への影響を検討した．

II. 心房細動アブレーション治療後の心機能低下の変遷

本研究には心房細動に対する高周波カテーテルアブレーション治療を受けた心不全合併心房細動患者280人の連続症例を登録した．心不全の定義は心不全入院の既往，推定肺動脈圧 ≥ 45 mmHg，またはBNP ≥ 200 pg/dLとし，各心機能低下は，収縮不全：LVEF $< 50\%$ ，拡張能障害：E/e' ≥ 15 ，BNP高値（心負荷）：BNP ≥ 200 pg/dL，左房拡大：LAD ≥ 40 mm，僧帽弁逆流：moderate or severe MR gradeとした．アブレーション手技は，拡大肺静脈隔離術と三尖弁輪線状焼灼術を基本とし，その後誘発された心房頻拍や心房細動にのみ追加治療を行なった．主要評価項目は，1年後のLVEF，E/e'，BNP，LAD，MRとし，副次評価項目としては5年間のLVEF，E/e'，BNP，LAD，MRの変化と術後の心不全入院率を設定した．

登録時の収縮不全，拡張能障害，BNP高値，左房拡大，僧帽弁逆流の頻度は，それぞれ40.4%，30.0%，64.1%，78.9%，19.3%であった．追跡期間は 5.1 ± 3.0 年であり，初回手技後5年の再発回避率は42.1%，42.2%が複数回手技を受け，複数回手技後5年の再発回避率は70.7%であった．

1. 1年後までの心機能低下の変遷

各心機能低下を有する患者において，1年後の各パラメータのLVEF，E/e'，BNP，LAD，MR grade

はいずれも有意に改善をみせた($34.5 \pm 9.9\% \rightarrow 43.2 \pm 14.4\%$ ， $19.7 \pm 3.9 \rightarrow 12.5 \pm 6.6$ ， 290 pg/dL $\rightarrow 85$ pg/dL， 47.2 ± 4.5 mm $\rightarrow 44.7 \pm 6.2$ mm， $100\% \rightarrow 37.8\%$ ，いずれも $p < 0.001$) (図1)⁶⁾．それぞれ心機能低下の1年後改善率は，64.4%，50.0%，81.1%，51.2%，68.9%であった．さらに各心機能低下の1年後改善の予測因子を解析するために，各背景因子の中から単変量で有意なもののみを用いて多変量解析を行った(表)．収縮能低下改善の予測因子としては，左室拡大(LVDd ≥ 55 mm)が唯一の陰性独立因子(ハザード比0.18，95%信頼区間0.05~0.59， $p = 0.004$)として残り，持続性心房細動(ハザード比4.2)と僧帽弁逆流(ハザード比5.52)も予測因子として明らかとなった．また，BNP値改善の予測因子としては，左室拡大と拡張障害が陰性独立因子として残った(ハザード比0.27，95%信頼区間0.09~0.88， $p = 0.03$ ；ハザード比0.33，95%信頼区間0.12~0.88， $p = 0.03$)．さらに，左房拡大の改善の予測因子としては，僧帽弁逆流と手技の心房細動の再発が独立因子として残った(ハザード比2.14，95%信頼区間1.06~4.51， $p = 0.03$ ；ハザード比0.35，95%信頼区間0.19~0.65， $p < 0.001$)．一方で，拡張能障害や僧帽弁逆流症においては，いずれの因子も独立因子として残らなかった．

2. 5年後までの心機能低下の変遷

長期的な心機能低下の指標の推移をみると，手技後5年後の各パラメータのLVEF，BNP，LAD，MR gradeは1年後と同様に改善を維持していた($51.8 \pm 17.6\%$ ， 123 pg/dL， 44.3 ± 6.5 mm，36.8%，いずれも $p < 0.001$) (図2)⁶⁾．一方で，E/e'に関しては術後1年で改善傾向をみせたが，5年後にはわずかに増悪をみせた($13.0 \pm 5.6 \rightarrow 16.0 \pm 11.3$)．各心機能低下の5年後改善率は，86.2%，66.7%，85.4%，62.0%，73.7%であった．

3. 術後の死亡，心不全入院

術後の総死亡，心不全入院の頻度は，5年で11.7%，12.6%であった．各心機能低下の有無で総死亡の頻度を比較すると，拡張障害の有無，僧帽弁

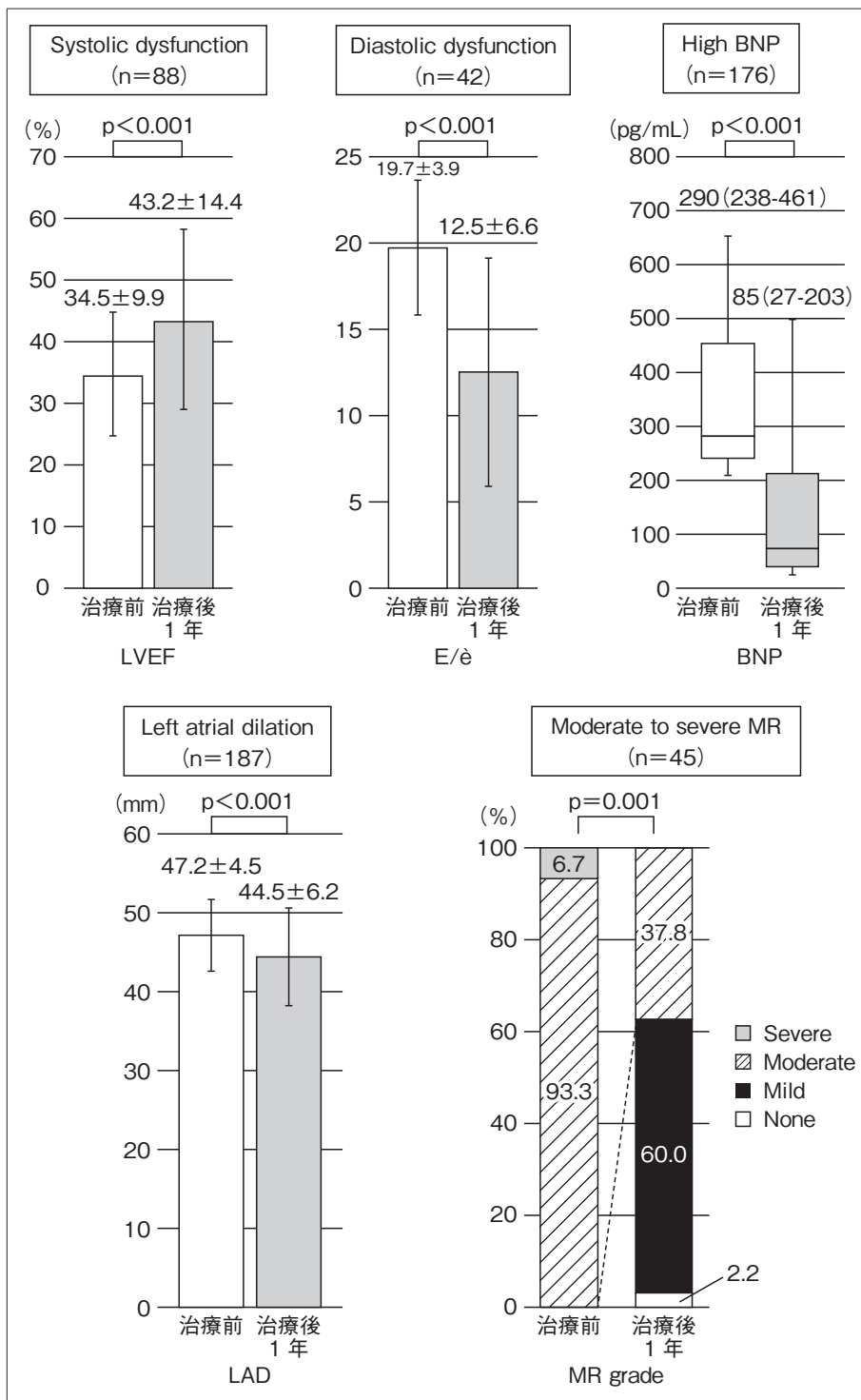


図 1 アブレーション治療後 1 年時点での各心機能低下の推移

BNP : B-type natriuretic peptide, LAD : left atrial dimension,
LVEF : left ventricular ejection fraction, MR : mitral regurgitation

[文献 6 より引用]

表 治療後1年時点各心機能低下の改善, 治療後の総死亡, 心不全入院の多変量解析

	収縮不全改善			高BNP			左房径拡大改善			総死亡			心不全入院		
	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値
高齢者 (75歳以上)													0.74	0.16 ~ 2.43	0.65
女性															
持続性心房細動	4.20	1.52 ~ 12.8	0.005												
糖尿病										3.10	1.09 ~ 8.30	0.03	2.55	0.85 ~ 7.02	0.09
LVDd > 55 mm	0.18	0.05 ~ 0.59	0.004	0.27	0.09 ~ 0.88	0.03				1.64	0.49 ~ 4.78	0.40	2.44	0.80 ~ 6.91	0.11
LVEF < 50%															
E/e' > 15				0.33	0.12 ~ 0.88	0.03				6.81	2.47 ~ 21.8	< 0.001	2.95	1.03 ~ 8.46	0.04
BNP > 200 pg/dL										2.65	0.67 ~ 17.6	0.18	2.00	0.61 ~ 9.17	0.27
LAD > 40 mm										2.31	0.49 ~ 18.3	0.31	1.80	0.33 ~ 33.3	0.55
Moderate to severe MR	5.52	1.49 ~ 25.3	0.009				2.14	1.06 ~ 4.51	0.03	1.68	0.49 ~ 5.00	0.39			
心房細動再発	0.63	0.21 ~ 1.88	0.40	0.71	0.25 ~ 2.16	0.53	0.35	0.19 ~ 0.65	< 0.001				1.93	0.66 ~ 5.38	0.22

逆流の有無で有意な差が見られた。拡張障害、僧帽弁逆流を有していた症例は、それぞれの心機能低下を有さない症例と比較し総死亡の頻度が有意に多かった(40.4% vs 4.0%, $p < 0.001$; 22.3% vs 9.2%, $p = 0.04$) (図3)⁶⁾。背景因子や各心機能低下を含めた多変量解析の結果、術後の総死亡の独立因子として、糖尿病(ハザード比 3.10, 95%信頼区間 1.09~8.30, $p = 0.03$)と拡張障害(ハザード比 6.81, 95%信頼区間 2.47~21.8, $p < 0.001$)がリスク因子として残った。

また、それぞれの心機能低下の有無で心不全入院の頻度を比較すると、拡張障害の有無でのみ有意な差が見られた。拡張障害を有していた症例は、拡張障害を有さない症例と比較し、心不全入院の頻度が有意に多かった(20.3% vs 8.1%, $p = 0.03$)。背景因子や各心機能低下を含めた多変量解析の結果、術後

の心不全入院の独立因子として、拡張障害(ハザード比 2.95, 95%信頼区間 1.03~8.46, $p = 0.04$)が唯一リスク因子として残った。

Ⅲ. 心機能低下を伴う心不全合併心房細動患者にとって、アブレーション治療に期待すること

2004年に、Chenらは、左室収縮能低下を伴う心不全合併心房細動患者に対してアブレーション治療による洞調律維持により左室収縮能が改善したことを初めて報告した⁷⁾。この研究の後、アブレーション治療が従来の薬物治療と比較し、左室収縮能低下を伴う心不全合併心房細動患者の左室収縮能を有意に改善させたことを様々な研究が報告してきた^{8)~10)}。CASTLE-AF studyは左室収縮能低下を伴い、さらに植込み型除細動器を留置している心不全合併心房細動患者を対象とした多施設無作為化試験

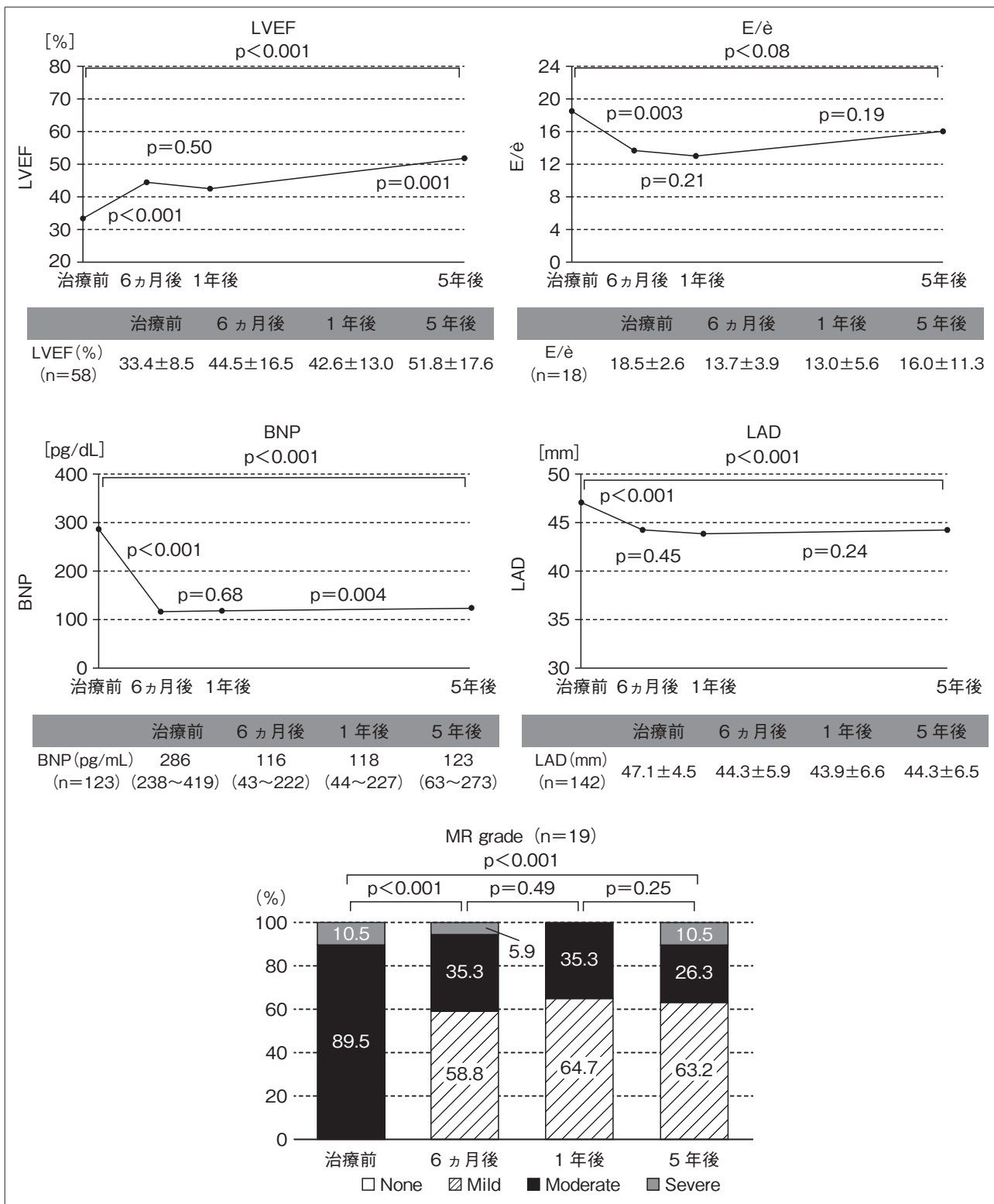


図2 アブレーション治療後5年後までの各心機能低下の推移

[文献6より引用]

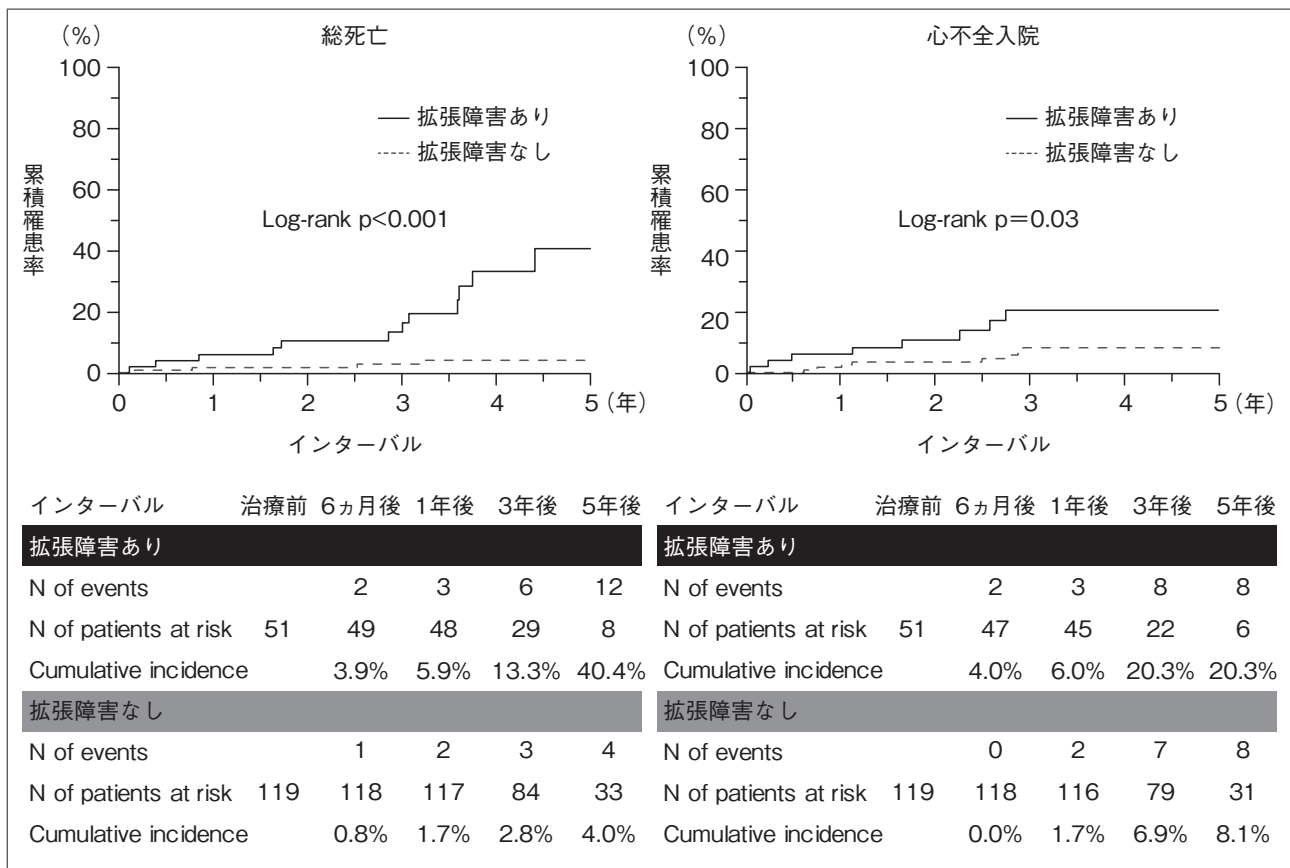


図3 拡張障害の有無による治療後総死亡，心不全入院のKMカーブ

[文献6より引用]

であり，従来の薬物治療と比較してアブレーション治療が有意に心血管死や心不全増悪の頻度を低下させ，心房細動を減少させることにより左室収縮能も改善させたことを報告している¹¹⁾。患者選択は非常に限定的ではあるが，心不全合併心房細動におけるアブレーション治療の予後改善効果を示した重要な研究である。一方で，この研究でも左室収縮能は32%の症例においてはアブレーション治療後も改善せず，そのリスク因子は評価されていない。われわれの研究でも，左室収縮能低下は術後1年時点で36%の症例において改善が見られなかった。5年の長期的な変遷で見ると，87%の症例で改善が見られており遅延性の改善も見られているが，収縮能低下改善を認めないリスク因子として左室拡大が明らかとなった。いわゆる頻脈誘発性心筋症の鑑別のため

のシンプルな形態学的特徴として，「左室拡大の有無」が有用である可能性がある(図4)¹²⁾。

また，近年，収縮能が正常な心不全の成因として注目されている心機能低下が，拡張障害である^{13), 14)}。収縮能障害を伴う心不全と異なり，従来の内服治療では収縮能が保たれている心不全の予後改善効果が期待されないことが報告されており^{15), 16)}，心房細動合併例でのアブレーション治療の予後改善効果が期待される。一方で，収縮能が保たれている収縮障害を伴う心不全合併心房細動に対するアブレーション治療の報告は，いまだ限られている。Machino-Otsukaらは，74人の収縮能が保たれている心不全合併心房細動患者に対して，アブレーション治療による洞調律維持により，術後約3年後の拡張能障害が改善したことを報告している¹⁷⁾。われわれの報

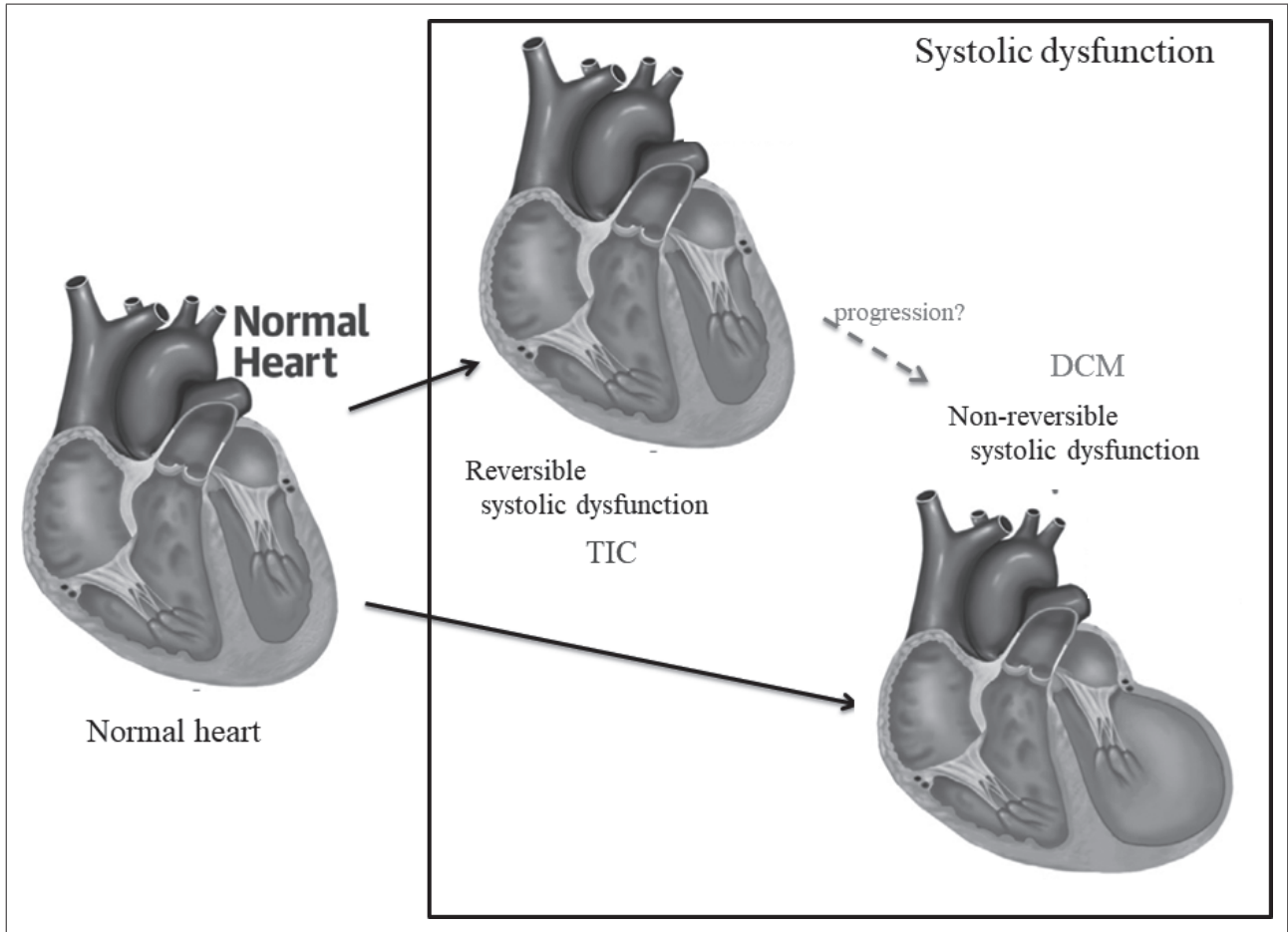


図4 左室収縮能低下を伴う心不全合併心房細動の概念図

左室拡張の有無により、アブレーション治療後収縮不全が改善するかどうかを層別化できる可能性がある。

〔文献12より引用改変〕

告でも、アブレーション後1年後の拡張障害は有意に改善した。一方で、5年の長期の変遷でみると、わずかながら増悪してくる。拡張障害の改善には洞調律維持が大きく寄与するものと考えられるが、一方でアブレーション焼灼治療後に心房の柔軟性が低下する懸念を示唆した報告もあり¹⁸⁾、また経時的な拡張能障害の増悪はアブレーション治療では止められないということなのかもしれない。さらに、拡張障害は治療後の死亡率や心不全入院のリスク因子となっており、アブレーション治療による予後改善効果が低い可能性を示唆している。しかし、われわれの研究では内服治療群と比較したものではない。Fukuiらは、収縮能が保たれている心不全合併

心房細動患者85人をアブレーション治療群と抗不整脈薬治療群とで比較し、アブレーション治療群で心不全再入院率が有意に減少したことを報告しており¹⁹⁾、少なからず収縮障害を伴う心不全合併心房細動患者には、アブレーション治療の予後改善効果が期待されるものと考えている。

アブレーション治療後のBNPや左房径に関してはこれまでも多くの報告があるが^{20), 21)}、今回の研究でも、特に術後早期に改善を見せ、5年後までも持続していることから、洞調律維持によるリモデリング効果が早期から持続しているものと考えられる。僧帽弁逆流に関しては、上記のような左房容積減少に伴う機能的な僧帽弁逆流の改善が寄与してい

るものと考えられ、少なからず改善が期待されることである。一方で、中等度以上の僧帽弁逆流を伴う症例ではアブレーション治療後の再発が多いことも報告されており²¹⁾、中等度以上の僧帽弁逆流を伴う心房細動合併心不全の症例では僧帽弁逆流の成因や重症度によって MAZE 治療を含めた治療方針の選択が必要と考えられる。

われわれの研究は、後ろ向き研究であり、症例数も少ないため、ガイドラインにおける心不全合併心房細動アブレーション治療のエビデンスを直接的に向上させるものではないが、心機能低下を伴う症例における適応判断のひとつのなりうるのではないかと考える。今後、左室収縮能低下を伴わない心不全合併心房細動患者を対象としたアブレーション治療の予後改善効果を検討した大規模研究が期待される。

付記

本稿は、第 26 回日本不整脈心電学会学術奨励賞優秀賞を受賞した論文とともに、総説としてまとめたものである。なお、図 1, 2, 3 においては、受賞論文より許諾引用した。

受賞論文

Kawaji T, Shizuta S, Aizawa T, Yamagami S, Kato M, Yokomatsu T, Miki S, Ono K, Kimura T : Impact of catheter ablation for atrial fibrillation on cardiac disorders in patients with coexisting heart failure. ESC Heart Fail, 2021 ; 8 : 670-679

〔文 献〕

- 1) Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. : Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa : Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*, 2016 ; 133 : 484-492
- 2) Rivero-Ayerza M, Scholte Op Reimer W, et al. : New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients : Results of the euroheart failure survey. *Eur Heart J*, 2008 ; 29 : 1618-1624
- 3) Bajaj NS, Bhatia V, Sanam K, et al. : Impact of atrial fibrillation and heart failure, independent of each other and in combination, on mortality in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*, 2014 ; 114 : 909-913
- 4) Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. : 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 2018 ; 20 : e1-e160
- 5) January CT, Wann LS, Calkins H, et al. : 2019 aha/acc/hrs focused update of the 2014 aha/acc/hrs guideline for the management of patients with atrial fibrillation : A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons. *Circulation*, 2019 ; 140 : e125-e151
- 6) Kawaji T, Shizuta S, Aizawa T, et al. : Impact of catheter ablation for atrial fibrillation on cardiac disorders in patients with coexisting heart failure. *ESC Heart Fail*, 2021 ; 8 : 670-679
- 7) Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. : Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1004-1009
- 8) Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. : Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 2373-2383
- 9) Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. : Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 1778-1785
- 10) Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. : Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction : The camera-mri study. *J Am Coll Cardiol*, 2017 ; 70 : 1949-1961
- 11) Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. : Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*, 2018 ; 378 : 417-427
- 12) Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, et al. : Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy : JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2019 ; 73 : 2328-2344
- 13) Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. : Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2013 ; 62 : 1857-1865
- 14) Kowallick JT, Staab W, Schuster A, et al. : Reverse left ventricular structural remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular function : Insights from cardiovascular magnetic resonance native t1 mapping. *Heart Rhythm*, 2019 ; 16 : 424-432

- 15) Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. : Significant improvement of left atrial and left atrial appendage function after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Circ J*, 2013 ; 77 : 1695-1704
- 16) Xiong B, Li D, Wang J, Gyawali L, et al. : The effect of catheter ablation on left atrial size and function for patients with atrial fibrillation : An updated meta-analysis. *PloS one*, 2015 ; 10 : e0129274
- 17) Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, et al. : The mechanism of mitral regurgitation assessed by preprocedural echocardiography is associated with the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016 ; 46 : 299-306
- 18) Khurram IM, Maqbool F, Berger RD, et al. : Association between left atrial stiffness index and atrial fibrillation recurrence in patients undergoing left atrial ablation. *Cir Arrhythm Electrophysiol*, 2016 ; 9 : e003163
- 19) Fukui A, Tanino T, Yamaguchi T, et al. : Catheter ablation of atrial fibrillation reduces heart failure rehospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020 ; 31 : 682-688
- 20) Chen J, Xie X, Zhang J, et al. : Catheter ablation versus surgical ablation combined with mitral valve surgery for nonparoxysmal atrial fibrillation in patients with moderate mitral regurgitation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019 ; 30 : 332-338
- 21) Xiong B, Li D, Wang J, et al. : The effect of catheter ablation on left atrial size and function for patients with atrial fibrillation : An updated meta-analysis. *PloS one*, 2015 ; 10 : e0129274

Impact of Catheter Ablation on Cardiac Function in AF Patients with Heart Failure

Tetsuma Kawaji^{1,2}, Satoshi Shizuta², Takeshi Kimura²

¹Department of Cardiology, Mitsubishi Kyoto Hospital

²Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) are common diseases that lead to increased mortality in elderly patients. Recently, catheter ablation for AF has become increasingly popular, and several studies assessing the impact of catheter ablation on prognosis in AF with HF have been reported. The majority of these studies have enrolled AF patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF), but the recommendation grade of catheter ablation for HFrEF patients in guidelines is relatively low. Our study evaluated long-term trajectories of cardiac disorder (systolic dysfunction, diastolic dysfunction, high BNP level, left atrial dilation, and mitral regurgitation), revealed risk factors for predicting the improvement of each cardiac disorder and HF hospitalization, and raised concern for the impact of catheter ablation on diastolic dysfunction. We explain our study's results and consider it to be an important report for judging the indication of catheter ablation in AF with HF and several kinds of cardiac disorders.

Keywords : Atrial fibrillation, Heart failure, Catheter ablation, Diastolic dysfunction