

■ 開催：2016年7月14日 (木)

■ 会場：札幌コンベンションセンター



FIRE AND ICESM ～an in-depth look at the results～



座長
沖重 薫氏
横浜市立みなと赤十字病院
心臓病センター長



演者
Andreas Metzner 氏
Asklepios Klinik
St. Georg, Hamburg,
Germany

発作性心房細動(以下、PAF)に対するカテーテルアブレーション(以下、アブレーション)では、肺静脈隔離術が主流であり、標的肺静脈口周囲を高周波によって焼灼する高周波カテーテルアブレーション(以下、RFアブレーション)が普及している。近年では、新たな手法として焼灼ではなく“冷凍壊死”を起こすクライオバルーンアブレーション(以下、クライオアブレーション)が登場し、本邦でも2014年から導入されている。本セミナーでは、2016年4月に発表され両アブレーション方法を直接比較した大規模臨床試験「FIRE AND ICE」で中心的な役割を担ったドイツ・Asklepios Klinik St. GeorgのAndreas Metzner氏が、試験結果と今後のPAFに対するアブレーション治療の展望について講演した。

アブレーションによるPAF治療

肺静脈や肺静脈前庭部を標的としたアブレーションは、薬剤抵抗性の心房細動(以下、AF)に対する確立した治療法として各国のガイドラインで推奨されている(class I、エビデンスレベルA)。治療の目的は、肺静脈と左房の間を電氣的に隔離することである。

現在、広く普及しているRFアブレーションでは、3次元(以下、3D)マッピングシステムを併用することで、心臓の内部構造を3D画像で把握し、電気回路や心腔内に挿入したカテーテルを画面上で視覚化して操作することが可能である。その一方で、RFアブレーションには、肺静脈隔離(以下、PVI)に必要な各ポイントを焼灼するという手技の複雑さや、術者が熟練するまでの期間であるラーニングカーブが長いという課題が指摘されている。また、貫壁性の連続病変を形成することが難しく、結果的に術者間で治療成績(PVIの非再伝導率)にばらつきが生じるといわれている。例えば、症候性のPAF患者における約5年後の洞調律維持率は、RFアブレーションを複数回実施すると79.5%であるが、1回のアブレーションでは46.6%という長期成績報告がある¹⁾。複数回のアブレーションが必要となるのは、焼灼後に左房と隔離した肺静脈-左房間の再伝導が起こるためである。PAFに対するアブレーションにおいては、貫壁性の連続病変を形成し、再伝導率を低く抑えることが重要であり、RFアブレーションの限界を超えるテクノロジーが求められていた。そこに登場したのがク

ライオアブレーションである。

クライオバルーンは、バルーンを左房内で拡張した後肺静脈を閉塞するように操作し、1、2回の冷却により肺静脈口の全周囲性の病変を形成することで標的肺静脈を隔離する手技である。2005年にヨーロッパで第一世代が上市され、2012年には第二世代のバルーンが開発されたことで臨床成績の向上とともに使用数が急増し、2016年時点で世界50カ国以上、18万例以上の患者に実施されている。日本においても120以上の施設でクライオアブレーション装置が設置されており、今後も普及が進むと予想される。

クライオバルーンの特徴

2013年にJACCに投稿された「STOP AF」試験では、AF患者におけるクライオアブレーションの有効性および安全性が薬物治療との比較により検証された。同試験ではアブレーションの成功を、肺静脈4本中3本の隔離達成と定義した。術者の施術経験が多いほど、1回の手技のみでの成功率が高くなり、クライオアブレーションはラーニングカーブが短い手技であることが示唆されている²⁾。また、2014年以降、第二世代クライオバルーンを用いた臨床試験の報告が相次いでおり、Reddyら³⁾の検討をはじめ急性期における成功率はほぼ100%となっている。

安全性に言及すると、当施設で第二世代のクライオバルーンを初めて用いた検討では、患者の12%に食道損傷(食道潰瘍10%、表面の熱損傷2%)が見られたが⁴⁾、その後、

Fürnkranzらの検討において、施術中の食道温度のカットオフ値を15℃にすれば食道損傷の発生率は2%未満となることが報告された⁵⁾。よってクライオバルーンでは、食道損傷はもとより重篤な合併症である左房食道瘻の回避にも、食道温度を15℃以上に維持することが推奨される。また、横隔神経麻痺の発症率については最近の幾つかの報告に1.7~5.8%とあるように^{6, 7)}、手技上の工夫と経験の蓄積により、比較的低い数値にとどまっている。後述する「FIRE AND ICE」⁸⁾でも発生率は低値である。

クライオバルーンによる再伝導率の低いPVI形成

Reddyらが患者21例の肺静脈計84本に対し、第二世代のクライオバルーンで隔離された肺静脈を3カ月後に評価したところ、対象の肺静脈のうち91%(75本中68本)が電氣的に隔離されたままであり、79%の患者でPVIが維持された³⁾。この結果からは、第二世代クライオバルーンが、貫壁性が高く退院後の再伝導率が低いPVIの形成に寄与することが示唆された。

また、長期的な臨床効果をもたらす冷却方法も検討されている。PAF患者49例を対象に、第二世代クライオバルーンによる240秒の冷却と追加のボーナス冷却(240秒)を実施したところ、12カ月後に患者の80%が洞調律を維持していたという報告がある⁹⁾。また、同様の検討を44例にボーナス冷却なしで行ったが、12カ月後の洞調律維持率は82%と高

く、ボーナス冷却は必須ではないことが示唆された¹⁰⁾。Ciconteらはさらに踏み込んで、PAF患者143例において冷却回数を1回に、冷却時間を180秒に短縮したが、12カ月後の洞調律維持率は82%だったと報告している¹¹⁾。他にも、60例に対して行われた240秒プラス240秒のボーナス冷却の検討では、2年後の洞調律維持率は73%だった¹²⁾。

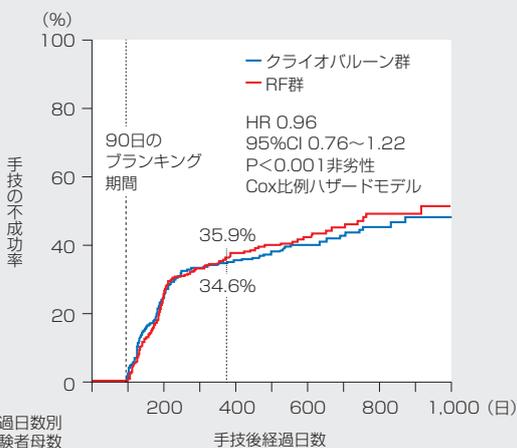
至適な冷却方法については検討の余地があるが、当院では隔離達成時間(Time to Isolation ; TTI、以下、TTI)の短さがPVIの維持率に関連するとして、これを重視したプロトコルを用いている。すなわち、TTIが120秒以内であればボーナス冷却を追加してアブレーションを終了、120秒以上かかる場合は冷却を中止して、バルーン位置の再考を含め、TTIが120秒以内となるような新たな冷却を実施している。引き続き、結果の追跡を続けているが、現在のところ、患者の洞調律維持率は良好である。

RFとクライオバルーンによるアブレーションを直接比較した「FIRE AND ICE」

2016年4月に発表されたクライオバルーンとRFの比較試験「FIRE AND ICE」の背景には、世界的にAF患者が増加し続け、2014年にはその数が3,300万人を超える¹³⁾にもかかわらず、最も推奨されるアブレーション治療を受けている患者は毎年わずか4%にすぎないといわれている現状がある。治療数が少ない要因として、RFの手技の複雑さやラーニングカーブの長さが挙げられる。今後、手技が簡便なクライオアブレーション導入による治療数の増加も期待されるが、これまで両者を直接比較した大規模試験は行われていなかった。「FIRE AND ICE」は、PAF治療におけるクライオアブレーションの安全性と有効性をRFアブレーションと比較するために実施された、直接比較としては最大規模の多施設ランダム化臨床試験である。

有効性の主要評価項目は、手技後90日(ブランキング期間)以降の手技不成功(AF再発(>30秒)、心房粗動または心房頻拍の発生、抗不整脈薬の使用、再アブレーションのうち初発のもの)とした。また安全性の主要評価項目は、全死亡、脳卒中・一過性脳虚血発作(以下、TIA)、手技あるいは機器に関連した重篤な有害事象(横隔神経麻痺、左房食道瘻など)とした。手技方法については、クライオバルーン群では透視下でのアブレーション(3Dマッピング不使用)、冷却時間は最大240秒(ボーナス冷却推奨)とし、RF群では3Dマッピングシ

図1 主要有効性評価項目(手技の不成功率) : Kaplan-Meier曲線



症例数は修正ITT解析に基づく

対象：18~75歳のクラスIもしくはIIIの抗不整脈薬またはβ遮断薬治療に抵抗性の症候性PAF患者(2回以上症状が出現、かつ12カ月以内に1回以上症状を確認)750例
方法：8カ国16施設による大規模多施設前向きランダム化試験。クライオバルーン群(374例)とRF群(376例)に割り付け、クライオバルーン群では第一・第二世代のカテーテル各1種、RF群では第一世代2種と第二世代1種を使用し、平均追跡期間1.5年の有効性と安全性を比較する。テレメトリー式心電送信機を用いて週1回および不整脈発生時に送信するよう指示し、3、6、12カ月後の来院時に24時間ホルター心電図を実施、9カ月後に電話により追跡、6、12カ月にQOLに関する質問票(いずれも以降は6カ月ごと)を実施)を取った

有効性評価項目：臨床的手技不成功(AF再発(>30秒)、心房粗動または心房頻拍の発生、抗不整脈薬使用、あるいは再アブレーションのうち初発に対する施行を手技の不成功と定義。ただし、手技後90日間はブランキング期間)

安全性評価項目：全死亡、脳卒中・TIAの発症、手技あるいは機器に関連した重篤な有害事象(横隔神経麻痺、左房食道瘻など)

(Kuck KH, et al. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235-2245)

表 手技時間

時間(分)	RF群 (N=376)*	クライオバルーン群 (N=374)*	P値**
手技時間***	140.9±54.9	124.4±39.0	<0.001
左房留置時間***	108.6±44.9	92.3±31.4	<0.001
透視時間	16.6±17.8	21.7±13.9	<0.001

平均値±標準偏差

*症例数は修正ITT解析に基づく

**Student-t検定

***PVIを評価するための最後の焼灼(冷却)後の30分間の待ち時間を含む

対象、方法、有効性評価項目、安全性評価項目は、図1に同じ

(Kuck KH, et al. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235-2245)

ステムが併用された。

登録されたのは、クラス I もしくは III の抗不整脈薬または β 遮断薬治療に抵抗性のある症候性 PAF 患者 762 例 (18~75 歳、8カ国 16施設)。除外基準は人工弁装着患者の他、左房アブレーションあるいは外科手術歴、不安定狭心症、3カ月以内の心筋梗塞に対するバイパス手術もしくは経皮的冠動脈インターベンション実施、6カ月以内の脳卒中あるいは TIA 発症、左室駆出率 < 35%、左房径 > 55mm の患者などであった。

方法は、クライオバルーン群と RF 群を 1 : 1 にランダムに割り付け、その後はテレメトリー式心電送信機を用いて毎週 1 回および不整脈発生時に送信するよう患者に指示した。3、6、12カ月後の来院時に 24 時間ホルター心電図を、また 9カ月後には電話による追跡を実施、6、12カ月後にクオリティ・オブ・ライフ (以下、QOL) に関する質問票も取った (いずれも、それ以降は 6カ月ごとに実施)。参加医師の資格要件は、クライオアブレーションあるいは RF アブレーションのいずれかで 50 例以上の経験を有することとし、アプローチは PVI のみ (RF アブレーションでのみ下大静脈-三尖弁輪間峡部 [CTI] アブレーションを許容、それ以外の追加アプローチや心房内分裂電位 [以下、CFAE] アブレーションは禁止)、RF アブレーションとクライオアブレーションのクロスオーバーは禁止、抗不整脈薬は 90 日間のブランキング期間後に中止、アミオダロンは手技日に中止とした。

主要評価項目：有効性と安全性

クライオバルーン群 374 例、RF 群 376 例でアブレーションが実施され、フォローアップは平均 18カ月だった。各群の患者背景は、平均年齢 (クライオバルーン群 59.9 歳 vs. RF 群 60.1 歳)、男性 (59% vs. 63%)、BMI (28.0 kg/m² vs. 27.8 kg/m²)、CHA₂DS₂-VASc スコア (1.9 vs. 1.8)、PAF 診断確定後の期間 (4.6 年 vs. 4.7 年)、左房径 (40.8 mm vs. 40.6 mm)、血圧 (133.6/78.8 mmHg vs. 134.8/78.9 mmHg)、電氣的除細動 (以下、DCCV) * 処置歴 (23.0% vs. 23.4%) であり、いずれも両群間に差はなかった。注目すべきは、AF の臨床試験としては女性が多い点である。

有効性の主要評価項目である手技不成功の発生は、クライオバルーン群 138 例、RF 群 143 例だった。Kaplan-Meier 法による発生率は各 34.6%、35.9%、ハザード比 (以下、HR) は 0.96 (95% 信頼区間 [以下、CI] 0.76~1.22、P < 0.001) であり、クライオバルーン群は RF 群に対して非劣性マージン 1.43 で非劣性であることが示唆された (図 1)。心房性不整脈再発 (クライオバルーン群 80 例 vs. RF 群 87 例)、抗不整脈薬使用 (51 例 vs. 49 例)、アブレーション再施行 (7 例 vs. 7 例) には、両群間で有意な差はなかった。

安全性の主要評価項目である重篤な有害事象の発生は、クライオバルーン群 40 例、RF 群 5 例に認められ (Kaplan-Meier 法による発生率は 10.2% vs. 12.8%、HR 0.78、95% CI 0.52~1.18、P = 0.24、Cox 比例ハザードモデル)、両群間に有意差はなかった。全死亡はクライオバルーン群の 2 例 (いずれも手技/機器とは無関連)、脳卒中・TIA は両群とも 2 例、不整脈関連の重篤な有害事象はクライオバルーン群 8 例 vs. RF 群 13 例、不整脈に関連しない重篤な有害事象は 28 例 vs. 36 例だった。クライオバルーン群の合併症発生率 (vs. RF 群) は、鼠径部穿刺合併症 (7 例 [1.9%] vs. 16 例 [4.3%]) では低い一方で、横隔神経麻痺 (10 例 [2.7%] vs. 0 例) では有意に高い (P = 0.001、Fisher の正確検定)。ただし、この発生率は必ずしも高いとはいえない。また、両群ともに心タンポナーデ (1 例 [0.3%] vs. 5 例 [1.3%]) の発生率は低く、左房食道瘻、肺静脈狭窄 (肺静脈径が 70% 以上縮小したケース) の発生はなかった。

さらに、手技時間に注目すると、クライオバルーン群は RF 群に比べて、総手技時間 (124.4 分 vs. 140.9 分)、カテテル左房内留置時間 (92.3 分 vs. 108.6 分) が有意に短く、より短時間で PVI を達成できることが示唆された (表)。しかしながら、透視時間はクライオバルーン群がより長かった。

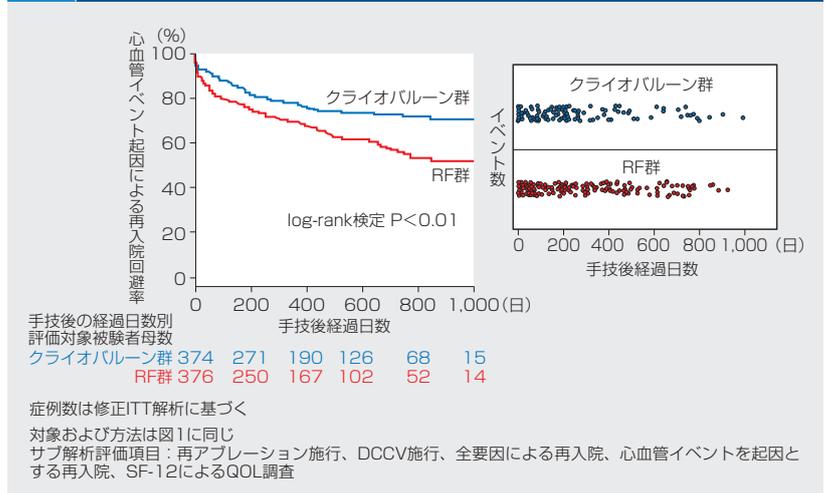
※ここでは心室頻拍心室細動などに対する除細動 (非同期性通電) ではなく、AF 停止のための同期性通電を指す

サブ解析とクライオバルーンの有用性

本試験ではサブ解析項目として、12カ月のフォローアップ期間における再入院 (全ての原因による)、AF を含む心血管イベント起因の再入院、再アブレーション、DCCV 実施、さらには QOL の変化について検討した¹⁴⁾。

全ての原因による入院は、クライオバルーン群 122 例、RF 群 156 例 (Kaplan-Meier 法による発生率は各 32.6%、41.5%、HR 0.72、95% CI 0.57~0.91、P = 0.01、log-rank 検定) で、クライオバルーン群の方が少なかった。また、

図 2 心血管イベント起因による再入院回避率：Kaplan-Meier 曲線



(Kuck KH, et al. Eur Heart J doi: 10.1093/eurheartj/ehw285)

心血管イベント起因の再入院はクライオバルーン群89例、RF群135例であり(23.8% vs. 35.9%, HR 0.61、95% CI 0.47~0.80、 $P < 0.01$)、クライオバルーン群はRF群に比べて、再入院回避率が有意に高かった(図2)。そこで、ベースライン時の患者背景をサブグループとして再入院との関連性を解析したところ、年齢をはじめとする全項目で一貫してクライオバルーン群の方が再入院リスクが低く、中でもCHA₂DS₂-VAScスコアとDCCV処置歴で顕著な有意差が認められた($P=0.01$ 、 $P=0.02$ 、Cox比例ハザードモデル)。

また、再アブレーションは、クライオバルーン群44例、RF群66例で実施され(11.8% vs. 17.6%, HR 0.65、95% CI 0.45~0.95、 $P=0.03$)、クライオバルーン群の再アブレーション回避率が有意に高いことが示唆された(図3)。DCCVは、クライオバルーン群12例、RF群24例で実施され(3.2% vs. 6.4%, HR 0.49、95% CI 0.25~0.98、 $P=0.04$ 、log-rank検定)、DCCV回避率においてもクライオバルーン群で有意に高い結果だった。

QOLの変化はSF-12スコアで評価された。両群ともベースラインに対して6カ月後にはQOLが有意に改善し(いずれも $P < 0.01$ 、 t 検定)、30カ月後も持続されていた。両群間に有意差はなかった。

以上から、主要評価項目においてはRFと比較して非劣性であることが示されたクライオアブレーションは、サブ解析項目ではより優れた結果を示した。さらには、手技時間が短いという利点を踏まえれば、クライオアブレーションは有用な治療法であると考えられる。本試験の結果は、臨床現場において、治療選択時の重要な指針となるだろう。

【質疑応答】

Q まだ非劣性しか証明されていない现阶段でクライオアブレーションを選択する意義とは。

A サブ解析項目では、再入院や再アブレーション、DCCVの回避率が、クライオアブレーションでより高いことが示された。これは患者にとって非常に大きなベネフィットであると考えている。

Q クライオアブレーションは、アブレーション治療の第一選択になりうるか。

A PVIに加えて左房内リニアアブレーションやCFAEアブレーションなどが必要な患者に対しては、追加手技を実施しやすいRFの選択が

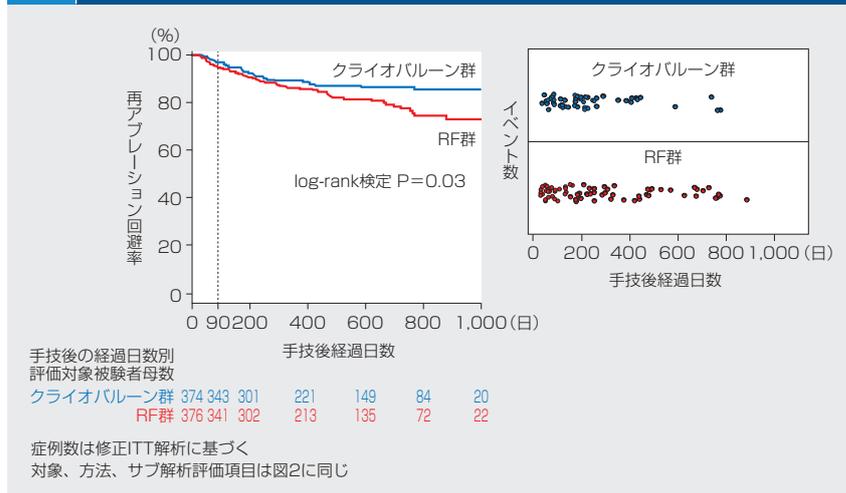
適切となる。しかし個人的には、現時点で自信を持って推奨できるAFアブレーションのエンドポイントはPVIであると考えている。簡便かつ、貫壁性があり退院後の再伝導率の低いPVIを形成しうるクライオアブレーションが、第一選択にふさわしいだろう。

Q クライオアブレーションは80歳以上の高齢者にも実施可能か。

A AFは高齢になるほど合併症リスクが高まるため、これまで75歳以上には推奨されてこなかった。しかしながら、クライオアブレーションの特徴である、合併症の中でも特に高齢者で懸念される心タンポナーデの発症リスクが低いこと、手技時間が短く患者の負担が少ないこと、再アブレーション率が低いことなどは、まさに高齢者の治療に適している特徴である。私自身、80歳以上の患者への使用経験も多く、クライオアブレーションは高齢者にも推奨できる治療法であると考えている。

- 1) Ouyang F, et al. *Circulation* 2010; 122: 2368-2377.
- 2) Packer DL, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1713-1723.
- 3) Reddy VY, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 493-500.
- 4) Metzner A, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 769-775.
- 5) Fürnkranz A, et al. *Heart Rhythm* 2015; 12: 268-274.
- 6) Straube F, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 293-299.
- 7) Luik A, et al. *Circulation* 2015; 132: 1311-1319.
- 8) Kuck KH, et al. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235-2245.
- 9) Metzner A, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 288-292.
- 10) Wissner E, et al. *Europace* 2015; 17: 1236-1240.
- 11) Ciconte G, et al. *Heart Rhythm* 2015; 12: 673-680.
- 12) Metzner A, et al. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 72-78.
- 13) Rahman F, et al. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 639-654.
- 14) Fürnkranz A, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1314-1320.

図3 再アブレーション回避率：Kaplan-Meier曲線



(Kuck KH, et al. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehw285)

Medtronic

日本メドトロニック株式会社
AFソリューションズ
〒108-0075 東京都港区港南1-2-70
Tel. 03-6776-0051

medtronic.co.jp

発行：日本メドトロニック株式会社
編集・制作：株式会社メディカルトリビューン