

表 題 上室頻拍・心房細動に対するカテーテルアブレーションの安全性・有効性に関する研究

論文の区分 論文博士

著 者 名 横山 靖浩

所 属 医療法人国府クリニック

2023年9月25日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系専攻 呼吸器疾患学心血管病学専攻科
職名・氏名 教授 荻尾 七臣

目次

1. はじめに	3
2. 房室結節リエントリー性頻拍に対するクライオアブレーションカテーテル を用いた遅伝導路焼灼における成功電位指標に関する研究	
2.1. 房室結節リエントリー性頻拍に対するクライオアブレーション	5
2.2. 方法	5
2.3. 研究結果	8
2.4. 考察	13
2.5. 本研究の限界	15
3. DPC データを活用した心房細動カテーテルアブレーションに対する安全性の検討	
3.1. 心房細動カテーテルアブレーションについて	16
3.2. 方法	16
3.3. 結果	19
3.4. 考察	24
3.5. 本研究の限界	25
4. おわりに	26
5. 謝辞	27
6. 引用文献	28

略語一覧

AVNRT: atrioventricular nodal reentrant tachycardia: 房室結節リエントリー性頻拍

A: atrium: 心房

V: ventricle: 心室

AV: atrial-ventricular: 心房心室

AH: Atrial-His: 心房-ヒス束間

HA: His-Atrial: ヒス束-心房間

His(A): ヒス束近傍の心房興奮

SPP: slow pathway potential: slow pathway 電位

His(A)-SPP: ヒス束近傍の心房興奮から slow pathway 終末端までの間隔

RAO: right anterior oblique: 右前斜位

LAO: left anterior oblique: 左前斜位

CS: coronary sinus: 冠静脈洞

HRA: high right atrium: 高位右房

RVA: right ventricular apex: 右室心尖部

SVC: superior vena cava: 上大静脈

IVC: inferior vena cava: 下大静脈

ABL: ablation catheter: アブレーションカテーテル

AV node: atrioventricular node: 房室結節

QOL: quality of life: 生活の質

JROAD: Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Disease: 循環器疾患診療実態調査

DPC: Diagnosis Procedure Combination: 診断群分類

ICD-10: International Classification of Diseases 10th revision: 国際疾病分類第10版

NYHA: New York Heart Association: ニューヨーク心臓協会

J-AB: The Japanese Catheter Ablation Registry: カテーテルアブレーション全例登録プロジェクト

1. はじめに

カテーテルアブレーションはカテーテルを介して治療標的となる心筋組織へエネルギーを加え変性・壊死させる治療方法である。現在、高周波をエネルギー源としたアブレーションが主流であり上室性のみならず心室性不整脈も含めて多くの不整脈治療に活用されている。本邦で行われるカテーテルアブレーションの対象疾患とその内訳は 2020 年の J-AB (The Japanese Catheter Ablation) レジストリによる 84,591 件より以下のとおりである。房室結節リエントリー性頻拍 (3.9%)、房室リエントリー性頻拍・WPW 症候群 (3.2%)、非通常型心房粗動/マクロリエントリー性心房頻拍 (5.1%)、focal 型心房頻拍 (3.9%)、心房粗動 (12.1%)、心房細動 (74.6%)、心室期外収縮 (4.7%)、心室頻拍 (2.3%) となる¹⁾。

近年のアブレーション技術の進歩や心臓電気生理学および解剖学的知見の向上、更に 3 次元マッピングシステムなどのテクノロジーの発展は不整脈治療の可能性を拡大させた。日本循環器学会より報告された循環器疾患診療実態調査によると本邦のアブレーション件数はすでに年間 100,000 件を超えている。しかしながら、アブレーションに伴う合併症も一定の頻度で発生し得ることが本邦のレジストリ研究において示されている¹⁾。合併症は主に血管、心筋、食道や神経など近傍組織への損傷が挙げられる。特に重篤な合併症として心膜液貯留が大半を占め、さらに続いて高度房室ブロックとなっていた。心膜液貯留または心タンポナーデは左心系アブレーション、とりわけ心房細動アブレーションにおいて必ず留意すべき合併症である。また、房室ブロックは発作性上室頻拍におけるカテーテルアブレーションにおいて起き得る重篤な合併症であり不可逆的な房室ブロックは恒久型ペースメーカーの植え込みを要することからも注意を要する。カテーテルアブレーションにおけるこのような合併症の回避は最重要事項と考えられる。それぞれの疾患における成功率は以下のようになり、房室リエントリー性頻拍・WPW 症候群 (96.9%)、心房頻拍 (83.7 - 85.4%)、心房粗動 (99.3%)、心房細動 (58.0 - 99.4%)、心室期外収縮 (76.8%)、心室頻拍 (54.2 - 83.3%)、アブレーション全体の急性期合併症の発生は 2.35%、とりわけ心房細動においては 2.50%とやや心房細動アブレーションにおいて多く発生している¹⁾。

また、時代背景としてカテーテルアブレーションにおける新たな手法として心房細動に対する肺静脈隔離にバルーン技術を用いたクライオバルーンが本邦に 2014 年に保険償還された。加えて、通常型房室結節リエントリー性頻拍の遅伝導路に対するカテーテルアブレーションとしてクライオアブレーションが保険償還された時期でもあった。これらの治療法の有効活用も非常に重要な課題であった。

一方、DPC データの集積や電子カルテ情報を統合するコホート研究など大規模なリアルワールドデータを解析する機運が高まりつつある現在、それを活用してカテーテルアブレーションの診療実態を明らかにすることは、特に適応が高齢者を含めて拡充しつつある現在において意義が高い。

このような背景から、診療現場で最も遭遇する頻度の高い、房室結節リエントリー性頻拍と心房細動に着目し、前者についてはクライオアブレーション技術と 3 次元マッピングシステムの応用によって有効性を維持しつつ安全面を高めることが可能か否か、後者についてはリアルワールドデータとして活用できる DPC データを用いて、治療件数が顕著に増加しつつある心房細動治療の安全性、有効性が如何ほどであるのか、その全体像を把握することを研究課題として以下の 2 つのテーマに取り組むこととした。

発作性上室頻拍、とりわけ房室結節リエントリー性頻拍 (atrioventricular nodal reentrant tachycardia; AVNRT) は日常診療でみる機会が多い不整脈であり発作の予防として薬物治療またはカテーテルアブレーションによる根治療法が挙げられる。カテーテルアブレーションによるその高い有効性からも現在、日本循環器学会ガイドラインからも症状を有する AVNRT に対するカテーテルアブレーションはクラス I 適応となっており、本邦のレジストリ研究でも AVNRT のアブレーション件数は心房細動、心房頻拍、心房粗動に続く手術件数で全体の 7.2%となっている¹。一方、高周波アブレーションの場合、術後合併症として完全房室ブロックの発生は 0.1-0.4%とされており^{2,3,4}、留意する必要がある。AVNRT に対するクライオアブレーションは房室ブロックの発生抑制という点においては非常に安全性の高い治療モダリティである⁵。また従来、アブレーション治療は透視を主としたカテーテル治療であったが、昨今、3次元マッピング技術の向上に伴い、詳細な解剖学的位置情報が得られるようになった。クライオアブレーション技術と3次元マッピング技術の組み合わせが、AVNRT アブレーション治療の有効性、安全性を向上させる可能性があるとして仮説を立て、検証を行った。

また、心房細動も同様に左房拡大や左室機能低下のない薬物治療抵抗性の症候性発作性心房細動においてはガイドラインでもクラス I 適応となっている。心房細動アブレーションは人口の高齢化や3次元マッピングシステム、バルーンアブレーションといった技術革新を背景に増加しており、本邦における全アブレーション治療の内、約 75%を占めている¹。一方で、心タンポナーデや血栓塞栓症といった左心系アプローチに伴った重篤な合併症がより起こり得る手術手技である。高齢者は併存疾患を有するケースが多く高齢化率の高い本邦においては、心房細動アブレーションにおける合併症にも注意が必要と思われる。しかし、心房細動アブレーションにおける詳細な年齢層や併存症に応じた安全性については未だよく知られていない。心房細動アブレーションは高齢化に伴い、各年齢群の上昇とともに合併症が増加すると仮説を立て、本邦の実臨床を反映した DPC データベースを用いて膨大な手術件数における、手術手技に関する安全性の実態調査を基に仮説の検証を行った。

2. 房室結節リエントリー性頻拍に対するクライオアブレーションカテーテルを用いた遅伝導路焼灼における成功電位指標に関する研究

2.1. 房室結節リエントリー性頻拍に対するクライオアブレーション

Slow-fast 型の房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT) に対するクライオアブレーションは高周波カテーテルアブレーションに対してその有効性は同等であると示されている^{6,7,8}。一方でクライオアブレーションは組織に対して凍結による安定した固着と心臓刺激伝導系に対する低温障害の可逆性を特徴とし、完全房室ブロックに対するリスクが低いという利点を持つ^{5,9}。Slow-fast 型 AVNRT に対する slow pathway への適切なクライオアブレーション位置は中-高位中隔で心房波心室波 (atrial-ventricular; AV) 比が 1:4 から 1:2 となる部位とされている^{2,10,11}。しかしながら、クライオアブレーションにおける成功部位の局所電位の指標については依然不明な点が多い。本研究では 3 次元マッピングシステムを用いて、多極マッピングカテーテルにより取得した詳細な心房の局所電位を解析し、クライオアブレーションにおける至適電位指標を検討し、その長期成績の評価を行った。

2.2. 方法

(1) 調査対象

本研究では 2017 年 4 月から 2021 年 12 月までに自治医科大学循環器内科にて行われた slow-fast 型 AVNRT 患者連続 66 例を対象とした。全例において 6 mm チップクライオアブレーションカテーテル (メドトロニック社製、米国 Freezor Xtra) を用いて冷凍クライオアブレーション治療を行った。Slow-fast 型 AVNRT は過去の報告に基づき jump-up 現象につづいて引き起こされた頻拍の Atrial-His (A-H)/His-Atrial (H-A) 比が 1 以上、H-A 間隔が 70 msec 未満とした¹²。このような slow-fast 型以外の AVNRT (fast-slow 型 AVNRT : 1 例、slow-slow 型 AVNRT : 1 例) を含む症例や高周波アブレーションカテーテルとの併用例 (9 例)、再発性の AVNRT 症例 (2 例)、15 歳未満の小児例 (5 例) と先天性心疾患例 (3 例) は除外した。全例において書面によるインフォームド Consent を行い研究プロトコールは自治医科大学附属病院研究倫理審査委員会において承認されておりヘルシンキ宣言に準拠したものである。

(2) 心臓電気生理検査

抗不整脈薬を用いている場合は、その半減期の 5 倍以上の期間を中止した上でカテーテルアブレーションを施行した。全例でアブレーション前に詳細な心臓電気生理検査を行った。多極電極カテーテルは冠静脈洞、高位右房、ヒス束領域、右室心尖部の至適位置へ留置し、心内電位はポリグラ

フ(日本光電社製 RMC-5000)により連続的記録を行い、解析を行った。この際、双極では 50-300Hz、単極では 0.2-30Hz でフィルタリングした。心房連続刺激および心房期外刺激によって順行性の房室伝導特性を評価し、同様に心室連続刺激および心室期外刺激によって逆行性の伝導特性を評価した。心房期外刺激にて連結期を 10 msec 短縮した際に A-H 間隔が 50 msec 以上に延長した場合に fast pathway から slow pathway へ伝導が移行した jump-up 現象と定義し、房室結節の順行性二重伝導路を確認した。Slow-fast 型 AVNRT は QRS 幅の狭い頻拍で先述の心房期外刺激の際に jump-up 現象とともに誘発され、頻拍中のヒス束の有効不応期間に心室単発刺激を行い、副伝導路の存在が示唆されるリセット現象を認めた症例、また減衰伝導特性を有しない副伝導路の存在する可能性のあるものについては除外した。また、頻拍中に心房および心室からのエントレインメントペーシングを行い室房伝導の存在を確認した。

(3) Slow pathway のマッピングおよびアブレーション方法

ロングシース(アボット社製、米国 8.5Fr SL-0)から 6 mm 電極チップのクライオアブレーションカテーテル(メドトロニック社製 Freezor Xtra)を用いて slow pathway 電位とヒス束電位のマッピングを行った。Koch の三角周辺を 3 次元マッピングシステム(アボット社製 Ensite Precision™)を全例で用いてマッピングを行い、AV 比(心房電位波高/心室電位波高比)が小さい冠静脈洞入口部上の中位中隔をまずターゲットとした。まず 60 秒間の-30℃でのアイスマッピングモードから開始し AVNRT が誘発不能となり jump-up 現象の消失を確認できれば引き続き-80℃のクライオアブレーションモードへ切り替え 4 分間の冷却焼灼を行った。この冷却中にも頻拍の誘発を試み、誘発不能であればさらに同部位への追加冷却を行った。その後、AVNRT が再び誘発されるようなら別の領域をアイスマッピングモードから開始した。治療エンドポイントは slow pathway の修飾であり slow-fast 型 AVNRT が誘発不能となることとし、順行性 slow pathway は 1 回の心房エコーまで許容とした。

(4) クライオアブレーションにおける成功部位の局所電位の解析について

追加冷却後に 20%以上の心拍数が得られるまでの十分なイソプロテレノール負荷を行い、心房・心室からの連続刺激及び期外刺激によるプログラム刺激で AVNRT が誘発不能となった最終通電位置を治療成功部位とした。クライオアブレーション中に slow pathway が消失確認後においても頻拍が誘発された部位は非成功部位とし、他の部位でマッピングを行いクライオアブレーションによって誘発不能となる箇所を成功部位とした。この成功部位と非成功部位との電位特性や AV 比について比較検討した。また全例で His 束電極を His 束近傍心房興奮波: His (A) 電位が記録される領域に留置し、slow pathway を介した Koch の三角内の興奮は、右房興奮内で最も遅延した心房興奮であると想定し、His 束近傍の心房興奮(A)から slow pathway 電位(SPP)の終末端までの間隔(His(A)-SPP 間隔)を測定(図 1)し、比較検討した。

(5) Slow pathway 電位の詳細な高密度マッピングについて

初回の冷凍焼灼で成功部位が得られた 8 例について成功部位の slow pathway の局所電位指標を評価するためにアブレーション施行前に洞調律下に多極マッピング用カテーテル(アボット社製 Adviser™ HD Grid)を用いて 3 次元マッピングシステムにて slow pathway 電位の詳細な解析を行った。Koch の三角周囲を多極電極カテーテルで得られた心房興奮パターンと 6 mm 先端電極のクラ

イオアブレーションカテーテルで得られた局所電位の特徴の関連を比較した。心房アクチベーションマッピングでは、心房興奮様式を可視化可能であり、さらに記録された局所の心房興奮波の終末端（双極電位での基線に戻る直前）を心房興奮のタイミングとして描出させる Last Deflection マッピング機能を用いることにより、最も遅延した心房興奮を可視化させた。またクライオアブレーション成功部位との解剖学的位置関係についても検討した。

(6) アブレーション後の術後フォローアップについて

Slow-fast 型 AVNRT に対するクライオアブレーション施行例において、AVNRT 再発と房室ブロック出現に対するフォローアップを行っている。治療後の抗不整脈薬の使用は行わず、術後 2 日間は心電図モニターの連続記録を行い術後 3 週間後に外来診療を行った。その後は 6 か月ごとに心電図検査と対面での症状確認を行い動悸症状があれば 24 時間ホルター心電図を行うこととした。手技成功は抗不整脈薬の投与なしで再発がないことと定義した。

(7) 統計解析

連続変数は、正規分布の場合は平均値±標準偏差で、非正規分布の変数に対しては中央値[25～75%]として表記し t 検定および Mann-Whitney 検定をそれぞれ行い比較した。質的データはカイ二乗検定で解析した。確率値としての $p < 0.05$ は統計学的有意性を示し、すべての統計解析は SPSS version 27 (IBM 社製) を用いた。アブレーション部位の電位特性についてはアブレーションの結果については知られていない不整脈専門の医師によって評価、解析を行った。

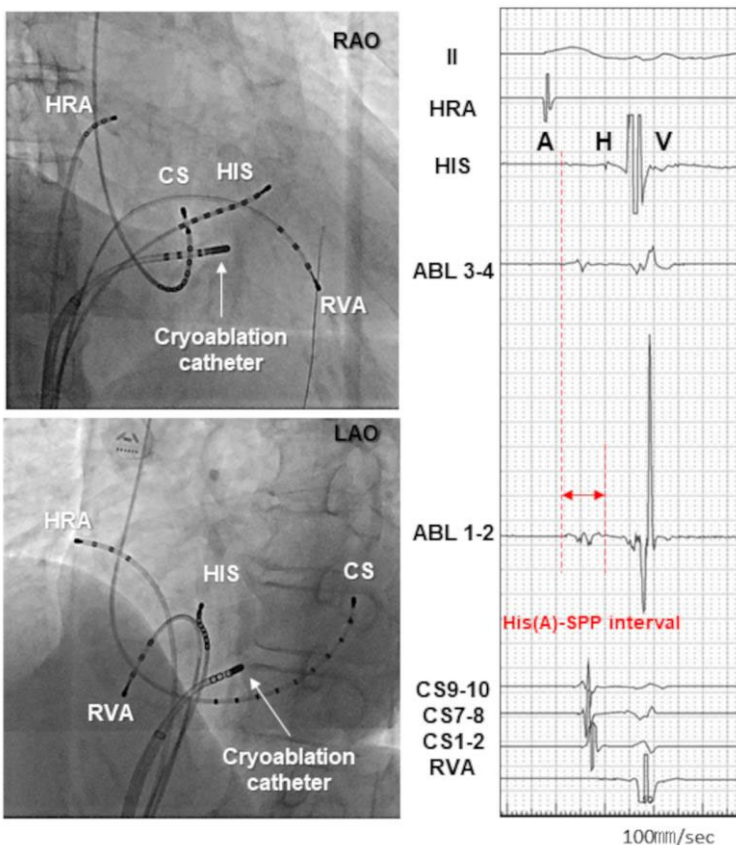


図1 slow-fast 型 AVNRT に対するクライオアブレーションの成功通電部位の透視画像と局所電位

2.3. 研究結果

(1) 患者背景

最終的にクライオアブレーションによる slow pathway アブレーション治療を行った 45 症例(平均年齢 55±15 歳、女性 28 例)が本研究の評価対象となった。表 1 に心臓電気生理検査およびアブレーションデータについて示す。平均手技時間は 126±43 分でありアブレーション総回数は 3.3±1.9 回、AVNRT の頻拍抑制に必要とした冷凍焼灼部位は 1.7±1.1 箇所であった。また 33 例(73%)については slow pathway は消失していた。冷凍焼灼中に接合部調律の出現は 1 例も認めず、一過性の房室ブロックは 7 例(16%)で認められたが術後のフォローアップ期間(中央値 717 日)中に完全房室ブロックを発症した例は認めなかった。

表 1 患者背景

	N=45
年齢 (歳)	55 ± 15
女性 (%)	28/45 (62%)
手術手技時間 (分)	126 ± 43
透視線量(mGy)	91 ± 311
透視時間(分)	20 ± 15
クライオアブレーションの総数、(回)	3.3 ± 1.9
アブレーション部位、(箇所)	1.7 ± 1.1
追加冷却(Freeze thaw Freeze)数 (回)	1.4 ± 0.7
初回冷凍焼灼により頻拍の抑制 (%)	27/45 (60%)
手技終了時に slow pathway の消失 (%)	33/45 (73%)
手技終了時に 1 心房エコーあり (%)	9/45 (20%)
手技中に一過性の房室ブロックの出現 (%)	7/45 (16%)
永続性完全房室ブロック	0/45 (0%)
フォローアップ期間(日)	717 [394 - 1152]

値は平均±標準偏差、中央値(25%,75%)あるいは 100 分率で示す。

(2) 成功治療部位の局所電位の指標について

27例においては1箇所での治療(4+4分のクライオアブレーション)においてAVNRTが抑制されるようになった。図2ではその27例中、代表的な5例の成功部位での局所の心内心電図を示す。His束近傍心房興奮波のタイミングおよびアブレーションカテーテル(ABL)で記録されたslow pathway電位の終末端のタイミングまでをHis(A)-SPP間隔として計測した。アブレーションカテーテルで記録された成功部位での局所電位は、AV比が小さく、His(A)-SPP間隔が長いことが示された。一方、2箇所以上のクライオアブレーションを18例では要した。また局所電位指標について、表2で示すように計76箇所における成功部位(45箇所)と非成功部位(31箇所)での電位特性を比較したところ、His(A)-SPP間隔は有意に治療成功部位の方が長かった(86 ± 9 vs 78 ± 10 msec: $P < 0.0001$)がAV比は有意差を認めず(0.21 ± 0.22 vs 0.25 ± 0.23 : $P = 0.429$)、両群で0.3未満と低値であった。このHis(A)-SPP間隔におけるROC曲線を描出すると(図3)、クライオアブレーションの成功を予測するHis(A)-SPP間隔のカットオフ値が82 msecで感度0.67、特異度0.5となることが示された(AUC 0.739: 95%信頼区間0.626-0.852: $P < 0.0001$)。

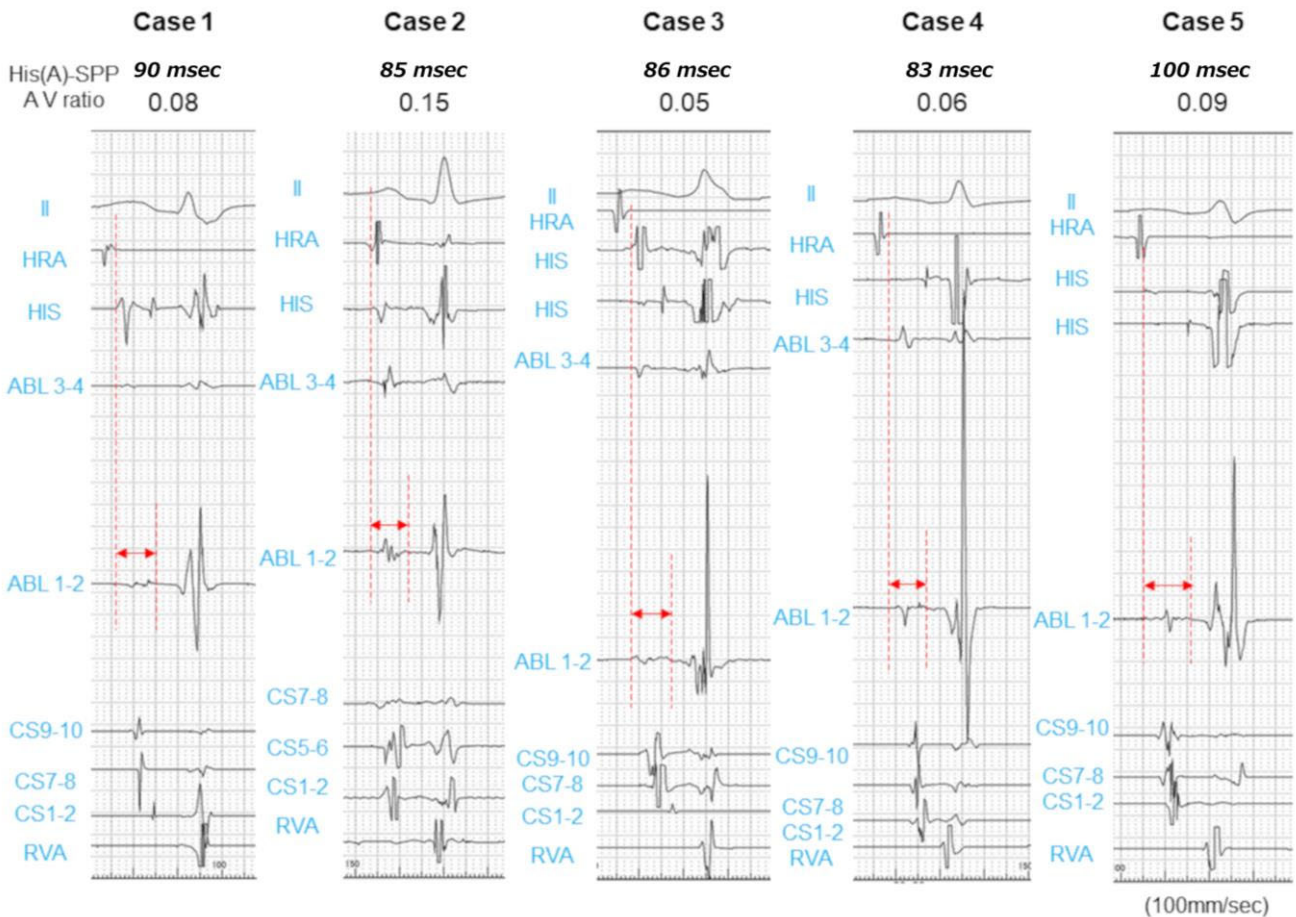


図2 1サイクルで治療得た代表的5例の局所電位

表2 成功部位と非成功部位の局所電位の比較

局所電位の特性 (冷凍箇所)	成功部位 (45 箇所)	非成功部位 (31 箇所)	P 値
AV 比	0.21 ± 0.22	0.25 ± 0.23	0.429
His(A)-SPP 間隔, msec	86 ± 9	78 ± 10	<0.0001

A: atrium; V: ventricle; SPP: slow pathway potential

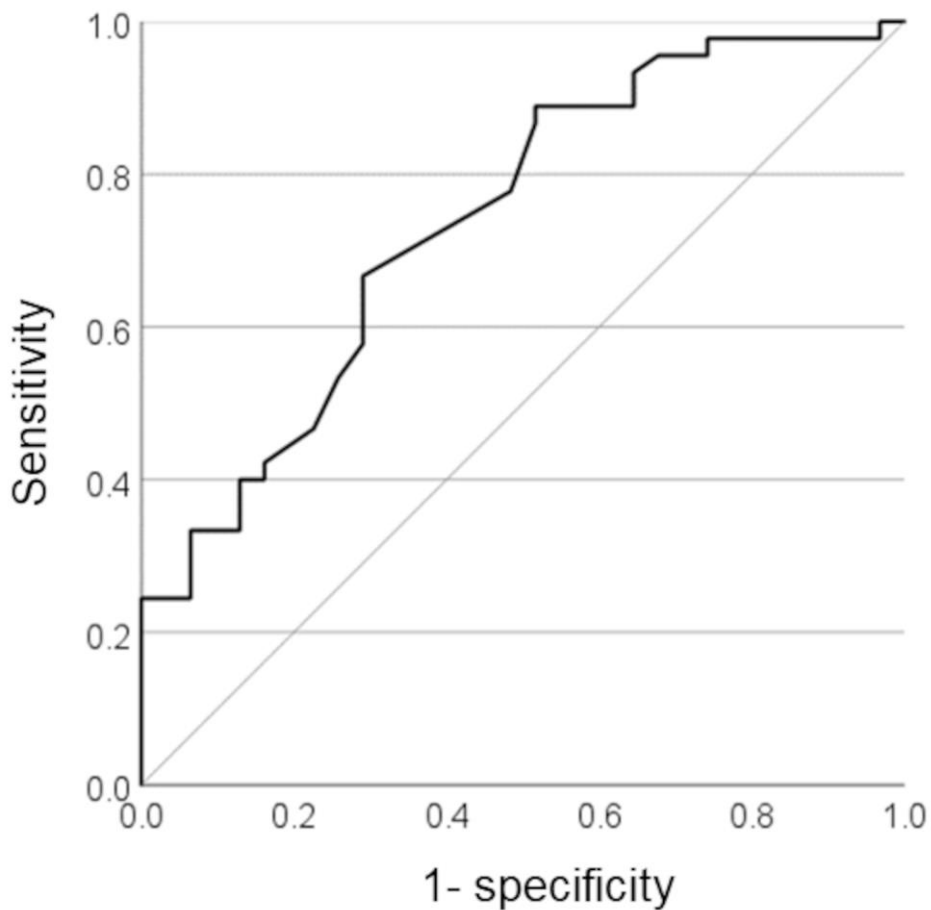


図3 成功/非成功部位における His (A)-SPP 間隔との ROC 曲線

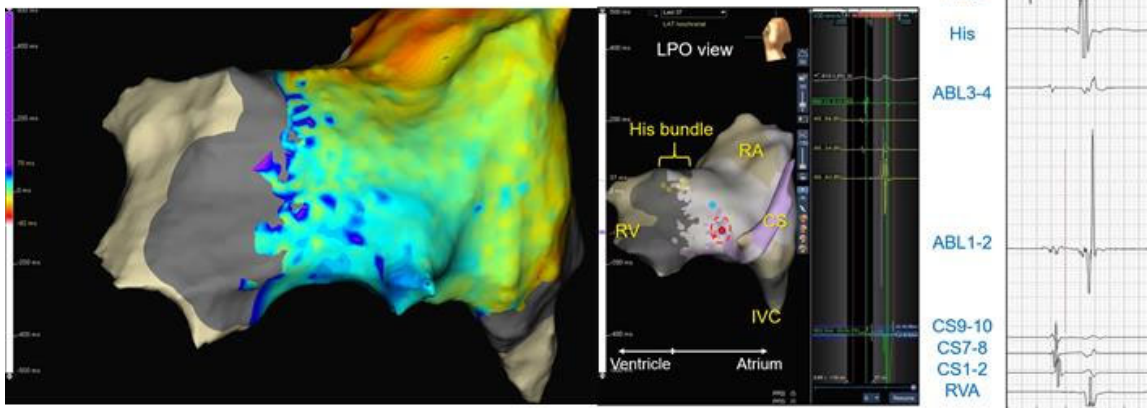
(3) 成功治療部位の局所電位と slow pathway の高密度マッピングとの関連性について

1 箇所での冷凍焼灼のみで slow pathway アブレーションに成功した 27 例のうち 8 例においてクライオアブレーション前に多極電極カテーテルを用いて slow pathway 電位記録部位における洞調律中の心房興奮を詳細にマッピングしたところ、治療成功した部位は Last Deflection マッピングで示された Koch の三角内の中中隔周辺で最も心房興奮の遅れた位置とどれも一致していた。これらの内、代表的な 3 例を提示する (図 4)。Last Deflection マッピングによって最も興奮が遅延した箇所 (図 4 赤点線円) とその治療成功部位 (赤印) およびその心内心電図に示されるように初回の冷凍焼灼で slow pathway が消失した治療成功部位はこの最も遅延した心房興奮領域 (赤点線円) と一致していた。前述の 8 例全例において、slow pathway の消失を得た成功部位と心房興奮の最遅延部位がこのように一致しており成功部位の AV 比は小さく、His(A)-SPP 間隔は長かった。

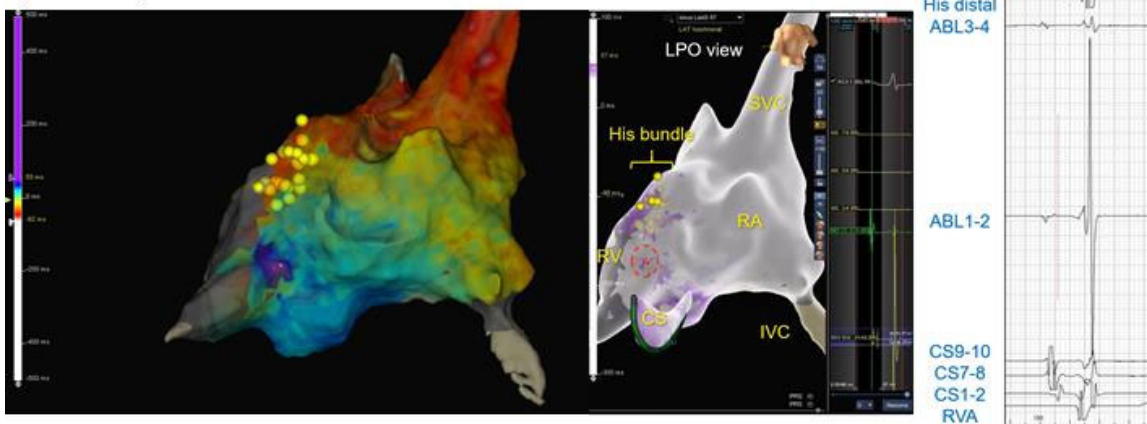
(4) クライオアブレーション後の臨床アウトカム

1 例を除きすべての症例で遅発性再発は認めなかった。図 5 で示すように治療後、slow pathway が消失した群、slow pathway は残存し 1 エコーがみられた群、slow pathway は残存するがエコーがみられなかった群の 3 群における遅発性再発の発生に差は認めなかった。長期のフォローアップ期間 (中央値 345 日、25-75%: 163-408 日) における 12 誘導心電図において治療前後の PR 間隔において有意差は認めず (157 ± 23 vs 159 ± 24 msec $P=0.227$)、遅発性房室ブロック症例もなかった。

(Case 1)



(Case 2)



(Case 3)

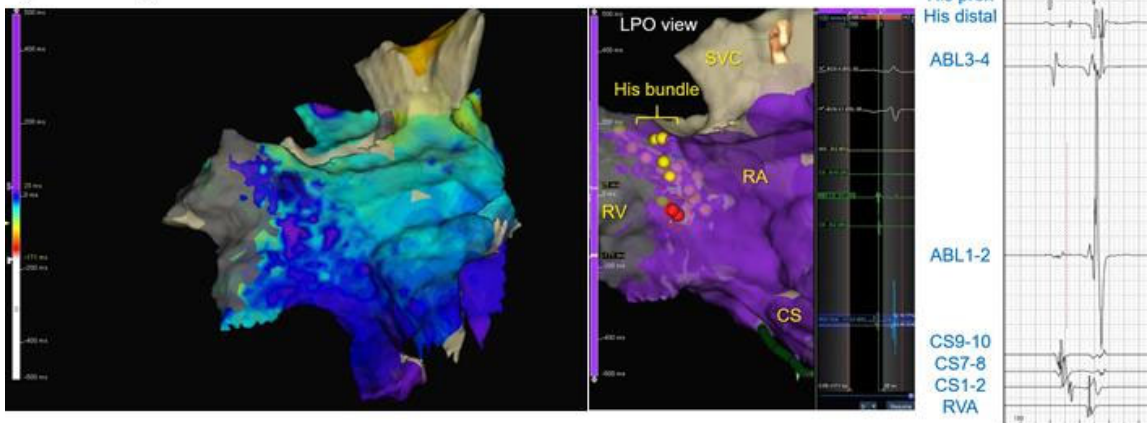
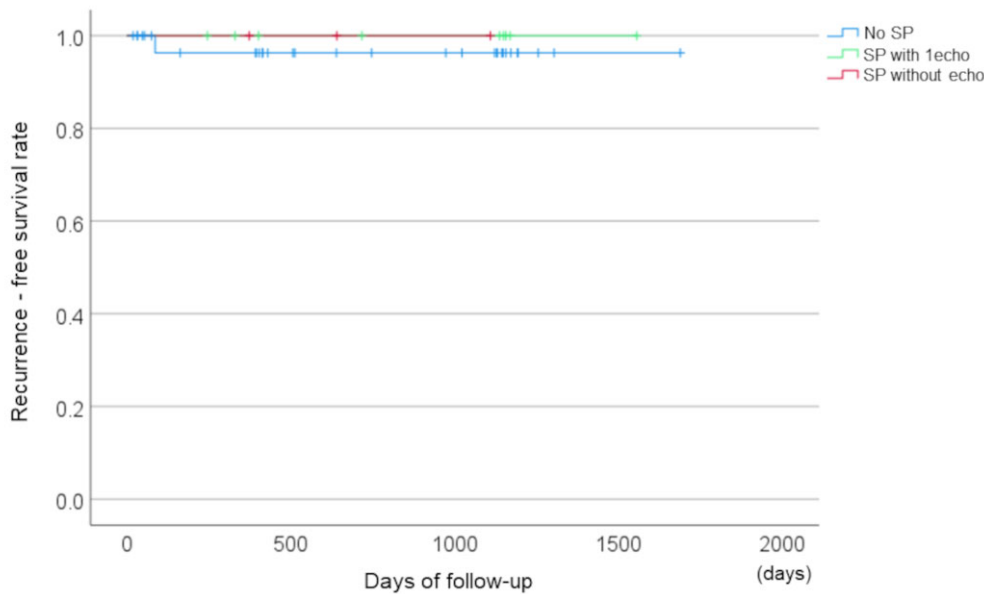


図4 Slow pathway に対して行った3例の高解像度マッピング所見と心内心電図



SP: slow pathway

図5 アブレーション手技終了時の slow pathway および心房エコーの残存の有無による再発予後

2.4. 考察

本研究では slow-fast 型 AVNRT に対するクライオアブレーションでの slow pathway 修飾の成功部位における電位特性を次のように示した。(1) His(A)-SPP 間隔が長く、特に 82 msec 以上が良い指標となること、(2) 成功部位と非成功部位での AV 比に有意差はなく、ともに 0.3 未満と低値であった。(3) 3次元マッピングシステム・高解像度電位マッピングの併用は成功部位の同定に有用であった。この研究の新規性は3次元マッピングシステムによる解析結果によって最遅延した心房興奮領域が冷凍焼灼で slow pathway が消失した領域と一致していたこと、His(A)-SPP 間隔が長い領域が至適 slow pathway 焼灼領域であることを示した。本研究は心房興奮最遅延部位が成功指標となる可能性を示しており、slow-fast 型 AVNRT に対する有効性、安全性の高いカテーテルアブレーション治療に寄与すると思われる。

Katritsis らは中位中隔より高位は inferior extension から解剖学的に離れており治療部位として不適切であり、アブレーションの成功には頻拍回路への影響することであるが、必ずしも slow pathway の消失は必須ではないと報告している¹³。一方、クライオアブレーションの成功部位は高周波アブレーションと比較し冠静脈洞入口部の天蓋部より高位であるという報告もある^{14 15}。Koch の三角周辺では個々の解剖学的多様性のため術中に compact AV node の位置を同定することが困難と想定される。今日に至るまで slow pathway アブレーションは局所電位を指標に行っているがクライオアブレーションにおけるその至適電位指標については知られていなかった。AVNRT に対するクライオアブレーションは、高周波に比して高い安全性が知られている。しかしながら、過去の報告では高周波カテーテルアブレーションに比べてクライオアブレーションの方が治療後再発率は高いことも報告されていた^{6 7 8}。

今回の研究からはクライオアブレーションの中中隔の Koch の三角内で fragmented な低電位を伴う slow pathway 電位が至適指標であり、良好な長期予後となることが示された。Jackman らは過去に洞調律中に Koch の三角内で冠静脈洞の近位側とヒス束領域の心房電位の後に記録される‘Asp 電位’が高周波アブレーションの至適位置の指標であると示した¹⁶。Haissaguerre らは、slow pathway に対する高周波アブレーションの最適な指標は、不明瞭な fractionate した低電位であると報告した¹⁷。右房後中隔、冠静脈洞入口部周辺は slow-fast 型 AVNRT における slow pathway アブレーションの至適位置として知られており、洞調律中には fast pathway と slow pathway は順方向性にヒス束に伝導すると考えられている。図 1 に示すようにヒス電極カテーテルは右側上中隔に固定されておりヒス束電位記録位置にて記録された心房電位は fast pathway を介した心房興奮と思われる。一方、クライオアブレーションカテーテルを用いた、右房後中隔、Koch の三角内で記録された fractionated slow pathway 電位とは far field の fast pathway を介した心房電位と Koch の三角内の near field の心房電位によって成り立っていると考えられる。本研究において、上中隔領域の心房興奮から Koch の三角内の遅延した心房興奮の終末までを計測し、その時間の長い領域が成功焼灼部位と一致することを、3次元マッピングシステムにより得られた心房興奮伝播様式より確認し得た。

本研究では、クライオアブレーションの治療成功部位の His(A)-SPP の間隔が 82 msec より長いことが示され、治療成功部位の指標となる事が示された。図 4 の代表例で示されるように成功部位での slow pathway 電位は低電位で fractionated potential であり、冠静脈洞天蓋部の中中隔で得られている。右房の Last Deflection マッピングからも最も伝導遅延した箇所と成功治療部位は一致していた。これらの 3次元マッピングに基づいた所見はクライオアブレーションの治療成功に His(A)-SPP 間隔が長いことを支持するものである。

クライオアブレーションによる障害部位は境界線があり、高周波アブレーションと比べてそれが明瞭であるとされている。冷凍エネルギーを使用することにより組織構造がより保たれ、遠隔期での線維化の進行が少なくなっている¹⁸。また、追加冷却法を含めた適切な処置を行うことは治療の耐久性にとって不可欠と考えられている¹⁹。クライオアブレーションにはアイスマッピングの可逆的な効果によって完全房室ブロックのリスクが低いことも利点である。過去の報告では高周波アブレーションの場合、完全房室ブロックの発生は 0.1-0.4% であり^{2 3 4}、術後 1 年以上経過しての遅発性の房室ブロックも報告されており^{20 21}、高周波アブレーションにおいては房室ブロック回避のために AV 比 0.3 未満が推奨されている²²。また最近の報告にも AVNRT アブレーション後の 10 年間における遅発性の房室ブロックの発生頻度は 1.4% で対照群に対して 3 倍高いことが示されており²³、不要な焼灼を避けることは重要と思われる。

本研究では、中隔付近の Koch の三角内の心室側における、より心房波の小さな fractionated slow pathway 電位を指標とし、AV 比が小さい領域で初回冷凍焼灼を行ったことが、クライオアブレーション時に生じた一過性房室ブロックの発生率が、これまでの報告と比較して少なかった要因と思われた^{24 25}。12 誘導心電図における PR 間隔は、本研究の術後長期追跡期間（中央値、345 日）において変化はなく、慢性期における房室伝導能に対する影響はみられなかった。また永久ペースメーカー植え込みを要した症例もなかった。治療エンドポイントについてはアブレーション後に slow pathway の消失または心房エコーの出現のないことがクライオアブレーションの良好な結果につながるとされている²⁶。一方で本邦における多施設共同研究でも Okishige らは slow pathway の消失と心房エコー 1 回とではともに良好な結果であったことが報告されている²⁷。本研究におい

でも同様に slow pathway の残存の有無が再発に影響を与えておらず、これまでの報告とも一致していた²⁸。

本研究では slow-fast 型 AVNRT におけるクライオアブレーションの至適治療としての局所電位の特徴を同定した。アブレーションカテーテルで記録された slow pathway 電位において His(A)-SPP 間隔が長い特徴をもつ領域が有効通電部位となっていた。さらに同部位は 3 次元マッピングシステムで得られた心房興奮の最遅延部位と一致していた。

本研究結果を心房興奮の最遅延部位を高精度 3 次元マッピング技術により描出し、その部位を治療ターゲットとすることにより、より有効・安全に治療が可能となる可能性がある。この点については将来的に臨床研究により確認される必要がある。

2.5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、対象症例数が小規模であり、かつ単施設研究であること。第二に成功部位の電位特性は後ろ向き調査である。また 3 次元マッピングシステムを用いた検証解析はより少ない対象で行われていることである。また、房室伝導特性には個人差もあるためカットオフ値は絶対的な指標に限界があるかもしれない。Slow pathway アブレーションにおいて、更なる有効性、安全性を得るため、Koch の三角内の心房興奮様式などの詳細な検証をもとに、大規模な前向き研究が必要である。

3. DPC データを活用した心房細動カテーテルアブレーションに対する安全性の検討

3.1. 心房細動カテーテルアブレーションについて

世界的に高齢化が進行しており、特に日本では65歳以上の高齢者が25%を超え、世界のどの国よりも高齢者割合が多くなっている²⁹。高齢者の増加に伴い、心房細動の患者数も増加している³⁰。心房細動は死亡率、脳卒中や血栓塞栓症の罹患と関連している³¹。さらに、動悸などの症状はQOL (quality of life: 生活の質) を低下させる。心房細動に対する抗不整脈薬による治療は、生存率を高める効果はなく有害なこともあるとされている³²。また、心房細動に対するカテーテルアブレーションは薬物療法に代わる有効な手段として広く受け入れられている^{33,34}。そして心房細動に対するカテーテルアブレーションは、QOLを改善し、脳卒中や心血管イベントリスクおよび死亡率の低下をもたらす^{35,36,37,38}。このカテーテルアブレーションの適応は、頻脈に関連する自覚症状や未治療の心房細動が引き起こす心不全などの重篤な結果に関わるリスクだけでなく、アブレーション治療そのものに対するリスクも考慮して決定される。

近年のアブレーション技術の進歩や心臓電気生理学および解剖学の知見の向上、そして3次元マッピングシステムなどのテクノロジーの発展が安全性と成功率の両方に影響を与えている。しかし、心房細動に対するカテーテルアブレーションにおける詳細な年齢層や併存症に応じた安全性データは少ない。JROAD-DPC (Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Disease-Diagnosis Procedure Combination) は日本の診療群分類・支払い制度のデータを用いた全国規模の請求データベースである³⁹。この研究では2012年4月から2018年3月までのデータを用いて、特に年齢の影響に着目し心房細動患者に対するカテーテルアブレーションの安全性 (院内合併症および院内死亡の発生) について検討した。なお本研究の実施にあたっては日本循環器学会および国立循環器病研究センターの倫理審査委員会の承認を得て実施している。

3.2. 方法

(1) データソース

この横断研究では JROAD-DPC (Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Disease-Diagnosis Procedure Combination) データベースを用いた。JROAD-DPC は日本の診療群分類・支払い制度のデータを用いた全国規模の請求データベースであり³⁹、JROAD-DPC データベースには各患者の年齢、性別、主病名、併存症、使用器材、薬剤、診断および治療方法、入院日数、病院固有の識別、退院時転帰が含まれている⁴⁰。

(2) 調査対象

今回使用した JROAD-DPC データベースは 2012 年 4 月から 2018 年 3 月までの日本循環器学会認定の 1,058 施設から得られた 6,632,484 レコードが元となり 図 6 ではその対象抽出のフローチャートを示す。

Step1

入院時主病名、入院契機病名および最も医療資源を要した病名または 2 番目に医療資源を要した病名に DPC コード I48 が含むものを抽出した。

Step2

Step1 で抽出された対象から抽出の際の病名に心房粗動および心房頻拍を含むものを除外し、また心房中隔穿刺を伴うカテーテルアブレーション手技を行っていないものは除外した。

Step3

さらに 20 歳未満、同一入院で別のカテーテルアブレーション手技を行っている場合、高周波カテーテルアブレーションやクライオバルーンによる手技以外のものを除外した。

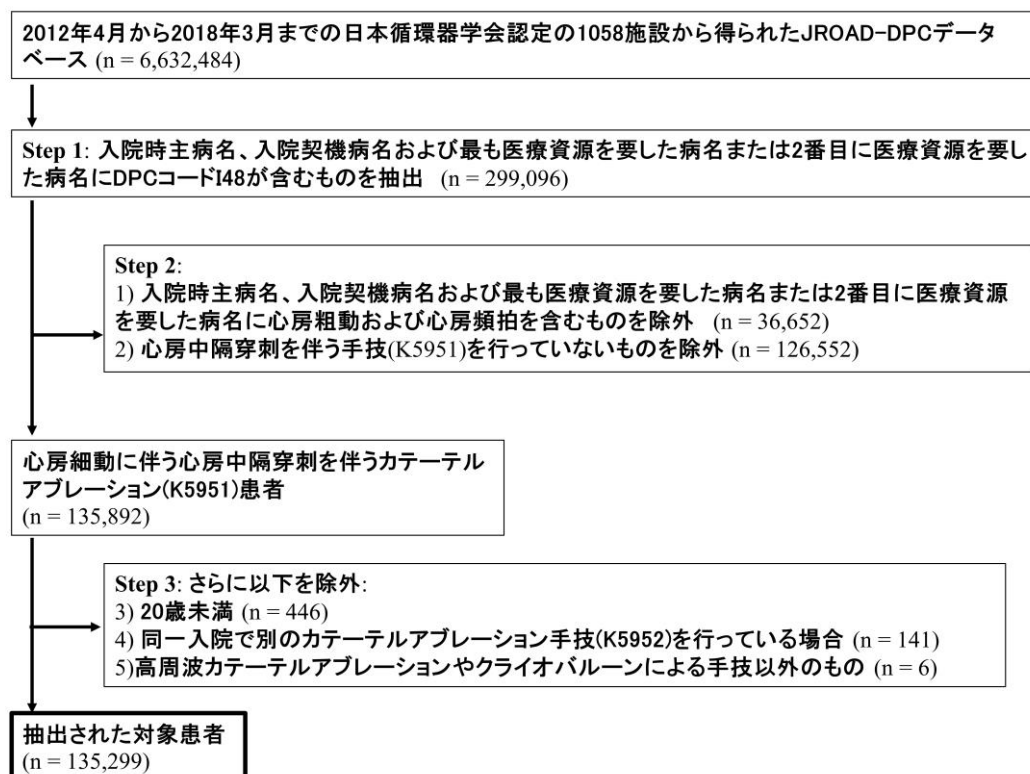


図 6 対象患者抽出のフローチャート

(3) アウトカムの評価および合併症の定義

ICD-10 コードおよびDPC 手技コードから院内合併症を特定した。最大 4-10 の入院後発症病名に次の ICD-10 コードや DPC 手技コードが含まれたものを抽出した (表 3)。心臓合併症 (心タンポナーデ: I31.9, I97.1, J98.5 または心嚢ドレナージ: J048, J0021; 心筋梗塞: I21\$, I22\$, I23\$; 冠攣縮性狭心症: I20.1; 完全房室ブロック: I44.2; 洞不全症候群: I45.5, I49.5)、肺合併症 (気胸: J930, J931, J938, J939; 血胸: J942; 肺炎: J15.9, J18.9, J69.0)、神経合併症 (横隔神経麻痺: G58.8; 脳卒中および一過性脳虚血発作: G45\$, I63\$)、血管合併症 (血腫: S701, S801, T140, T810; 仮性動脈瘤: I72.4)、その他の合併症 (血栓塞栓症: H342, I24, I269, I740, I741, I744, I748, I749, K550, K868, N280, T790; 輸血: K920, K9201-9205; 心臓外科手術: K539)、そして院内死亡となる。登録された患者は、60 歳未満、60 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 70 歳未満、70 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 80 歳未満、80 歳以上 85 歳未満、85 歳以上の年齢群に分け評価した。

表 3 アウトカム評価に用いた ICD-10 コード

Variable	ICD-10 Codes
心臓合併症	
心タンポナーデ	I31.9, I97.1, J98.5, Procedure Codes: J048, J0021
急性心筋梗塞	I21\$, I22\$, I23\$
冠攣縮性狭心症	I20.1
完全房室ブロック	I44.2
洞不全症候群	I45.5, I49.5
ペースメーカー植え込み	Operation Codes: K5971, K5972
肺合併症	
気胸	J930, J931, J938, J939
血胸	J942
肺炎	J15.9, J18.9, J69.0
神経合併症	
横各神経麻痺	G58.8
脳卒中/一過性脳虚血発作	G45\$, I63\$
血管合併症	
血腫	S701, S801, T140, T810
仮性動脈瘤	I72.4
その他の合併症	
血栓塞栓症, n (%)	H342, I24, I269, I740, I741, I744, I748, I749, K550, K868, N280, T790
輸血を要する貧血, n (%)	Operation Codes: K920, K9201-K9205
心臓外科手術	Operation Codes: K539

3.3. 結果

(1) 患者背景

図1のフローチャートから示されるように135,229名の患者が本研究対象に抽出された。対象となった患者背景を表4に示す。平均年齢は64.8歳で、28.8%が女性であった。高血圧症の既往は46.7%、心不全が32.6%と高く、次いで糖尿病が15.1%、虚血性心疾患が14.5%、脳卒中または一過性脳虚血発作が1.4%であった。

表4 患者背景

患者数	135,299
年齢, 歳	64.8 ± 10.4
<60, n (%)	35,412 (26.2)
60-65, n (%)	21,277 (15.7)
65-70, n (%)	30,073 (22.2)
70-75, n (%)	26,119 (19.3)
75-80, n (%)	16,459 (12.2)
80-85, n (%)	5,164 (3.8)
≥85, n (%)	795 (0.6)
性別, 女性, n (%)	38,952 (28.8)
身長, cm	163.4 ± 16.9
体重, kg	65.6 ± 14.0
Body mass index	24.2 ± 3.7
併存症	
高血圧, n (%)	63,192 (46.7)
糖尿病, n (%)	20,495 (15.1)
心不全, n (%)	44,111 (32.6)
NYHA class I, n (%)	9,569 (69.5)
II, n (%)	3,533 (25.7)
III, n (%)	490 (3.6)
IV, n (%)	172 (1.2)
脳卒中/一過性脳虚血発作, n (%)	1,912 (1.4)
虚血性心疾患, n (%)	19,600 (14.5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	2 [1 - 3]
CHADS ₂ score	1 [0 - 2]
クライオアブレーション, n (%)	18,572 (13.7)

NYHA = New York Heart Association

患者は、入院時の年齢に応じて、60歳未満、60歳以上65歳未満、65歳以上70歳未満、70歳以上75歳未満、75歳以上80歳未満、80歳以上85歳未満、85歳以上の年齢群に分け評価した(表5)。年齢が高いほど女性の割合が高く(P<0.001)、BMIが低く(P<0.001)、併存疾患(高血圧、糖尿病、心不全、虚血性疾患、脳卒中または一過性脳虚血発作)の割合やこれに応じたCHADS₂またはCHA₂DS₂-VAScスコアが高い(P<0.001)ことが示された。また、NYHA心機能分類でみた心不全の重症度も年齢群が高いほど重症度が高い傾向を認めた。

表5 各年齢群における患者背景

年齢群	<60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	≥85	P for trend
患者数	35,412	21,277	30,073	26,119	16,459	5,164	795	
年齢 歳	50.9±7.1	62.2±1.4	67.0±1.4	72.0±1.4	76.7±1.4	81.4±1.3	86.4±1.8	<0.001
性別, 女性, n (%)	5,214 (14.7)	5,029 (23.6)	9,099 (30.3)	9,763 (37.4)	7,003 (42.5)	2,442 (47.3)	402 (50.6)	<0.001
身長, cm	169.2±17.0	165.5±15.8	163.0±15.8	159.8±17.0	157.9±15.7	155.6±16.8	152.6±18.8	<0.001
体重, kg	72.9±15.0	67.7±12.9	64.4±12.1	61.4±11.7	59.4±12.5	56.9±10.9	54.1±10.7	<0.001
Body mass index	25.2±4.1	24.5±3.6	24.0±3.4	23.7±3.3	23.5±3.3	23.2±3.3	22.8±3.3	<0.001
併存症								
高血圧, n (%)	14,031 (39.6)	9,864 (46.4)	14,665 (48.8)	12,943 (49.6)	8,506 (51.7)	2,751 (53.3)	432 (54.3)	<0.001
糖尿病, n (%)	4,262 (12.0)	3,225 (15.2)	4,900 (16.3)	4,296 (16.4)	2,768 (16.8)	907 (17.6)	137 (17.2)	<0.001
心不全, n (%)	11,126 (31.4)	6,665 (31.3)	9,621 (32.0)	8,609 (33.0)	5,675 (34.5)	2,040 (39.5)	375 (47.2)	<0.001
NYHA class I, n (%)	2,672 (72.8)	1,559 (71.4)	2,152 (71.2)	1,751 (67.4)	1,055 (64.6)	326 (59.0)	54 (54.0)	<0.001
II, n (%)	861 (23.4)	551 (25.2)	740 (24.5)	710 (27.3)	471 (28.8)	166 (30.0)	34 (34.0)	
III, n (%)	104 (2.8)	57 (2.6)	96 (3.2)	103 (4.0)	78 (4.8)	44 (7.9)	8 (8.0)	
IV, n (%)	35 (1.0)	17 (0.8)	36 (1.2)	33 (1.3)	30 (1.8)	17 (3.1)	4 (4.0)	
脳卒中/ 一過性脳虚血発作, n (%)	393 (1.1)	284 (1.3)	445 (1.5)	436 (1.7)	253 (1.5)	87 (1.7)	14 (1.8)	<0.001
虚血性心疾患, n (%)	3,917 (11.1)	2,802 (13.2)	4,427 (14.7)	4,209 (16.1)	2,978 (18.1)	1,098 (21.3)	169 (21.3)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1 [0 - 2]	1 [1 - 2]	2 [2 - 3]	2 [2 - 3]	3 [3 - 4]	4 [3 - 4]	4 [3 - 4]	<0.001
CHADS ₂ score	1 [0 - 1]	1 [0 - 2]	1 [0 - 2]	1 [0 - 2]	2 [1 - 3]	2 [2 - 3]	2 [2 - 3]	<0.001
クライオアブレーション, n (%)	4,805 (13.6)	2,620 (12.3)	4,026 (13.4)	3,532 (13.5)	2,450 (14.9)	947 (18.3)	192 (24.2)	<0.001

NYHA = New York Heart Association

(2) 合併症発生と院内死亡

合併症発生と院内死亡率のデータを表6に示す。総合併症は全体で3.4% (心タンポナーデ1.2%、脳卒中・一過性脳虚血発作1.0%、洞不全症候群、0.36%、肺炎0.28%、血管合併症0.24%、脳卒中/一過性脳虚血発作を除く血栓塞栓症0.22%、および心筋梗塞0.09%)、院内死亡率は0.04%であった。合併症全体は年齢の上昇とともに増加した (P<0.001) (表7)。院内死亡も同様に年齢が高いほど多く発生した (P<0.001)。ロジスティック回帰分析による単変量解析においては年齢、女性、BMI 低値、心不全併存が院内死亡の予測因子となった (表8)。

表6 院内合併症

	N = 135,299 (%)	95% 信頼区間
総合併症, n (%)	4,594 (3.4)	3.30 - 3.50
心臓合併症		
心タンポナーデ, n (%)	1,620 (1.2)	1.14 - 1.26
急性心筋梗塞, n (%)	122 (0.09)	0.07 - 0.11
冠攣縮性狭心症, n (%)	100 (0.07)	0.06 - 0.08
完全房室ブロック, n (%)	84 (0.06)	0.05 - 0.07
洞不全症候群, n (%)	491 (0.36)	0.33 - 0.39
ペースメーカー植え込み, n (%)	860 (0.6)	0.60 - 0.68
肺合併症		
気胸, n (%)	38 (0.03)	0.02 - 0.04
血胸, n (%)	19 (0.01)	0.00 - 0.02
肺炎, n (%)	378 (0.28)	0.25 - 0.31
神経合併症		
横各神経麻痺, n (%)	49 (0.04)	0.03 - 0.05
脳卒中/一過性脳虚血発作, n (%)	1,325 (1.0)	0.93 - 1.03
血管合併症		
血腫, n (%)	216 (0.16)	0.14 - 0.18
仮性動脈瘤, n (%)	107 (0.08)	0.06 - 0.10
その他の合併症		
血栓塞栓症, n (%)	299 (0.22)	0.20 - 0.24
輸血を要する貧血, n (%)	853 (0.6)	0.59 - 0.67
心臓外科手術, n (%)	29 (0.02)	0.01 - 0.03
在院日数, (日)	5 [4 - 7]	
院内死亡, n (%)	53 (0.04)	0.03 - 0.05

表 7 各年齢群における合併症発生

年齢群	<60	60-64	65-70	70-75	75-80	80-85	≥85	P for trend
患者数	35,412	21,277	30,073	26,119	16,459	5,164	795	
総合併症, n (%)	893 (2.5)	662 (3.1)	1,003 (3.3)	1,060 (4.1)	678 (4.1)	244 (4.7)	54 (6.8)	<0.001
心臓合併症								
心タンポナーデ, n (%)	274 (0.8)	222 (1.0)	370 (1.2)	379 (1.5)	253 (1.5)	108 (2.1)	14 (1.8)	<0.001
急性心筋梗塞, n (%)	23 (<0.1)	18 (<0.1)	30 (0.1)	28 (0.1)	19 (0.1)	4 (<0.1)	0 (0)	0.108
冠攣縮性狭心症, n (%)	20 (<0.1)	13 (<0.1)	26 (<0.1)	22 (<0.1)	14 (<0.1)	4 (<0.1)	1 (0.1)	0.120
完全房室ブロック, n (%)	19 (<0.1)	10 (<0.1)	20 (<0.1)	18 (<0.1)	11 (<0.1)	4 (<0.1)	2 (0.3)	0.133
洞不全症候群, n (%)	56 (0.2)	52 (0.2)	110 (0.4)	118 (0.5)	105 (0.6)	39 (0.8)	11 (1.4)	<0.001
ペースメーカー植え込み, n (%)	58 (0.2)	89 (0.4)	205 (0.7)	243 (0.9)	177 (1.1)	74 (1.4)	14 (1.8)	<0.001
肺合併症								
気胸, n (%)	11 (<0.1)	4 (<0.1)	6 (<0.1)	9 (<0.1)	7 (<0.1)	0 (0)	1 (0.1)	0.591
血胸, n (%)	5 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)	6 (<0.1)	0 (0)	0 (0)	0.365
肺炎, n (%)	89 (0.3)	55 (0.3)	61 (0.2)	79 (0.3)	64 (0.4)	20 (0.4)	10 (1.3)	<0.001
神経合併症								
横各神経麻痺, n (%)	10 (<0.1)	3 (<0.1)	12 (<0.1)	12 (<0.1)	9 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (0.1)	0.037
脳卒中/ 一過性脳虚血発作, n (%)	296 (0.8)	237 (1.1)	278 (0.9)	304 (1.2)	150 (0.9)	49 (0.9)	11 (1.4)	0.052
血管合併症								
血腫, n (%)	49 (0.1)	27 (0.1)	51 (0.2)	49 (0.2)	31 (0.2)	8 (0.2)	1 (0.1)	0.098
仮性動脈瘤, n (%)	16 (<0.1)	17 (0.1)	24 (0.1)	23 (0.1)	22 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	0.004
その他の合併症								
血栓塞栓症, n (%)	68 (0.2)	36 (0.2)	67 (0.2)	77 (0.3)	31 (0.2)	14 (0.3)	6 (0.8)	0.014
在院日数 (日)	5 [4 - 6]	5 [4 - 6]	5 [4 - 6]	5 [4 - 7]	5 [4 - 7]	5 [4 - 8]	5 [4 - 9]	<0.001
院内死亡, n (%)	6 (<0.1)	6 (<0.1)	8 (<0.1)	16 (<0.1)	11 (<0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	<0.001

表 8 院内死亡に対する危険因子の検討

変数	単変量解析	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	P 値
年齢	1.05 (1.02-1.09)	0.001
性別 (女性)	2.21 (1.29-3.80)	0.004
Body mass index	0.86 (0.79-0.94)	0.001
高血圧	0.72 (0.41-1.26)	0.249
糖尿病	1.81 (0.96-3.39)	0.065
心不全	1.90 (1.09-3.30)	0.023
脳卒中/一過性脳虚血発作	2.72 (0.65-11.32)	0.169
心筋梗塞既往	1.58 (0.22-11.50)	0.649

(3) 院内合併症の予測因子

単変量及び多変量ロジスティック回帰分析による合併症全体に対する予測因子は表 9 に示すとおりである。単変量解析では年齢が高いこと 女性、高血圧、糖尿病、心不全、高脂血症の有無は合併症の予測因子であった。性別、高血圧、糖尿病、心不全、高脂血症の既往で調整した多変量解析では年齢の上昇は独立して有意に総合併症の増加に関連することが示された(図 6)。

表 9 総合併症発生の危険因子の検討

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
年齢 (対照, <60 years)			1	
60-65	1.24 (1.11-1.37)	<0.001	1.19 (1.07-1.32)	0.001
65-70	1.37 (1.25-1.50)	<0.001	1.29 (1.17-1.42)	<0.001
70-75	1.70 (1.55-1.87)	<0.001	1.57 (1.43-1.73)	<0.001
75-80	1.80 (1.62-1.99)	<0.001	1.63 (1.46-1.82)	<0.001
80-85	2.14 (1.84-2.48)	<0.001	1.90 (1.63-2.21)	<0.001
≥85	3.24 (2.41-4.36)	<0.001	2.86 (2.12-3.85)	<0.001
性別 (女性)	1.34 (1.26-1.44)	<0.001	1.21 (1.14-1.30)	<0.001
高血圧	1.23 (1.15-1.31)	<0.001	1.14 (1.07-1.21)	<0.001
糖尿病	1.25 (1.16-1.36)	<0.001	1.21 (1.12-1.32)	<0.001
心不全	1.25 (1.16-1.34)	<0.001	1.22 (1.14-1.32)	<0.001
高脂血症	1.22 (1.13-1.30)	<0.001	1.14 (1.06-1.23)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1.23 (1.20-1.26)	<0.001	-	-
CHADS ₂ score	1.21 (1.17-1.25)	<0.001	-	-
高周波カテーテルによるアブレーション	1.02 (0.92-1.12)	0.769	-	-

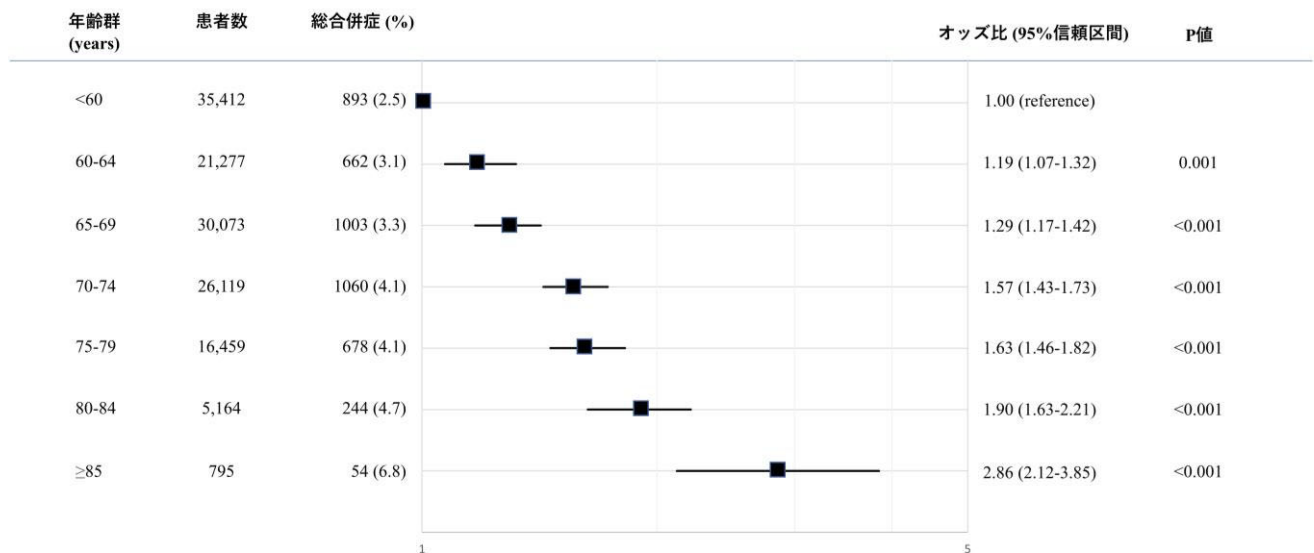


図6 多変量解析による総合併症発生に対する各年齢群のオッズ比

3.4. 考察

JROAD-DPC データベースを用いた本研究（心房細動に対するカテーテルアブレーションの安全性の検討）の主要な知見は以下の通りとなる。(1) 全体の合併症率は 3.4%であり、(2) 多変量解析による調整オッズ比から年齢群が上がることは独立して総合併症発生に関連し、60 歳未満を対照とした際に各オッズ比は 60 歳以上 65 歳未満: 1.19; 65 歳以上 70 歳未満: 1.29; 70 歳以上 75 歳未満: 1.57; 75 歳以上 80 歳未満: 1.63; 80 歳以上 85 歳未満: 1.90; 85 歳以上: 2.86 であった。

心房細動カテーテルアブレーションの安全性を調査した先行研究はいくらか存在し、本邦においては Inoue らが 3 ヶ月間（2011 年 9 月、2012 年 3 月、2012 年 9 月）に登録された 3,373 人の患者をレトロスペクティブに調査している。年齢（62.2±0.6 歳）、女性の割合（23.9%）、CHADS₂ スコア（1.0±1.0）などのデータは本研究と同等であった⁴¹。合併症発生率は調査第 1 期（2011 年 9 月）で 6.2%から調査第 3 期（2012 年 9 月）へ段階的に 4.2%と減少している。一方、Cheng らは 2010 年から 2015 年までの合併症発生率と死亡率を調査しその四半期ごとの推移をみると有意にそれぞれが増加していたと報告している⁴²。死亡率と合併症の増加というこの知見は、患者集団がより多くの併存疾患を持つようになったこと（例えば、26.9%が虚血性心疾患を有する）と一部関係があるのではないかと推測される。

今回の JROAD-DPC 研究の強みは以下の通りである。(1) 各地域の様々な循環器病院を含めた全国規模のデータベースを使用したこと、(2) 診断および処置のコードの両方を用いて対象者を抽出したことで DPC 診断の精度が高いこと。(3) 詳細な年齢区分による分析を行っていること（比較する年齢層を 5 年刻みにしている）、(4) 大規模で、患者の選択バイアスがない連続した患者集団を対象としていることである。その全国規模のデータベースの独自性から、米国と比較し日本のデータの特徴を把握できる可能性がある。日本のデータでは、米国のデータと比較して虚血性心疾患の有病率や女性の割合が低く、このことが日本でみられた合併症率の低さに影響している可能性があ

る。アジア諸国の虚血性心疾患罹患率が欧米諸国よりも低いという今回の知見は、世界保健機関の統計に基づく過去の研究とも一致しており⁴³、北米や欧州と比較して日本では国民の血圧が低いこと、喫煙率が低下していること、血清総コレステロール値が低いことが、日本における虚血性心疾患の有病率の低さと一部関係していると推測されている⁴⁴。女性であることは、心臓の質量が少ないことと関連しておりこのことは、より高い心臓穿孔といった合併症の発生につながる可能性がある⁴⁵。

高齢患者に対する心房細動カテーテルアブレーションの安全性は注目されており、これまでもいくつかの研究（対象患者 4,000~90,000 人）において年齢のカットオフを 70 歳、75 歳、80 歳に焦点を当て高齢者における心房細動アブレーションのアウトカム評価を行っており若年者に対して高齢者の合併症が多いことを報告している^{46 47 48}。しかし、詳細な年齢層に応じたカテーテルアブレーションに関する安全性データはほとんどなく本研究では、実臨床の全国データベースを用いて詳細な年齢層に分けた 135,000 人以上から心房細動に対するカテーテルアブレーションの安全性を評価した。高齢は特に強力な独立した合併症発生における予測因子であることが示され、さらに各年齢群とともに合併症リスクは段階的に増加し、それは対照群（60 歳未満）と比較し 60 歳から 65 歳の年齢層でもリスク上昇を認めた。さらに、高齢の患者は、女性の割合が高く、低 BMI を示し、高血圧や心不全などの併存症の割合が高いことも示され、それらの特性が多変量解析においても合併症発生の予測因子であった。

年齢が上がるのが独立して合併症と関連していることについては、加齢に伴い併存疾患とは無関係に心筋の柔軟性の低下や心臓自体が脆弱になるといった心筋の構造変化によることが本研究の結果に影響を与えた可能性がある⁴⁹。また、同様の DPC データベースを用いた心房細動アブレーションにおける心タンポナーデの発生リスクに関する報告がなされており、BMI が 18.5 kg/m² 未満、年齢が 75 歳以上、女性、心不全や高血圧、糖尿病の既往と透析例が独立したリスク因子と挙げられている⁵⁰。他方、心房細動アブレーションに伴う心タンポナーデの発生については施設ボリュームも影響するとされており、ハイボリューム施設では心タンポナーデの発生が少ないことが報告されている⁵¹。

以上の点に留意しながら年齢、性別、併存症といった個々の特徴に応じ心房細動に対するカテーテルアブレーションの適応や戦略を決定することが重要である。

3.5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、DPC のデータは信頼性が高いが、本質的に医療費請求に基づくものであるため、これらのデータには一定の誤りが含まれている可能性がある。第二に今回、急性期の合併症のみを調査した。心房細動カテーテルアブレーション後の中期的に発生するとされる左房食道瘻や肺静脈狭窄症は特定できていない。また、DPC のデータセットの特徴のひとつに他の病院へ入院した場合は、その病院での DPC の識別が異なる。このため病院をまたいでのフォローアップについてはこの DPC データからは不可能である。さらに手技、処置時間、心房細動の種類（発作性か持続性か）、合併症の発生時期や抗凝固療法などの薬物療法の詳細についてもデータ利用は不可能である。

現在、日本不整脈心電学会主導で現在、カテーテルアブレーションに対するデータ登録事業 J-AB

レジストリが進行中であるが、それらの臨床データをもとに日本人におけるカテテルアブレーションの有効性・安全性について検証が必要と考えられる。

4. おわりに

Slow-fast 型 AVNRT におけるクライオアブレーションの房室ブロック合併に対する安全性が確認されさらに、成功治療部位の電位指標としてヒス束近傍の心房電位から slow pathway の終末電位まで時間 (His(A)-SPP 間隔) が長いことが示され、特に 82 msec 以上は良い指標となり今後の有効な治療部位の選択に寄与する。当初の仮説の通り、洞調律時の Koch の三角内での最も遅れた心房電位を認める部位と有効治療部位とが一致していた。

発作性上室頻拍、とりわけ AVNRT に対するカテテルアブレーションはその有効性からも確立した治療法である。一方で、従来の高周波によるアブレーションにおいては、不可逆的な房室ブロックによる恒久型ペースメーカー植え込みが必要となるリスクがあった。冷凍エネルギーを用いたクライオアブレーションでは、房室伝導障害において可逆性を示すとされるが、一方で、複数回の冷凍焼灼においては房室ブロックのリスクが生じると想定される。このような複数回の焼灼による房室伝導の障害や手術時間の延長などを回避できる観点からも、3次元マッピングシステムを用いて心房の最遅延部位を治療ターゲットとすることでより有効・安全な治療が得られる可能性があり、今後さらなる検証が期待される。

また、JROAD-DPC データベースを用いて日本国内の心房細動へのカテテルアブレーションに対する安全性に関する検討を行った。心房細動アブレーションは発作性で薬剤抵抗性であればクラス I 適応、持続性であってもクラス IIa となっている。心房細動合併心不全例において薬物療法とカテテルアブレーションでその後の予後についてはアブレーション群で有意に改善されることが CASTLE-AF 試験でも報告されており⁵²、その有効性についても今後期待は高まる一方である。さらに本邦では 2014 年 7 月より保険償還されたクライオバルーンによるアブレーションがすでに普及している。当初、Fire and Ice 試験において高周波アブレーションとクライオバルーンアブレーションが比較されており、心房細動抑制や再発の観点でみられた有効性においては両群に差異が無く、安全面ではクライオバルーンにおいて冷却に伴う横隔神経麻痺の頻度が高かったこと、統計的有意差はないがバルーンの方が心タンポナーデの比率が低いという結果が示された⁵³。さらに 2020 年 11 月から持続性心房細動へ対しても適応拡大されている。今後もさらに新たなデバイス・テクノロジーの発展に伴い心房細動アブレーションの有効性・安全性に寄与していくものと思われる。ガイドラインにも記載があるように高齢者心房細動アブレーションについては個々の手術のリスクとベネフィットについて十分に説明し治療方針を決定することが重要である。今回の研究から示されるように仮説のとおり年齢の上昇とともに合併症頻度が上昇することからも、年齢やその他の併存疾患に応じて合併症が増えることは十分に考慮され、今後の心房細動アブレーションの適応判断や高齢者特有の心筋の脆弱性など、個々の患者背景に応じたアブレーション戦略へ活かされることに期待される。

今回の研究はカテテルアブレーション治療の適応となる 2 つの主な頻拍においてアブレーションに伴う重大な合併症についての詳細な検証がなされており、アブレーション治療のさらなる安

全性へ寄与するものと思われる。そして今後も、カテーテルアブレーションに関する安全性や有効性についての検討を続けていきたい。

5. 謝辞

本学位論文の作成および2つの研究課題の遂行を含め、循環器診療および研究全体においてご指導頂いた自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 苅尾七臣教授に厚く御礼を申し上げます。

前半のSlow fast型AVNRTにおける検討について自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 不整脈グループの渡部智紀先生を筆頭にグループ内の先生方のご協力・ご指導を頂きました。この場を借りて感謝申し上げます。

後半のレジストリ研究は自治医科大学循環器内科のご紹介で国立循環器病研究センターのレジデントとして勤務した2年間の間に取り組んだ研究課題です。この実施におきまして現在副病院長の草野研吾先生にご指導頂き、まとめ上げることが出来ました。国立循環器病研究センターのスタッフの先生方に厚く御礼申し上げます。

6. 引用文献

1. Kusano, K., Yamane, T., Inoue, K., Takegami, M., Nakao, Y.M., Nakai, M., Kanaoka, K., Tonegawa-Kuji, R., Miyamoto, K., Iwasaki, Y.K., Takatsuki, S., Nakamura, K., Iwanaga, Y. & Shimizu, W. The Japanese Catheter Ablation Registry (J-AB): Annual report in 2020. *J Arrhythm* **38**, 675-681 (2022).
2. Deisenhofer, I., Zrenner, B., Yin, Y.H., Pitschner, H.F., Kuniss, M., Grossmann, G., Stiller, S., Luik, A., Veltmann, C., Frank, J., Linner, J., Estner, H.L., Pflaumer, A., Wu, J., von Bary, C., Ucer, E., Reents, T., Tzeis, S., Fichtner, S., Kathan, S., Karch, M.R., Jilek, C., Ammar, S., Kolb, C., Liu, Z.C., Haller, B., Schmitt, C. & Hessling, G. Cryoablation versus radiofrequency energy for the ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (the CYRANO Study): results from a large multicenter prospective randomized trial. *Circulation* **122**, 2239-2245 (2010).
3. Hoffmann, B.A., Brachmann, J., Andresen, D., Eckardt, L., Hoffmann, E., Kuck, K.H., Schumacher, B., Spitzer, S.G., Schirdewahn, P., Tebbenjohanns, J., Horack, M., Senges, J., Salukhe, T.V., Rostock, T. & Willems, S. Ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the elderly: results from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm* **8**, 981-987 (2011).
4. Wasmer, K., Dechering, D.G., Köbe, J., Leitz, P., Frommeyer, G., Lange, P.S., Kochhäuser, S., Reinke, F., Pott, C., Mönnig, G., Breithardt, G. & Eckardt, L. Patients' and procedural characteristics of AV-block during slow pathway modulation for AVNRT-single center 10year experience. *Int J Cardiol* **244**, 158-162 (2017).
5. Insulander, P., Bastani, H., Braunschweig, F., Drca, N., Kennebäck, G., Schwieler, J., Tapanainen, J. & Jensen-Urstad, M. Cryoablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: 7-year follow-up in 515 patients-confirmed safety but very late recurrences occur. *Europace* **19**, 1038-1042 (2017).
6. Hanninen, M., Yeung-Lai-Wah, N., Massel, D., Gula, L.J., Skanes, A.C., Yee, R., Klein, G.J., Manlucu, J. & Leong-Sit, P. Cryoablation versus RF ablation for AVNRT: A meta-analysis and systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol* **24**, 1354-1360 (2013).
7. Friedman, P.L., Dubuc, M., Green, M.S., Jackman, W.M., Keane, D.T., Marinchak, R.A., Nazari, J., Packer, D.L., Skanes, A., Steinberg, J.S., Stevenson, W.G., Tchou, P.J., Wilber, D.J. & Worley, S.J. Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective "frosty" trial. *Heart Rhythm* **1**, 129-138 (2004).
8. Opel, A., Murray, S., Kamath, N., Dhinoja, M., Abrams, D., Sporton, S., Schilling, R. & Earley, M. Cryoablation versus radiofrequency ablation for treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: cryoablation with 6-mm-tip catheters is still less effective than radiofrequency ablation. *Heart Rhythm* **7**, 340-343 (2010).
9. Skanes, A.C., Dubuc, M., Klein, G.J., Thibault, B., Krahn, A.D., Yee, R., Roy, D., Guerra, P. & Talajic, M. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* **102**, 2856-2860 (2000).
10. Rodriguez-Entem, F.J., Expósito, V., Gonzalez-Enriquez, S. & Olalla-Antolin, J.J. Cryoablation versus radiofrequency ablation for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia:

- results of a prospective randomized study. *J Interv Card Electrophysiol* **36**, 41-45; discussion 45 (2013).
11. Friedman, P.L. How to ablate atrioventricular nodal reentry using cryoenergy. *Heart Rhythm* **2**, 893-896 (2005).
 12. Katritsis, D.G. & Josephson, M.E. Classification, Electrophysiological Features and Therapy of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. *Arrhythm Electrophysiol Rev* **5**, 130-135 (2016).
 13. Katritsis, D.G., Marine, J.E., Katritsis, G., Latchamsetty, R., Zografos, T., Zimetbaum, P., Buxton, A.E., Calkins, H., Morady, F., Sánchez-Quintana, D. & Anderson, R.H. Spatial characterization of the tachycardia circuit of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Europace* **23**, 1596-1602 (2021).
 14. Fukuda, R., Nakahara, S., Wakamatsu, Y., Hori, Y., Nishiyama, N., Sato, H., Aoki, H., Mizutani, Y., Kobayashi, S., Ishikawa, T. & Taguchi, I. Cryofreezing for slow-pathway modification in patients with slow-fast AVNRT: Efficacy, safety, and electroanatomical relation between sites of transient AV block and sites of successful cryoablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **32**, 3135-3142 (2021).
 15. Young, M.L. & Niu, J. Using coronary sinus ostium as the reference for the slow pathway ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children. *J Arrhythm* **36**, 712-719 (2020).
 16. Jackman, W.M., Beckman, K.J., McClelland, J.H., Wang, X., Friday, K.J., Roman, C.A., Moulton, K.P., Twidale, N., Hazlitt, H.A., Prior, M.I. & et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med* **327**, 313-318 (1992).
 17. Haissaguerre, M., Gaita, F., Fischer, B., Commenges, D., Montserrat, P., d'Ivernois, C., Lemetayer, P. & Warin, J.F. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation* **85**, 2162-2175 (1992).
 18. Khairy, P., Chauvet, P., Lehmann, J., Lambert, J., Macle, L., Tanguay, J.F., Sirois, M.G., Santoianni, D. & Dubuc, M. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* **107**, 2045-2050 (2003).
 19. Schneider, H.E., Stahl, M., Kriebel, T., Schillinger, W., Schill, M., Jakobi, J. & Paul, T. Double cryoenergy application (freeze-thaw-freeze) at growing myocardium: lesion volume and effects on coronary arteries early after energy application. Implications for efficacy and safety in pediatric patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* **24**, 701-707 (2013).
 20. Kimman, G.P., Bogaard, M.D., van Hemel, N.M., van Dessel, P.F., Jessurun, E.R., Boersma, L.V., Wever, E.F., Theuns, D.A. & Jordaens, L.J. Ten year follow-up after radiofrequency catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the early days forever cured, or a source for new arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* **28**, 1302-1309 (2005).
 21. Liao, J.N., Hu, Y.F., Wu, T.J., Fong, A.N., Lin, W.S., Lin, Y.J., Chang, S.L., Lo, L.W., Tuan, T.C., Chang, H.Y., Li, C.H., Chao, T.F., Chung, F.P., Hanafy, D.A., Lin, W.Y., Huang, J.L., Huang, C.C., Leu, H.B., Lee, P.C., Chiang, C.E. & Chen, S.A. Permanent pacemaker implantation for late atrioventricular block in patients receiving catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* **111**, 569-573 (2013).
 22. ME., J. Catheter and surgical ablation in the therapy of arrhythmias. In: *Josephson's clinical cardiac*

electrophysiology: Techniques and interpretations.5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2015., p. 681–842.

23. Kesek, M., Lindmark, D., Rashid, A. & Jensen, S.M. Increased risk of late pacemaker implantation after ablation for atrioventricular nodal reentry tachycardia: A 10-year follow-up of a nationwide cohort. *Heart Rhythm* **16**, 1182-1188 (2019).
24. Wells, P., Dubuc, M., Klein, G.J., Dan, D., Roux, J.F., Lockwood, E., Sturmer, M., Dunbar, D., Novak, P., Rao, A., Peterson, B.J., Kueffer, F. & Ellenbogen, K.A. Intracardiac ablation for atrioventricular nodal reentry tachycardia using a 6 mm distal electrode cryoablation catheter: Prospective, multicenter, North American study (ICY-AVNRT STUDY). *J Cardiovasc Electrophysiol* **29**, 167-176 (2018).
25. De Sisti, A., Tonet, J., Gueffaf, F., Touil, F., Leclercq, J.F., Aouate, P., Lacotte, J., Hidden-Lucet, F. & Frank, R. Effects of inadvertent atrioventricular block on clinical outcomes during cryoablation of the slow pathway in the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Europace* **10**, 1421-1427 (2008).
26. Eckhardt, L.L., Leal, M., Hollis, Z., Tanega, J. & Alberte, C. Cryoablation for AVNRT: importance of ablation endpoint criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol* **23**, 729-734 (2012).
27. Okishige, K., Okumura, K., Tsurugi, T., Yotsukura, A., Nanbu, T., Sugiura, H., Sanada, A., Kondo, Y., Takano, M., Keida, T., Fujita, M., Kamiya, H., Tsuchiya, K., Adachi, K., Katoh, Y., Hiroshima, K., Yamamoto, K., Ashikaga, K., Hoshiyama, T., Sasano, T. & Hirao, K. Japan ablation registry: cryoablation in atrioventricular nodal reentrant tachycardia ("JARCANRET study"): results from large multicenter retrospective investigation. *J Interv Card Electrophysiol* **58**, 289-297 (2020).
28. Katritsis, D.G., Zografos, T., Siontis, K.C., Giannopoulos, G., Muthalaly, R.G., Liu, Q., Latchamsetty, R., Varga, Z., Deftereos, S., Swerdlow, C., Callans, D.J., Miller, J.M., Morady, F., John, R.M. & Stevenson, W.G. Endpoints for Successful Slow Pathway Catheter Ablation in Typical and Atypical Atrioventricular Nodal Re-Entrant Tachycardia: A Contemporary, Multicenter Study. *JACC Clin Electrophysiol* **5**, 113-119 (2019).
29. Ministry of Health Labor and Welfare Japan. White paper on aging society (Kourei Syakaihakusyo). 2021. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2021/html/gaiyou/s1_1.html.
30. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V. & Singer, D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* **285**, 2370-2375 (2001).
31. Lip, G.Y. & Boos, C.J. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart* **92**, 155-161 (2006).
32. Corley, S.D., Epstein, A.E., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Geller, N., Greene, H.L., Josephson, R.A., Kellen, J.C., Klein, R.C., Krahn, A.D., Mickel, M., Mitchell, L.B., Nelson, J.D., Rosenberg, Y., Schron, E., Shemanski, L., Waldo, A.L., Wyse, D.G. & Investigators, A. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* **109**, 1509-1513 (2004).
33. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P. & Clementy, J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic

- beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* **339**, 659-666 (1998).
34. Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y.H., Saad, E.B., Aguinaga, L., Akar, J.G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P.S., Chen, S.A., Chung, M.K., Nielsen, J.C., Curtis, A.B., Davies, D.W., Day, J.D., d'Avila, A., de Groot, N., Di Biase, L., Duytschaever, M., Edgerton, J.R., Ellenbogen, K.A., Ellinor, P.T., Ernst, S., Fenelon, G., Gerstenfeld, E.P., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Helm, R.H., Hylek, E., Jackman, W.M., Jalife, J., Kalman, J.M., Kautzner, J., Kottkamp, H., Kuck, K.H., Kumagai, K., Lee, R., Lewalter, T., Lindsay, B.D., Macle, L., Mansour, M., Marchlinski, F.E., Michaud, G.F., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Okumura, K., Packer, D., Pokushalov, E., Reynolds, M.R., Sanders, P., Scanavacca, M., Schilling, R., Tondo, C., Tsao, H.M., Verma, A., Wilber, D.J. & Yamane, T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm* **33**, 369-409 (2017).
 35. Pappone, C., Rosanio, S., Augello, G., Gallus, G., Vicedomini, G., Mazzone, P., Gulletta, S., Gugliotta, F., Pappone, A., Santinelli, V., Tortoriello, V., Sala, S., Zangrillo, A., Crescenzi, G., Benussi, S. & Alfieri, O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* **42**, 185-197 (2003).
 36. Saliba, W., Schliamser, J.E., Lavi, I., Barnett-Griness, O., Gronich, N. & Rennert, G. Catheter ablation of atrial fibrillation is associated with reduced risk of stroke and mortality: A propensity score-matched analysis. *Heart Rhythm* **14**, 635-642 (2017).
 37. Marrouche, N.F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H., Vogt, J., Bansch, D. & Investigators, C.-A. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* **378**, 417-427 (2018).
 38. Packer, D.L., Mark, D.B., Robb, R.A., Monahan, K.H., Bahnson, T.D., Poole, J.E., Noseworthy, P.A., Rosenberg, Y.D., Jeffries, N., Mitchell, L.B., Flaker, G.C., Pokushalov, E., Romanov, A., Bunch, T.J., Noelker, G., Ardashev, A., Revishvili, A., Wilber, D.J., Cappato, R., Kuck, K.H., Hindricks, G., Davies, D.W., Kowey, P.R., Naccarelli, G.V., Reiffel, J.A., Piccini, J.P., Silverstein, A.P., Al-Khalidi, H.R., Lee, K.L. & Investigators, C. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* **321**, 1261-1274 (2019).
 39. Yasuda, S., Nakao, K., Nishimura, K., Miyamoto, Y., Sumita, Y., Shishido, T., Anzai, T., Tsutsui, H., Ito, H., Komuro, I., Saito, Y., Ogawa, H. & on the behalf of, J.I. The Current Status of Cardiovascular Medicine in Japan- Analysis of a Large Number of Health Records From a Nationwide Claim-Based Database, JROAD-DPC. *Circ J* **80**, 2327-2335 (2016).
 40. Yasunaga, H., Ide, H., Imamura, T. & Ohe, K. Impact of the Japanese Diagnosis Procedure Combination-based Payment System on cardiovascular medicine-related costs. *Int Heart J* **46**, 855-866 (2005).
 41. Inoue, K., Murakawa, Y., Nogami, A., Shoda, M., Naito, S., Kumagai, K., Miyauchi, Y., Yamane, T., Morita, N., Okumura, K. & Japanese Heart Rhythm Society, M. Current status of catheter ablation for atrial fibrillation--updated summary of the Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial

- Fibrillation (J-CARAF). *Circ J* **78**, 1112-1120 (2014).
42. Cheng, E.P., Liu, C.F., Yeo, I., Markowitz, S.M., Thomas, G., Ip, J.E., Kim, L.K., Lerman, B.B. & Cheung, J.W. Risk of Mortality Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **74**, 2254-2264 (2019).
 43. Ueshima, H., Sekikawa, A., Miura, K., Turin, T.C., Takashima, N., Kita, Y., Watanabe, M., Kadota, A., Okuda, N., Kadowaki, T., Nakamura, Y. & Okamura, T. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* **118**, 2702-2709 (2008).
 44. Ueshima, H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* **14**, 278-286 (2007).
 45. Baman, T.S., Jongnarangsin, K., Chugh, A., Suwanagool, A., Guiot, A., Madenci, A., Walsh, S., Ilg, K.J., Gupta, S.K., Latchamsetty, R., Bagwe, S., Myles, J.D., Crawford, T., Good, E., Bogun, F., Pelosi, F., Jr., Morady, F. & Oral, H. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **22**, 626-631 (2011).
 46. Deshmukh, A., Patel, N.J., Pant, S., Shah, N., Chothani, A., Mehta, K., Grover, P., Singh, V., Vallurupalli, S., Savani, G.T., Badheka, A., Tuliani, T., Dabhadkar, K., Dibu, G., Reddy, Y.M., Sewani, A., Kowalski, M., Mitrani, R., Paydak, H. & Viles-Gonzalez, J.F. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* **128**, 2104-2112 (2013).
 47. Moser, J.M., Willems, S., Andresen, D., Brachmann, J., Eckardt, L., Hoffmann, E., Kuck, K.-H., Lewalter, T., Schumacher, B., Spitzer, S.G., Hochadel, M., Senges, J. & Hoffmann, B.A. Complication Rates of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients Aged ≥ 75 Years versus < 75 Years—Results from the German Ablation Registry. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* **28**, 258-265 (2017).
 48. Oral, H. & Morady, F. How to select patients for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* **3**, 615-618 (2006).
 49. Sessions, A.O. & Engler, A.J. Mechanical Regulation of Cardiac Aging in Model Systems. *Circ Res* **118**, 1553-1562 (2016).
 50. Tonegawa-Kuji, R., Nakai, M., Kanaoka, K., Sumita, Y., Miyamoto, Y., Kusano, K., Iwanaga, Y. & Yamane, T. Impact of Low Body Mass Index on Cardiac Tamponade During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* **9**, 200-208 (2023).
 51. Michowitz, Y., Rahkovich, M., Oral, H., Zado, E.S., Tilz, R., John, S., Denis, A., Di Biase, L., Winkle, R.A., Mikhaylov, E.N., Ruskin, J.N., Yao, Y., Josephson, M.E., Tanner, H., Miller, J.M., Champagne, J., Della Bella, P., Kumagai, K., Defaye, P., Luria, D., Lebedev, D.S., Natale, A., Jais, P., Hindricks, G., Kuck, K.H., Marchlinski, F.E., Morady, F. & Belhassen, B. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **7**, 274-280 (2014).
 52. Marrouche, N.F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H., Vogt, J. & Bänsch, D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* **378**, 417-427 (2018).

53. Squara, F., Zhao, A., Marijon, E., Latcu, D.G., Providencia, R., Di Giovanni, G., Jauvert, G., Jourda, F., Chierchia, G.B., De Asmundis, C., Ciconte, G., Alonso, C., Grimard, C., Boveda, S., Cauchemez, B., Saoudi, N., Brugada, P., Albenque, J.P. & Thomas, O. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace* **17**, 718-724 (2015).