日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン

## 2024 年 JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版

## 不整脈治療

JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias

「不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版)」,「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」,「2021 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療」からあらたな知見をまとめ,フォーカスアップデート版として作成した。

#### 合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本不整脈心電学会 日本心血管インターベンション治療学会 日本心不全学会 日本脳卒中学会

#### 班長

岩﨑 雄樹

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 野田 崇 東北大学病院

東北大字病院 循環器内科 (副班長)

#### 班員

赤尾 昌治\*

国立病院機構京都医療センター 循環器内科

里見 和浩\*

東京医科大学病院循環器内科

副島 京子\*

循環器内科学教室

平野 照之\*
杏林大学医学部
脳卒中医学教室

井上 耕一

国立病院機構大阪医療センター 循環器内科

篠原 徹二

大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学講座

外海 洋平\*

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

藤野 紀之

東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野

草野 研吾\*

国立循環器病研究センター 心臓血管内科

清水 涉

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野

夛田 浩

福井大学医学部

循環器内科学

山根 禎一東京慈恵会医科大学 循環器内科

栗田 隆志\*

近畿大学病院心臓血管センター

鈴木 信也

心臓血管研究所付属病院 循環器内科

永井 利幸

北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学

#### 協力員

上田 暢彦

国立循環器病研究センター 心臓血管内科

鎌倉令

国立循環器病研究センター心臓血管内科

牧元 久樹

自治医科大学データサイエンス センター・内科学講座 循環器内科学部門

山下 省吾

東京慈恵会医科大学 循環器内科 岡 崇史

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

黒木 健志

山梨大学医学部 循環器内科

村田 広茂

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野

淀川 顕司

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 勝目 有美

杏林大学医学部 循環器内科学教室

近藤 祐介

千葉大学大学院医学研究院 循環器内科学

安岡 良文

近畿大学医学部 循環器内科 加藤 寛之

地域医療機能推進機構中京病院 循環器内科

田中 宣暁

桜橋渡辺病院心臓血管センター 循環器内科

山﨑 浩

筑波大学医学医療系 循環器内科

#### 外部評価委員

青沼 和隆 水戸済生会総合病院 循環器内科 池田 隆徳 東邦大学医療センター大森病院 循環器内科 **奥村** 謙 済生会熊本病院心臓血管センター 循環器内科 野上 昭彦 東京ハートサミット 東京心臓不整脈病院

三田村 秀雄 国家公務員共済組合連合会立川病院

南野 徹 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科

\*: ガイドライン作成に必要不可欠な人材であり、班員/協力員として参画したが、過去3年間のCOIに「金額区分③/寄附講座所属」に該当する自己申告が含まれることから、ガイドラインの公正性および透明性を担保するため、ガイドライン策定に関する議決権は有しない。

(五十音順,構成員の所属は2024年3月現在)

## 目次

略語一覧・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・				6
緒言				7
		表 1 表 2	推奨クラス分類 エビデンスレベル	8
第1章 植込み型心臓電気デバイス				8
1. 植込み型除細動器 (ICD) の一次予防適応 ····8				
1.1 高齢者9	推奨·EL	表3	ICDの一次予防適応	9
1.2       致死性不整脈の危険因子と ICD 適応・・・・10         1.3       虚血性心筋症・・・・・・・・・・・10         1.4       非虚血性心筋症・・・・・・・・・・・・・・11         2.       心臓サルコイドーシスに対する ICD・・・・・・11         2.1       心臓サルコイドーシスの臨床像・・・・・・11         2.2       VT/VF の発生に関連する因子・・・・・12				
2.3 心臓サルコイドーシスに対する	推奨·EL	表 4	心臓サルコイドーシスにおける ICD 植込み	13
ICD の有用性 · · · · · · · · · 12 3. リードレスペースメーカ · · · · · · · · 13		図 1	ICD 植込み適応の判断のアルゴリズム 本邦で使用可能なリードレスペースメーカ (2024年2月現在)	13 14
		図3	心臓内のリードレスペースメーカ植込み模式図	14
3.1 適応年齢・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	推奨・日、	表 5	リードレスペースメーカ植込み	14

4. 反射性失神に対するペースメーカ治療・・・・・	17	₩增.FI	<b>=</b> 0	<b>らいまする。 フィーカン病</b>	17
<ul><li>4. 及別任大神に対するペースケーカル療・・・・・</li><li>5. 植込み型除細動器の今後の進歩・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・</li></ul>		推奨·EL	衣 0	反射性失神に対するペースメーカ治療	17
<ol> <li>相及の室標準期間のラ後の進歩</li> <li>刺激伝導系ペーシング(CSP) ·············</li> </ol>		推奨·EL〉	<b>耒</b> 7	CSPの適応	18
0. 利威囚等ポ (	10	JEX LL	図 4	右室ペーシングの利点と欠点	19
			図 5	心臓ペーシング発展の歴史	19
6.1 定義・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	1Ω			心臓、シンク元成の症火	19
6.2 HBP と LBBAP の特徴と相違点・・・・・・・			図 6	刺激伝導系ペーシングにおける	20
0.2 FIDI C LODAI VM IXC相连点	20			ペーシング部位ならびに	20
				ヒス束および左脚ペーシングによる 12 誘導波形	
6.3 CSPに用いるシステム ·····	21				
6.4 徐脈性不整脈に対する CSP の適応 ····	21				
6.4.1 心機能正常の徐脈性不整脈・・・・・・・	21				
6.4.2 心機能軽度低下の徐脈性不整脈・・・・・	21				
6.5 刺激伝導系障害と心不全を有する					
(CRT 適応)症例 ·····					
6.6 房室ブロック作製術を必要とする症例 …					
7. Mid-range QRS に対する CRT · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	23		表8	各学会ガイドラインの mid-range QRS に対する CRT 植込みに関する推奨(洞調律の場合)	23
7.1 CRT の適応に関する QRS 幅の下限 · · · ·					
7.2 適応 · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	24	推奨·EL〉	表 9	mid-range QRS に対する CRT 植込み (洞調律の場合)	24
			表 10	mid-range QRS に対する CRT 植込みの推奨(洞調律の場合)	25
7.2.1 120 ms ≦ QRS 幅<150 ms かつ					
LBBB に対する適応 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	24				
7.2.2 120 ms ≦ QRS 幅<150 ms かつ					
非 LBBB に対する適応 ·····	25				
第2章 カテーテルアブレーシ	<b>= </b>				25
第2章 カナーナルナプレーブ	コノ				20
1. 肺静脈隔離術以外の心房細動		推奨·EL	表 11	肺静脈隔離術以外の	26
カテーテルアブレーション手技				心房細動カテーテルアブレーション手技の適応	
1.1 追加焼灼の実施についての議論・・・・・・					
1.2 左房後壁隔離					
1.3 低電位領域アブレーション	27				
1.4 マーシャル静脈エタノール注入 化学的アブレーション · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	27				
1.5 その他の追加通電 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・					
2. 心房細動カテーテルアブレーションの	21				
適応拡大	28				
2.1 第一選択治療としての			表 12	発作性心房細動に対する第一選択治療としての	28
心房細動カテーテルアブレーション ・・・・	28			クライオバルーンアブレーションの有効性を 示した 3 つの RCT の結果	
		推奨·EL〉	表 13	症候性再発性の発作性心房細動に対する クライオバルーンアブレーション	29
2.2 無症候性心房細動に対する					
カテーテルアブレーションの適応・・・・・・	29				
2.2.1 早期リズムコントロールの影響・・・・・	29				
2.2.2 症候性と無症候性の比較・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	29				

2.2.3 カテーテルアブレーションによる	9			
2.2.4 カテーテルアブレーションによる 患者予後の改善・・・・・・・・・・・・・・・・・2	9			
2.2.5 まとめ・・・・・・・・・・・3	推奨·EL	表 14	無症候性再発性の発作性心房細動に対する カテーテルアブレーション	30
2.3 心不全をともなう心房細動に対する カテーテルアブレーション ······ 3	0	表 15	近年の心不全合併心房細動の治療に関する RCT(カテーテルアブレーションと 薬物療法の比較)	31
	推奨·EL	表 16	心不全をともなう心房細動に対する カテーテルアブレーション	32
CQ 1 高齢者 (80 歳以上) に対して 心房細動カテーテルアブレーションを 行うべきか?・・・・・・・・・・・・・・・・3	3			
2.4 心房細動力テーテルアブレーション後の 肺静脈狭窄に対する血管形成術 ······ 3	4	図 7	肺静脈隔離施行後に生じた 高度肺静脈狭窄に対する経皮的肺静脈形成術	35
<ol> <li>新しい心房細動カテーテル治療:</li> <li>パルスフィールドアブレーション (PFA) ···· 3</li> </ol>	5			
3.1 原理と特性 ・・・・・・・・・ 3				
3.2 臨床データ ・・・・・・・・・ 3				
3.3 安全性 · · · · · · · 3				
3.4 展望 · · · · · · · 3	7			
4. 心室期外収縮 (PVC)/VT カテーテル				
アブレーションの進歩 ・・・・・・・3	7			
4.1 PVC/VT患者における不整脈基質の評価・3				
4.2 適応とタイミング3	7			
4.2.1 器質的心疾患にともなう VT に対する カテーテルアブレーション・・・・・・3	7			
4.2.2 特発性 PVC/VT ····· 3	8			
4.2.3 ブルガダ症候群に対する 心外膜アブレーション・・・・・・・3		表 17	VF に対する ICD 頻回作動をともなう ブルガダ症候群に対する カテーテルアブレーション	39
CQ2 症状がなく心機能低下を認めない	•			
特発性 PVC に対する治療選択は? · · · · 3				
4.3 新たなアブレーション手法 4				
4.3.1 新たな不整脈基質のマッピング・・・・・ 4				
4.3.2 特殊なアブレーション法 4	1			
第3章 心房細動の薬物治療と包	括管理			41
1. 本邦独自の脳梗塞リスク評価ツール: HELT-E₂S₂ スコア ······ 4	1			
1.1 HELT-E <sub>2</sub> S <sub>2</sub> スコア開発の背景 · · · · · · · 4	1	表 18	HELT-E <sub>2</sub> S <sub>2</sub> スコア	42
1.2 HELT-E <sub>2</sub> S <sub>2</sub> スコア · · · · · · 4.		図8	HELT-E <sub>2</sub> S <sub>2</sub> スコアによる脳梗塞発症率	42
		図 9	HELT-E <sub>2</sub> S <sub>2</sub> スコアによる経口抗凝固薬の有無別の脳梗塞発症率	43
1.3 HELT-E <sub>2</sub> S <sub>2</sub> スコアと 既存のリスクスコアとの比較・整合性 · · 4		表 19	心房細動患者における心原性塞栓症の リスク評価	44
1.3.1 高血圧・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4	3			



**攤·EL** 推奨とエビデンスレベル

### 略語一覧

四市 見		
ACT	activated clotting time	活性化凝固時間
ADL	activities of daily living	日常生活動作
BMI	body mass index	ボディマスインデックス
CCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアラン ス
CFAE	complex fractionated atrial electrogram	複雑性分裂心房電位
CLBBB	complete left bundle branch block	完全左脚ブロック
CLS	closed loop stimulation	_
CO	cardiac output	心拍出量
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CRT-D	cardiac resynchronization therapy defibrillator	両室ペーシング機能付き 植込み型除細動器
CRT-P	cardiac resynchronization therapy pacemaker	植込み型両室ペースメーカ
CSP	conduction system pacing	刺激伝導系ペーシング
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DOAC	direct oral anticoagulant	直接型経口抗凝固薬
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EPS	electrophysiological study	心臓電気生理学的検査
EV-ICD	extra vascular- implantable cardioverter defibrillator	血管外植込み型除細動器
FLNC	filamin C	フィラミンC
HBP	His bundle pacing	ヒス束ペーシング
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた心 不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心 不全
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
INR	international normalized ratio	国際標準比
LBB	left bundle branch	左脚
LBBA	left bundle branch area	左脚領域
LBBAP	left bundle branch area pacing	左脚領域ペーシング
LBBB	left bundle branch block	左脚ブロック
LBBP	left bundle branch pacing	左脚ペーシング

LMNA	lamin A/C	ラミン A/C
LVAD	left ventricular assist device	左心補助人工心臓
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MMSE	mini-mental state examination	ミニメンタルステート検 査
NCDR	National Cardiovascular Data Registry	米国循環器病データベース
NSAIDs	non-steroidal anti- inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NSVT	nonsustained ventricular tachycardia	非持続性心室頻拍
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAC	oral anticoagulant	経口抗凝固薬
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベ ンション
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細管楔入圧
PFA	pulsed field ablation	パルスフィールドアブ レーション
PLN	phospholamban	ホスホランバン
PVC	premature ventricular contraction	心室期外収縮
PVI	pulmonary vein isolation	肺静脈隔離術
QOL	quality of life	生活の質
RBB	right bundle branch pacing	右脚
RBM20	RNA binding motif protein 20	RNA 結合モチーフ蛋白 質 20
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RVP	right ventricular pacing	右室心尖部ペーシング
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
S-ICD	subcutaneous implantable cardioverter defibrillator	皮下植込み型 ICD
SPRM	Seattle Proportional Risk Model	シアトル比例リスクモデ ル
V <sub>6</sub> RWPT	V <sub>6</sub> R wave peak time	ペーシングから V <sub>6</sub> 誘導 R 波ピークまでの時間
VOM	vein of Marshall	マーシャル静脈
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍
6MWD	6-minute walking distance	6分間歩行距離

## 緒言

## フォーカスアップデートにあたって

「不整脈薬物治療に関するガイドライン」は、2004年の初版発行以降、2009年の改訂  $^{1)}$  の後に 2013年の「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) $^{2)}$ を挟み、2020年に全面改訂が行われ、「2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン $^{13}$ として発行された。

前回の改訂から数年の経過であるが、その間に不整脈治療に関連する薬剤が臨床で使用可能となり、また従来の薬剤についても効能効果が見直されるエビデンスが報告された。特に、心房細動治療においては、脳梗塞や全身性塞栓症の予防のための抗凝固療法が広く普及し、中和薬を含めたさまざまなエビデンスが国内外より蓄積されてきている。

また、高齢化社会を迎えた本邦では、単一の不整脈疾患として薬剤を処方するのではなく、フレイルや認知機能といった多様な患者背景を十分に勘案し、治療にあたることが求められる時代となってきている。薬物治療のみならず、さまざまな修飾可能な危険因子を同定し、介入を行う包括管理の重要性が世界的にも認識されるようになり、心筋イオンチャネルを標的とした薬物治療からはじまった不整脈治療から、新しい概念でのステージに移行したともいえる。

不整脈の非薬物治療については、2000年の「不整脈の非薬物治療ガイドライン」発行以来、2006年と2011年<sup>4</sup>にカテーテルアブレーション、ペースメーカや植込み型除細動器治療、不整脈外科手術に関するガイドラインとして改訂された。その後も、医療工学技術のめざましい進歩や治療手技・手術方式の確立から、心房細動カテーテルアブレーション手技が一般化されるとともに、不整脈の非薬物治療は多様化し、心室同期療法を含む植込み型心臓電気デバイス治療、カテーテルアブレーション、不整脈外科治療、左心耳閉鎖術などについて統合した「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)」5<sup>5</sup>が発行された。さらに「2021年 JCS/JHRS ガイドラインつオーカスアップデート版不整脈非薬物治療」6<sup>6</sup>として一部改訂された。

このように、最近では不整脈の非薬物治療が驚異的な速さで発展し、患者治療に活かされる時代となっている。年間 65,000 人にも上るとされる心臓突然死<sup>7,8)</sup> に加えて、

2025 年問題といわれる心不全パンデミックを迎えつつある 本邦では、カテーテルアブレーション・植込み型心臓電気 デバイス治療などの非薬物治療の役割はきわめて重要であり、今後の需要はますます増大していくものと予想される.

不整脈治療については、従来から薬物治療と非薬物治療に大別され、それぞれのガイドラインが作成されてきたしかし、両者は互いに排他的な治療法ではない、実臨床では両者を併用したハイブリッド治療が多く行われており、エビデンスの構築においても両者を含めた臨床試験が多く行われている。今回は、不整脈に対する治療内容の整合性・統一性を重視し、また不整脈診療に携わる臨床実地の医師にとって利便性を高めることを目的とし、「不整脈薬物治療」と「不整脈非薬物治療」を統一した「2024年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療(以降、本フォーカスアップデートと記す)」として作成した。

## 推奨クラスとエビデンスレベル

本フォーカスアップデートでは、推奨クラスとエビデンスレベルについて、**表1**および**表2**の通り分類した。欧米諸国の不整脈に関するガイドラインとの整合性も考慮し、推奨クラスの文言も統一した。なお、不整脈治療は古くから用いられている治療も多く含まれており、ランダム化比較試験(RCT)などのエビデンスが不十分で、統一した文献検索式によるシステマティックレビューが難しい領域である。そのため、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」に準拠した Minds 推奨グレードおよび Minds エビデンスレベル分類については割愛した。

## Clinical Question (CQ)

日本循環器学会ガイドラインでは、臨床上の質問 (clinical question: CQ) を設定し、GRADE システムを用いてシステマティックレビューを行い、推奨度を明示する形式を導入している。今回はフォーカスアップデートであるため、ガイドライン執筆作成委員と独立したシステマティックレビュー班は設けず、日常診療で問題となる2つのCQを設定し作成した。また、治療方針を決める際に参考となるようなテーマを2つ設け、臨床的疑問に応えるかたちで

#### 表1 推奨クラス分類

クラスI	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスが ある,あるいは見解が広く一致している
クラス IIa	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が 高い
クラス IIb	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど 確立されていない
クラス III No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある.あるいは見解が広く一致している
クラス III Harm	手技・治療が有害であるとのエビデンスがある。あるいは見解が広く一致している

#### 表2 エビデンスレベル

レベル A	複数のランダム化介入臨床試験またはメタ解析で実 証されたもの
レベル B	単一のランダム化介入臨床試験またはランダム化介 入でない大規模な臨床試験で実証されたもの
レベルC	専門家および/または小規模臨床試験(後ろ向き研究および登録を含む)で意見が一致したもの

practical question (PQ) として作成した.

## 市民・患者への情報提供

現在,日本循環器学会ガイドラインの利用者は,実際に診療に従事する当該疾患の専門医はもちろんのこと,非専門医・プライマリーケア医に加えて,一般市民・患者にまで広がっている。このようなガイドライン利用者の多様化の背景には、患者・家族と医療従事者とで病気や治療につ

いて情報を共有し、十分に協議し合意を形成するプロセスの重要性が浸透してきていることがあげられる。さらに共同意思決定を推進していくうえで、市民・患者への情報提供は重要であり、本フォーカスアップデートも不整脈治療に関する6つの話題について掲載した。

## ガイドラインの公表と利益相反(COI)

本フォーカスアップデートは日本循環器学会,日本不整脈心電学会が合同で作成し、日本心血管インターベンション治療学会、日本心不全学会、日本脳卒中学会の3学会に参加してもらった。COIについて、班長・副班長・班員・協力員は日本循環器学会の定める指針にしたがい、2021~2023年の3年間について申告を行った。ガイドライン作成組織構成員のCOIは巻末の付表に掲載した。6人の専門の外部評価委員に査読を依頼し、得られた意見に基づいて適宜修正を行い、日本循環器学会診療ガイドライン部会の承認を得て最終稿とした。

最後に、本フォーカスアップデートの役割は、他の日本 循環器学会ガイドラインと同様に、日常診療で最新の治療 を安全かつ有効に実施できるような情報を提供することで ある.しかし実臨床においては、患者や臨床背景はさまざ まであり、また治療に対する反応も多様であることから、 画一的な治療が難しい.具体的な患者治療や管理に関する 最終判断は担当医師や医療スタッフが、その患者や家族と 個別に目標を設定し情報共有・意思共有を適宜行いながら 治療方針を決定していくことが必要である。本フォーカス アップデートがその一助になればと考える。

## 第1章 植込み型心臓電気デバイス

1.

## 植込み型除細動器 (ICD) の 一次予防適応

低心機能症例に対する ICD の一次予防適応に関しては、 複数の RCT において検討され、左室駆出率 (LVEF) ≦ 35% の心不全患者に対する突然死予防効果が示されている $^{9,10}$ . 一方で,DANISHでは,非虚血性心筋症患者における一次予防について,ICD の有用性は明確でないという結果であった $^{11}$ . DANISH を加えた6つの非虚血性心筋症に関する試験のメタ解析 $^{12}$ では,ICD によって相対死亡率が有意に低下することが示されたものの,ICD がより有用な患者集団を抽出することが必要である.

Sasaki らは Nippon Storm のサブ解析において,一次予防で ICD を植込んだ非虚血性心筋症患者において,平均775 日の経過観察中に 21% の患者で ICD の適切作動を認めたことを報告した  $^{13)}$ . また HINODE  $^{14)}$  では,日本人心不全患者の予後や ICD の適切作動率は MADIT-RIT と同様であったことが示された.同試験では,心不全患者 354 人のうち患者背景を揃えた一次予防患者 171 人を抽出し,MADIT-RIT  $^{15)}$  に参加した 985 人と比較した.年間の全死亡回避率(HINODE 群 96.3% vs. MADIT-RIT群 96.9%,P=0.29)および年間の致死性不整脈回避率(それぞれ 94.7% vs. 96.8%,P=0.61)において,両群には有意差は認められなかった.本邦での近年の心不全患者における致死性不整脈発生率は欧米と差はなく,以前考えられていたよりも高いと述べている.

#### 1.1

## 高齢者(表3)

高齢者に対する一次予防のための ICD は,致死性不整脈による突然死の予防効果はあるものの,若年者と比較して併存疾患による非不整脈死のリスクが高いため,慎重に適応を検討する必要がある. Zakine らは,一次予防 ICD に関してフランスの 15 施設,8,333 人をスクリーニングし,80 歳以上・80 歳未満の ICD 患者各 150 人を比較した  $^{16)}$ . 平均 3.0 年の 観察期間にて,ICD の作動(19.4% vs. 21.6%,P=0.48)および ICD 植込み手術による合併症(21.2% vs. 14.0%,P=0.10)に関しては有意差を認めなかったものの,全死亡は高齢者のほうが有意に高かった(36.3% vs. 12.9%,P=0.005). 4つの MADIT から作成された MADIT-ICD ベネフィットスコアに関する報告では,年齢(75 歳以上)は非不整脈死亡の危険因子であった  $^{17)}$ .

EU-CERT-ICD は、欧州 15 ヵ国の 44 施設から登録された虚血・非虚血性心疾患の心機能低下症例(ニューヨーク心臓協会 [NYHA] 心機能分類 II/III:LVEF  $\leq$  35%、NYHA 心機能分類 I:LVEF  $\leq$  30%)2,247 人(ICD 植込み群 1,516 人、非植込み群 731 人)に関する前向きコホート研究である  $^{18}$ . 本研究において、傾向スコアを用いた共変量調整後、全体では ICD 植込み群では非植込み群に比べ死亡率が有意に低下したが(5.6%/年 vs. 9.2%/年、ハザード比 [HR] 0.73、P=0.014)、75 歳以上では ICD による有意な死亡率低下は認められなかった(HR 1.06、P=0.821)、非虚血性心筋症 1,116 人における ICD の前向き比較試験である DANISH のサブ解析においても、70 歳以下では ICD による死亡率低減効果を認めたものの(HR 0.70、P=0.03)、70 歳を超える症例では低減効果は認められなかった(HR 1.05、P=0.84)、70 歳以下では非突然死が

表3 ICDの一次予防適応に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
高齢者の ICD 適応を検討する際、不整脈 死リスクが高く、非不整脈死リスクが低 い症例を抽出するため、フレイルと認知 症を含めた併存疾患の評価を考慮する	lla	С
心不全患者での不整脈死および非不整脈 死のリスク評価に、MADIT-ICD ベネフィッ トスコア* <sup>1</sup> や Seattle Proportional Risk Model (SPRM) * <sup>2</sup> のスコアリングの使用 を考慮する	lla	В
LVEF < 50% の非虚血性心筋症患者で、心臓 MRI のガドリニウム遅延造影陽性かつ LMNA、PLN、FLNC、RBM20 の遺伝子のいずれかに病的変異を認める場合、ICD を考慮する*3	lla	В

- \*1: https://redcap.urmc.rochester.edu/redcap/surveys/index. php?s=3H888TJ8N7
- \*2: https://depts.washington.edu/sprm/about.php
- \*3:厚生労働省が定めた医科診療報酬(K 599 植込型除細動器移植術:保医発 1228 第 2 号) および特定保険医療材料(植込型除細動器:保医発 0305 第 5 号) の算定条件には、一次予防目的でのICD 使用は明記されていない、その一方で、各社 ICD の添付文書にはその使用目的として「心室性の不整脈による突然死リスクが高い」という条件が記載され、一次予防適応を否定していない、また、本邦で示された多くのエビデンスは欧米と同等のICD 一次予防の有効性を示し、添付文書の基準を重要視した一次予防適応が医学的にも社会的にも広く認められている。

LMNA:ラミン A/C,PLN:ホスホランバン,FLNC:フィラミン C,RBM20:RNA 結合モチーフ蛋白質 20

100 人年あたり 2.7 であったのに対し、70 歳を超える症例では 100 人年あたり 5.4 と、死亡様式に差があることが示された  $^{19)}$ .

このように高齢者においては、非不整脈死の可能性が若年者より高く、ICDによる死亡率低減効果は限定的である。そのため高齢者でのICD一次予防適応を決定する場合には、ICDによる不整脈死の予防効果が高く、非不整脈死のリスクが低い症例を抽出することが重要である。

非不整脈死のリスクを考慮するうえで、フレイル、認知症、併存疾患の評価を行うことが重要である $^{20}$ ) 米国の循環器病データベースである National Cardiovascular Data Registry (NCDR) において、 $2006 \sim 2009$  年に登録された一次予防 ICD 患者 83,792 人に関する報告では、10% にフレイルを、1% に認知症を認めた。1 年死亡率は全体では 12% であったのに対して、フレイル症例では 22%、認知症症例では 27% と高かった $^{21}$ ) フレイルと ICD に関するメタ解析では、フレイルと死亡率は相関するものの、フレイルの定義が cumulative deficit model、low physical component summary score、低体重、6 分間歩行距離など、

各研究間で統一されていないという問題点が指摘されている<sup>22)</sup>.

また、ICD 植込み後の高齢者 121 人に関する報告  $^{23}$  では、併存疾患から予測死亡率を算出するスコアであるチャールソン併存疾患指数(Charlson Comorbidity Index: CCI)  $^{24}$  が高いほど生存率が有意に低く、CCI が  $0 \sim 1$ ,  $2 \sim 3$ , 4以上の症例における 5 年生存率は、それぞれ 78%, 57%, 29% であった.高齢者での ICD 適応を検討する際には、フレイルや認知機能、および併存疾患を考慮し、個々の症例に応じた適応を検討することが必要である.

#### 1.2

## 致死性不整脈の危険因子と ICD 適応(表3)

ICD の一次予防適応決定においては、患者個々の致死性不整脈による突然死のリスクと非不整脈死のリスクを検討する必要がある。近年、両リスクを勘案したスコアリングが発表されている。MADIT-ICD ベネフィットスコアでは、8 つの心室不整脈危険因子(LVEF  $\leq$  25%、心房性不整脈、脈拍> 75 拍 / 分,血圧< 140 mmHg、心筋梗塞、75 歳未満、男性、非持続性心室頻拍 [NSVT] の既往)、7 つの非不整脈死危険因子(ICD か両室ペーシング機能付き植込み型除細動器 [CRT-D] か、NYHA 心機能分類  $\geq$  II、糖尿病、(body mass index [BMI] < 23 kg/m²、心房性不整脈、LVEF  $\leq$  25%、75 歳以上)から一次予防 ICD の有用性を検討するスコアリングシステムが提唱されている(https://is.gd/madit)  $^{17}$ .

同システムでのスコアが高い群( $76\sim100$ )においては、致死性不整脈発生のリスクが非不整脈死リスクの約 3 倍であった(20% vs. 7%, P <0.001)。また,Dauwらは心臓再同期療法(CRT)患者 475 人において,MADITICD ベネフィットスコアの有用性を検討し,観察期間 34 ヵ月(中央値)でベネフィットスコアが最低/中間/最高の群における致死性不整脈の発生率はそれぞれ 1.8%/4.1%/14.4%,非不整脈死は 19.4%/14.6%/3.3%であったと報告した 250。このように,MADIT-ICD ベネフィットスコアは,CRT 患者における除細動機能の必要性の検討についても有用な可能性がある.

しかし、本スコアリングシステムには、基礎となるデータに突然死のリスクが低いとされているアジア人がほとんど含まれていないこと  $^{26-29)}$  や、RCT の組み入れ基準を満たさない症例(複数の合併症を持つ症例や心機能が比較的保たれている症例)が含まれていないという限界が指摘されている $^{30)}$ .

また, Seattle Proportional Risk Model: SPRM (http://depts.washington.edu/sprm/about.php) を使用した不整脈

死のリスクと全死亡の予測を用いた ICD 適応も提唱されている。SPRM は ICD 非植込みの心不全患者 9,885 人から患者背景をもとに作成された突然死と非突然死の予測モデルであり、NYHA 心機能分類、糖尿病、ジゴキシンの使用、年齢、BMI、LVEF、収縮期血圧、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値を評価因子として使用する<sup>31)</sup>.

Bilchick らは、NCDR を用いて、SPRM の妥当性を検討した  $^{32)}$ . 低心機能心不全患者 (LVEF  $\leq$  35%) 98,846 人 (ICD 植込み 87,914 人、非植込み 10,932 人)において、SPRM により算出されたリスクに基づき、5 群に分けて比較を行った。ICD による死亡率低下に関しては、その効果がもっとも低い群では 19% であったのに対して、もっとも高い群では 40% と、約 2 倍の差があった。Fukuoka らは、SPRM の本邦の心不全患者に対する妥当性を検討し、低心機能症例(LVEF  $\leq$  35%)667 人において、SPRM で突然死リスクが高い症例では、ICD により 30% の死亡率低減が期待できることを報告している  $^{33)}$ .

このように、致死性不整脈のリスクと非不整脈死のリスクを勘案したスコアリングの有用性が示されているが、これらのリスク層別化スコアは、今後本邦のデータをもとに検証されるべきである。実際の適応決定においてはスコアリングのみでなく、致死性不整脈リスクを考慮したICDのメリット、併存疾患などを考慮した患者予後を踏まえ、ICDの有益性を総合的に判断する必要がある。また情報を十分に提供し、患者中心の意思決定を行うことが重要である。

#### 1.3

## 虚血性心筋症

本邦の虚血性心筋症患者では、心筋梗塞後の突然死リスクが低いという考えが広まっていたことから<sup>34,35)</sup>、ガイドラインで ICD 適応となっている患者におけるリアルワールドでの使用率が低いことが示されている<sup>36)</sup>.

一般的に、一次予防症例は二次予防症例に比べ ICD の作動率が低いとされる<sup>37)</sup>. しかし、ICD 植込み後の虚血性心筋症患者 493 人のうち、背景因子を調節した 266 人(一次予防症例、二次予防症例各 133 人)について検討した Nippon Storm のサブ解析では、2 年間の ICD 適切作動率はそれぞれ 15.3%、23.9%であり、有意差を認めなかった(P=0.114)<sup>38)</sup>. 虚血性心筋症患者 392 人(一次予防 165人、二次予防 227人)を対象にした JID-CAD registryでも、一次予防群および二次予防群の ICD 適切作動率は同程度であった(P=0.576)<sup>39)</sup>. このように、本邦の虚血性心筋症では、ICD 適切作動率は一次予防症例と二次予防症例で変わらず、虚血性心筋症患者での ICD の一次予防症例で変わらず、虚血性心筋症患者での ICD の一次予防症例であるないと

としての使用が十分でない可能性が示唆されている。また An らは、MADIT-II の組み入れ基準を満たす虚血性心筋 症患者(LVEF  $\leq$  30%)での ICD 適切作動率が 3 年時に 37% であったと報告している  $^{40}$ .

2022 年の欧州心臓学会 (ESC) ガイドラインでは、NYHA 心機能分類 II ~ III,LVEF  $\leq$  35% の心不全患者に対する一次予防 ICD は推奨クラス I とされており、NSVT の有無は項目として含まれていない  $^{41}$ . 一方、NSVT は突然死予測因子かつ ICD 適切作動の危険因子であることが報告されている.過去のメタ解析の結果から、NSVT の心機能低下症例における突然死予測の特異度は89~97% と高く $^{42}$ , Makimoto らは一次予防 ICD 患者において,ICD 植込み後の記録で 32% に NSVT を認め、NSVT が記録された症例は,その後の ICD 適切作動リスクが高かったと報告している  $^{43}$ . また本邦の前向き登録研究 JANIES-SHD (66% が虚血性心疾患)において,LVEFの低下およびホルター心電図での NSVT の存在は,致死性不整脈イベントの独立予測因子であることが示されている $^{44}$ .

以上から、NSVTがとらえられた症例は致死性不整脈のリスクが明らかに高いものの、一方でNSVTの定義に関する問題がある。本邦での近年の虚血性心筋症患者における致死性不整脈発生率は欧米と同等と考えられ、心機能が低下している虚血性心筋症症例では、NSVTを認めなくても、ICDの使用を積極的に考慮する必要がある。

#### 1.4

## 非虚血性心筋症(表3)

非虚血性心筋症の致死性不整脈リスクの層別化に、心臓MRI の遅延造影と遺伝子検査が有用であると報告されている. 非虚血性心筋症に関する 2,948 人のメタ解析では、一次予防 ICD 症例において 42% で心臓 MRI での遅延造影を認め、致死性不整脈の年間発生率は遅延造影のある群ではそれがない群に比して有意に高かったが(17.2% vs. 2.1%, HR 7.8, P = 0.007)、遅延造影と LVEF に相関はなかった(P = 0.22) $^{45}$ . さらに、非虚血性心筋症 1,020 人に関する検討でも、致死性不整脈発生は心臓 MRI の遅延造影と有意に関連していたが、LVEF の低下( $\le 35\%$ )との相関はなかった  $^{46}$ . これらの結果は、非虚血性心筋症の致死性不整脈発生リスクを LVEF だけで予測することの限界を示していると考えられた.

遺伝子検査については、非虚血性心筋症 487 人に対する検討において、37% に病原性遺伝子変異が確認され、特に核膜の裏打ち蛋白であるラミン A をコードする遺伝子 (LMNA) の変異を有する症例では、突然死およ

び致死性不整脈発生のリスクが有意に高かったと報告されている<sup>47)</sup>.

これらをふまえて、2022年のESC ガイドラインでは、 左室機能低下症例(LVEF < 50%)において、以下の4つ のリスク(①失神、②心臓 MRI の遅延造影、③電気生理 学的検査で誘発された単形性 VT、④ LMNA/PLN/ FLNC/RBM20 の病原性遺伝子変異)のうち2つ以上を 有する症例では ICD の適応が推奨されている<sup>41</sup>、適応を 検討する際の致死性不整脈リスク評価に心臓 MRI の遅延 造影や遺伝子検査(2024年2月現在本邦保険未収載)を 考慮することが重要である。

#### 2.

## 心臓サルコイドーシスに対する ICD

サルコイドーシスは原因不明の非乾酪性肉芽腫を特徴とする,全身性の炎症性疾患である<sup>48)</sup>. 罹患臓器のうち,肺病変の合併がもっとも高率であるが,約5%に心臓病変(心臓サルコイドーシス)を認め,サルコイドーシスによる死因の約半数が心臓病変によるものであった<sup>49,50)</sup>. 近年,心臓のみに病変を有する心臓限局性サルコイドーシスの存在がクローズアップされ<sup>51)</sup>,予後不良であることから<sup>52)</sup>,鑑別診断の重要性が増している.

#### 2.1

## 心臓サルコイドーシスの臨床像

心臓サルコイドーシスの臨床像は、左室機能障害による心不全、高度房室ブロックや致死性心室不整脈(VT/心室細動[VF])による心臓突然死に特徴づけられる<sup>53</sup>. 完全房室ブロックは肉芽腫炎症<sup>54</sup>, VT/VF は組織線維化による瘢痕形成に起因することが多いが、炎症が直接関連する可能性も示唆されている<sup>55</sup>. 本症は炎症が病態の首座であるため、治療の中心はステロイド剤を含む免疫抑制療法である<sup>56,57</sup>. したがって、ICD の適応と判断された症例でも、十分な免疫抑制療法を施行する必要がある.

近年の国内外における比較的大規模な疫学調査では、本症における主要有害事象のなかでも、VT/VF や突然死の発生率が高いことが明らかとなった<sup>58,59)</sup>.また、一次予防 ICD 植込み例での検討でも、拡張型心筋症と比較して、VT/VFが ICD 植込み早期から頻回に生じることが報告されている<sup>60)</sup>.フィンランドの351人を対象とした多施設後ろ向き研究では、約14%に心臓突然死が認められ、死因の約80%を占めていた<sup>58)</sup>.また、本邦における512人を対象とした多施設後ろ向き研究でも、診断後5年間におけ

る VT/VF あるいは心臓突然死の発生率は約 20% と報告されている <sup>59,61)</sup>.

#### 2.2

## VT/VF の発生に関連する因子

VT/VF の発生と関連する代表的因子としては、① LVEF  $\leq 35\%^{61,62}$ 、②高度房室ブロック  $^{63,64}$ 、③心臓 MRI における右室あるいは左室の遅延造影  $^{65-68}$ 、④ 炎症残存があげられる。LVEF が比較的保たれた症例においても VT/VF や突然死が生じることがあり、このような症例では心臓電気生理学的検査  $(EPS)^{69,70}$ 、心臓 MR における遅延造影  $^{68}$ 、心臓 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) や gallium-67 (Ga) シンチグラフィによるリスク層別の有用性が報告されている  $^{68,71,72}$ .

Mehta らは、心臓外サルコイドーシスが組織学的に診断され、かつ 18F-FDG-PET、心臓 MR で異常所見を有する無症候例 76 人を対象とし、EPS の予後予測能力を検討した。8/76 人 (11%) で VT/VF が誘発され、経過観察中(中央値 5 年)、6/8 人に VT/VF あるいは死亡が認められた.一方、VT/VF が誘発されなかった 68 人における死亡は 1 人のみであった 10 したがって、EPS をリスク評価目的に用いることは妥当と考えられる.

#### 2.3

## 心臓サルコイドーシスに対する ICD の有用性

心臓サルコイドーシスに対する ICD の有用性に関しては、これまで一次・二次予防ともに複数の報告が存在する  $^{74-76}$ . 一次予防を目的とした ICD 植込みに関しては、LVEF  $\leq$  35% の症例に特に有用であることが以前から示されてきており  $^{62,74}$ , 欧米のガイドラインでも強く推奨されている (推奨クラス I)  $^{41,77}$ . また、上述した通り、高度房室ブロックで恒久的ペースメーカが適応となる場合 (特にNSVT を認める場合においては VT/VF あるいは心臓突然死の発生リスクが有意に増大することが明らかとなっており  $^{68,75,79}$ . ICD 植込みを考慮すべきである  $^{41,77}$ .

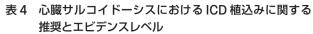
なお、近年心臓 MR における遅延造影の定量評価が可能となり、VT/VF や突然死の予測における有用性が複数報告されているが  $^{66,80,81}$ 、確実なコンセンサスが得られた定量評価法は確立されていない。しかし、免疫抑制薬投与後の炎症がコントロールされた後においても、おおむね心筋重量の 20% 以上に遅延造影が認められるものを広範囲の定義とし、これらを高リスクであるとするものが多い  $^{59,66,80,81}$ .

18F-FDG-PET や 67Ga シンチグラフィーに関しては、前述のようにリスク層別における有用性を示唆する報告は存在するものの  $^{71,72,82)}$ , 否定的な報告もあり  $^{83)}$ , 単独でのリスク評価は困難である。特に,18F-FDG-PET 撮影については,標準摂取率値の施設間での差異が大きく,定量化が難しいため,予防的な ICD 植込みの適応判断に用いることは現状困難であると考えられる.

しかし、右室への FDG 集積がある場合や、血流シンチ グラフィーによる異常部位への炎症残存例が特に高リスク であるという報告もあり82, 免疫抑制薬に不応性の炎症が 残存すると判断された症例では、心機能、心臓 MR におけ る遅延造影、EPS の結果を参考に突然死リスク評価がなさ れるべきである. Kazmirczak らは、米国心臓病学会 (ACC)/米国心臓協会(AHA)/米国不整脈学会(HRS)ガ イドラインを用い、これらの危険因子を290人の後ろ向き コホートで検証した。ICD 適応推奨クラス I あるいは IIa に該当する症例では、それぞれ年率 19.4~81.7%、2.1~ 19.6% の心臓突然死あるいは VT/VF の発生を認め、ガイ ドラインの妥当性が示唆された<sup>84)</sup>. 本邦における後ろ向き コホート188人を対象とした検証においても、米国ガイド ラインの ICD 適応推奨クラス I あるいは IIa に該当する症 例では、それぞれ年率 3.9~6.8%、2.4~2.5% の心臓突 然死あるいは VT/VF の発生を認め、おおむねその妥当性 を支持する結果であった 85).

したがって、本邦における心臓サルコイドーシスの ICD 植込み適応をエビデンスにもとづき判断する場合、欧米のガイドラインと基本的事項に関しては一致する。心臓サルコイドーシスに対する ICD 植込みの推奨とエビデンスレベルを表 4、推奨に基づく ICD 植込み適応判断に関するアルゴリズムを図 1 に示す。

心臓サルコイドーシス患者のなかには、恒久的ペースメーカ植込み後、体内金属植込み後や腎機能障害などで心臓 MR による遅延造影の評価ができない場合もある。推奨に十分なエビデンスではないものの、12 誘導心電図における Fragmented QRS  $^{86,87}$ , T-peak to T-end interval to QT interval ratio  $^{88}$ , 心エコーにおける心室中隔基部菲薄化は VT/VF の発生と有意に関連することが報告されている  $^{89}$ . また、Nordenswan らは、米国ガイドラインの推奨クラス I あるいは IIa 適応を満たさない心臓サルコイドーシス患者における突然死の 5 年発生率は 4.8% (95% 信頼区間 [CI]  $1.2\sim19.1$ ) と、決して低くないことを示しており  $^{90}$ 、より精密なリスク層別法の開発が待たれる。



	推奨 クラス	エビデンス レベル
心停止もしくは持続性 VT の既往がある 場合、ICD の植込みを行う	1	В
LVEF ≦ 35% の場合, ICD の植込みを行う	1	В
35% < LVEF < 50%, かつ高度房室ブロックによる恒久的ペースメーカ植込みが適応となる場合, ICD (CRT-D) の植込みを考慮する	lla	В
35% < LVEF < 50%, かつ心臓 MRI で 広範囲の遅延造影を認める場合, ICD の 植込みを考慮する	lla	В
致死性心室不整脈(VT/VFなどの頻脈性 心室不整脈)が原因と考えられる失神の 場合、ICDの植込みを考慮する	lla	В
原因不明の失神,かつ電気生理学的検査 で持続性 VT あるいは VF が誘発された場 合,ICDの植込みを考慮する	lla	В
35% < LVEF < 50%, かつ電気生理学 的検査で持続性 VT あるいは VF が誘発さ れた場合, ICD の植込みを考慮する	lla	С
LVEF ≥ 50%,かつ高度房室ブロックによる恒久的ペースメーカ植込みが適応となる場合,ICD の植込みを考慮してもよい	IIb	С
LVEF > 35%、かつステロイド剤を含む 十分な免疫抑制療法後においても心臓 PET あるいはガリウムシンチグラフィー において活動性炎症の十分な抑制が得ら れない場合は、ICD の植込みを考慮して もよい	IIb	С

厚生労働省が定めた医科診療報酬(K 599 植込型除細動器移植術:保医発 1228 第 2 号) および特定保険医療材料(植込型除細動器:保医発 0305 第 5 号)の算定条件には、一次予防目的でのICD 使用は明記されていない。その一方で、各社 ICD の添付文書にはその使用目的として「心室性の不整脈による突然死リスクが高い」という条件が記載され、一次予防適応を否定していない。また、本邦で示された多くのエビデンスは欧米と同等のICD 一次予防の有効性を示し、添付文書の基準を重要視した一次予防適応が医学的にも社会的にも広く認められている。

## <u>3.</u> リードレスペースメーカ

リードレスペースメーカ (**図 2**, **3**) の適応について, 「2021 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療」 $^{6}$  では静脈アクセス温存の必要性,

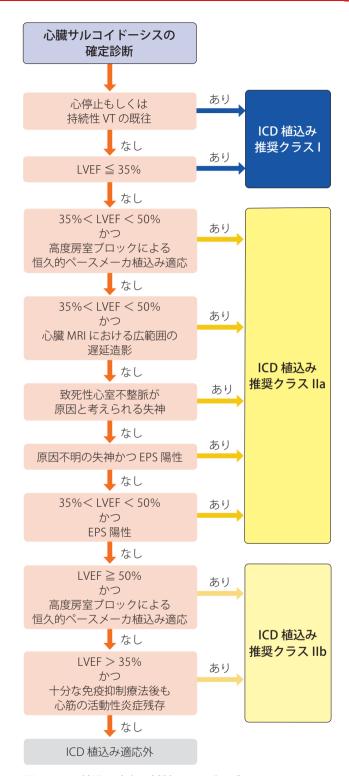


図 1 ICD 植込み適応の判断のアルゴリズム

静脈閉塞,狭窄がある患者を条件として採用した.その後もリードレスペースメーカの適応は拡大が続き,さまざまなエビデンスが明らかになっている.本フォーカスアップデートでは使用可能となった機種やモード,有効性・安全

性に関する新たな知見に関して記述する. リードレスペースメーカ植込みに関する推奨を**表5**に示す.

#### 3.1

## 適応年齢

リードレスペースメーカはこれまで使用可能であった VVIR, または VDDR モード (Micra<sup>TM</sup> AV) のように房室 同期性が得られない (あるいは得にくい) という特性から, おもに徐脈性心房細動や高齢者に対して用いられる傾向があった. しかし, 若年患者における経静脈的ペースメーカ 植込みには感染リスクへの曝露が長期化すること, 高い活動性がリード損傷のリスクを増大させるという懸念があることより, 若年患者におけるリードレスペースメーカの有用性が再考されつつある.

電池消耗時の対処法(新規植込み時に抜去すべきか否か) に関しては結論が出ていないものの、英国のエキスパートコンセンサス<sup>91)</sup> では、40 歳以下の若年患者に対するリードレスペースメーカの植込みについて、78%のエキスパートが妥当であると回答した。リードレスペースメーカ植込みが推奨される患者として、感染リスクが高い、末期腎不全、デバイス感染の既往、経静脈リードを植込みにくい解剖学的制約、ステロイドや免疫抑制薬などの薬物療法中、放射線治療中、先天性心疾患、40 歳以下、血管内カテーテル留置中、またはその必要性が高い場合などがあげられている。

 $18 \sim 40$  歳の患者 35 人を対象にした多施設の後ろ向き 観察研究では、平均 26 ヵ月の観察において、安全性エンドポイント(システムや手技に起因する主要な合併症がない)は 100% 達成され、ペーシング閾値は 0.24 ms のパルス幅の 2 V 未満で安定した。また、有効性エンドポイント(植込み時からの閾値上昇が 1.5 V 以下)は 94% であった 92).

今後は若年者に対する植込みの拡大が予想されるが、2021年のESCガイドラインでは、20年を超える余命が予想される患者においては慎重に判断すべきとコメントされている<sup>93)</sup>. 複数植込みの可能性や電池消耗時の判断(抜去か留置かの選択など)の検討が必要である.

#### 3.2

## 安全性

Micra CED study は米国メディケアのデータを用い、 VVI 型リードレスペースメーカ Micra™ VR 植込み例 (6,219人)と経静脈 VVI ペースメーカ(10,212人)を抽出し、 植込み後 3 年の中期成績を評価した試験である。 Micra™ VR は経静脈 VVI ペースメーカに比して、全死亡率は同等 であったものの(HR 0.97、95%CI 0.92~1.03)、遠隔期



図 2 本邦で使用可能なリードレスペースメーカ (2024 年 2 月現在)

左:VVIタイプ、右:VVIタイプ·VDDタイプ

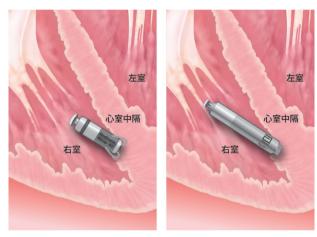


図3 心臓内のリードレスペースメーカ植込み模式図

## 表5 リードレスペースメーカ植込みに関する推奨と エビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
下記の条件を有する患者に対し、リードレスペースメーカの植込みを行う ①感染リスクが高い、②末期腎不全、③ デバイス感染の既往、④先天性心疾患などで経静脈リードの植込みが難しい解剖 学的原因がある。⑤ステロイドや免疫抑制薬などの薬物治療中、⑥放射線治療中、 ①長期的血管内カテーテル留置中あるいはその既往	-	В
リードレスペースメーカによる心筋穿孔・心嚢液貯留のリスク(年齢≥ 85歳, BMI < 20 kg/m², 女性, 心不全, 陳旧性心筋梗塞, 肺高血圧症, 慢性閉塞性肺疾患,透析の有無)評価を行う	ı	В

合併症罹患率 (HR 0.68, 95%CI 0.59  $\sim$  0.78), デバイス 治療再介入率 (HR 0.59, 95%CI 0.44  $\sim$  0.78), 感染症罹患 率 (< 0.2% vs. 0.7%, P< 0.0001), 心不全入院率 (HR 0.90, 95%CI 0.84  $\sim$  0.97) について, 有意な低下が認めら れた  $^{94}$ . この結果より, リードレスペースメーカの利点は 中期的に維持されることが示された.

#### 3.3

## 新たなリードレスペースメーカ

Aveir<sup>TM</sup> VR (アボット社) は本邦で 2022 年 12 月に承認 され、植込みが開始された、前身である Nanostim の改良 型の本リードレスペースメーカの特徴は、固定前の電気的 情報の測定が可能であること、将来的な DDD へのアップ グレードが可能なことである (DDD は 2024 年 2 月現在本 邦未承認). 2023年6月に発表された、患者300人に対し 行われた DDD リードレスペースメーカの前向き研究では、 植込み成功率が98.3%。デバイスや手技に関連した合併症 (術中ディスロッジメント1.7%, 術後ディスロッジメント 1.7%, 心嚢液貯留が 0.7% など) が約 9.7%, 植込み 3 ヵ月 後における 70% 以上の房室同期は 90.2% の患者で認めら れた<sup>95)</sup>. LEADLESS-II Phase 2 では患者 200 人に対して Aveir<sup>TM</sup> VR の植込みが行われ、平均 3.9 ヵ月の経過観察 の結果,安全性 (96.0%, 95%CI 92.2~98.2%)・有効性 エンドポイント (95.9%、95%CI 92.1~98.2%) ともに良 好であることが示された. もっとも多かった合併症はタン ポナーデ3人(1.5%,2例で開胸術)と不完全な留置(1.5%) であり、Micra<sup>TM</sup>とおおむね同様の結果を示していると考 えられた <sup>96)</sup>. また. Aveir<sup>TM</sup> の前身である Nanostim<sup>TM</sup> で は最長9年後の抜去の報告<sup>97)</sup>があり、抜去用システムも 使用可能である。長期的な抜去の難易度に関しては比較検 討されておらず、不明である.

#### 3.4

## VDD モード

Micra<sup>TM</sup> AV では加速度センサーを利用して心房の収縮を感知し、心房に同期した心室ペーシング、VDDペーシングが可能である。洞結節機能正常および完全房室ブロックの患者を対象とした MARVEL2 では、VVI モードと比較して VDD モードで高い房室同期ペーシング率が示されたが、比較的短時間での安静時における評価に限定された 98)

また Accel AV では、房室ブロック患者 152 人に Micra<sup>TM</sup> AV を植込み、1ヵ月時点での日常生活における房室同期が評価された。 Micra<sup>TM</sup> AV の VDD モードでは、安静時において平均 85.4% の房室同期が認められ、生活の質

(QOL) 改善も示された <sup>99)</sup>. 一方で、活動時の房室同期は 74.8% と低めであったが、丁寧に再設定することで 10% 以上の追加的改善が認められた. 心拍数の増加による心室拡張期 (A3) から心房収縮 (A4) までの期間である A3A4 の癒合や、体動による心房収縮のセンシング低下などが考えられた. 活動性が高い患者や洞機能が保たれている房室ブロックの患者、心房機能障害がある患者においては、Micra<sup>TM</sup> AV では房室同期率が低下する可能性がある. 患者が日常生活に戻った段階で外来でのプログラム設定の最適化が重要と考えられる <sup>100)</sup>.

#### 3.5

### 合併症のリスク評価

リードレスペースメーカは経静脈ペースメーカと比較してリード・ポケット関連合併症が少ないものの、心筋穿孔・心嚢液貯留が  $1\sim 2\%$  に認められる  $^{101,102)}$ . 心筋穿孔に対して開胸術を要する症例もあるため、術前のリスク評価は重要である.

Piccini ら 103) は Micra™ を用いた 3 つの国際的臨床試験から 2,817 人のデータを収集し、心嚢液貯留を認めた 32 人について、植込みにおける心嚢液貯留のリスクスコアを検証した。多くの臨床的特徴のうち、最終的に 85 歳以上、BMI < 20 kg/m²、女性、心不全、陳旧性心筋梗塞、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、透析がリスク増強因子、85 歳未満、心房細動、心臓手術後、冠動脈疾患がリスク低減因子と判断された。彼らは増強因子をプラス 1 点(COPD は 2 点)、低減因子をマイナス 1 点としてリスクスコアを作成し、中リスク (1 点) および高リスク (2 点以上)の患者は低リスク (0 点) 患者に比べ、心嚢液貯留が有意に多い(それぞれの予測値が 0.4%、1.5%、4.8%)ことを示した。このような高リスク患者群では特に Micra™ の繰り返す心腔内展開(deployment)によって心嚢液貯留リスクが上昇するため、注意が必要と考えられる。

また、本邦における Micra VR Acute Performance レジストリでは、患者 300 人における術後 1 ヵ月ならびに 6 ヵ月の主要合併症は国際的レジストリと同程度であったが、日本人患者は高齢、低 BMI で女性が多く、心嚢液貯留の危険因子をより多く有していた 1040.

#### 3.6

## デバイス抜去後の代替としての リードレスペースメーカ

感染によるデバイス抜去後、ペーシング依存の患者に対する一時ペーシングの代替としてのリードレスペースメーカ植込みに関しては、複数の報告がある。Beccarinoらは、

菌血症が認められた患者 65 人を含む 86 人について、デバイス抜去と同時にリードレスペースメーカを植込み、術後 163 日の追跡を行った。感染の再発はなかった。死亡は 25 人(29%)で、そのうち 88% は感染との因果関係はなかったが、9 人にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染またはカンジダ感染、3 人にリード抜去にかかわらず持続性感染を認めた 105).

Breeman らは、デバイス抜去前 (4 Å)、抜去と同時 (5 Å)、抜去後 (20 Å) のタイミングでリードレスペースメーカ植込み術を施行した。 32 ħ月の追跡期間において、再感染は全例で認めなかったが、大腿動脈からの出血を 2 Åに認めた  $^{106}$  . Bicong らも感染による抜去後にリードレスペースメーカ植込みを行った 39 Åを解析し、平均 2 年間の追

跡において再感染は認めなかったが、合併症 3 人(穿刺部 血腫、大腿動静脈瘻、ペースメーカ症候群)が発生したと報告している $^{107}$ .

デバイス抜去後のリードレスペースメーカ植込み (184人) と、初回リードレスペースメーカ植込み (995人) を比較した多施設研究では、33ヵ月の追跡期間において、植込み関連合併症(リード抜去後植込み群 1.6% vs. 初回植込み群 2.2%)や全死亡 (5.4% vs. 7.8%) のいずれも有意差を認めなかった  $^{108}$ .

デバイス抜去後のリードレスペースメーカ植込みは有用であると考えられるが、長期的な成績に関してはさらなる研究が必要である.

## PQ 1

## リードレスペースメーカと経静脈ペースメーカをどう 使い分けるか?

## 解説 >>>>

2024年2月現在、本邦で承認されているリードレスペースメーカは VVI タイプ (Micra<sup>TM</sup> VR はタイン型、Aveir<sup>TM</sup>VR はスクリュー型)と VDD タイプ (Micra<sup>TM</sup> AV)の2種類である、VVI または VDD という性質上、房室同期は 100% ではなく、おもに徐脈性心房細動や高齢者に対して植込みが行われてきた。しかし、若年者に対してもデバイス感染、リード損傷、静脈閉塞などのリスク低減・回避が可能なリードレスペースメーカが再考されつつある。適応の判断は、①静脈アクセスや感染リスク、②心房ペーシングの必要性、③高い房室同期の必要性に基づいてなされることが多い<sup>1)</sup>.

リードレスペースメーカは右室内に本体が留置されるため、経静脈ペースメーカでの静脈内リードや前胸部皮下ポケットが不要である。このため、ペースメーカの合併症の原因の多くを占める皮下ポケットや、リードに関連する合併症が回避される。米国のメディケアのデータを用いたCEDで、リードレスペースメーカにおいて、合併症が3年間で3割減少したことが示されている<sup>2)</sup>、リードレスペースメーカ本体は血流の速い右室内に留置され、比較的早期に内皮化すること、血流の遅い静脈内に留置される静脈リードの表面積に比較して圧倒的に小さいこと、などから感染リスクが低減したと考えられている。そのためステロイドや免疫抑制薬などで治療されている患者、血液透析、デバイス感染既往、先天性心疾患や何らかの理由により鎖

骨下静脈など通常のリードの経路が閉塞・狭窄している患者,放射線治療中,血管内カテーテルやポートなどが留置されている場合や,留置予定でアクセスを確保しておく必要のある患者などでは,リードレスペースメーカが選択されることが多い.

本邦におけるリードレスペースメーカで 2024年2月現 在可能なモードは VVIR と VDD であり、いずれも心房刺 激はできない、心房刺激や房室同期が必須で、心房リード 挿入のリスクよりもそのメリットが大きい患者、または刺 激伝導系ペーシングを必要とする患者においては、経静脈 ペースメーカが推奨される. VDD のペースメーカではト ラッキング可能な上限心房レートは115拍/分程度である ため、活動性が高く、それを超えた頻拍が多い患者では、 運動時に房室同期がなくなることが現行システムの限界で ある. 特に、運動時の房室ブロックに対する治療としては、 現段階ではリードレスペースメーカでは房室同期が維持さ れず、ペースメーカ症候群をきたす可能性も否定できない ため、経静脈ペースメーカが推奨される。電池寿命は12 年程度であるものの、次世代のものは寿命の延長が期待さ れる. なお、Micra<sup>TM</sup>では内皮化により抜去は難しいとさ れている。海外では成長期の小児へ、将来の経静脈ペース メーカまでのブリッジとして、リード断線や静脈閉塞のリ スクのないリードレス植込みを行っている報告もあり、今 後の適応の変化が予測される.

#### 文献

- 1. Roberts PR, ElRefai M, Foley P, et al. UK Expert Consensus statement for the optimal use and clinical utility of leadless pacing systems on behalf of the British Heart Rhythm Society. Arrhythm Electrophysiol Rev 2022 Apr:11: e19. PMID: 36304202
- Crossley GH, Piccini JP, Longacre C, et al. Leadless versus transvenous single-chamber ventricular pacemakers: 3 year followup of the Micra CED study. J Cardiovasc Electrophysiol 2023; 34: 1015-1023. PMID: 36807378

#### 4

## 反射性失神に対する ペースメーカ治療(表6)

反射性失神に対するペースメーカ治療は、本邦では長い心停止(症状時>3秒,無症状時>6秒)が確認されている40歳以上の患者で、かつ身体的圧上昇手技や起立調節訓練法などの他の治療が無効の場合にかぎり、2 腔型ペースメーカの適応が推奨クラス IIb とされている50.

近年,再発性の心抑制型反射性失神患者に対する closed loop stimulation センサー付き二腔ペースメーカ (DDD-CLS) の失神再発抑制効果が報告された. CLS は 右室リードによる心内インピーダンスの変化から心筋の収 縮性を推定し、ペーシングレートを調整するアルゴリズム である.

小規模のランダム化オープン試験では、DDD-CLS 群に

## 表 6 反射性失神に対するペースメーカ治療の推奨と エビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
40歳以上の再発性心抑制型反射性失神で、かつヘッドアップチルト試験において心抑制型を示す症例に対し、DDD-CLSペースメーカを考慮する	lla	С
40歳以上の再発性反射性失神患者で、心電図で心抑制型の自然発作(症状時>3秒の心停止、無症状時>6秒)が確認され、かつ他の治療法が無効な症例に対し、DDDペースメーカ治療を考慮してもよい	IIb	С
40 歳未満の反射性失神患者に対するペースメーカ治療は推奨されない	 No benefit	С
40歳以上であっても,心電図で失神発作がとらえられておらず,心抑制型と判断できない患者に対するペースメーカ治療は推奨されない	 No benefit	С
反射性失神で、40歳以上であっても心電図で自然発作がとらえられておらず、ヘッドアップチルト試験において血管抑制型を示す患者に対して、CLS機能を有さないペースメーカ治療は推奨されない	 No benefit	С

おける失神再発抑制効果が確認され<sup>109,110</sup>, 二重盲検試験でも DDD-CLS の失神再発抑制および初回失神までの期間延長<sup>111,112)</sup> や QOL 改善効果<sup>113)</sup> が報告されている. 5年間追跡した後ろ向き研究では、DDD-CLS は理学療法と比較し、失神リスクを有意に減少させた<sup>114)</sup>. DDDペースメーカ植込み後にヘッドアップチルト試験を行った多施設研究では、DDD-CLS は DDD と比較し、ヘッドアップチルトによる失神や血圧低下を抑制したことが示された<sup>115)</sup>. 反射性失神の初期段階から CLS センサーにより心拍数を上昇させて心拍出量を維持し、失神を予防したと考えられる

以上のエビデンスより、本フォーカスアップデートでは、40歳以上の再発性心抑制型反射性失神患者に対してヘッドアップチルト試験を行い、心抑制型を示す場合に、DDD-CLSペースメーカ治療を推奨クラス IIa とした。CLSの有無を比較したランダム化二重盲検試験はこれまでになく、長期成績も不明であり、今後大規模試験による検討が望まれる。なお、ヘッドアップチルト試験で、血圧低下反応を認める反射性失神に対する通常のペースメーカの予防効果は示されていないため 116, 従来通り推奨クラス III とした。

#### 5.

## 植込み型除細動器の今後の進歩

皮下植込み型 ICD (S-ICD) では、経静脈 ICD に比較してリード関連合併症が 3 割減少することが PRAETORIAN の二次解析で示されたものの <sup>117</sup>、徐脈に対するペーシング、ならびに VT に対する抗頻拍ペーシングができないため、S-ICD の植込みを諦めざるを得ない場合があった。近年、S-ICD と専用のリードレスペースメーカを組み合わせてこの課題を解決するシステムが開発された。抗頻拍ペーシングが無効である場合、S-ICD から除細動を行う。動物実験では S-ICD とリードレスペースメーカ間の良好な通信、ならびに抗頻拍ペーシング成功率が報告されている <sup>118-120</sup>.

ヒトを対象とした多施設前向きの単一アーム試験は 2024 年 2 月現在進行中であり、S-ICD とリードレスペースメーカの併用治療の安全性および有効性の結果が待たれる.

S-ICD は本邦において、経静脈 ICD 植込み適応があり、 静脈アクセスが困難、もしくは感染の高リスクであり、徐 脈に対するペーシング、VT に対する抗頻拍ペーシングや CRT の必要のない患者において、推奨クラス I とされてい る<sup>5)</sup>. S-ICD に加えて、リードを胸骨下に留置する血管外 植込み型除細動器 (EV-ICD) が開発され、本邦でも 2024 年2月現在治験が行われている。EV-ICDのリードは胸骨 下の心臓近傍に留置され、徐脈に対するペーシングや抗頻 拍ペーシングが可能で、かつ S-ICD よりも低エネルギーで の除細動が可能である。しかし、経静脈 ICD に比較して ペーシング閾値が高いため、持続的にペーシングを要する 患者には適さない。胸骨下のリード留置の際は、心筋損傷 や気胸などを回避するため、多方向からの透視画像により、 その位置を確認する. リードには2つのコイルと2つのリ ング電極があるため、複数のセンシング・ペーシングベク トルの選択が可能である。

多施設前向き単一アーム試験 (316人) における EV-ICD 植込み時除細動成功率は 98.7% (エネルギー中央値 15 J) で、術中合併症はなかったとされている。抗頻拍ペーシング成功率は 50.8% であった。植込み後 6ヵ月時点での合併症は 7.3%で、血腫、感染、疼痛、創部離開、リード移動、不適切作動が認められた。不適切作動は 29人に認められ、P波のオーバーセンシングがもっとも多かった <sup>121)</sup>、除細動不成功例において、CT 画像を解析した研究では、胸郭幅が大きいこと、心筋の最後面と胸骨の距離が長いこと(背骨寄りに位置)、心臓の位置が低位であることなどの解剖学的要素が原因と推定されたが、多変量解析では有意差はなかった <sup>122)</sup>。 EV-ICD についてはさらなる研究によるエビデンスの蓄積が必要と考えられる

6.

## 刺激伝導系ペーシング(CSP) (表7)

徐脈に対する右室心尖部ペーシング(RVP)は心拍数維持効果は得られるものの,非同期的収縮を生じ状態を悪化させる可能性があり(**図 4**)、ペーシング率の増加(ペーシング率 $>20\sim40\%$ )にともない,LVEFの低下や心不全増悪などの心血管イベントが増加することが報告されている  $^{123-125)}$ .右室心尖部以外に右室中隔ペーシングが試みられてきたが,心血管イベントの抑制効果は示されなかった  $^{126}$ 

心室ペーシングにともない経時的に LVEF の低下が生じる病態はペーシング誘発性心筋症とよばれ、ペースメーカ植込み症例の  $12\sim 20\%$  に認められる $^{127}$ . 高い心室ペー

シング率、ペーシング QRS 幅> 160 ms、術前の LVEF の 低下などがペーシング誘発性心筋症の危険因子として報告 されており、特に LVEF が軽度~中等度に低下した症例で その影響は顕著である  $^{128,129}$ .

右室心尖部や中隔の局所心筋ではなく、刺激伝導系を直接捕捉するヒス東ペーシング (HBP) は、動物実験  $^{130}$  や臨床例  $^{130}$  で生理的な興奮伝播様式が保持されることが示されて期待されたが、手技成功率が低いことが大きな課題であった  $^{132}$ . 近年、デリバリーカテーテルを活用したリード留置が可能となり、HBP のみならず左脚領域を直接捕捉することにより生理的な興奮伝播様式を保持する CSPの手技成功率の向上ならびに臨床的有用性が徐々に明らかとなり、ふたたび CSP の可能性に注目が集まっている (図  $^{5}$   $^{98,101,129,132-141}$ ).

6.1

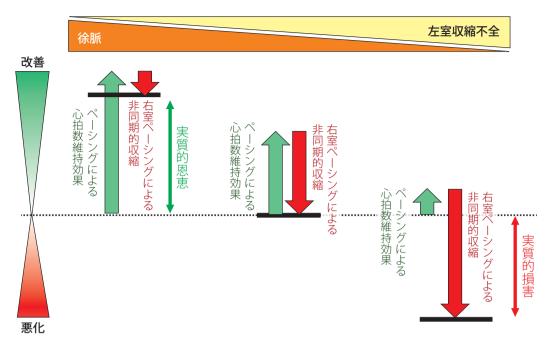
## 定義

CSP は、刺激伝導系(ヒス束、右脚、左脚本幹ならびに 左脚枝)を捕捉するペーシング法の総称である。ペーシン

#### 表7 CSPの適応の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
徐脈性不整脈に対する CSP の適応		
ペースメーカ適応の房室伝導障害患者で、高頻度の心室ペーシング(>20%)が予測され、かつ軽度〜中等度の左室収縮能低下(LVEF36〜50%)を認める場合、刺激伝導系ペーシングを考慮する*	lla	С
ペースメーカ適応の房室伝導障害患者で、高頻度の心室ペーシング(>20%)が予測され、かつ左室収縮能低下を認めない場合、ペーシング誘発性心筋症を回避する目的で、刺激伝導系ペーシングを考慮してもよい*	IIb	С
房室ブロック作製術を必要とする症例に対して、刺激伝導系ペーシングを考慮してもよい*	IIb	С
CRT の代替療法としての CSP の適応		
心臓再同期ペーシング適応の左脚ブロック、もしくは高頻度の心室ペーシング(>20%)を必要とする患者において、通常の経冠静脈的左室リードペーシングが無効、または何らかの理由により確立できない場合、刺激伝導系ペーシングを考慮する*	lla	С

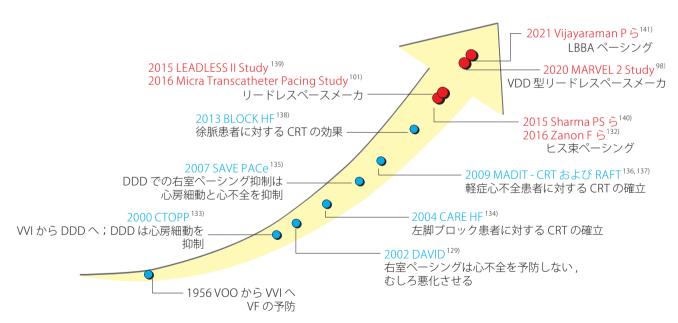
<sup>\*:2024</sup>年2月現在、左脚領域ペーシングに対するルーメンレスもしくはスタイレットルーメンのある経静脈リードは、いずれも保険適用外使用



#### 図 4 右室ペーシングの利点と欠点

徐脈が主たる病態である場合はペーシングによる心拍数維持効果が大きいため、右室ペーシングによる非同期的収縮の誘発は大きな問題になりにくい、一方、左室収縮不全が主たる病態の場合は、右室ペーシングによる非同期的収縮(harmful effect)が心拍数維持効果を大きく凌駕し、病状を悪化させる。

縦軸:右室ペーシングによる病状の改善あるいは悪化、横軸:患者の病態における徐脈と左室収縮不全が関与する比率(左はおもに徐脈が、右は収縮不全が主たる病態であること)、黒の横線:右室ペーシングが招来する正味のベネフィット



#### 図5 心臓ペーシング発展の歴史

60年以上にわたる心臓ペーシング発展の歴史を示す.徐脈患者を対象として開発された心臓ペーシング法は,いまや収縮不全を有する患者に対する心不全治療をもその視野に入れている.同等のインパクトがあった臨床試験は他にもあるが,本図では代表的な大規模臨床試験に絞って表示した.

赤丸: 本フォーカスアップデート版作成のために参照した論文, LBBA: 左脚領域

グ出力を変更することにより、刺激伝導系ならびに局所心筋の捕捉されるタイミングが異なる結果、QRS 波形が出力に依存して変化することが特徴とされる.

HBPは、三尖弁輪の心房側または心室側にリードを留置してヒス束を捕捉する方法で、もっとも生理的な興奮伝播様式が得られる。ペーシング出力を変更することにより、ヒス束の単独捕捉(selective pacing)もしくはヒス束と局所心筋の同時捕捉(non-selective pacing)が観察される。

左脚領域ペーシング(LBBAP)は、右室中隔の深部にリードを進め、左室中隔心内膜下からペーシングを行う方法で、左脚本幹あるいは左脚枝を捕捉することを目的とする。 HBP と異なり、かならずしもリード先端で左脚電位は記録されない。 LBBAP では右室への興奮伝播が遅延するため、心電図波形で通常  $V_1$  誘導の QRS 終末部に R 波を認めるのが特徴である。

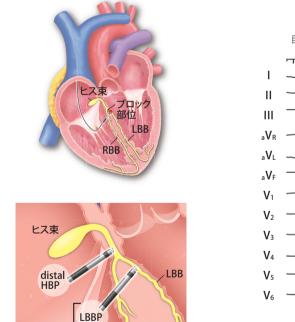
左脚の直接的な捕捉を示唆する所見として、ペーシング 出力の変更にともなう QRS 波形の変化、ペーシングから  $V_6$  誘導 R 波ピークまでの時間 ( $V_6$  RWPT) と記録された左 脚電位から  $V_6$ RWPT が近似( $\pm 10$  ms) $^{142}$ , ペーシングから  $V_6$ RWPT < 75 ms (QRS 幅正常 / 右脚ブロック単独例)もしくは < 80 ms(左脚ブロック [LBBB] /心室内伝導障害 / 右脚ブロック + 脚枝ブロックなどの伝導障害を認める症例) $^{143}$ ,  $V_6$  誘導と  $V_1$  誘導の R 波ピーク時間差 > 44 ms  $^{144}$  などが報告されている。左脚と左室中隔が捕捉された場合(non-selective pacing)と左脚の捕捉が失われた左室中隔のみの捕捉では、ペーシングから  $V_6$ RWPT に 10 ms以上の差が生じると報告されているが  $^{145}$ , 左脚の捕捉の有無が予後に与える影響は明らかではない。

現時点では、左脚を直接的に捕捉しない左室中隔ペーシングも CSP の一部として扱われている 143,146).

#### 6.2

## HBPとLBBAPの特徴と相違点(図6)

HBP はもっとも生理的なペーシング法であるが、リード 留置が可能な領域が狭く、かつ伝導途絶部位の遠位側を捕捉する必要がある. 一般的に手技難易度は高いとされるが、



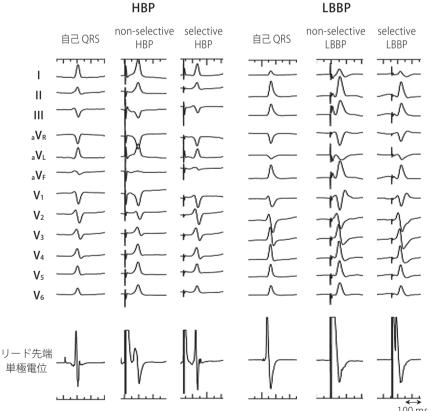


図 6 刺激伝導系ペーシングにおけるペーシング部位 (左図) ならびにヒス束および左脚ペーシングによる 12 誘導波形 (右図) Non-selective pacing では刺激伝導系 (ヒス束もしくは左脚) と局所心筋が同時に捕捉されているが、selective pacing では刺激伝導系が単独で捕捉されている

LBB: 左脚, RBB: 右脚, LVSP: 左室中隔ペーシング, LBBP: 左脚ペーシング, LBBAP: 左脚領域ペーシング

LBBAP -

LVSP

RBB

左室のみでなく右室の興奮伝播も保持されるため <sup>147)</sup>, 右脚プロック心不全患者においても QRS 幅の短縮効果やLVEF の改善が示されている <sup>148)</sup>. デリバリーカテーテルの改良により HBP の手技成功率は 92% 前後にまで改善されたが <sup>132)</sup>, センシング不全 (心房電位のオーバーセンス, 心室電位のアンダーセンス) や, 術後早期・遠隔期のペーシング閾値上昇と, それにともなうリード再留置 (7~11%)がいまだ大きな懸念点である <sup>149-151)</sup>. そのため, ペーシング依存症例に対して HBP を試みる際には, バックアップペーシング用のリード留置を検討する必要がある <sup>93,146)</sup>.

LBBAP の特徴は、リード留置の標的となる領域が広く、心室波高やペーシング閾値が HBP より優れている点である。LBBAP による左室興奮伝播時間は HBP と同等であり  $^{147}$ . 手技成功率は  $90\sim98\%$  前後と高い  $^{152-155)}$ .

徐脈性不整脈に対する初期のLBBAP植込み成績を検討した本邦の多施設観察研究では、手技成功率は86.7%であり、心室中隔厚>11 mm、心室内伝導障害、重度の三尖弁逆流が手技不成功因子と報告された<sup>156)</sup>. また、心不全患者に対するHBPとLBBAPの手技成功率は、房室伝導障害症例と比較していずれも10~20%低いことも示されており、植込みに際しては心臓形態および心室内伝導障害の評価が重要である<sup>154-158)</sup>.

LBBAPには心室中隔穿孔や中隔内血腫,冠動脈中隔枝の損傷といった特有の合併症が存在する。欧州の多施設レジストリでは,侵襲的治療介入を要した症例は限られていたものの,LBBAP関連合併症が 8.3% の症例で報告されている 154)。国内の多施設研究では,周術期の LBBAP 関連合併症が 4%(いずれも心室中隔穿孔)で認められたが,治療介入を要した症例はなく,リードの再留置は安全に可能であった 156)。CSP を行う際には,心室中隔深部への留置にともなうリードの特有の挙動 159),リード先端の電位変化 160,161),慢性期のリードパラメータ,ならびに起こりうる合併症を十分理解することが不可欠である。

#### 6.3

### CSP に用いるシステム

CSP の植込みには、先端のヘリックス電極が格納されていない特徴的な構造を有する細径( $4.1 \, {\rm Fr}$ )のルーメンレスリード(SelectSecure  $^{\rm TM}$  リード)がもっとも多く使用されている。一方、スタイレットルーメンのある経静脈リード(ルーメンリード)を留置する手法も試みられており、手技成績はルーメンレスリードと同等もしくはより優れていたとする報告もある  $^{154,162}$ . しかしながら、ルーメンリードを用いた LBBAP では、術後に左脚領域の捕捉が失われる症例がルーメンレスリードに比して有意に多い(32% vs. 12%)こ

とが多施設の観察研究で示されている<sup>163</sup>. また, リードの ヘリックス電極の破損やリード断線も報告されている <sup>164,165</sup>.

CSP リードの抜去については、ルーメンレスリードを用いた HBP において、植込み後中期( $25 \pm 18$ ヵ月)の高い成功率(97%)が報告されている  $^{166}$ . 一方、LBBAP リードの抜去に関する報告は限定的であり  $^{167}$ 、中隔深部に長期留置された LBBAP リード抜去の安全性に関しては、リードの種類を問わず今後の検証が必要である。なお、いずれのリードを用いた LBBAP も、国内においては 2024年2月現在保険適用外となることに留意が必要である。

#### 6.4

## 徐脈性不整脈に対する CSP の適応

#### 6.4.1

#### 心機能正常の徐脈性不整脈

心室ペーシングの必要性が高いと予測される,心機能正常かつ徐脈性不整脈症例に対する CSP の有用性は,複数の観察研究で検証されている.初期の報告では,心室ペーシング率が 40% を超える症例において, CSP は従来の RVP と比較して心不全入院を減少させることが示された 140,149).最近では,心室ペーシング率が 20% を超える症例においても, CSP は心不全増悪・CRT へのアップグレード・全死亡の複合エンドポイントを 47% 低下させることが示されている 168).また,LBBAP のみを対象とした観察研究では,LBBAP は RVP と比較して心不全増悪・CRT へのアップグレード・全死亡の複合エンドポイントを 54% 低下させた 169).

以上より、正常心機能症例において、心室ペーシング率が20%を超える、もしくは将来心室ペーシング率が増加すると予測される病態では、ペーシング誘発性心筋症を回避する目的でCSPを考慮してもよいと考えられる。ただし、CSPでは刺激伝導系の障害、医原性の三尖弁閉鎖不全症、遅発性の心室中隔穿孔、血栓塞栓症 <sup>153, 154, 170)</sup> などの合併症が報告されており、遠隔期の成績もまだ十分に明らかではない。そのため、心室ペーシング率の増加が見込まれない症例に対する CSP は推奨されない。

#### 5.4.2

#### 心機能軽度低下の徐脈性不整脈

ペーシング適応のある房室ブロック例で,かつ軽度~中等度の心不全(LVEF  $\leq$  50%)を対象とした BLOCK-HFでは,CRT は RVP と比較して主要エンドポイント(全死亡・利尿薬の経静脈投与を要する心不全増悪・左室収縮終末容積係数 15% 以上の増加)を有意に低下させた  $^{138)}$ . 一方,CSP はペーシングにともなう LVEF への悪影響がなく,ペーシング後に LVEF を有意に改善することが観察研

究やメタ解析で示されている  $^{132,171)}$ . 房室ブロックかつ軽度 一中等度の心機能低下例のみを対象とした小規模の RCT や観察研究では、CSP は RVP と比較して LVEF を有意に改善させた  $^{172,173)}$ . また、RVP から CRT または CSP へアップグレードした症例を対象としたメタ解析においても、CSP は RVP と比較して LVEF を有意に改善させ、その効果は CRT と同等であることが確認された  $^{174)}$ . CRT でなく CSP を選択する利点は、リード本数が 2 本と少ないため、デバイス感染や静脈閉塞のリスクを低減できる可能性があり  $^{175,176)}$ . より長い電池寿命が期待できる点である.

以上より、ペースメーカ適応の房室伝導障害患者で、高頻度の心室ペーシング (> 20%) が予測され、かつ軽度~中等度の左室収縮能低下を認める場合は、患者の病態を踏まえたうえで CSP を考慮してもよいと考えられる.

#### 6.5

## 刺激伝導系障害と心不全を有する (CRT 適応) 症例

HBPは、CRTと比較して心室内伝導や血行動態指標を有意に改善し、LVEFの改善や逆リモデリング効果に優れていることが観察研究やランダム化クロスオーバー試験で示されている「158,177-181」、CRT 適応患者に対する LBBAPの手技成功率は高く(82~97%)「182-184」、同一患者内でCSP(HBP、LBBAP)とCRTの効果を比較した研究では、HBPとLBBAPの有効性は同等で、CSPはCRTよりも有意に電気的同期不全を解消し、血行動態を改善した「147」、CRT 適応症例を対象とした複数の観察研究・小規模ランダム化クロスオーバー試験・メタ解析では、LBBAPはCRTよりもQRS幅の短縮効果が高く、LVEFを有意に改善し、全死亡や心不全入院を減少させた「185-192」、

また、CRT 適応症例に対して CSP を第一選択治療として行った群と CRT 治療群を比較した観察研究では、CSP は CRT より心不全入院を有意に減少させたが、CSP の手技成功率は有意に低かった(84.4% vs. 94.7%)<sup>193)</sup>. さまざまな臨床研究において、CRT 適応症例に対する CSP の可能性が示されているが、大規模な RCT による CRT との比較検証はされていない。また、CSP の効果を検証した臨床試験の多くは、LBBB や高頻度の右室ペーシングを必要とする症例が対象であり、非 LBBB 症例に対する CSP の有効性は明らかではない <sup>148,194)</sup>.

一方, CRT は、複数の大規模試験で予後改善効果が示されており、伝導障害をともなった心不全患者に対する確立されたペーシング治療である<sup>137, 195, 196)</sup>. そのため、CRT 適応症例(特に LBBB 例)に対しては、現状 CRT が第一選択治療となる<sup>5)</sup>. しかしながら、解剖学的に至適な冠静

脈が存在しない症例、リード留置が技術的に困難な症例、 横隔神経刺激や高ペーシング閾値のため CRT の継続が困 難な症例、CRT による十分な効果が得られない症例 (ノン レスポンダー) が一定数存在する.

Sharma らは、冠静脈へのリード留置困難例もしくは CRT ノンレスポンダー例に対する HBP の有効性を検証し、高い手技成功率ならびに QRS 幅の短縮、LVEF の改善、心不全症状の改善を報告した <sup>171)</sup>. また、LBBAP においても同様の結果が多施設観察研究で示されている <sup>197)</sup>. そのため、LBBB もしくは高頻度の心室ペーシングを必要とする CRT 適応症例において、左室リードを用いた CRT が無効な場合や何らかの理由により確立できない場合、CSP を考慮してもよいと考えられる.

CRT や CSP 単独では十分に電気的な同期不全の解消が得られない症例に対しては、CSP と冠静脈洞内からの左室ペーシングを組み合わせた CRT (His-optimized CRT: HOT-CRT, LBB-optimized CRT: LOT-CRT) が試みられている <sup>198,199)</sup>. 本手法は、電気的同期不全をより改善させることが示されており、CRT ノンレスポンダー例に対する新たな治療選択肢として期待されている。CSP は、原則として植込み型両室ペースメーカ(CRT-P)デバイスを用いて行う必要がある。CRT-D デバイスを用いて行う場合には、通常と異なるリードやポートの使用が必要となり <sup>143)</sup>, 2024年2月現在保険適用外使用となる。

#### 6.6

## 房室ブロック作製術を必要とする症例

房室ブロック作成後のペーシングにおいて、CRT は RVP と比較して LVEF を保持することが複数の RCT で示されている  $^{200,\,201}$ . 一方、CSP においても、房室ブロック作製術を要する症例を対象とした RCT で同様の効果が示されている  $^{202}$ . また、永続性心房細動の心不全患者 (LVEF  $\leq$  40%) では、CSP は CRT よりも LVEF を有意に改善することが確認されている  $^{203}$ .

以上より、房室ブロック作製術を要する症例に対するペーシングには、CSPを考慮してもよいと考えられる。なお、デバイス植込みが房室ブロック作製術に先行して行われる際には、LBBAPリード留置の方がHBPリード留置よりも周術期ならびに遠隔期のリード関連有害事象を減少させ、確実な房室ブロックの作製に有用であることが報告されている<sup>204)</sup>.

**7**.

## Mid-range QRS に対する CRT

CRT は複数の RCT において、適切な薬物治療を行っても LVEF が低下した中等度~重度の心不全を有し、かつ QRS 幅が 120 ms 以上の症例において、その有効性が示されてきた  $^{205\cdot210)}$ . これらの RCT やメタ解析では、完全左脚 ブロック(CLBBB)波形、幅広い QRS(150 ms 以上)が CRT の有用性を予測し  $^{205\cdot212)}$ 、QRS 幅が  $120\sim150$  ms の mid-range QRS 症例では CRT の効果が十分でない、いわゆる "ノンレスポンダー"になる確率が高くなるとされている  $^{211,212)}$ . 一方、より高い CRT 効果を得るための臨床的特徴として、性差、体格(人種の違いを含む)、心臓の大きさなどが提唱されており、これらを考慮すれば、mid-range QRS 症例に対しても CRT を有効に利用できる可能性がある  $^{134,195,213\cdot217)}$ .

しかし、このような臨床的特徴の解釈についてはコンセンサスが得られておらず、各学会ガイドラインでの midrange QRS の定義や CRT の推奨クラスには差があるのが現状である  $^{93,146,218,219)}$  (表8). 本フォーカスアップデートを作成するにあたり、「不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版)」 $^{5)}$  作成以降に報告された研究結果をふまえ、推奨分類の見直しを行った.

#### 7.1

## CRT の適応に関する QRS 幅の下限

CRT が推奨されるべき心不全患者の mid-range QRS の下限については、以前より議論の分かれるところである. Yu らは、LVEF  $\leq$  35% かつ QRS 幅が狭い症例の中に心エコー図(組織ドプラ)にて dyssynchrony を認める症例が存在することを報告し、CRT のレスポンダーとなり得ることを示唆した  $^{220,\,221)}$ . しかし、その後の多施設前向き研究 (PROSPECT) において、心エコー図上の dyssynchronyが CRT レスポンダーを高率に予測することは難しいと報告された  $^{222}$ .

さらに 2013 年には、LVEF  $\leq$  35%、QRS 幅  $\leq$  130 ms かつ心エコー図で dyssynchrony を認めた症例を対象とした RCT である EchoCRT の結果が示された  $^{223)}$ . 本試験では全例に CRT デバイスを植込んだうえで CRT-on 群と CRT-off 群の 2 群を比較した。両群間で一次エンドポイント(心不全入院+死亡)の発生率に有意差は認めず(HR 1.2、95%CI 0.92  $\sim$  1.57、P=0.15)、死亡率は CRT-on 群のほうが有意に高かった(HR 1.81、95%CI 1.11  $\sim$  2.93、P=0.02). 以上の結果より、QRS < 130 ms の症例における CRT の有効性は低いと判断され、ESC および CCS のガイドラインでは、推奨クラス III とされた  $^{93,219}$ ).

一方, EchoCRT の発表後, 120 ms ≤ QRS 幅< 130 ms であっても、CRT の有効性を示唆する報告が相次いで発

表8 各学会ガイドラインの mid-range QRS に対する CRT 植込みに関する推奨(洞調律の場合)

ガイドライン	推奨クラス	エビデンス レベル	QRS の形態	LVEF (%)	QRS幅(ms)	NYHA 心機能 分類	その他
	I	А	LBBB	≦ 35	120~149	II ∼ IV	女性など
2023 HRS/APHRS/LAHRS 146)	lla	B-R	LBBB	≦ 35	120~149	II ∼ IV	
2023 HR3/APHR3/LAHR3	IIb	B-NR	非LBBB	≦ 35	120~149	III ~ IV	
	III	B-R	非LBBB	≦ 35	120~149	~	
2022 AHA/ACC/HFSA <sup>218)</sup>	lla	B-NR	LBBB	≦ 35	120~149	II ∼ IV	
2022 ANA/ACO/NF3A	IIb	B-NR	非LBBB	≦ 35	120~149	III ~ IV	
2021 ESC <sup>93)</sup>	lla	В	LBBB	≦ 35	130 ~ 149	_	
2021 ESC	IIb	В	非LBBB	≦ 35	130~149	_	
2017 CCS <sup>219)</sup>	I	А	LBBB	< 35	130~149	II ∼ IV	
2017 005	III	_	LBBB	< 35	< 120 ~ 129	II ∼ IV	

HRS:米国不整脈学会、APHRS:アジア太平洋不整脈学会議、LAHRS:ラテンアメリカ不整脈学会、AHA:米国心臓協会、ACC:米国心臓病学会、HFSA:米国心不全学会、ESC:欧州心臓病学会、CCS:カナダ心臓血管学会、一:記載なし

エビデンスレベル A:複数の RCT またはメタ解析で実証されたもの,B:単一の RCT またはランダム化介入でない大規模な臨床試験で実証されたもの,B-R:1 件以上の RCT から得られた質が中等度のエビデンス,B-NR:1 件以上の適切にデザインされ,実施された非 RCT,観察試験,症例登録試験から得られた質が中等度のエビデンス

表された。De Pooter らは LBBB 患者において、CRT の反応性をもっとも高く予測するとされる心エコー図上の septal flash の発生率を検討し、QRS 幅  $120\sim130~\mathrm{ms}$  を有する女性の 6 割以上で同所見を認めたと報告している  $^{224)}$ . さらに EchoCRT のサブ解析において、左室拡張末期容積が小さい症例に対する CRT の有用性が示され  $^{214)}$ ,性別、体格、左室サイズの評価が CRT を選択するプロセスに有用であることが示唆された。

欧米と比して体格が小さい心不全患者の多い本邦においては、CRT の反応性が海外と異なる可能性があり、いくつかの臨床研究が報告されている。Oka らは本邦の多施設CRT データベースを用い、対象をQRS 形態(LBBB、非LBBB)とQRS 幅により5 群に分け、イベント発生率(全死亡または心不全による入院の複合)、ならびに心エコー図指標によるレスポンダー率を後ろ向きに解析した $^{225}$ 、LBBB かつ QRS 幅 $\geq$  150 ms の患者におけるイベント発生率は $^{28.9}$ %ともっとも低く、レスポンダー率は $^{225}$ 0 ともっとも高かった。それに比して、 $^{120}$ 0 ms  $\leq$  QRS 幅 $\leq$  150 ms ではレスポンダー率が有意に低かったものの、半数以上(LBBB の $^{51}$ %、非 $^{51}$ 8 に良好な反応が観察されたと報告している。

Varma らは、CLBBB 症例における CRT を解析し、女性においては左室の容積で修正された QRS 幅が、心エコー図で規定した CRT の有効性と相関することを示した  $^{213}$ 、また、他の研究では左室拡張末期容積で修正した QRS 幅が、特に体格の小さな女性において CRT 症例の予後と有意な関係があったと報告されている  $^{216}$ . 5 つの RCT のメタ解析においても、性別、QRS 幅、心不全の病因、左室拡張末期径、身長が全死亡および心不全による初回入院に影響を与えることが示唆された  $^{215}$ .

さらに Varma らは、日本人を含むアジア人 CRT 症例 251 人(登録数の 27%)を登録したレジストリである Advanced CRT のデータを解析し、アジア人は非アジア人 に比べて症状スコアで定義した際の CRT のレスポンダー率が、120 ms  $\leq$  QRS 幅< 150 ms および QRS 幅 $\geq$  150 ms の両群において有意に高かったことを報告した  $^{217)}$ . さらに、心臓死や心不全イベントをエンドポイントとした場合も、アジア人においては、120 ms  $\leq$  QRS 幅<150 ms の群で CRT の有用性が示され、身長にて修正した QRS 幅が CRT の有効性と強く相関していた。

このように、CRTを推奨する QRS 幅の下限値設定についてはいまだ議論の余地のあるところであるが、CRT の有効性を示した多くの RCT の対象が QRS 幅≥ 120 msであったこと、体格の小さな症例が多い本邦においてはmid-range QRS 症例でも反応性が期待できることを考慮し、

本フォーカスアップデートの QRS 幅の下限を 120 ms とした. ただし、CRT の有効性は QRS 幅 130 ms 以上において強固なエビデンスが存在することに留意するべきである  $^{226}$ .

#### 7.2

#### 適応

洞調律の mid-range QRS における CRT 適応に関する推 奨を**表 9**. その条件についての一覧表を**表 10** に示す.

#### 7.2.1

#### 120 ms ≦ QRS 幅 < 150 ms かつ LBBB に 対する適応

前述の通り、性差は CRT の有効性に影響を与えることが示唆されている。RAFT、MADIT-CRT、REVERSE のメタ解析は、LBBB 症例における心不全入院または死亡に対する CRT の有益性について、QRS 幅 120  $\sim$  180 ms の 10 ms 刻みで層別化を行い、性差の影響を解析した  $^{227)}$ . その結果、120 ms  $\leq$  QRS 幅 < 130 ms 群では性差は認められなかったが、130 ms  $\leq$  QRS 幅 < 140 ms 群と 140 ms  $\leq$  QRS 幅 < 150 ms 群では、女性においてのみ有益性が有意に高かった(相対リスク低減率は、それぞれ 85%、69%)。しかし QRS 幅  $\geq$  150 ms 群では、CRT は性差なく心不全と死亡および死亡単独を有意に減少させていた。CRT の反応性における性差の潜在的メカニズムは、解剖学的な違い、特に身長に関連している(身長が低いほどより大きな効果が認められる)可能性が考えられる  $^{213,216,227-234}$ .

#### 表 9 mid-range QRS に対する CRT 植込みに関する 推奨とエビデンスレベル (洞調律の場合)

	推奨 クラス	エビデンス レベル
LVEF ≦ 35% で、NYHA 心機能分類 II ~ IV の心不全患者のうち、120 ms ≦ QRS 幅 < 150 ms かつ LBBB で女性の場合に CRT 植込みを行う	ı	A
LVEF ≦ 35% で、NYHA 心機能分類 II ~ IV の心不全患者のうち、120 ms ≦ QRS 幅< 150 ms かつ LBBB で男性の場合に CRT 植込みを行うことを考慮する	lla	В
LVEF ≤ 35% で、NYHA 心機能分類 III ~ IV の心不全患者のうち、120 ms ≤ QRS 幅 < 150 ms かつ非 LBBB の場合 に CRT 植込みを行うことを考慮してもよ い	IIb	В
LVEF ≤ 30% で、NYHA 心機能分類 II の 心不全患者のうち、120 ms ≤ QRS 幅 < 150 ms かつ非 LBBB の場合に CRT 植 込みを行うことを考慮してもよい	IIb	В

		9 0111 ILAC-9 -93E.				
推奨クラス	エビデンスレベル	QRS の形態	LVEF (%)	QRS幅(ms)	NYHA 心機能分類	その他
1	A	LBBB	≦ 35	120 ~ 149	$II \sim IV$	女性
lla	B-R	LBBB	≦ 35	120 ~ 149	$II \sim IV$	
IIb	B-NR	非LBBB	≦ 35	120 ~ 149	$ II  \sim  V $	
IIb	B-R	非LBBB	≦ 30	120~149	II	

表 10 mid-range QRS に対する CRT 植込みの推奨 (洞調律の場合)

これらの結果より、NYHA 心機能分類 II 以上の心不全患者のうち、 $120~\text{ms} \leq \text{QRS}$  幅 <150~ms の midrange QRS かつ LBBB が認められる症例における CRT 植込みは、女性で推奨クラス I, 男性で推奨クラス IIa とした (表**9**).

#### 7.2.2

#### 120 ms ≦ QRS 幅 < 150 ms かつ非 LBBB に 対する適応

非 LBBB で mid-range QRS の症例における CRT の有効性を示す臨床研究は、いまだ限定的である。非 LBBB (右脚ブロックが 22.2%、心室内伝導障害が 77.8%) かつ QRS  $\geq$  120 ms を有する心不全患者 (LVEF < 35% で NYHA 心機能分類 II 以上) 99 人の観察研究においては、13 ヵ月の観察期間で CRT が LVEF を 4% 改善させた  $^{235}$ ).

その後、NYHA 心機能分類 II の症例を多く登録した 2 つ の大規模 RCT (MADIT-CRT, RAFT) において非 LBBB 症例に関するサブ解析が行われ <sup>136, 137)</sup>, いずれも CRT の 有用性を示せなかった.

上記の結果から、非 LBBB で mid-range QRS(120 ms  $\leq$  QRS 幅< 150 ms)の症例における CRT の推奨クラスは、「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018 年改訂版)」 $^5$  からの変更はなく、NYHA 心機能分類 III 以上では LVEF  $\leq$  35% を、同分類 II 以上では LVEF  $\leq$  30% を条件に推奨クラス IIb の推奨とした.

ただし、 $120 \text{ ms} \leq \text{QRS} 幅 < 130 \text{ ms}$  に対する CRT の有効性に関してはガイドラインにより相違がある  $^{93, \, 146, \, 218, \, 219)}$  ため、症例ごとに慎重に適応を検討する必要がある.

## 第2章 カテーテルアブレーション

#### 1.

## 肺静脈隔離術以外の 心房細動カテーテルアブレーショ ン手技 (表 11)

心房細動に対するカテーテルアブレーションにおいて、標準術式である肺静脈隔離のみでは洞調律維持効果が得られない症例が、特に持続性心房細動においてよく観察される。肺静脈隔離に加えて、非肺静脈領域を対象とする追加焼灼の手法(beyond PVI)がさまざまに提唱されており、

洞調律維持への有効性を検討したRCTが多数行われている. 本フォーカスアップデートでも更新を行う.

#### 1.1

## 追加焼灼の実施についての議論

STAR-AF II は、持続性心房細動に対するカテーテルアブレーションについて、肺静脈隔離に左房線状焼灼(左房天蓋部ライン、僧帽弁輪峡部ライン)、または心房細動中の複雑性分裂心房電位(CFAE)焼灼を追加することの有効性を検証した試験である<sup>236)</sup>、大方の予想に反し、追加通

表 11 肺静脈隔離術以外の心房細動カテーテルアブレーション手技の適応に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
持続性心房細動に対する初回アブレーションにおいて、肺静脈隔離に追加して後壁隔離を考慮してもよい	IIb	В
左房低電位領域を有する持続性心房細動に おいて、肺静脈隔離に追加して同領域に対 するアブレーションを考慮してもよい	IIb	В
VOM が回路の一部となっている心房頻拍であって、他の方法によるカテーテルアブレーションによる不整脈の焼灼が困難である場合に、VOM-EI を考慮してもよい	IIb	С
長期持続性心房細動に対するカテーテルアブレーションにおいて、従来の肺静脈隔離に VOM-EI の追加を考慮してもよい	IIb	В

電の有効性は確認されなかった. 同時期に行われた CHASE-AFでも同様の結果であり<sup>237)</sup>, 持続性心房細動の 肺静脈隔離術に追加焼灼を行うことの是非が議論となった.

一方で、持続性心房細動症例において、肺静脈隔離+追加通電(後壁隔離を含む線状焼灼、もしくは CFAE)に対する肺静脈隔離単独の治療効果の非劣性を検証した EARNEST-PVI では、肺静脈隔離単独群で再発率が高い傾向にあり、非劣性は示されなかった <sup>238)</sup>.

この結果の違いは、技術の進歩が関連している可能性が ある. 心房細動カテーテルアブレーション後の再発の原因 として、隔離した肺静脈の再伝導と、非肺静脈の不整脈基 質残存があげられる。STAR-AF II や CHASE-AF が行わ れていた頃は、再発例のほとんどで肺静脈の再伝導が認め られており、これが再発の主因であったと考えられる。近 年、アブレーションカテーテル先端のコンタクトフォースの 安定性を考慮した通電指標、組織側の局所インピーダンス 低下をガイドとするアブレーション法やクライオバルーン アブレーションが広く普及し, 再発時に肺静脈電位の再伝 導がない症例が増えている<sup>239)</sup>. これらの症例における再 発の機序には非肺静脈の不整脈基質が関与していると考え られるため 非肺静脈に対する追加通電の効果が顕在化し たものと考察されている。このように、カテーテルアブレー ションに関連するテクノロジー(アブレーションカテーテル やその周辺機器)の進歩によって、追加焼灼の効果が変 わってしまうという点は、その有効性を考えるうえでも重 要な点である.

さらに、EARNEST-PVIの事後解析で、追加通電が有

効な患者群と、有効でない患者群の特徴が検討された。本研究では左房低電位領域を予測する DR-FLASH スコア (糖尿病、腎障害、女性、左房拡大、高齢、高血圧、持続性心房細動)で患者を層別化し、不整脈基質が多いと考えられる患者群において追加焼灼が有効であった<sup>240)</sup>. どのようなテクノロジーを用いて、どのような背景の患者に、どのような焼灼法を追加すべきかが、実臨床で追加通電の施行を決定する際にディスカッションされるべきである。

#### 1.2

## 左房後壁隔離

代表的な追加通電として、左房天蓋部ラインと左房後壁 底部ラインを肺静脈隔離に追加する左房後壁隔離がしばし ば行われる。近年、左房後壁隔離の効果を検討した RCT がいくつか行われているが、その結果は一定ではない。

CAPLAでは、初回の持続性心房細動カテーテルアブレーションにおいて、肺静脈隔離に追加した左房後壁隔離の効果が乏しいという結果に終わった<sup>241)</sup>. 本試験では、後壁隔離群で心房頻拍による再発が多く認められる傾向がみられ、後壁隔離のための線状焼灼が再伝導してギャップを形成することにより医原性心房頻拍の回路が形成されてしまい、治療効果が相殺された可能性が示唆されている。また、RILIにおいては、心房細動の再カテーテルアブレーション時に肺静脈の再伝導を認めた症例において、肺静脈再隔離に追加した後壁隔離の有効性が検討されたが、その効果は乏しいという結果であった<sup>242)</sup>. 本試験では、肺静脈再隔離の効果により後壁隔離の追加効果がマスクされた可能性が否定できない。

一方で、左房後壁隔離の有効性を示した試験も存在する。 左房に低電位領域を有さない持続性心房細動患者で、連続 刺激法により心房性不整脈が誘発された群において、後 壁隔離を追加することにより治療成績が向上したという報 告や<sup>243)</sup>、持続性心房細動のクライオバルーンアブレーショ ンにおいて、肺静脈隔離に後壁隔離を追加することにより 治療成績が向上したとする報告もある<sup>244,245)</sup>(本邦ではバ ルーンアブレーションによる左房後壁隔離は 2024 年 2 月 現在、保険適用外使用). 肺静脈隔離に追加した左房後壁 隔離の効果に関する統合解析では、左房後壁隔離の追加は 発作性心房細動に対しては有効ではないが、持続性心房細 動に対しては有効であることが示唆された<sup>246)</sup>.

このように、後壁隔離をルーチンで施行することについては RCT からの十分なエビデンスは得られていないものの、後壁隔離を行う患者を選択すれば有効である可能性がある。なお、左房後壁隔離の懸念事項として、左房食道瘻を含む食道関連合併症もあり<sup>247</sup>、症例選択が重要と考え

られる.

#### 1.3

## 低電位領域アブレーション

左房低電位領域は、不整脈基質となりうる心筋障害を反映する所見として注目されており、肺静脈隔離に低電位領域焼灼を追加することにより、アブレーションの治療成績が向上する可能性が後ろ向き研究で示唆されていた<sup>248</sup>).

近年, 左房低電位領域アブレーションについて, いくつかの RCT が行われているが, 低電位領域アブレーションの追加効果は乏しいとする報告と, 効果が得られたとする報告が混在している<sup>249-253)</sup>. 肺静脈隔離に追加した低電位領域アブレーションに関するメタ解析では, 発作性心房細動では効果は認められないものの, 持続性心房細動においては非再発率が有意に高かったとされている<sup>254)</sup>.

ERASE-AFでは、持続性心房細動のアブレーションに おいて、肺静脈隔離に低電位領域アブレーションを追加し た群で再発率が低かった 252). 65 歳以上の発作性心房細動 患者を対象とした RCT である STABLE-SR-III では、低 電位領域アブレーションを追加した群で有意に再発率が低 く. 特に低電位領域を認めた症例における再発率は半減し ていた (HR 0.49, 95%CI 0.25  $\sim$  0.94, P = 0.03)  $^{253}$ , 低 電位領域アブレーションの有効性を検討したこれらの試験 では、低電位領域の定義(低電位のカットオフ値、使用す る多点マッピング電極カテーテル). 焼灼エンドポイント (低電位領域の homogenization, または後壁隔離や前壁ラ インなど線状焼灼の完成). 患者背景(低電位領域をもつ患 者の割合) にばらつきを認める. 低電位領域アブレーショ ンの標準的手法の確立は、重要な課題である、また、低電 位領域の存在は心房心筋全体の線維化を反映しており 255) このような症例ではアブレーション後の不整脈基質のさら なる進展が想定されるため、一時的に効果は得られても長 期的な再発予防効果が低い可能性が危惧される.

このように、低電位領域アブレーションは、持続性心房 細動症例に対して行われた研究のメタ解析や近年の複数の RCT などにより有効性のエビデンスが増えつつあるが、現 時点では確立された方法とまではいえず、広範な通電によ る左房機能への悪影響や心房頻拍の基質となる可能性があ るという懸念も踏まえ、本フォーカスアップデートでは左 房低電位領域を有する持続性心房細動症例において推奨ク ラス IIb の適応とした.

#### 1.4

## マーシャル静脈エタノール注入 化学的アブレーション

マーシャル静脈 (VOM) は胎生期の左上大静脈の遺残物であるが、心筋細胞を含むとともに自律神経系の強い影響を受けていることから、心房細動の開始と維持に関与しているとされている<sup>256</sup>. また、VOM 自体が不整脈回路の一部を形成し、僧帽弁輪峡部への線状焼灼時のブロック形成困難や、心内膜側からでは焼灼困難な心房頻拍 (VOM 関連小房頻拍) の原因となる。

VOMへの逆行性バルーンカニュレーションとエタノール注入(VOM-EI)は、VOMの支配領域に化学的焼灼巣を作り出す。VOM-EIによりVOMの心筋細胞と自律神経が除去され、さらにVOMの支配領域である僧帽弁輪峡部周辺の心筋に心外膜側から傷害を加えられることで、心房細動の治療に寄与する可能性が提唱されてきた<sup>257</sup>.

VENUS では長期持続性心房細動のカテーテルアブレーションに対して、肺静脈隔離に VOM-EI を追加し基質修飾を行った群 (VOM-EI 群) では、通常治療群に比べて再発率が有意に低かった <sup>258)</sup>. 同試験を含めたメタ解析においても、VOM-EI 群は通常治療群に対して治療成績が有意に良好であった <sup>259)</sup>. VOM が回路の一部となっている心房頻拍や、難治性の長期持続性心房細動の症例においては VOM-EI が有効であり、VOM-EI を考慮することは妥当である.

ただし、独自の技術と経験を要すること、エタノール注入による組織損傷の範囲を制御することが難しく、潜在的にリスクがある手技となること、専用の機器に乏しく、2024年2月現在、既存の医療機器を保険医療で認可されていない目的で使用する必要があることなど、解決すべき点も多く存在する.

#### 1.5

## その他の追加通電

その他の追加通電部位の同定方法および使用機器として、ローターアブレーションを目的とした focal impulse and rotor modulation (FIRM) マップや CardioInsight, ExtraMap が提唱されているが、「2021年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療」  $^6$  発行以降、エビデンスとしての進展はない。

新たなアブレーション手法として、Non-PV トリガーの発生源と考えられる、洞調律中の fractionated signal areas in the atrial muscle (FAAM) を追加焼灼する方法 <sup>260)</sup> や、心房細動のドライバーとして spatio-temporal electrogram

dispersion を標的とする方法が提唱されている  $^{261}$ . また,BELIEF では肺静脈隔離に左心耳隔離を追加することの有効性が報告された  $^{262}$ . さらに,左房に広範な低電位を有する症例における左心房隔離も提唱されている  $^{263}$ . しかし,これらの隔離の難易度が高いこと,また隔離後の血栓リスクが高いことが問題となる.ここに示した追加通電法については,いまだエビデンスには乏しいことから,施行の是非は慎重に検討されるべきである.

2

# 心房細動カテーテルアブレーションの適応拡大

#### 2.1

## 第一選択治療としての 心房細動カテーテルアブレーション

症候性の発作性心房細動に対する第一選択治療のカテーテルアブレーションは、「不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版)」において推奨クラス IIa とされている<sup>5)</sup>. 近年、発作性心房細動に対する第一選択治療としてのクライオバルーンアブレーションの有効性を検討した 3 件の RCT が報告された <sup>264-267)</sup> (表 12).

STOP AF First  $^{264)}$  は、米国の 24 施設における症候性発作性心房細動患者 203 人を対象として、クライオバルーンによる肺静脈隔離術を抗不整脈薬(I 群あるいは III 群)と比較した。12 ヵ月の経過観察後、治療成功率(手術成功、心房性不整脈非再発など)はアブレーション群において有意に高かった(74.6% vs. 45.0%、P < 0.001)、アブレーション群において手術に関連する合併症(心嚢水貯留および心筋梗塞)が 2 人認められたが、重篤な合併症はまれと結論づけている。

Early-AF <sup>265)</sup> は、カナダの 18 施設における未治療・症 候性発作性心房細動患者 303 人に対し、クライオバルーン による肺静脈隔離術と抗不整脈薬によるリズムコントロールを比較した.全症例で植込み型心電計による不整脈検知を行い,12ヵ月の経過観察を行った.頻脈性心房不整脈(心房細動,心房粗動,心房頻拍)の再発率はアブレーション群において有意に低かった(42.9% vs. 67.8%,P < 0.001). 重篤な合併症はアブレーション群 5 人 (3.2%,横隔神経麻痺3人,症候性徐脈2人),抗不整脈薬群6人 (4.0%,wide-QRS頻拍2人,失神1人,心不全悪化1人,症候性徐脈2人)に発生したが,有意差は認めなかった.

Cryo-FIRST  $^{260}$  は、未治療・症候性発作性心房細動患者  $^{218}$  人について、クライオバルーンアブレーションと抗不整脈薬治療を比較した、 $^{12}$  ヵ月の経過観察において、頻脈性心房不整脈の再発率はアブレーション群で有意に低かったが( $^{17.8\%}$  vs.  $^{32.4\%}$ ,  $^{12}$   $^{12}$   $^{12}$   $^{13}$   $^{14}$   $^{15}$   $^$ 

これら3件のRCTのメタ解析も報告されている<sup>267</sup>. 心 房細動に対する初回治療をクライオバルーンアブレーショ ンと薬物治療で比較した場合,アブレーションは薬物治療 に比べ有意に頻脈性心房不整脈の再発が少なく,症状およ びQOLの改善が良好であり,また医療資源利用率(入院) が削減された,重篤な副作用は両群間で同程度であった.

以上より、症候性・再発性の発作性心房細動に対する初回治療として、クライオバルーンアブレーションが薬物治療よりも優れていることが示された。本フォーカスアップデートでは症候性再発性の発作性心房細動に対する第一選択治療として、クライオバルーンアブレーションを推奨クラスIとした(表13)。なお、3件のRCTはいずれもハイボリュームセンターとよばれる経験豊富な施設群での治療結果であること、また1年という短期の結果であるため、長期の有効性は不明であることに留意する必要がある。

発作性心房細動に対するアブレーション方法として, 高周波もクライオバルーンと同等の成績が報告されており<sup>268-270)</sup>,薬剤抵抗性の有無を問わない第一選択治療としても同様の効果が期待できる。ただしエビデンスの追加が

表 12 発作性心房細動に対する第一選択治療としてのクライオバルーンアブレーションの有効性を示した 3 つの RCT の結果

試験名	施行国	登録患者数 (人)	対象の心房細動の病型 (%)	観察期間(月)	不整脈検知法	再発率 (%)*
STOP-AF First <sup>264)</sup>	米国	203	発作性 100	12	外来心電図 心電計テレモニター (毎週) ホルター心電図 (6, 12 ヵ月後)	25.4/55.0
EARLY-AF <sup>265)</sup>	カナダ	303	発作性 95	12	植込み型心電計	42.9/67.8
Cryo-FIRST <sup>266)</sup>	オーストラリア, 欧州, 南米	218	発作性 100	12	外来心電図 7日間ホルター心電図	17.8/32.4

<sup>\*:</sup>アブレーション/薬物治療

表 13 症候性再発性の発作性心房細動に対するクライオバルーンアブレーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
症候性再発性の発作性心房細動に対する 第一選択治療として、クライオバルーン を用いたカテーテルアブレーションを行 う(患者がアブレーションを希望した場 合、他の選択肢や治療のリスクなどの十 分な説明を行ったうえで選択する)	ı	A

ないため、本フォーカスアップデートではクライオバルー ンアブレーションのみの言及を行った.

#### 2.2

## 無症候性心房細動に対する カテーテルアブレーションの適応

心房細動はただちに生命に関わる疾患ではないことから、カテーテルアブレーションは洞調律維持による患者のQOL改善を目的として施行されてきた. つまり、心房細動カテーテルアブレーションの適応は症候性心房細動が原則であり、欧米のガイドラインでは、無症候性心房細動への適応は記載されていない.

「不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版)」においては、無症候性発作性心房細動で再発性のものにかぎり、推奨クラス IIb とされている<sup>5)</sup>. 臨床現場におけるカテーテルアブレーションの適応は症候性心房細動以外にも拡大されている実情があり、近年報告された新たなエビデンスを紹介する.

#### 2.2.1

#### 早期リズムコントロールの影響

EAST-AFNET 4<sup>271)</sup> は、心房細動症例への早期リズムコントロール治療が患者予後に影響を与えることをはじめて報告した RCT である.診断確定から1年以内の心房細動患者を、早期リズムコントロール群(抗不整脈薬治療またはカテーテルアブレーション)と通常治療群(レートコントロール群)にランダム化し、予後を比較した.平均5.1年の経過観察にて、一次エンドポイント(心血管死・脳卒中・心不全または急性冠症候群の悪化による入院)の発生率が通常治療群で有意に高かったため(3.9/100 人年 vs. 5.0/100 人年、P=0.005)。早期終了となった.

本試験のアブレーション施行率は早期リズムコントロール群 19.4%,通常治療群 7.0% と比較的低かったが、心房細動患者では早期リズムコントロールを目指すことが予後改善に関連することをはじめて明らかにした意義は大きい。その後のサブ解析によって、無症候性患者と症候性患者で

同様の結果であったことが追加報告された  $^{272)}$ . さらに、早期リズムコントロールの予後改善効果は、 $CHA_2DS_2$ -VAScスコア $\geq 4$ 点の塞栓症高リスク群においてのみ認められたことも追加解析で示されている  $^{273)}$ .

#### 2.2.2

#### 症候性と無症候性の比較

CODE-AF  $^{274}$ )は韓国における前向き多施設観察研究で、心房細動患者 1,515 人(発作性 64%)を症候性・無症候性の 2 群に分けて予後(一次エンドポイント:心不全入院、脳梗塞、心臓死)を比較した。その結果、症候性心房細動群は無症候性心房細動群よりも有意に予後不良であり(P=0.04)、リズムコントロールはレートコントロールと比して、症状の有無にかかわらず一次エンドポイント発生率が有意に低かった。無症候性群における解析では、発作性心房細動、左心房径<50 mm、CHA2DS2-VASc スコア $\geq$ 3 点が予後改善と関連していた。

#### 2.2.3

## カテーテルアブレーションによる 心房細動の進行の抑制

ATTEST <sup>275)</sup> では、高周波カテーテルアブレーションは 抗不整脈薬治療に比べ、発作性心房細動から持続性心房 細動への進行を抑制しうるか否かを検討した。患者 255 人 を 1:1 でランダム化し、3 年間の経過観察を行った。その 結果、持続性心房細動(または心房頻拍)への進行はアブ レーション群 2.4% と、抗不整脈薬治療群 17.5% に比べ抑 制されることが示された。

また EARLY-AF のサブ解析  $^{276}$  では,発作性心房細動に対し第一選択治療としてクライオバルーンアブレーションを施行した群において,抗不整脈薬治療群と比して持続性心房細動への進行が有意に抑制されたことが報告されている(アブレーション群  $^{1.9}$ % vs. 抗不整脈薬群  $^{7.4}$ %,HR  $^{9.25}$ ,  $^{95}$ %CI  $^{9.09}$   $^{9.70}$ ). さらにこの研究では,アブレーション群において有意な QOL 改善がみられるとともに,抗不整脈薬群と比して入院率が  $^{69}$ % 低率であったことが示されている  $^{276}$ .

上記の2つのRCTは、カテーテルアブレーションが心房細動の進行を抑制することをはじめて示唆した点で意味が大きく、心房細動カテーテルアブレーションが症状の改善だけを目的として施行されるものではないことを示している。

#### 2.2.4

#### カテーテルアブレーションによる患者予後の改善

「2021 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療」<sup>6)</sup> にも記載されているが、心房細動カテーテルアブレーションが薬物治療と比して患者予後

の改善に寄与するか否かを比較した大規模 RCT である CABANA は、カテーテルアブレーションの優位性を明瞭 に示すものではなかった。一次エンドポイントの intension-to-treat 解析では両群で有意差はなかったが、per-protocol 解析においてアブレーション群では薬物治療に比べ有意な 改善がみられた  $(P=0.046)^{277}$ .

## 2.2.5

## まとめ

無症候性心房細動患者の予後をカテーテルアブレーションが改善することを明瞭に示したRCT は発表されていないが、①早期の洞調律維持治療が心房細動患者予後に関連する、②カテーテルアブレーションは心房細動の進行を抑制する。に関して新たなエビデンスが集積されつつある。

心房細動カテーテルアブレーションの目的が,患者の症状および QOL 改善のみではないことに加え,現場の実情や需要を鑑み,本フォーカスアップデートでは,上記 EAST-AFNET 4  $^{271)}$  および CODE-AF  $^{274)}$  の結果をもとに,無症候性発作性再発性心房細動で  $CHA_2DS_2$ -VASc スコアが 3 点以上の患者に対するカテーテルアブレーションを推奨クラス IIa. エビデンスレベル B とした (表 14).

#### 2.3

## 心不全をともなう心房細動に対する カテーテルアブレーション

近年、RCT をまとめたメタ解析において、心不全合併心房細動におけるカテーテルアブレーションの有効性が示されている  $^{278,279)}$ . 多くの RCT は低左心機能を有する心不全患者 (HFrEF) を対象としており、カテーテルアブレーションは薬物治療に比し全死亡を抑制し、LVEF、6分間歩行、QOL を改善させた。しかし、それぞれの RCT は患者背景や観察期間、アブレーション方法などが一様ではなく、結果の解釈には十分な注意が必要である  $^{277,280-288)}$  (表15).

RAFT-AF <sup>280)</sup> は近年でもっとも大規模な RCT であり、アブレーション群は薬物治療(レートコントロール)群に比べ、全死亡および心不全入院を減少させる傾向を認めた (P=0.066). 統計学的有意差は示されなかったが、18ヵ月

表 14 無症候性再発性の発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
無症候性再発性の発作性心房細動で CHA₂DS₂-VASc スコア≧3点の場合に カテーテルアブレーションを考慮する	lla	В

以降イベントがみられていることから、観察期間が不十分であった可能性が考えられる。比較的大規模な CASTLE-AF  $^{283)}$ , AATAC  $^{285)}$ , CABANA サブ解析  $^{282)}$  においては、アブレーションが薬物治療に比して死亡率を有意に低減させており、予後改善に関する有効性は高いと考えられる。

十分な観察期間という点では、49ヵ月間の観察を行った CABANA が注目されるが、心不全合併群(35%)に焦点を当てたサブ解析では、アブレーションは薬物治療に比して一次エンドポイント(死亡 / 後遺症を伴う脳卒中 / 大出血 / 心停止の複合エンドポイント)を有意に減少させ、心房細動再発や心房細動バーデン、QOL も有意に低下、改善した(心房細動再発率 56% vs. 72%、HR 0.56、95%CI 0.42~0.74)<sup>282)</sup>. ただし、本試験は軽症心不全患者(76%が NYHA 心機能分類 II、LVEF 中央値 55%)が対象となっていたことに留意する必要がある。

また、CAMTAF  $^{286}$  と ARC-AF  $^{287}$  を合わせた長期成績 (観察期間 7.8 年) が報告された。アブレーション群と薬物 治療群で死亡/心血管入院に有意差はなかったが、試験終了後に薬物治療群の 54% がアブレーションを受けていた。治療ベースで予後を解析したところ、アブレーション群は薬物治療群に比して死亡率 (HR 0.43、95%CI 0.20  $\sim$  0.91、P=0.028)、死亡/心血管入院とも有意に減少した (HR 0.48、95% CI 0.24  $\sim$  0.94、P=0.031)  $^{288}$ .

AMICAでは、LVEF  $\leq$  35% の持続性心房細動患者を対象に心機能(LVEF)の改善効果を一次エンドポイントとして検討した。1年後の洞調律維持率はアブレーション群で高かったものの(73.5% vs. 50%),LVEF の改善は両群で同程度であった  $^{281}$ )。本試験は観察期間が1年と短いことや,対象患者のLVEFが26%と他の試験に比し著明に低く,60%がNYHA心機能分類IIIであったこと,CRT-D植込み患者の割合が43%と高いことから,対象患者に重症心不全が多く含まれていたことが影響した可能性がある。ARC-HFにおいてもLVEFの改善に有意差は認められなかったが,LVEF 24%と著明な低左心機能の患者が対象となっていた $^{287}$ 

心機能を MRI で評価した CAMERA-MRI では、アブレーション群において LVEF の改善を有意に認めた。特にアブレーション群においては左室心筋内の遅延造影なし群において有意な LVEF 改善 (22.3% vs. 11.6%, P=0.0069)、および LVEF 正常化 ( $EF \ge 50\%$  と定義、73% vs. 29%,P=0.0093) が高く  $^{284}$ 、その後 4 年の長期観察においても結果は同様であった  $^{289}$ )。さらに同試験のサブ解析で、特発性低左心機能を有する持続性心房細動患者における心機能改善効果が検討され、びまん性線維化の指標となる T1値がアブレーション群で有意に低下し、心機能改善に関連

試験名	試験年 (年)	登録患者 数(人)	年齢 (歳)	心房細動 の病型	NYHA 心 機能分類	左房径 (mm)	LVEF (%)	観察期間 (月)	一次エンドポイントの結 果 (薬物治療に対して)	その他の結果 (薬物治療に対して)
RAFT-AF <sup>280)</sup>	2022	411	67	発作性/持続性	~	46	30	37	全死亡 / 心不全減少, HR 0.71 (P = 0.066)	LVEF/QOL 改善, NT-proBNP 低下
AMICA <sup>281)</sup>	2019	202	65	持続性	~	50	26	12	LVEF 改善に有意差なし (P = 0.36)	洞調律維持率高く心房 細動 / 心房頻拍バーデ ン減少, 6MWD/QOL/BNP 改 善に有意差なし
CABANA <sup>277, 282)</sup>	2019	778	68	発作性 / 持続性	~  V	_	55	49	死亡/脳卒中/出血/心 停止減少,HR 0.64 (95%Cl 0.41 ~ 0.99)	死亡率減少,QOL改善
CASTLE-AF <sup>283)</sup>	2018	363	64	発作性 / 持続性	II ∼ IV	48	32	37.6	全死亡 / 心不全減少, HR 0.62 (P = 0.007)	LVEF 改善, 6MWD は改善なし
CAMERA- MRI <sup>284)</sup>	2017	68	61	持続性	II ∼ IV	48	33	6	LVEF 改善 (P < 0.0001)	LVEF/ 左房容積 /BNP 減少,NYHA 改善, 6MWD は改善したが 有意差なし
AATAC <sup>285)</sup>	2016	203	61	持続性	~	47	30	24	高い洞調律維持率 (P < 0.0001)	入院 / 死亡軽減, LVEF/6MWD/QOL 改 善
CAMTAF <sup>286)</sup>	2014	50	58	持続性	~	51	33	6	LVEF 改善 (P < 0.001)	LVESD 減少, VO <sub>2 max</sub> /QOL 改善, BNP 低下
ARC-HF <sup>287)</sup>	2013	52	63	持続性	~	48	24	12	peak VO <sub>2</sub> 増加 (P = 0.018)	BNP低下, QOL/VO <sub>2 max</sub> /6MWD 改善, LVEF 改善されるも有 意差なし

表 15 近年の心不全合併心房細動の治療に関する RCT (カテーテルアブレーションと薬物療法の比較)

6MWD:6 分間歩行距離,NT-proBNP:N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド,BNP:脳性ナトリウム利尿ペプチド

していた<sup>290)</sup>. これは心房細動由来の心筋症に対するアブレーションの治療効果を示すものである. この結果より, 心房細動起因性心筋症 (頻脈や不規則かつ非同期性の心筋 収縮による二次性の心機能低下, もしくは不整脈治療により回復する心機能低下)が強く疑われる場合はアブレーションによって心機能障害回復が期待できるため, アブレーションが推奨される<sup>290-293)</sup>.

その一方で、CASTLE-AF においてアブレーションは薬物治療に比して死亡/心不全を有意に減少させたが、NYHA 心機能分類 III や LVEF < 25% の群では薬物治療に対する有意性を示されなかった  $^{283}$ . AMICA $^{281}$ や ARC-HF  $^{287}$  の結果もふまえ、低左心機能の原因や程度、また心不全の重症度によって得られる効果が異なる可能性に注意する必要がある.

心臓移植もしくは左心補助人工心臓(LVAD)を検討する末期心不全を合併した心房細動患者に対し、カテーテルアブレーション+薬物治療併用と薬物治療単独を比較した

CASTLE-HTx の結果が 2023 年 8 月に発表された  $^{294}$ )。本 試験では 18 ヵ月の観察期間において,アブレーション+薬 物治療併用群が薬物治療単独群に比し複合一次エンドポイント(全死亡,心臓移植,LVAD 植込み)を有意に減少させた (8% vs. 30%, HR 0.24, 95%CI  $0.11 \sim 0.52$ , P < 0.001)。その背景には,アブレーション+薬物治療併用群における心房細動バーデンの有意な減少(減少率:30.8%/年 vs. 8.3%/年 vs. 1.4%/年)があった。これらより,重症末期心不全に合併した心房細動においても,状態が安定していれば薬物治療にカテーテルアブレーションを併用する意義があることが示された。しかし,本試験においてもLVEF < 25% の患者ではその有効性は示せてはいない.

以上より、HFrEF に合併した心房細動におけるカテーテルアブレーションの適応は、その患者背景を十分考慮したうえで薬物治療を含め検討すべきと考えられる.

心縮能が保たれた心不全(HFpEF)を合併した心房細動

患者に対するカテーテルアブレーションの有効性について は、単施設研究レベルで数多く報告されており2950、カテー テルアブレーションによる HFpEF 患者の洞調律維持率は 非心不全患者および HFrEF (EF < 50%) 患者と同等であ ることや 296). 洞調律維持率および心不全入院回避率. OOL改善度が薬物治療に比して有意に高いことがメタ解 析でも示されている<sup>297)</sup>. RCT に基づいたエビデンスはい まだ乏しいが、CABANAのLVEF > 50% 患者に限定し た事後解析では、カテーテルアブレーションは薬物治療に 比し死亡率を 60% 減少させたと報告されている (3.3% vs. 8.6%, HR 0.40, 95%CI 0.18 ~ 0.88)<sup>282)</sup>. さらに、HFpEF 合併心房細動患者に対するカテーテルアブレーション(16 人)と薬物治療(15人)の効果を比較したRCTでは、対象 患者は限定的ではあるものの、カテーテルアブレーション は薬物治療に比し6ヵ月後の血行動態(肺毛細管楔入圧 「PCWP」、心拍出量 [CO]) および運動耐容能 (peak VO<sub>2</sub>). QOL を有意に改善させた. 特にカテーテルアブ レーション群において、洞調律を維持できた患者の75% は血行動態的に心不全から正常の状態に回復しており. HFpEF 患者における洞調律維持の重要性が示されてい る 298).

以上のように、心不全を合併した心房細動に対するカテーテルアブレーションの有効性が高いことが示されているが、その病態は多様であり、心機能、NYHA、基礎心疾患、心房細動持続期間など患者背景に応じてカテーテルアブレーションの適応を判断する必要がある。特に重症心不全に進行した心房細動が合併している症例においては、安易にカテーテルアブレーションを施行することが予後を悪化させてしまう可能性もある。また複雑な手技や高齢者、多くの合併疾患(心不全、腎機能障害、高血圧など)はアブレーション手技に関連する周術期の合併症リスクを高め

これらのエビデンスを踏まえ、本フォーカスアップデートにおいては前回から一部変更を加え、「明らかな基礎心疾患をともなわず、心房細動起因性の低左心機能が強く疑われる心房細動患者において、心機能を改善させ死亡率や入院率を低下させるためのカテーテルアブレーション」を推奨クラス I、「心不全の要因となる合併疾患がなく心機能が保たれた心不全 (HFpEF) を有する心房細動患者において、死亡率や入院率を低下させるためのカテーテルアブレーション」を推奨クラス IIb とした (表 16).

表 16 心不全をともなう心房細動に対するカテーテルアブレーションに関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
明らかな基礎心疾患をともなわず, 心房細動起因性の低左心機能が強く 疑われる心房細動患者において,死 亡率や入院率を低下させるために, カテーテルアブレーションを行う	ı	С
ガイドラインにもとづく標準的心不 全治療が行われている, LVEF の低 下した心不全 (HFrEF) を有する心 房細動患者の一部において, 死亡率 や入院率を低下させるためにカテー テルアブレーションを考慮する	lla	A
心不全の要因となる合併疾患がなく LVEF の保たれた心不全 (HFPEF) を有する心房細動患者において、死 亡率や入院率を低下させるためにカ テーテルアブレーションを考慮して もよい	IIb	В



# 高齢者(80歳以上)に対して心房細動カテーテルアブレーションを行うべきか?

#### 推奨

症候性心房細動に対するカテーテルアブレーションの選択肢を、高齢(本フォーカスアップデートでは80歳以上と定義する)であるという理由のみでは排除しないことを推奨する.

無症候性心房細動に対するカテーテルアブレーションを, 高齢者に対して予後改善効果を目的として施行しないことを 推奨する.

## 解説 >>>>

#### 付帯事項

- 1) まずは症状を評価する. 動悸・息切れなどの心不全症状や, 心房細動にともなう心機能低下による QOL や日常生活動作 (ADL) の低下を認めないかを確認する.
- 2) 高齢者の全身状態(フレイル,認知能力,併存疾患)は個人差が大きい。個々の症例において全身状態を評価し、心房細動の進行度(持続期間や左房リモデリング)を勘案しつつ、カテーテルアブレーションにより得られるベネフィット(症状の改善)とリスクを包括的に検討し、患者との共有意思決定のうえ、カテーテルアブレーションを選択する。

#### 背景、本 CQ の優先度

加齢は心房細動発症の主要な危険因子であり、高齢者における心房細動の有病率は高い、心房細動カテーテルアブレーションは侵襲的な治療であるため、身体的予備能が低く、併存疾患が多い高齢者においては施術に慎重であるべきだが、リアルワールドにおいて心房細動カテーテルアブレーションを受ける患者に占める高齢者の割合は著しく増加している。

本邦のカテーテルアブレーションレジストリによると、心房細動カテーテルアブレーションを受けた患者における75歳以上の割合は、2011年の8.5% (J-CARAF レジストリ)から、2021年は28.3% (J-AB レジストリ)に増加していた<sup>1)</sup>.このような高齢者における心房細動アブレーションの急速な普及が適当か否かを検証することは、重要な臨床的課題と考えられる。しかし、高齢者に特化したRCTはないため、登録研究やRCTのサブ解析から判断する必要がある。

#### エビデンスの要約

#### PICO

P: 高齢心房細動患者

I:カテーテルアブレーション

C: 非高齢心房細動患者

O: アウトカム

益に関する重大なアウトカム:非再発率, QOLの改善, 予後の改善

害に関する重大なアウトカム:手技にともなう合併症 高齢心房細動患者におけるアブレーションの安全性

登録研究におけるカテーテルアブレーションの安全性を, 高齢者と非高齢者で比較したメタ解析が行われている  $^{24)}$ . これらの研究で、年齢は一貫して合併症の独立予測因子であった。また、本邦の DPC データベースを用いた研究でも、年齢は合併症と関連しており、60 歳未満と $60\sim64$  歳の比較ですら合併症発症率に有意差が認められた  $^{5)}$ . 85 歳以上の群における合併症発症率 (6.8%) は60 歳未満の群のそれ (2.5%) の2.8 倍程度であった。2011年の J-CARAF による調査で全体の合併症発症率が5.8%であったことを考えると  $^{6)}$ 、現在は85 歳以上の群においても施術を不適当とするほど著しく高くはないといえるが、非高齢者と比べた場合。より慎重な適応の判断が求められる.

### 高齢心房細動患者におけるカテーテルアブレーションの 有効性

登録研究におけるカテーテルアブレーション後の再発率を高齢者と非高齢者で比較したメタ解析は、年齢は再発と関連があるとする報告<sup>2,3)</sup>、両群の再発率に有意差を認めなかったとする報告<sup>4)</sup>が混在する。このことは、適切な患者選択を行った場合に合理的なアウトカムが期待できることを示している。

## 高齢心房細動患者におけるカテーテルアブレーションの QOL 改善効果

カテーテルアブレーションが症候性心房細動患者のQOLを有意に改善することは過去にも示されている<sup>7,8)</sup>. 年齢別のサブ解析においても、高齢者間と非高齢者間にて、保存的治療と比較した場合のアブレーションの優位性は一貫しており、症候性心房細動においては年齢にかかわらずカテーテルアブレーションでQOLが改善することが見込まれる<sup>8</sup>.

### 高齢心房細動患者におけるカテーテルアブレーションの 予後改善効果

心房細動カテーテルアブレーションが患者の予後を改善するというエビデンスは確立されていない. CABANA は危険因子を有する心房細動の治療について、カテーテルアブレーションと薬剤治療を比較した試験であるが、両群間に有意差は認められなかった<sup>9</sup>. ただし年齢別サブ解析では、若年者ではカテーテルアブレーション群のほうが予後が良好であったものの、高齢者ではその傾向はなく、有意な交互作用が認められた<sup>10</sup>.

心不全合併患者において、心房細動カテーテルアブレーションが全死亡および予期しない心不全入院を大幅に減少させうることを示した CASTLE-AF においても、高齢者群(≥65歳)ではこのような効果は認められなかった<sup>11)</sup>. 高齢者においては、心房細動以外の要素が予後に影響してい

る可能性が考えられる.このため、予後改善を第一の目的 とした無症候性心房細動に対するカテーテルアブレーションは、一般的には推奨されない.

以上より、高齢者に対する心房細動カテーテルアブレーションの合併症リスクは高いものの、心房細動の抑制効果は非高齢者と大きな差はないと考えられる。高齢者における合併症発症率は極端には高くなく、高齢であることのみを根拠にカテーテルアブレーションが不適当であるとまではいえない。また、カテーテルアブレーションによる洞調律維持効果により、QOL は改善が期待できるものの、予後改善効果までは明らかではない。このため、高齢者における心房細動カテーテルアブレーションは、施術によるリスクが高くないと想定される壮健な早期の心房細動を適切に選択し、症候性心房細動によって低下したQOLやADLを回復させることを目的として行われるべきである。

#### **植文**

- 1. The Japanese Heart Rhythm Society. Summary report on the results of all eight surveys from the catheter ablation registry for atrial fibrillation (J-CARAF) . https://new.jhrs.or.jp/pdf/case-registy/j-caraf202002 01.pdf; 2020
- 2. Lee WC, Wu PJ, Chen HC, et al. Efficacy and safety of ablation for symptomatic atrial fibrillation in elderly patients: a meta-analysis. Front Cardiovasc Med 2021; 8: 734204. PMID: 34616785
- 3. Li F, Zhang L, Wu LD, et al. Do elderly patients with atrial fibrillation have comparable ablation outcomes compared to younger ones? Evidence from pooled clinical studies. *J Clin Med* 2022; 11: 4468. PMID: 35956085
- Prasitlumkum N, Tokavanich N, Trongtorsak A, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly >75 years old: systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; 33: 1435-1449. PMID: 35589557
- Yokoyama Y, Miyamoto K, Nakai M, et al. Complications associated with catheter ablation in patients with atrial fibrillation: a report from the JROAD-DPC Study. J Am Heart Assoc 2021;10: e019701. PMID: 34041920
- Inoue K, Murakawa Y, Nogami A, et al. Current status of catheter ablation for atrial fibrillation--updated summary of the Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial Fibrillation (J-CARAF). Circ J

- 2014; 78: 1112-1120. PMID: 24632790
- 7. Raine D, Langley P, Shepherd E, et al. Effect of catheter ablation on quality of life in patients with atrial fibrillation and its correlation with arrhythmia outcome. *Open Heart* 2015; 2: e000302. PMID: 26380100
- Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1275-1285. PMID: 30874716
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. 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* 2019; 321:1261-1274. PMID: 30874766
- Bahnson TD, Giczewska A, Mark DB, et al. Association between age and outcomes of catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation: results from the CABANA trial. *Circulation* 2022; 145: 796-804. PMID: 34933570
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med 2018; 378: 417-427. PMID: 29385358

#### 2.4

## 心房細動カテーテルアブレーション後の 肺静脈狭窄に対する血管形成術

心房細動カテーテルアブレーションの合併症の1つとして、肺静脈狭窄症が知られている。発症率は論文により1.3~42.4%とばらつきがあるが、治療を要するものは0.5%程度とされる<sup>301,302)</sup>。発症率は心房細動カテーテルアブレーションの開始当初は比較的高かったが、高周波アブレーションの焼灼部位を肺静脈近位部へと移行することで、いったんは報告が減少した。しかし、バルーンアブレーションの普及とともに再度増加傾向であり、注意が必要である。

発症率のばらつきが論文によって大きいのは、肺静脈狭窄を検知する方法が異なるためである。症状のある症例のみに対し精査を施行する場合がある一方で、カテーテルアブレーション施行患者全例で術後のCT検査を施行する報告もある。

症状としては、咳、息切れ、呼吸困難、胸痛、血痰、再発性の肺炎などがあげられる<sup>303)</sup>. 一般的に狭窄が1本の肺静脈に限られている場合は無症状のことが比較的多いが、複数の肺静脈に及ぶ場合には上記症状を呈しやすい<sup>304)</sup>. 特に同側上下の肺静脈に狭窄が生じた場合には強い症状が生じやすく、3、4本の肺静脈に狭窄が及んだ場合には生命に関わることもあり得る.

肺静脈狭窄に対する対処法は、従来ガイドラインなどで

明記されたものはなかった. 肺静脈狭窄 (閉塞) に対する 治療として,本邦 305) および海外 306) において経皮的カテー テル肺静脈形成術 (拡張術) が行われ,その有効性が報告 されているが,本邦において,肺静脈に対する経皮的カ テーテル肺静脈形成術 (拡張術) は2024年2月現在,保 除未承認である (図7).

肺静脈専用の治療機器(血管拡張用バルーンおよびステント)が存在しないため、下肢血管用のデバイスをおもに使用して経皮的カテーテル肺静脈形成術(拡張術)が行われ、その有効性と安全性が単施設レベルで報告されている $^{305-308}$ . 本手技にともなう合併症は心タンポナーデ、ステント脱落、脳梗塞などを含め $3.5\sim11.6\%$ とされているが $^{301,309}$ , 本邦からの報告では合併症はなかった $^{305}$ . 本手技においては合併症のほか、拡張後の再狭窄についても留意する必要があるが、ステント留置の再狭窄率はバルーン拡張のみに比し有意に低く、大きな拡張径を得ることが重要である $^{307,308}$ . 肺静脈狭窄(閉塞)に対して外科的形成術の報告も散在する $^{310}$ がまとまったものはなく、その有効性と安全性については明らかではない.

心房細動カテーテルアブレーション後の肺静脈狭窄は症 例数が少なく、本手技の有効性と安全性が確立されている とはいい難い. 有症状もしくは肺機能低下を呈する肺静脈 狭窄 (閉塞) 症例に対し、やむを得ず施行されているのが 実情であり、本フォーカスアップデートにおいて現状を記 載した. 治療の必要性を十分に吟味し、患者のインフォームドコンセントを得たうえで、心臓血管外科のバックアッ プと十分な経験のある不整脈専門医および虚血専門医の協 力体制の下で行われることが推奨される.

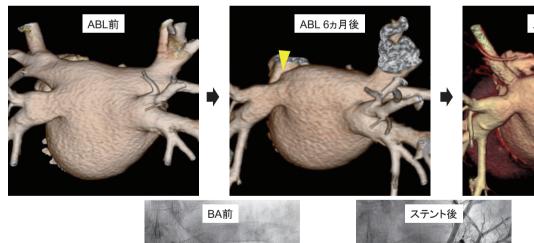
3.

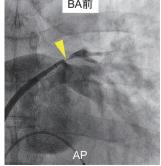
## 新しい心房細動カテーテル治療: パルスフィールドアブレーション (PFA)

#### 3.1

## 原理と特性

極端に短いパルス幅(ナノ秒~マイクロ秒)の直流通電により、外部より細胞に電場(electric field)を与えると、電界強度の大きさに応じた力が細胞膜に加わる。この力が細胞膜の構造を維持する以上に大きくなると、膜の脂質二重層に小孔が形成される。印加電圧が臨界電圧(細胞膜を





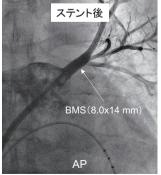


図7 肺静脈隔離施行後に生じた高度肺静脈狭窄に対する経皮的肺静脈形成術

左上肺静脈の高度狭窄に対して下肢用デバイスを用いてバルーン血管形成術およびステント留置術を施行した. ABL:アブレーション、BA:バルーン血管形成術、AP:前後方向、BMS:ベアメタルステント

破壊するぎりぎりの電界強度を与える電圧)付近で、きわめて短時間の場合、細胞膜に形成される穴は小さく、膜の自発的修復が可能である(可逆的電気穿孔[electroporation]). しかし、臨界電圧をはるかに超える電場がかかると、膜に修復不可能な大きな穴が開き、細胞死に至る(不可逆的 electroporation). PFA はカテーテルを用い、標的となる心筋細胞に不可逆的 electroporation を引き起こし、病変を作製する 310a).

心筋細胞における不可逆的 electroporation の電界強度 閾値は、血管平滑筋、内皮細胞、神経細胞に比べきわめて 低い. 熱エネルギーを介する現行のカテーテルアブレーションでは周囲組織への影響 (肺静脈狭窄、横隔神経麻痺、左房食道瘻、胃蠕動運動障害など) が認められるが、PFA は標的心筋細胞を選択的に傷害するため、それらを引き起こすリスクはきわめて低い 310a).

また、PFA は高周波のようにカテーテルと標的の間にコンタクトフォースを発生させる必要がないため、コンタクトフォースが不十分なために効果が減弱することもない、PFA による作製病変は電界強度に依存するため、カテーテルと標的部位が極端に離れていなければ肺静脈隔離の持続性 (durability) も保たれると考えられる。このように、PFA は現行のカテーテルアブレーションの有効性、安全性のいずれをも大きく改善することが期待されている。

#### 3.2

## 臨床データ

PFAの first-in-humanの臨床試験 (IMPULSE/PEFCAT) は,発作性心房細動患者 81 人に対して施行された 310b). 使用されたカテーテルは 12 Frのオーバーザワイヤータイプ (FARAWAVE™, ボストン・サイエンティフィック社製)であり,先端形状がバスケット型あるいは花びら型に変化し,肺静脈入口部の形状に追従する.肺静脈隔離のためのPFA 送出時間は 3 分以内,総術時間は左房内の三次元マッピング作成時間 (平均 18 分)を含めて 1 時間半であった.

同試験は、出力波形を試験開始時の単相性設定から二相性1→2→3と改良して行われ、3ヵ月後の肺静脈隔離維持率は、単相性設定時の18%から二相性3設定では100%まで改善した。安全性においても心タンポナーデ1人を認めたのみであり、その他の有害事象(脳卒中、横隔神経麻痺、肺静脈狭窄、食道損傷)は認められなかった。症例数を計121人まで加えて追跡が継続され、1年後の追跡では全例で78.5%、最適化された出力波形(二相性3設定)で84.5%の洞調律維持率が示された<sup>310c)</sup>.

肺静脈隔離用の PFA カテーテルは、FARAWAVE™ 以外にも複数の他社製カテーテルを使用した臨床試験が 進行中であり、2023年、ループ型 PFA カテーテル (PulseSelect<sup>TM</sup>、メドトロニック社製)を用いた PULSED AF の結果が発表された  $^{311}$ )、本試験は本邦を含む世界 9 ヵ 国、41 施設で行われた多施設前向き観察研究で、心房細動患者 300 人(発作性 150 人、持続性 150 人)が解析対象となった。1 年間の追跡で、有効性一次エンドポイント(急性期の手技不成功 / 不整脈再発 / 抗不整脈薬のエスカレーションの回避率)は、発作性・持続性心房細動でそれぞれ66.2%・55.1% であった。安全性一次エンドポイント(手技あるいはデバイスに関連した有害事象)は、両群ともに0.7%(脳血管障害 1/150 人、心タンポナーデ 1/150 人)にとどまった。

さらに同じく 2023 年、可変式ループ型カテーテル (VARIPULSE®、バイオセンスウェブスター社製)を用いた肺静脈一括隔離の1年の追跡結果 (inspIRE)も報告された 312). VARIPULSE®カテーテルの特長は同社の三次元マッピングシステム CARTO システムと統合されており、同一のカテーテルでマッピングと PFA が可能な点である. 肺静脈一括隔離を目的としたデバイスとしては現状唯一のものといえる. 本試験では薬物治療抵抗性の症候性発作性心房細動患者 226 人のうち、83 人が1年追跡に到達した. 症候性の心房細動・心房粗動・心房類拍の非再発率は78.9%で、その間に主要な有害事象は確認されなかった.

これらの 3 試験はいずれも PFA 群単独の前向き研究であるが、2023 年 8 月、PFA 群と高周波 / クライオアブレーション群とを比較した前向き RCT(ADVENT)の結果が報告され、PFA は有効性、安全性いずれも非劣性を示している  $^{313)}$ .

#### 3.3

## 安全性

左房食道瘻はまれながら致死的な合併症である。その回避は重要な課題であり、PFA の心筋選択性に期待が寄せられている。ブタの食道へのアブレーションモデルを使用した実験からは、高周波群 (4 例) では全例で食道損傷 (左房食道瘻1 例を含む) が確認されたが、PFA 群 (6 例) では確認されなかった  $^{314}$ . また、PFA では横隔神経への影響も小さいことが動物実験で示されている  $^{315}$ . ブタの右房から横隔神経へ  $^{200}$  J 単回の PFA が行われたが、横隔神経はアブレーション直後では  $^{17/19}$  例、 $^{30}$  分後では  $^{19}$  例全例で捕捉された。  $^{15}$  例は  $^{30}$  一週性の横隔神経麻痺は報告されているものの  $^{316}$  、長期的には問題ないと考えられている。

肺静脈狭窄についても、動物実験にて PFA による影響

が検討された 317). ブタ 10 頭を対象に、片方の肺静脈の内側で PFA, もう片方の肺静脈の内側で高周波カテーテルアブレーションが施行され、その前後および 3 ヵ月後に血管造影にて評価された。 PFA では直後に肺静脈径 11% の減少がみられたものの、3 ヵ月後には 19% の増加がみられた.一方、高周波では直後に 23% 減少し、3 ヵ月後でも 7% 減少していた。 同様の結果は IMPULSE/PEFCAT 試験のサブ解析から臨床的にも示されており 318)、 PFA による肺静脈狭窄への影響はないか、あるいはきわめて低いと考えられる

冠動脈攣縮は、PFA の周辺臓器への影響として今のところ唯一とも考えられる懸念事項である。僧帽弁狭部へのPFA 後に左回旋枝に誘発された冠攣縮(1人)が報告され<sup>319)</sup>、その後、冠攣縮への影響が包括的に検討されている<sup>320)</sup>、肺静脈隔離(25人)および後壁隔離後(5人)には冠攣縮は確認されなかったが、三尖弁下大静脈狭部へのアブレーション(5人)後には全例で重度の右冠動脈狭窄が誘発され、ニトログリセリン投与により平均 5.5 分で回復した。その後 15 人にニトログリセリンを冠注(5人)あるいは静注(10人)後に三尖弁下大静脈への PFA を施行したところ、中等度 1人、軽度 2人の冠攣縮を認めたが、重度のものは誘発されなかった。冠動脈の直近で PFA を施行する場合は、冠攣縮を念頭に置く必要がある。

#### 3.4

## 展望

PFA は直流通電により数秒間で心筋を傷害するため、従来の高周波やクライオエネルギーと比較すると治療時間は短く、心筋細胞を選択的に標的とする特性から周辺臓器への傷害も少ない。有効性に関しても、これまでの臨床試験からは少なくとも短期的には同等レベルとみられる。今後熱エネルギーに替わってカテーテルアブレーションの第一選択のエネルギーソースとなることが期待されるものの、エビデンスはまだ少なく、有効性・安全性をひきつづき慎重に評価する必要がある。

4.

## 心室期外収縮 (PVC)/VT カテーテ ルアブレーションの進歩

#### 4.1

## PVC/VT 患者における不整脈基質の 評価

心室不整脈を認める場合,冠動脈疾患を含む器質的心疾患の有無を評価することが重要である。2022年のESCガイドライン<sup>41)</sup>では、12誘導心電図、心エコー図、CTや冠動脈造影による冠動脈評価に加え、心臓 MRIで器質的心疾患の検索を行うことを推奨クラス IIa としている。瘢痕関連 VT において、心臓 MRI による遅延造影の部位診断はアブレーション戦略の決定にも有用である。特発性と考えられるケースにおいても、MRI による潜在性器質的心疾患の検索が同様に推奨されている。

### 4.2

## 適応とタイミング

#### 4.2.1

## 器質的心疾患にともなう VT に対する カテーテルアブレーション

ICD 植込み後患者において,陳旧性心筋梗塞にともなう 持続性単形性 VT のカテーテルアブレーションによる再発 予防を検討する,SMASH VT  $^{321}$ ,VTACH  $^{322}$ ,SMS  $^{323}$ ,VANISH  $^{324}$  などの RCT が行われている.特に虚血性心疾患では,アミオダロン服用中に起こる VT 再発の予防法 として,カテーテルアブレーションの有効性が示されている.「不整脈非薬物治療ガイドライン( $^{2018}$  年改訂版)」。以降に発表された RCT では,アブレーションを VT 再発予 防の第一選択として,より早期に行う方針を支持するものが多い

近年、三次元マッピングシステムと多極カテーテルを用いた高密度マッピングの技術の進歩と普及により、アブレーション部位の同定が容易になった。SURVIVE-VT  $^{325}$ は、陳旧性心筋梗塞にともなう持続性 VT の再発予防のための第一選択治療として、カテーテルアブレーションと抗不整脈薬を比較した。2年間の追跡期間において、アブレーション群で複合エンドポイント(心血管死、適切作動、心不全による予定外入院、治療に関連する重篤な合併症の複合)の改善がみられた(アブレーション群 28.2% vs. 薬物治療群 46.6%, HR 0.52, 95%CI  $0.30 \sim 0.90$ , P = 0.021)。この差はおもに薬物治療群において、薬物の副作用や、抗

不整脈薬使用による ICD の VT 検出ゾーンを下回る slow VT の出現などの重篤な薬物治療関連合併症の発症率が有意に高かったことによる. 心血管死発生率は両群で差は認められなかった. なお, 2024年2月現在, 持続性 VT に対する第一選択治療としてのカテーテルアブレーションの優位性を検討する VANISH2 (NCT02830360) が進行中である.

PAUSE-SCD は単形性 VT 既往のある器質的心疾患患者において、ICD 植込みに先行した VT カテーテルアブレーションと薬物治療を比較したアジアの多施設 RCT である  $^{326}$ . 虚血性心疾患に加え、拡張型心筋症や不整脈原性右室心筋症も含まれており、これまでの虚血性心疾患のみを対象としていた RCT とは異なる。平均  $^{31.3}$  ヵ月の追跡期間中に主要エンドポイント (VT 再発、心血管イベントによる入院、死亡)発生率はアブレーション群で有意に低かった(アブレーション群  $^{49.3}$ % vs. 対照群  $^{65.5}$ %,HR  $^{65.5}$ %,O.58, $^{65.5}$ % O.96, $^{65.5}$ 9 P = 0.04)。これはおもに VT 再発が減少したことによるもので、心血管イベントによる入院と死亡については、有意差は認められなかった。

同時期に発表された PARTITA  $^{327)}$  は欧州の多施設 RCT で、ICD 植込み後の初回のショック作動をともなう VT に対し、カテーテルアブレーションと内科的治療を比較した、本試験でもアブレーションが ICD 作動を減少させ、複合エンドポイント(死亡、心不全悪化による入院)も改善させた(アブレーション群 4% vs. 対照群 42%, HR 0.11, 95%CI  $0.01 \sim 0.85$ , P = 0.034).

BERLIN VT <sup>328</sup> も欧州で行われた多施設 RCT である. 陳旧性心筋梗塞にともなう持続性 VT 患者において, VT アブレーションを行うのに至適な時期について検討した. ICD/CRT-D 植込み前の予防的アブレーション群と, ICD/CRT-D 植込み後に 3 回以上 ICD の適切ショック作動があった後にアブレーションを行う待機的アブレーション群を比較したところ, 持続性 VT 発生率は予防的アブレーション群で低下したものの, 心不全悪化による入院が増加し, 予後の改善効果も認められなかった (予防的アブレーション群 32.9% vs. 待機的アブレーション群 27.7%, HR 1.09, 95%CI 0.62~1.92, P = 0.77). VT 再発を予防する目的でデバイス植込み前にアブレーションを行うことの妥当性は示されない結果となった

以上より、おもに虚血性心疾患を背景とした持続性 VT において、カテーテルアブレーションによる早期治療介入は、抗不整脈薬治療と比較して VT 再発や ICD 作動を有意に減らすことが示された。一方で、VT カテーテルアブレーションが死亡や心血管イベントによる入院を減らすことができるかという点については相反する結果であり、今

後の検討が必要であろう。また、治療経験が豊富な施設を中心に行われたこれらの RCT においても、アブレーション合併症発症率は  $2.8 \sim 8.7\%$  と報告されている  $^{321-328}$ )。アブレーションは治療経験を豊富に有する施設で、患者リスクを考慮して行う必要がある。

#### 4.2.2

### 特発性 PVC/VT

右室流出路や左室東枝起源の特発性のPVC/VTに対して、カテーテルアブレーションは成功率が高く合併症もまれであることが報告されており、右室流出路起源の特発性のPVC/VTについてはカテーテルアブレーションが抗不整脈薬治療より有効であることがRCTでも示されている329,3300. 2022年のESCガイドラインでは、症状を有する右室流出路起源、左室東枝起源のPVC/VTに対する第一選択治療として、カテーテルアブレーションが推奨クラスIとなった410. また、症状を有するそれ以外の起源のPVC/VTに対しては、カテーテルアブレーションもしくはフレカイニド投与が推奨クラスIIaとされている.

流出路起源以外のPVC/VTに対するカテーテルアブレーションの成功率は、流出路起源に比べやや劣る<sup>329)</sup>.本フォーカスアップデートにおいては、「不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)」<sup>5)</sup>を踏襲する(症状を有するPVCで薬物治療が無効または副作用のため使用不能な場合、あるいは患者が薬物治療を希望しない場合に、特発性右室あるいは左室流出路起源のPVCに対して推奨クラスIIb 適応とする).

#### 4.2.3

### ブルガダ症候群に対する心外膜アブレーション

ICD 頻回作動をともなうブルガダ症候群において、VF の契機となる PVC に対する心内膜あるいは心外膜アブレーション、ならびに右室流出路自由壁の異常電位部位に対する心外膜アブレーションが報告されている <sup>331, 332)</sup>. 特に、心外膜アブレーションに関してはすでに多数の症例が報告されており、その長期成績も良好である <sup>333)</sup>.

BRAVO レジストリ<sup>334)</sup>では、ブルガダ症候群 159人に対する心外膜カテーテルアブレーションの成績を報告している。約4年の追跡期間中、単回のアブレーション後のVF 非再発率は81%、再アブレーション後の最終成功率は96%であった。特に、アブレーション後に薬剤負荷試験を行い、タイプ1心電図が出現しなかった症例では、5年のVF 非発生生存率が98%と非常に良好であった。

このため、本フォーカスアップデートでは、薬物治療に抵抗性の頻回の VF 発作に対して、VF の契機となる PVC に対する心内膜アブレーションと、右室流出路自由壁の異

常電位部分に対する心外膜アブレーションの適応を推奨クラス IIa とした (**表 17**). 2024 年 2 月現在, ブルガダ症候群に対する心外膜アブレーションの有効性を検討した 2 つの RCT が進行中である (NCT03294278, NCT02704416).

近年,右室流出路自由壁以外にも右室下壁や左室側壁に 異常電位を有する症例があることが報告されている<sup>333,334)</sup>. 特に12誘導心電図で下側壁誘導に早期再分極パターンを 有する症例において,多く認めるとされている<sup>333)</sup>.右室流 出路自由壁以外にもみつかる異常電位が,VFの発生に関 与しているかどうか,焼灼の必要があるかどうかについて はまだ十分に解明されていない.

表 17 VF に対する ICD 頻回作動をともなうブルガダ症候 群に対するカテーテルアブレーションの推奨とエビ デンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
VF に対する ICD 頻回作動をともない、薬物治療が無効または副作用のため使用できないブルガダ症候群の症例で、カテーテルアブレーションを考慮する	lla	В

# CQ2

## 症状がなく心機能低下を認めない特発性PVCに対する 治療選択は?

#### 推奨

症状がなく心機能低下を認めない特発性PVC患者において、まずは経過観察を行い、継続的に下記の評価を実施し、 治療を検討することを推奨する。

## 解説 >>>>

## 付帯事項

- 1) まずは PVC の発生率 (バーデン), NSVT の有無, 器 質的心疾患の有無 (心エコー, 心臓造影 MRI) を評価 する.
- 2) 定期的な心電図や心機能の追跡が推奨される. 症状(動悸, 意識消失など)の出現や心機能低下を認めた場合は, 患者との共有意思決定のうえ, カテーテルアブレーションを選択する.

## 背景,本CQの優先度

PVC は自覚症状をともなわないことも多く、器質的心疾患を合併しない場合(特発性 PVC)、予後は良好である<sup>1)</sup>. 一方、特発性 PVC に対するカテーテルアブレーションの有効性は高く、合併症発症率も低い、なお、発生はまれながら PVC 誘発性心筋症による心機能低下や、致死性不整脈のトリガーとなる可能性が懸念され、これらについてもアブレーションの有効性が報告されている<sup>2,3)</sup>. 現時点では PVC 誘発性心筋症や致死性心室不整脈の発生を正確に予測できる方法はない、症状のない特発性 PVC 患者にとって、アブレーションがメリットのある治療であるのか吟味することは重要な臨床的課題と考えられる.

エビデンスの要約

## PICO

P: 特発性 PVC

I:カテーテルアブレーション

C: 経過観察

O: アウトカム

益に関する重大なアウトカム:心臓突然死, LVEF 増悪, 心不全増悪による入院の抑制

害に関する重大なアウトカム:手技にともなう合併症(心 タンポナーデ)

### PVC 誘発性心筋症の危険因子

PVC 発生率が高い症例 (PVC バーデンが高い) ほど, PVC 誘発性心筋症となるリスクが高いことが知られている. Baman らは、特発性 PVC 患者 174 人において、24 時間ホルター心電図で PVC バーデンが 1 日総心拍数の24% 以上の場合、PVC 誘発性心筋症の発生リスクが高くなる一方で、PVC バーデンが 10% 未満の場合には心機能の低下がみられなかったことを報告している40.

PVC の出現率には日内・日差変動があり、Hsia らは正確な PVC バーデンの評価のためには  $24 \sim 48$  時間のモニタリングでは不十分で、1週間以上の長時間モニタリングが重要であるとしている $^{5)}$ . 今後、長時間心電図モニタリング評価による、より正確な PVC バーデンに基づいたリ

スク評価の確立が望まれる.

#### PVC 誘発性心筋症に対するカテーテルアブレーション

1つのメタ解析が報告されている。 術前の PVC バーデンは 24%,カテーテルアブレーション成功率は  $66 \sim 90\%$ ,平均 LVEF 改善率は 7.7% (95%CI  $6.1 \sim 9.4\%$ ) であった 6 別の報告ではカテーテルアブレーションによる合併症は 2.4%,手技に関連する死亡は認めなかった 7 .

#### PVC 誘発性心筋症の予後

症状のない特発性 PVC 患者を無治療で経過観察した場合の自然予後については、Lee らが特発性 PVC 患者 100人の経過を前向きに調査している<sup>8)</sup>. 登録時の平均 PVCバーデンが 18.4% であった患者群のなかで、平均 15.4ヵ月の追跡期間中 44人 (44%)で PVC が自然軽快した。また本研究では、100人中 4人 (4%)の PVC の消失を認めなかった患者では LVEF が 50% 未満に低下し、そのうち1人 (1%)で心不全を認めた。本邦からは Niwano らが、1日1,000 拍以上の流出路起源の PVC 患者 239人を平均 5.6年間追跡したところ、13人 (5.4%)で LVEF が 6%以上低下したが、心不全症状が顕在化した症例は認めなかったことを報告している<sup>9)</sup>. この研究では、1日 20,000 拍以上の

PVC がある症例で心機能低下が多かった. これらの研究 結果から, 特発性 PVC 患者では経過中に LVEF が低下することはまれであり, 心不全が顕在化してくる症例はさらにまれといえる.

PVC 誘発性心筋症になった場合でも、カテーテルアブレーションにより PVC の抑制が得られれば、心機能は多くの症例で  $4\sim6$  ヵ月以内に回復してくるため、全般的な予後は良好と考えられる  $^{2,10)}$ .

以上から、症状のない特発性 PVC に対する治療介入についての明確なコンセンサスはなく、カテーテルアブレーションを第一選択治療とするエビデンスは乏しい。まずは定期的な心電図や心機能の追跡が推奨される。

PVC バーデンが高い場合など、PVC 誘発性心筋症発生のリスクが懸念される場合、患者背景、アブレーションの成功率、手技にともなうリスクを検討したうえで、カテーテルアブレーションが考慮されうる。 2022 年の ESC ガイドライン  $^{(1)}$  においても、症状のない特発性 PVC では、定期的な心機能の追跡がまず推奨されており(推奨クラス I)、PVC バーデンが 20% 以上の場合にのみ、カテーテルアブレーションが推奨クラス IIb とされている。

#### 文献

- 1. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, et al. Long-term followup of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312: 193-197. PMID: 2578212
- Yokokawa M, Kim HM, Good E, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2012; 9: 92-95. PMID: 21855522
- Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: Comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007; 4: 863-867. PMID: <u>17599667</u>
- Baman TS, Lange DC, Ilg KJ et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010; 7: 865-869. PMID: 20348027
   Hsia BC, Greige N, Patel SK, et al. Determining the optimal
- Hsia BC, Greige N, Patel SK, et al. Determining the optimal duration for premature ventricular contraction monitoring. *Heart Rhythm* 2020; 17: 2119-2125. PMID: 32679267
- Zang M, Zhang T, Mao J, et al. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart* 2014; 100: 787-793. PMID: <u>24670420</u>
- 7. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, et al. Multicenter

- outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 116-123. PMID: 29759353
- Lee AKY, Andrade J, Hawkins NM, et al. Outcomes of untreated fre quent premature ventricular complexes with normal left ventricular function. *Heart* 2019; 105: 1408-1413. PMID: 31142596
- Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009; 95: 1230-1237. PMID: 19429571
- Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 1714-1728. PMID: 26449143
- 11. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43: 3997-4126. PMID: 36017572

4.3

## 新たなアブレーション手法

#### 4.3.1

## 新たな不整脈基質のマッピング

心室に瘢痕組織を有する VT で、単形性 VT が誘発できない場合や、VT 中の血行動態が不安定な場合に、洞調律時に治療標的となる不整脈基質を同定する必要がある。これまで心内電位の低電位領域、あるいは QRS 波後方に記

録される遅延電位や孤立性遅延電位が、VT 時の頻拍回路 峡部となることから、これらを標的として解剖学的に異常 電位を焼灼する方法が報告されていた <sup>335, 336</sup>. 一方、頻拍 の発症や維持に関係のない部位も焼灼してしまう可能性が あった.

近年, 洞調律時やペーシング時に, 多極電極を用いて高密度マッピングし, 描出される興奮伝播マップから VT 時の頻拍回路峡部の位置を推定する機能的基質同定の手法の有用性が報告されている 337-339). 興奮伝播が心室内の他の

部位と比較して相対的に遅くなる部位が、VT 時の頻拍回 路峡部と高確率で相関する。

Azizらは患者 120 人を対象に、isochronal late activation map (ILAM) という方法で描いた興奮伝播マッピングのうち、isochrone の密になっている部分 (心室内で伝導遅延がある領域: deceleration zone) が VT の回路に一致し、同部位の通電で良好なアブレーション成績が得られたことを報告している 338). また、ペーシングで心室内の興奮伝播様式を変化させることで、洞調律時には明らかではなかった異常電位領域が顕在化することがあり、複数のペーシング方向を用いることが異常不整脈基質の同定に有用である. 近年明らかになった異常電位の描出方法として、期外刺激を用いたプロトコールがある 340-342). 期外刺激を行いながら心室内をマッピングすると、洞調律時には明らかではなかった異常電位が顕在化し、かつ期外刺激時に伝導遅延を示す部位が VT の頻拍回路峡部と関連することが報告されている 340-342).

### 4.3.2

## 特殊なアブレーション法

VT中の心内膜、心外膜の高密度マッピングの報告から、 VTの回路は心内膜あるいは心外膜側のいずれかの単一平 面を旋回する二次元の回路というよりは、心筋内を三次元的に旋回する回路が多いことが明らかとなっている<sup>343)</sup>. VT 起源が心筋中層に存在する場合、心内膜および心外膜アプローチも無効である可能性がある。このような場合に、従来からの冠動脈枝へのエタノール注入に加え、近年冠静脈枝へのエタノール注入の有効性が報告されている。Valderrábanoらは通常のカテーテルアブレーションに抵抗性の VT 患者に対し、冠静脈枝へのエタノール注入を行い、1年間の VT 非再発率は 84%であった<sup>344)</sup>. 定位放射線治療は難治性 VT に対して、非侵襲的に VT 再発率を減少させることができる治療として期待される。これは 2024年2月現在本邦において未承認の治療であり、多くの臨床研究が進行中である<sup>345,346)</sup>. 遠隔期に心膜食道瘻の重篤な合併症の報告もあり、安全性の検討が必要である<sup>347)</sup>.

その他の心筋深部の頻拍起源に対するアプローチとして、低い浸透圧のイリゲーション液の使用 (half normal saline) 348) や、左室基部起源の心室不整脈に対して 20~35 W の出力でインピーダンス低下を注意深く観察しながら 2 分以上 (最長 5 分まで)の長時間通電の有効性が報告されている 349). これらの手法についても有効性と安全性を勘案し、適応を検討する.

## 第3章 心房細動の薬物治療と包括管理

1.

## 本邦独自の脳梗塞リスク評価ツー ル: HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> スコア

## 1.1

## HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> スコア開発の背景

脳梗塞発症リスクを判断するための簡便なリスクスコアとして、 $CHADS_2$  スコア、 $CHA_2DS_2$ -VASc スコアが従来用いられてきた。しかし、海外で開発されたこれらのリスクスコアを本邦に適用できるか否かについて、日本人を対象とした3つのレジストリ(J-RHYTHM レジストリ、

Fushimi AF レジストリ、Shinken Database)で統合解析を行ったところ  $^{350}$ 、両スコアの構成要素のなかで脳梗塞発症に寄与する独立危険因子として同定されたのは年齢 75歳以上、高血圧、脳卒中既往の 3 因子のみであった  $^{350}$ .

さらに、上記の3つに Hokuriku-Plus AF レジストリ、Keio Interhospital Cardiovascular Study を加えた5つのレジストリの統合解析である J-RISK が行われた $^{351,352)}$ . ここで得られた独立危険因子は、年齢75~84歳、年齢85歳以上、高血圧、脳卒中既往、BMI  $^{18.5}$  kg/m²未満,持続性/永続性心房細動、の6因子であった $^{351)}$ . すなわち、CHADS2スコア、CHA2DS2-VAScスコアと共通する危険因子として年齢、高血圧、脳卒中既往の3因子が追認された一方、糖尿病、心不全、血管疾患は独立危険因子と

表 18	HEI.	T_F <sub>0</sub> S <sub>0</sub>	スコア
1X IO	ПЕЬ	I -E2O2	ヘコノ

頭文字		点数	
Н	Hypertension	高血圧	1
E	Elderly, age 75–84 years	年齢 75 ~ 84 歳	1
L	Low BMI (<18.5 kg/m²)	BMI 18.5 未満	1
Т	Type of AF (persistent/permanent)	持続性 / 永続性心房細動	1
E <sub>2</sub>	Extreme elderly, age ≧ 85 years	年齢 85 歳以上	2
S <sub>2</sub>	previous Stroke	脳卒中既往	2

(Okumura K, et al. 2021<sup>352)</sup> より改変)

して同定されなかった. かわりに, 85 歳以上, BMI 18.5  $kg/m^2$  未満, 持続性 / 永続性心房細動という新たな危険因子が同定された (表 18)  $^{352}$ .

## 1.2 HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> スコア

J-RISK で同定された6つの危険因子に対して、HRか ら重みづけを行い、高血圧 (H: Hypertension)、年齢 75~ 84 歳 (E: Elderly), BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満 (L: Low BMI), 持続性 / 永続性心房細動 (T: Type of AF) を 1 点, 年齢 85 歳以上(E: Extreme elderly), 脳卒中既往(S: previous Stroke) を 2 点とする合計 7 点 (年齢の E が 2 つあるが配 点は互いに背反)のリスクスコア評価法を定め、HELT- $E_2S_2$  スコアと名付けた (表 18)  $^{352}$ . HELT- $E_2S_2$  スコア別の 脳梗塞発症率は、抗凝固療法なしの場合、0点で0.57%/ 年. 1点で0.73%/年. 2点で1.37%/年. 3点で2.59%/年. 4点で3.96%/年,5点以上で5.82%/年とはっきりと点数 依存性に上昇した。また、 $HELT-E_2S_2$  スコア 2 点以上にお ける脳梗塞発症率は、抗凝固療法ありの場合はなしの場合 に比べて半分程度であった (図8) 352). 抗凝固薬の有無の 脳梗塞発症に対するハザードをHELT-E2S2スコア別に検 討すると、HELT-E2S2スコア2点以上の患者で有意なハ ザード低下を認めた (**図 9**) 352). ただし、患者背景による調 整を行っていないため、抗凝固療法の有無による脳梗塞発 症率の違いがかならずしも抗凝固療法の効果を表すもので はない点に注意が必要である(図8.9)352).

### 1.3

## HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> スコアと 既存のリスクスコアとの比較・整合性

J-RISK の対象患者において、HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> スコアの脳梗 塞発症に対する C 統計量は 0.681 で、CHADS<sub>2</sub> スコア (0.647)、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア (0.641) を有意に上回っ

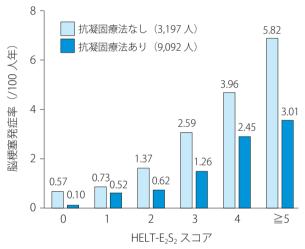
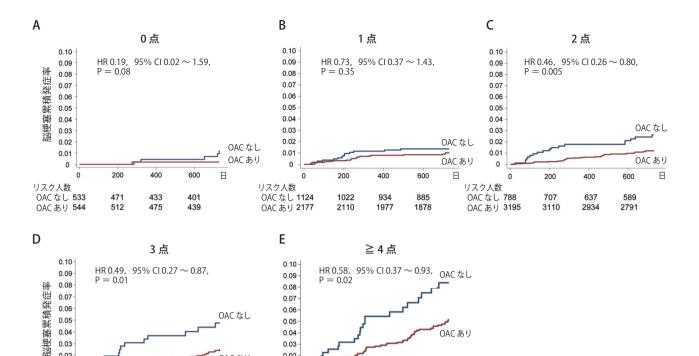


図 8 HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> スコアによる脳梗塞発症率 (Okumura K, et al. 2021 <sup>352)</sup>より)

た (それぞれ P=0.027, P=0.008)  $^{352}$ . 抗凝固療法なし/ありの場合の C 統計量は、HELT- $E_2S_2$  スコア 0.703/0.685, CHADS<sub>2</sub> スコア 0.657/0.655 (HELT- $E_2S_2$  スコアに対する比較検定 P=0.108/0.077)、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア 0.655/0.646 (同比較検定 P=0.052/0.027) であった  $^{352}$ .

また、国内の2つの多施設研究(RAFFINE、SAKUFA AF レジストリ)の統合データにより行われた外部妥当性検証において、HELT- $E_2S_2$  スコアの C 統計量は 0.661 で、CHADS $_2$  スコア (0.644)、CHA $_2$ DS $_2$ -VASc スコア (0.650)を数値的には上回った(HELT- $E_2S_2$  スコアに対する比較検定 P=0.15、P=0.37 で有意差は認めず) $^{353}$ . この2つのレジストリによる統合解析において、HELT- $E_2S_2$  スコア構成因子のうち高血圧を除くすべてが独立因子として同定された  $^{353}$ . 一方で、HELT- $E_2S_2$  スコアを抗凝固療法開始のための判断基準として実臨床で用いるうえでは、現時点においていくつかの課題が残されている。もっとも重要な課題は、「HELT- $E_2S_2$  スコアの何点以上を抗凝固療法開始基



200

313

1278

400

252

1158

0.02

0.01

OAC なし 371

OAC あり 1367

リスク人数

図9 HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub>スコアによる経口抗凝固薬の有無別の脳梗塞発症率

600

264

1511

OAC あり

日

OAC: 経口抗凝固薬 (Okumura K, et al. 2021  $^{352)}$  より)

200

341

1736

400

293

1604

0.02

0.01

リスク人数

OAC なし 381

OAC あり 1809

準とするか」であるが、その決定には大出血などを考慮し たネットクリニカルベネフィットに関する解析が必要であ ろう

また、もう1つの課題として、「2020年改訂版不整脈薬 物治療ガイドライン |3) では CHADS。スコア 1 点以上の患 者に抗凝固療法の開始を推奨してきたが、この判断基準を HELT-E2S2 スコアに置き換えることが妥当なのかについて も検討しなければならない.

HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> スコアには、CHADS<sub>2</sub> スコアの構成因子の うち年齢(75歳以上), 高血圧, 脳卒中既往の3つが含ま れるが、糖尿病、心不全の2つは含まれない。しかし、糖 尿病や心不全が脳梗塞の独立危険因子として同定されな かったとしても、それぞれの中には高リスクな患者が内包 されている(後述). したがって、CHADS2スコア1点以上 の患者に抗凝固療法開始を推奨する現行のガイドライン の判断基準は依然として十分な妥当性があると考えられ る.

一方で、HELT-E2S2スコアの構成因子のうち、CHADS2 スコアに含まれない BMI 18.5kg/m<sup>2</sup> 未満, 持続性/永続 性心房細動については、すでに「2020年改訂版不整脈薬 物治療ガイドライン |3 において抗凝固療法開始を考慮して よい「その他のリスク」に実質的に含まれている(現在は BMI については低体重 [≤50 kg] で記載). 以上より、本 フォーカスアップデートにおいては、「心房細動における抗 凝固療法の推奨 | のフローチャート (「2020 年改訂版不整 脈薬物治療ガイドライン | 図 12) を変更せず現状維持とし、 今後さらなる検証データの蓄積をまつことが妥当であると 判断した. 以上をふまえ, 各リスクスコアに関する推奨を 表 19 に示す.

日

600

214

1062

以下に、HELT-E2S2 スコアの登場を踏まえた各危険因子 の考え方について概説する.

## 1.3.1 高血圧

高血圧は CHADS2 スコアと CHA2DS2-VASc スコアの 両方に含まれ、3つのレジストリの統合解析においても脳 梗塞の独立危険因子として同定されている.

高血圧の脳梗塞への影響を考えるとき、血圧の管理状況 が大きく左右することが知られる. J-RISK では、ベースラ インの収縮期血圧 (SBP) ≥ 150 mmHg の患者は<150 mmHg の患者に対し、脳梗塞発症リスクの有意差は認め

表 19	心房細動患者における心原性塞栓症のリスク評価の
	推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
CHADS₂スコアを用いる	- 1	В
HELT-E <sub>2</sub> S <sub>2</sub> スコアの使用を考慮する	lla	В
CHA₂DS₂-VASc スコアの使用を考慮し てもよい	IIb	В

られなかった (HR 1.41, P = 0.097)  $^{354}$ . 一方で, J-RHYTHM レジストリにおいて, ベースラインの SBP  $\geq$  136 mmHg (第4四分位) の患者における脳梗塞発症リスクは < 116 mmHg (第1四分位) の患者に対し同程度であったが (HR 1.01, P = 0.968), 脳梗塞発症時にもっとも近い血圧を考慮すると,同じ SBP で分割した際は上昇が認められた (HR 2.80, P < 0.001)  $^{355}$ . 拡張期血圧 (DBP) についても,イベント発生リスクが高まる血圧 (80 mmHg 以上,第4四分位) は65 mmHg 未満 (第1四分位) に対しリスクが上昇していた (HR 1.65, P = 0.046)  $^{355}$ . つまり, 脳梗塞発症の危険因子としての高血圧は,経過中の血圧管理状況によって大きく影響されるといえる.

たとえ高血圧であっても、 $SBP \leq 136 \text{ mmHg}$ , DBP < 80 mmHg 未満に常に管理できている場合  $^{355)}$ , 実質的な脳梗塞発症リスクは低い可能性がある。一方で、SBP, DBP のいずれかが管理不十分である場合、実質的な脳梗塞発症リスクは非常に高まると考えられる。それと同時に、血圧管理不良は脳出血発症の危険因子ともなるため、抗凝固療法開始に先立って十分な血圧管理を行うことが重要である。

#### 1.3.2

## BMI 18.5 kg/m² 未満,持続性 / 永続性心房細動

低 BMI または低体重が脳梗塞発症の危険因子となるか否かについて、これまでに国内のレジストリで検討が行われてきた。J-RHYTHM レジストリでは  $18.5 \text{kg/m}^2$  未満での塞栓症の HR(対  $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ )は  $1.22 (95\%\text{CI }0.63 \sim 2.38)$  であり、増悪させる傾向を認めるものの有意差はなかった  $^{356}$ ). Fushimi AF レジストリでは、体重 50 kg 未満の低体重での脳卒中または全身性塞栓症の HR(対 50 kg 以上)は 2.19 (P < 0.01) であった  $^{357}$ ). この危険因子の解釈として、癌や COPD などの悪性疾患と関連するサロゲートマーカーである可能性や、過度の低体重であることそのものが、神経体液因子の活性亢進や内皮機能低下、血小板活性亢進、全身の炎症活性亢進などをもたらし、凝

固活性を促進するなどの可能性が考察されている<sup>357</sup>. これらの国内レジストリの結果を受けて、「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」では「体重 50 kg 未満」を抗凝固療法考慮可能な危険因子に加えた.

持続性/永続性心房細動は、過去の大規模臨床試験のサブ解析などを根拠に  $^{358}$ )、発作性心房細動と塞栓症発症リスクは同等であるという考えが広く認識されていたが、近年、発作性心房細動と比べて脳梗塞発症リスクが高いというデータが複数報告されるようになり、考えが見直されつつある。 ANAFIE レジストリでは、持続性/永続性心房細動の脳梗塞発症リスクは発作性心房細動に比較して上昇がみられた(それぞれの HR 1.64/1.68, いずれもP<0.001)  $^{359}$ ). Fushimi AF レジストリでは、発作性心房細動から持続性心房細動に移行したときの脳梗塞発症リスクがもっとも高く(持続性心房細動に移行しない発作性心房細動に対し HR 4.10, P<0.001),すでに持続性心房細動以上に進行したケースに対しても上昇していた(HR 2.20, P=0.025)  $^{360}$ .

持続性/永続性心房細動は左房リモデリングの進行と密接に関連しており、この左房リモデリングには、加齢、高血圧、心不全など、他の危険因子が複雑に関連しあっている。左房リモデリングは、組織障害をきたすという観点からは Virchow の3 徴のうち「内皮障害」と関連すると考えられる。一方で、心房細動の持続時間そのものが Virchow の3 徴のうち「血液の停滞」と関連している。このように、「持続性/永続性心房細動」という病型は、心房細動の血栓形成の本質的な病態と深く関わっている。持続性/永続性心房細動もまた、「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」3)ですでに、抗凝固療法が考慮可能な危険因子に加えられている。

## <u>1.3.3</u> 糖尿病,心不全

 $CHADS_2$  スコアに含まれる糖尿病と心不全は HELT- $E_2S_2$  スコアに含まれない. しかし、前述のように、糖尿病や心不全が脳梗塞発症に関する独立危険因子として同定されなかったとしても、それぞれのなかには高リスク患者が含まれていることに留意する必要がある.

心房細動患者における糖尿病の脳梗塞発症リスクを、糖尿病の背景別に検討した複数の報告がなされている. ATRIA の検討では、発症3年未満の糖尿病の脳梗塞発症リスクは、糖尿病非発症者と変わらなかった<sup>361)</sup>. また、糖尿病合併心房細動患者を対象とした検討では、糖尿病発症から5年未満の脳梗塞発症リスクに比して、5年以上10年未満の脳梗塞発症リスクは同等(HR 1.20、P = 0.12)である一方で、糖尿病発症から10年以上の脳梗塞発症リス

クは HR 1.45 (P=0.001) と有意差があった  $^{362}$ . また、同コホートにおいて、HbA1c 7% 以上 8% 未満の脳梗塞発症リスクは 6% 以上 7% 未満と同等(HR 1.08、P=0.47)である一方で、8% 以上の脳梗塞発症リスクは HR 1.44 (P=0.004) であった  $^{362}$ .

日本人高齢心房細動患者(75歳以上)を対象とした ANAFIE レジストリにおいて、HbA1c レベルによらず 90%以上に抗凝固療法が行われていた. HbA1c 7%以上 8% 未満の脳卒中 / 全身性寒栓症リスクは HbA1c 6% 未満 と同等 (HR 1.10) であったが、HbA1c 8% 以上はリスク 上昇傾向 (HR 1.48. 有意差なし) があり、ATRIA と同 様の傾向が認められた 363) なお、糖尿病合併心房細動 患者を対象としたコホートにおいて、糖尿病の経過が10 年以上の患者は38%、HbA1c8%以上の患者は13%で あった<sup>362)</sup>. また、PREFER in AF の検討では、インスリン を必要としない糖尿病患者の脳梗寒発症リスクが非糖尿病 患者に対して同等 (HR 0.93, P = 0.80) であったのに対し て、インスリン治療中の糖尿病患者の脳梗塞リスクは HR 2.19 (P = 0.009) であった <sup>364)</sup>. こうした実質的な脳梗塞発 症リスクの高い糖尿病患者に対しては、抗凝固療法を検討 すべきであろう.

心房細動患者における心不全の脳梗塞発症リスクについては、CHADS<sub>2</sub> スコアの原著 <sup>365)</sup> における心不全の定義が「最近心不全を発症した患者」となっており、心不全発症時期と脳梗塞発症リスクの関係に注目することは重要である。欧米のコホート研究では <sup>366-368)</sup>、心不全入院から 30 日以内の脳梗塞発症リスクは約 5 ~ 17 倍であると報告している.一方で、デンマーク国家データベース研究では、心不全入

院をした患者の脳梗塞発症リスクは、30 日経過後も  $1.5 \sim 2$  倍のリスクが 30 年にわたって持続したとしている  $^{366)}$ . Fushimi AF レジストリによる検討でも同様の知見が得られており、心房細動患者の脳卒中 / 全身性塞栓症は心不全入院後 30 日以内にもっとも多く、さらに心不全入院後 30 日から 360 日にかけてもその発生リスクは高く、心不全入院のない患者に対する HR は 3.94 (95%CI  $2.42 \sim 6.17$ ) であった  $^{369}$ .

直接型経口抗凝固薬 (DOAC) の第 III 相試験では、LVEF  $\leq$  40%、NYHA 心機能分類  $\geq$  II、 $3 \sim 6$  ヵ月以内の心不全症状のいずれかを満たす場合を心不全の定義としており、J-RISK に含まれる各レジストリの心不全の定義もほぼ同様となっている $^{351}$ . こうした心不全の定義は、わかりやすく明確である一方で、今日の心不全治療薬で十分な治療を受けている安定した心不全患者の多くは実質的な脳梗塞発症の高リスクとならない可能性がある。一方で、心不全入院の既往のある患者については有意な脳梗塞発症リスクを有することが報告されている $^{369}$ .

また、BNP が脳梗塞発症リスクの判断基準となる可能性がある。Fushimi AF レジストリにおいて、BNP またはNT-proBNP 高値群(それぞれ中央値 169.4 pg/mL 以上または 1,457 pg/mL 以上)は同低値群と比較して脳卒中 / 全身性塞栓症リスクが上昇していた(HR 1.97、P=0.03) $^{369}$ )。また、Hokuriku-Plus AF レジストリにおいても、BNP 170 pg/mL 以上の高値群は同低値群と比較し、虚血性脳卒中を含む血栓塞栓症リスクの上昇がみられた(HR 3.86、P=0.0003) $^{370}$ )。

## PQ 2

## 抗凝固療法の対象から外れる症例とは?

## 解説 ≫

DOAC が広く使用されるようになり、より多くの患者に抗凝固療法を行うことが可能となったが、抗凝固療法の対象になりづらい患者は一定数存在する。DOAC のうちダビガトランはクレアチニンクリアランス(CCr)30 mL/分未満、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンはCCr 15 mL/分未満で禁忌となる。また、維持透析患者にワルファリンを投与することは、出血を増やすのみならず、塞栓症をも増やす可能性が指摘されているため、日本透析医学会では維持透析患者に対するワルファリン投与を原則

禁忌としている<sup>1)</sup>. 本フォーカスアップデートにおいても,維持透析患者に対するワルファリン投与は原則禁忌として扱うが,心房細動アブレーション周術期にはワルファリンの使用は一般的であり,また機械弁症例や脳梗塞二次予防など、ワルファリンを使用せざるを得ない場合もある<sup>2)</sup>.

腎機能が抗凝固療法の適応範囲内であったとしても,以下のような場合には現実的に抗凝固療法の継続が困難となる.1つは,出血を繰り返す症例や,生命を脅かす大出血既往のある症例である.抗凝固療法下で出血をきたし抗凝固薬を中止した場合,出血源の止血によって再開可能とな

る場合も多い.しかし,大腸憩室出血など出血源の止血が困難で,出血を繰り返す場合には,抗凝固療法の継続は困難となる.もう1つは,患者に認知機能障害や知的障害,精神障害などがあり,かつ,内服管理をサポートする家族や施設スタッフなどがいないために,服薬アドヒアランスが保てない場合である.

高齢を理由に抗凝固療法中止の判断をすべきか否かについて、定まった見解はない。 $80\sim90$ 代に対する抗凝固療法について、ワルファリン時代を含めたメタ解析では、効果・出血ともに有意な影響は認められなかったが $^{3)}$ 、DOAC 時代のデータでは、90代の患者におけるネットクリニカルベネフィットが得られるとの報告がある $^{4}$ .

本邦のデータとしては、75歳以上の高齢心房細動患者約3万人(うち85歳以上は約8,000人)を登録したANAFIEレジストリのサブ解析として、年齢別の抗凝固療法施行率が報告されている。高齢心房細動患者への抗凝固療法施行に対する高い指向が示されており、90歳まで90%以上の施行率が維持され、95~99歳は80%、100歳以上は50%であった50、本解析ではCCr30mL/分未満の重度腎機能障害患者が85~89歳で20%超、90歳以上で40%超含まれていたが、裏返せば、それぞれの年齢層にCCr30mL/分以上の患者も比較的多く含まれている。抗凝固療法の可否は年齢だけで判断するのではなく、腎機能や出血リスクなど患者の個別性を踏まえつつ、添付文書通りの抗凝固療法を行うことを原則とすべきである。

実臨床では、主治医の判断や患者の希望などを踏まえ、

抗凝固療法の対象とすべき患者でも抗凝固療法が行われない場合がある。ANAFIE レジストリにおいて、抗凝固療法が行われていない 2,445 人を対象にクラスター分析を行ったところ、背景の異なる 2 群が同定された 6.1 つは低リスク群 (1,388人) であり、平均年齢は 80.9歳、発作性心房細動は 100%で、カテーテルアブレーション既往が21.0%と多く、脳卒中/全身性塞栓症 1.08%/年、大出血0.69%/年、全死亡率2.72%/年と予後も比較的良好であった。もう1つは高リスク群 (1,057人) であり、平均年齢は84.9歳、出血既往は10.8%といずれも多く、脳卒中/全身性塞栓症3.30%/年、大出血1.19%/年、全死亡率8.81%/年と予後不良であった。

前者は発作性心房細動発作の発生率が低いために抗凝固療法が行われていない可能性があるが、経過中に発作発生率が上昇すれば脳梗塞リスクが高まる可能性があることから、慎重な追跡が必要である。後者は脳梗塞発症率が高い一方で、大出血発生率は予期より低かった。出血既往やCCr < 15 mL/分、透析患者など、一部のきわめて出血リスクの高い患者および抗凝固療法が禁忌の患者を除けば、抗凝固療法開始を慎重に検討することができる患者が含まれている可能性がある。

以上,高齢心房細動患者に対する抗凝固薬非投与の判断は,抗凝固療法の禁忌,患者の出血リスク,患者の希望などを踏まえてやむを得ずなされるものである. 医師が抗凝固薬非投与の判断をする際には,患者・家族への十分な説明と理解のもとで慎重に実行に移すべきである.

#### 立献

- 1. Hirakata H, Nitta K, Inaba M, et al, Japanese Society for Dialysis Therapy. Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for management of cardiovascular diseases in patients on chronic hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 387-435. PMID: 23046367
- hemodialysis. Ther Apher Dial 2012; 16: 387-435. PMID: 23046367 2. 日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 不整脈薬物治療ガイドライン (2020年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020\_Ono.pdf
- Barssoum K, Kumar A, Thakkar S, et al. Meta-analysis of safety and efficacy of anticoagulation versus no anticoagulation in octogenarians and nonagenarians with atrial fibrillation. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021; 28: 271-282. PMID: 33742366
- 4. Raposeiras-Roubín S, Alonso Rodríguez D, Camacho Freire
- SJ, et al. Vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants in nonagenarian patients with atrial fibrillation. J Am Med Dir Assoc 2020; 21: 367-373.e1. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Mar;21(3):367-373.e1. PMID: 31753740
- Hiasa K-I, Kaku H, Inoue H, et al. Age-related differences in the clinical characteristics and treatment of elderly patients with atrial fibrillation in Japan - insight from the ANAFIE (All Nippon AF In Elderly) registry. Circ J 2020; 84: 388-396. PMID: 31969518
- Suzuki S, Yamashita T, Akao M, et al. Clinical phenotypes of older adults with non-valvular atrial fibrillation not treated with oral anticoagulants by hierarchical cluster analysis in the ANAFIE Registry. PLoS One 2023; 18:e0280753. PMID: 36753467

## 2.

## 抗凝固療法高リスクの 高齢患者への対応

心房細動患者の脳梗塞予防のための抗凝固療法は,2011年に最初のDOACであるダビガトランが登場してから10年が経過し、DOACは本邦の日常診療に着実に浸透した<sup>371)</sup>.その間,抗凝固療法の施行にあたってさまざまなリスクを有する高齢患者に関するデータも集積されてきている。また本邦では、後期高齢者である75歳以上の心房細動患者を高齢者として扱い、多くの臨床研究が行われている<sup>359,372)</sup>.本項では、そうした抗凝固療法高リスク高齢患者への対応について、最新のエビデンスをまとめた.

#### 2.1

## 腎機能障害

心房細動と腎機能障害は合併することが多いだけでなく、心房細動は腎機能障害の進行を助長し、逆に腎機能が低下すると心房細動の発症率が増加する。腎機能障害は脳梗塞および大出血双方の危険因子であるため、適切な抗凝固療法を行うことが肝要である。しかし、DOACはいずれも腎臓で排泄されるため(腎排泄率はダビガトラン80%、エドキサバン50%、リバーロキサバン35%、アピキサバン27%)、CCr25または30mL/分未満の腎機能障害患者はDOACの大規模RCTにおいて除外対象となり、リアルワールドデータも乏しかった。

添付文書用量のアピキサバンを内服している 75 歳以上の日本人心房細動患者 3,015 人を対象とした J-ELD AF レジストリにおいて、455 人(15.1%)が 15 mL/分 $\leq$  CCr < 30 mL/分であり、ほとんどの患者(97.4%)が低用量服用基準に該当した  $^{373}$ )。この患者群における脳卒中または全身性塞栓症の年間発症率は 1.67% であり、CCr  $\geq$  50 mL/分(1,165 人、38.6%)の 1.76% と同等であった。入院を要する出血の年間発生率は、CCr  $\geq$  50 mL/分の 1.39% に比べて、15 mL/分 $\leq$  CCr < 30 mL/分では 3.13% と高い傾向がみられた(HR 2.00、P = 0.075)。一方、年間全死亡率と心血管死亡率は 15 mL/分 $\leq$  CCr < 30 mL/分でそれぞれ 7.87%、2.62% であり、CCr  $\geq$  50 mL/分の 1.75%、0.46% に対して有意に高かった。

ANAFIE レジストリのサブ解析において、75 歳以上の日本人非弁膜症性心房細動患者 26,202 人中、 $CCr \ge 50$  mL/分、30 mL/分 CCr < 50 mL/分、15 mL/分 CCr < 30 mL/分、15 mL/分 の割合は、それぞれ44.2%、15 41.1%、15 13.2%、1.5 であった 15 374)。脳卒中または

全身性塞栓症, 大出血の発生率はいずれも腎機能低下が進行するにつれて上昇し, CCr  $\geq$  50 mL/分 vs. 15 mL/分  $\leq$  CCr < 30 mL/分はそれぞれ, 2.6%/年 vs. 4.0%/年 (HR 1.31. P = 0.032), 1.8%/年 vs. 2.8%/年 (HR 1.12, P = 0.439) であった.

DOAC 群とワルファリン群の比較では、 $30 \, \text{mL}/分 \le \text{CCr} < 50 \, \text{mL}/分における脳卒中または全身性塞栓症の発症率は、}2.7%/年 vs. <math>3.8\%/$ 年(HR 0.75, P = 0.024),大出血の発生率は1.7%/年 vs. 2.8%/年(HR 0.64, P = 0.003)であり、いずれもDOAC はワルファリンと比較して有意に低かった。一方、 $15 \, \text{mL}/分 \le \text{CCr} < 30 \, \text{mL}/分$ における脳卒中または全身性塞栓症の発症率は3.6%/年 vs. 4.0%/年(HR 0.89,P = 0.541),大出血の発生率は2.4%/年 vs. 3.5%/年(HR 0.67,P = 0.065)といずれも同等であった。

また,抗凝固薬を投与していない群とワルファリン群の比較では、 $15~\text{mL} \leq \text{CCr} < 30~\text{mL}/分における脳卒中または全身性塞栓症の発症率は <math>5.9\%/\text{年 vs.}4.0\%/\text{年 (HR 1.80, P=0.047)}$  と非投与群のほうが高かったが、大出血の発生率は 2.3%/年 vs.3.5%/年 (HR 0.65, P=0.306) と有意差を認めなかった。

腎機能障害患者は高齢者が多く、フレイルをともなっていることも多い。また、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、心不全などの併存疾患の合併率も高い。これらは薬物代謝能の低下を助長するだけでなく、ポリファーマシーとなることによって、薬物相互作用による抗凝固薬血中濃度上昇の懸念が高まり、ワルファリンの国際標準比(INR)を至適域で維持することが困難になる。

DOAC の大規模 RCT のメタ解析において、30 mL/分  $\leq$  CCr < 50 mL/分群では DOAC はワルファリンよりも脳卒中/全身性塞栓症、大出血いずれのリスクも低下させることが示されていたが  $^{375}$ )、ANAFIE レジストリの結果は、これと矛盾しないものであった。CCr < 30 mL/分を対象とした DOAC とワルファリンを比較した RCT は存在しないが、ANAFIE レジストリの結果は、CCr < 30 mL/分において DOAC が少なくともワルファリンと同等以上の有効性と安全性を有することを示した。アピキサバンとエドキサバンは、大規模 RCT の腎機能サブ解析にて 30 mL/分  $\leq$  CCr < 50 mL/分における大出血リスクが低かったこと  $^{376,377}$  を踏まえると、15 mL/分 $\leq$  CCr < 30 mL/分において DOAC を使用する際には、これらを選択することは 妥当と考えられる  $^{376,377}$ .

このように、中等度~重度腎機能障害患者に対する DOACのリアルワールドデータが集積されてきた. 維持透 析導入後の患者において DOAC は禁忌であり、ワルファ リンについても、心房細動アブレーション周術期、機械弁症例や脳梗塞二次予防など、例外的に使用せざるを得ない場合があるが、「2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」では原則禁忌として扱うとされている。

以上を踏まえて、本フォーカスアップデートでは、各腎機能障害の段階に応じて抗凝固療法の推奨を定めた(**表20**). 抗凝固薬内服患者において 1 年間で 20% 以上 CCrが低下する例が 16.4% を占め  $^{378}$ )、腎機能障害患者において推算糸球体濾過量(eGFR)は経時的に  $1\sim 2$  mL/分 /1.73 m²/年低下する  $^{379}$  ため、定期的な血液検査による腎機能確認、具体的には「CCr値 /10」ヵ月に 1 回(例:CCr 30 mL/分であれば 3 ヵ月に 1 回)行い、腎機能、肝機能、ヘモグロビンを適宜把握するなど、慎重な追跡が求められる.

## 2.2

## 低体重 (表 21)

心房細動患者における低体重は脳梗塞発症の危険因子である。 $HELT-E_2S_2$  スコアにおいて、BMI < 18.5 (HR 1.55) は 6 つの独立危険因子の 1 つとして同定された $^{352}$ )。また,低体重心房細動患者では,全死亡,心血管死の発生率が高いと報告されている $^{356}$ )。

低体重は、加齢、フレイル、慢性腎臓病、癌など他の危険因子や併存疾患に付随することが多い <sup>380)</sup>. そのため、低体重患者では抗凝固療法が差し控えられる傾向にある. ワルファリン使用の際には、INR 至適域を維持することが難しく <sup>357,381)</sup>、DOAC 使用においても、血中濃度が上昇して大出血をきたしやすくなる懸念がある <sup>382)</sup>.

DOAC またはワルファリンを投与された低体重患者のアウトカムを比較した韓国の観察研究では、傾向スコアマッチングにより背景因子を補正した体重 60 kg 以下の患者において、DOAC(14,013 人)は、ワルファリン(7,576 人)と比較して、脳梗塞(14,013 人)は、ワルファリン(14,013 人)は、ワルファリン(14,013 人)と比較して、脳梗塞(14,013 人)を含む大出血(14,013 人)を含む大出血(14,013 人)を含む大出血(14,013 人)を含む大出血(14,013 人)ののの1)を含む大出血(14,013 人)ののの1)を含む大出血(14,013 人)ののの1)を含む大出血(14,013 人)ののの1)を含む大出血(14,013 人)ののの1)が少なかった。体重 14,013 人)のOAC のワルファリンに対する優位性は一貫していた 14,013 人)のOAC のワルファリンに対する優位性は一貫していた 14,013 人)の 14,0

添付文書用量のアピキサバンを内服している 75 歳以上の日本人心房細動患者を対象とした J-ELD AF レジストリにおいて、体重 60 kg 超は 1,019 人 (33.7%), 50  $\sim$  60 kg は 1,126 人 (37.2%), 50 kg 未満は 880 人 (29.1%) と、60 kg 以下が過半数を占めた。各群の脳卒中 / 全身性塞栓症発症率は 1.69%/年,1.82%/年,1.23%/年(/P=0.6),入院を要する出血は 1.37%/年,1.73%/年,2.73%/年(/P=0.154)であった。多変量解析で患者背景を調整すると、50 kg 未

表 20 抗凝固療法高リスクの高齢心房細動患者 (腎機能障害) への対応の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
30 mL/ 分≦ CCr < 50 mL/ 分の軽度~中等度腎機能障害患者に対して抗凝固療法を行う (ワルファリンよりも DOAC を優先する)	ı	A
15 mL/ 分≦ CCr < 30 mL/ 分の重度腎機能障害患者に対し、DOAC (ダビガトラン以外)を用いた抗凝固療法施行を考慮する	lla	В
CCr < 30 mL/分かつ非透析導入の末期 腎機能障害患者に対し、ワルファリンを 用いた抗凝固療法施行を考慮してもよい	IIb	С
維持透析患者に対してワルファリンを用いることは推奨されない*	III No benefit	В

<sup>\*:</sup> 心房細動アブレーション周術期,機械弁術後,脳梗塞既往の場合は使用可

表 21 抗凝固療法高リスクの高齢心房細動患者(低体重, フレイル, 認知症, ポリファーマシー)への対応の 推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
ポリファーマシー患者に対して抗凝固療法を行う際には、心血管疾患予防の必要性に十分配慮しつつ薬剤数を最小限とし、抗血小板薬やNSAIDs など出血リスクを高める可能性のある薬剤の使用を最大限回避する	ı	В
低体重の有無によらず抗凝固療法施行を 考慮する	lla	В
フレイルの有無によらず抗凝固療法施行 を考慮する	lla	В
認知機能低下 (MMSE ≦ 23 点) の有無に よらず抗凝固療法施行を考慮する	lla	В

満の低体重は、脳卒中/全身性塞栓症、入院を要する出血のいずれにおいても有意な危険因子ではなかった<sup>384</sup>.

血栓塞栓症の独立した危険因子である低体重の心房細動患者に抗凝固療法を行う意義は大きく、DOAC はワルファリンに比べ有効性、安全性のいずれにおいても優位性があり、使用が好ましい。その際、低体重では eGFR 値より低値をとりやすい CCr を正確に把握する。また、体重が減量基準に含まれる DOAC もあり、不適切な高用量にならないよう留意する。

#### 2.3

## フレイル (表 21)

フレイルとは、一般的には加齢に関連した生理機能の低下によってもたらされる、全身的な虚弱状態と定義される.フレイルの有病率は年齢とともに上昇し、85歳以上では35.1%と報告される<sup>385)</sup>.フレイル患者はさまざまな慢性疾患を併存しやすく、心不全、認知症、COPD、糖尿病、慢性腎臓病などの有病率が高い、また、転倒リスクが高く、低栄養やポリファーマシーの患者も多い、したがって、このような背景を持つフレイル患者への抗凝固療法は難しいというのが一般的な考え方であり、超高齢のフレイル患者への抗凝固療法は避けられる傾向にあった。

ANAFIE レジストリでは、登録患者のうち厚生労働省の 定めた基本チェックリスト<sup>386)</sup> によるフレイル評価を行った 2.951 人を、健常群(基本チェックリスト 8 点以下 959 人). プレフレイル群 (9~14点924人), フレイル群 (15点以 上1.068人) に分け、検討した、それぞれの群に対して、 抗凝固療法は95.6%、94.7%、94.1%に施行されてい た 387) 各群の全死亡率は 1.45%/年、 2.56%/年、 7.15%/年 であり (P < 0.001). 患者背景を反映していた. また. 脳卒 中/全身性塞栓症発症率は1.20%/年、1.67%/年、2.37%/ 年 (P = 0.025). 大出血発生率は 0.76%/年. 0.63%/年. 1.41%/年であった (P = 0.029). 多変量モデルにおけるフ レイル群の補正後 HR (健常群に対して) は、脳卒中 / 全身 性寒栓症が 1.05 (P = 0.857). 大出血が 1.69 (P = 0.155) であり、いずれも有意差は示されなかった、上記のフレイ ルと患者アウトカムの関係は、おおむね ENGAGE-AF で みられた傾向と同様であった<sup>388)</sup>.

ANAFIE レジストリのデータは、75歳以上の心房細動患者に対し、フレイルの有無によらず95%の患者に抗凝固療法(6割がDOAC)を施行した結果を示している。フレイル患者を対象とした抗凝固療法の効果に関するデータは不足しているが、一般に抗凝固療法により脳梗塞が約1/3に減少する389)ことを考えると、抗凝固療法を施行しなかった場合の脳卒中/全身性塞栓症発症率は上記の約3倍と見積もることができる。フレイル患者は多くの併存疾患を有するため出血リスクが高い事実は確認できるものの、抗凝固療法による塞栓症予防のメリットの方が大きいことを再認識すべきである。フレイル患者に対しては、DOACは減量基準に該当することが多く387)、ワルファリンよりも安全性においてメリットが大きい可能性がある3880.

#### 2.4

## 認知症 (表 21)

認知症は、認知機能の低下により自立した日常生活に支障が生じた状態を指し、疾患というよりは症候群としてとらえられている。心房細動患者に対する抗凝固療法を行ううえで、認知機能の低下は大きな障壁となる。認知機能低下例では転倒および外傷による頭蓋内出血、服薬間違い、低アドヒアランスなどの問題が多くみられるからである<sup>390)</sup>.とくに経口抗凝固薬がワルファリンのみであった時代においては、用量調整の煩雑さや頭蓋内出血リスクの高さなどから、認知機能低下患者への抗凝固療法は難しいと考えるのが一般的であった。しかし、DOAC の登場により高齢者への抗凝固療法が簡便になっており、このような患者に対する抗凝固療法を再検討すべき状況にある。

ANAFIE レジストリでは、全登録者のうち 2,963 人に対し、登録時にミニメンタルステート検査(MMSE)を行い、正常認知機能群(MMSE  $\geq$  24 点)と認知機能障害群(同  $\leq$  23 点)の 2 群に分けて比較した  $^{391}$ ). 認知機能障害群は正常認知機能群に比べ、年齢が高く(83.9 歳 vs. 80.7 歳、P < 0.001)、心不全(44.7% vs. 29.4%、P < 0.001)や脳血管障害(35.5% vs. 23.0%、P < 0.001)の有病率が高かった. 認知機能障害群の全死亡率は正常認知機能群の約 4 倍(9.49%/年 vs. 2.38%/年、P < 0.001)であったが、脳卒中または全身性塞栓症(2.11%/年 vs. 1.65%/年、P = 0.307)や大出血(1.30%/年 vs. 0.75%/年、P = 0.090)には有意差を認めなかった。本結果は、前項のフレイル患者のデータと同様に、正常認知機能群、認知機能障害群ともに 90%以上に抗凝固薬が投与された患者群の成績である。

認知機能障害を対象とした抗凝固療法の効果に関する明確なデータはないものの、一般に、抗凝固療法が行われていなければ脳梗塞発症率が約3倍となる<sup>389)</sup>と見積もると、大出血への懸念よりも脳梗塞予防のメリットのほうが大きいことが再認識される。服薬管理が簡便にできるDOACを用いることを前提に、認知機能が低下した高齢心房細動患者に対しても抗凝固療法を検討することが望ましい。その際、家族や施設、訪問服薬指導など、服薬管理をサポートする環境を確認する必要がある。

### 2.5

## ポリファーマシー (表 21)

ポリファーマシーとは、単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下などの問題につながる状態をさす. 心房細動は高齢者に多く、さまざまな心血管疾

患や生活習慣病と密接に相関するため、服薬数は必然的に 増加する。服薬数の多い心房細動患者に対して抗凝固薬投 与を控える必要があるのか、あるいは、特別な減量基準を 設定する必要があるのか否かは明らかではない。

高齢心房細動患者において、薬剤数を最小限とすべきという議論はあるが、高齢心房細動患者における多剤併用は 負の側面のみを有するものとはいえない、心血管系危険因 子である高血圧、糖尿病、慢性腎臓病などへの治療介入や、 心筋梗塞や心不全などに対する予防的介入は、多くの高齢 患者に対して生命予後改善や症状緩和につながるものである。

心房細動患者を対象とした DOAC の大規模 RCT のサブ解析では 392. 393), 薬剤数の増加にともなっての脳卒中または全身性塞栓症の増加は認められなかったが、大出血と全死亡の増加が認められた。大出血と全死亡の増加は、多剤併用患者において、さまざまな併存疾患を有するマルチモービディティー 394), 多数の慢性疾患を有するフレイル患者 395) が多いという側面を表している。一方で、血栓性イベントの増加を認めなかったことは、投与された薬剤が効果を発揮して血栓性イベントを抑制しているという側面を示していると考えられる。

多剤併用患者に対しても、抗凝固療法の効果についてのデータは不十分である。ANAFIE レジストリ  $^{396}$  における服薬数中央値は 6 剤で、5 剤以上の多剤併用患者  $^{397}$  が約 6 割を占めていた。服薬数により  $0 \sim 4$  剤、 $5 \sim 8$  剤、9 剤以上の 3 群に分割して検討を行ったところ  $^{398}$ 、いずれの群でも 90% 以上に抗凝固薬が投与されていた。脳卒中または全身性塞栓症発症率はそれぞれ 1.5%/年、1.7%/年、1.8%/年(P = 0.780)と有意差はなかったが、大出血発生率は 0.8%/年、1.1%/年、1.7%/年(P < 0.001)と 9 剤以上で有意な増加を認めた。一方で、ELDERCARE-AFサブ解析  $^{399,400}$  において抗凝固療法施行群のプラセボ群に対する脳卒中または全身性塞栓症予防効果を示す  $^{1}$  HR は高リスク群(高齢、腎機能障害)ほど小さかった。有意な交互作用は認めないものの、少なくとも同等以上の予防効果が得られることが示唆された。

多剤併用患者には高齢,腎機能障害が多いこともあわせて考えると,抗凝固療法により脳卒中または全身性塞栓症は,前項と同様に約1/3程度,あるいはそれ以下にまで減少すると推測される.したがって,ポリファーマシー患者に対しても,出血の増加に十分に注意しながら抗凝固療法を行うべきである.

多剤併用患者に対して抗凝固療法を行う際に特別な減量 設定が必要かどうかについて、ワルファリンはさまざまな 薬剤との間に相互作用を有する<sup>401)</sup>うえに、毎回の採血に よる用量調整を行う必要がある。DOAC は他の薬剤との相互作用が少ない薬剤であるが、例外として、ダビガトランの減量推奨やエドキサバンの減量基準には、ベラパミルやアミオダロンなど一部のP糖蛋白阻害薬併用が含まれる。このように、心房細動患者の抗凝固療法においては、他剤併用による血中濃度変動への対応が、添付文書に定められた用量設定にすでに組み込まれている。

ANAFIE レジストリにおいて、薬剤数 9 剤以上群で増加したイベントとして、消化管出血(1.3%/年、2.0%/年 vs. 3.1%/年、P < 0.001)と転倒骨折イベント(4.5%/年、6.6%/年 vs. 9.2%/年、P < 0.001)があった。頭蓋内出血発生率の高いワルファリンを使用する際には、特に転倒に注意する。また、消化管出血を予防するうえでも $^{402}$ )、転倒による頭蓋内出血を予防するうえでも $^{403}$ )、抗血小板薬・非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)など出血リスクを高める可能性のある薬剤の併用はできるだけ回避すべきである。このように、抗凝固療法は添付文書用量での投与を行いつつ、多剤併用患者に併存しやすい出血リスクを可能なかぎり回避することが重要である。

以上,服用薬剤数の多い高齢心房細動患者に対しても,原則として添付文書通りの抗凝固療法を行うべきである. 一方で,服用薬剤数の多い高齢心房細動患者に対して抗凝固療法を行う際には,心血管疾患予防の必要性に十分配慮しつつ薬剤数(および用量)を最小限とし,出血リスクを高める可能性のある薬剤の使用を最大限回避するように配慮すべきである.

#### 2.6

## 抗血小板薬使用(表22)

動脈硬化性疾患を合併する心房細動症例に対しては、これまで抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法が行われてきた。本邦発の大規模臨床試験である AFIRE 404)では、安定型冠動脈疾患を合併する心房細動患者において、抗凝固薬単剤群と抗凝固薬+抗血小板薬併用群(本試験では抗凝固薬はリバーロキサバンが用いられた)が比較され、抗凝固薬単剤の優位性が示された。国内外のガイドラインでもこうした患者においては抗凝固薬単剤が推奨クラス I とされた。

AFIRE では、併用群で全死亡リスクが高いことが示されたが、その一因として大出血後の心血管イベントの増加が考えられ、特に大出血後 30 日以内に多いことが明らかとなった 405). サブグループ解析においては、特に血栓リスクの高い患者においても単剤が優位であるのかが検証され、心筋梗塞や末梢動脈疾患既往のあるような動脈硬化高リスク集団 406)、心不全既往のある集団 407)、多枝病変

## 表 22 抗凝固療法高リスクの高齢心房細動患者(抗血小板薬使用)への対応の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
抗血小板薬は,原則として使用すべきではない*	III Harm	В

\*: PCI 施行後 1 年以内は抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法が必要であるが、それ以外は、抗凝固薬の適応となる高齢者における抗血小板薬の使用はむしろ有害である。ただし、ごく一部の症例(ステント血栓症既往例、複雑病変に対する PCI 症例、ワルファリン管理不安定な PCI 症例、左心耳閉鎖デバイス留置症例など)では、抗血小板薬を使用せざるを得ない場合もあると考えられ、判断に悩む場合は、専門医にコンサルトすることが望ましい。

や左主幹部病変のような重症冠動脈疾患の集団 408),ステントの種類 (ベアメタル/薬剤溶出性第一世代/第二世代) 404,409) のいずれにおいても、単剤の優位性が証明された.また、ステント留置からの経過期間が長い患者ほど、単剤の優位性が際立つことも示され 409),長年にわたって併用が継続されている患者においても、単剤への de-escalationが推奨される.

アスピリンは心房細動患者における脳梗塞予防効果は乏 しいことが示され 410). ESC のガイドラインでは脳梗寒予 防を目的とした抗血小板薬の使用を推奨クラス III として いる411) 以上を踏まえると、経皮的冠動脈インターベン ション (PCI) 施行後1年以内は抗凝固薬と抗血小板薬併用 療法が必要であるが、それ以外は、抗凝固薬の適応となる 高齢者における抗血小板薬の使用はむしろ有害であると考 えられた、そのため本フォーカスアップデートでは、心房 細動患者には原則として抗血小板薬を投与すべきでない. という総括的な推奨を設けることとした。 ただし、 血栓リ スクのきわめて高いごく一部の症例(ステント血栓症既往 例. 複雑病変に対する PCI 症例. ワルファリン管理不安定 な PCI 症例、左心耳閉鎖デバイス留置症例など)では、抗 血小板薬を使用せざるを得ない場合もあると考えられる. 判断に悩む場合は、専門医にコンサルトすることが望まし V).

#### 2.7

## 超高齢高出血リスク (表 23)

4種類の DOAC は、いずれも標準用量と減量用量の 2種類の用量があり、患者特性に応じて選択する。なおエドキサバンに関しては、1 日 1 回 60 mg あるいは 30 mg 投与の用量に加えて、ELDERCARE-AF  $^{412)}$  の結果から高齢かつ出血リスクの高い患者において、1 日 1 回 15 mg の超低用量が 2021 年 8 月に追加されている。

ELDERCARE-AFの対象は、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上

表 23 抗凝固療法高リスクの高齢心房細動患者(超高齢高出血リスク)への対応の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
承認用量での抗凝固薬投与が困難な超高 齢高出血リスク*患者に対して、エドキ サバン 15 mg を開始する	- 1	В

<sup>\*: 80</sup>歳以上かつ、次の①~⑤のいずれか. ① 15 mL ≦ CCr < 30 mL/分、② 体重≦ 45 kg, ③ 重要部位での出血既往(脳出血を含む)、④ NSAIDs の常用、⑤ 抗血小板薬の使用、ただし、④、⑥ においては、その必要性をまずは吟味すること.

の超高齢(80歳以上)の日本人非弁膜症性心房細動患者で、かつ出血リスクが高く、承認用量での経口抗凝固療法が困難ないし不適格とみなされる患者である。「高出血リスク」は、以下の5つのいずれかを満たすものと定義された。①15 mL/分≦ CCr < 30 mL/分,②体重 ≦ 45 kg,③重要部位での出血既往(脳出血を含む),④抗血小板薬の使用が必須、⑤ NSAIDs を連用.

このような患者を 1:1 でエドキサバン 15 mg またはプラセボにランダム化し、有効性と安全性を検討したところ、エドキサバン 15 mg はプラセボに比較し、主要有効性エンドポイント(脳卒中または全身性塞栓症)を有意に減らし(HR 0.34, P < 0.001)、主要安全性エンドポイント(ISTH基準大出血)は数値的には多かったが有意差はなく(HR 1.87, P = 0.09)、エドキサバン 15 mg の有用性が示された.

上記の主解析に続いて、サブ解析の結果も発表されてい る. 年齢サブ解析 <sup>399)</sup> では、80~84, 85~89, 90歳以上 の3群に分けて検討され、どの年齢層でもおおむね一貫し た結果であった。ただし、90歳以上の群では有意差はない ものの、エドキサバン群で大出血が多い傾向がみられた。 腎機能サブ解析 400) では、CCr を 15 ~ 29 mL/分、30 ~ 49 mL/分, 50 mL/分以上の3 群に分けて解析され, 有効 性はいずれの群でも一貫していた. しかし安全性について は、大出血イベントの多くが 15~29 mL/分群に集中して 起きていた. フレイルのサブ解析 413) では、フレイルの有無 でエドキサバン 15 mg の有効性や安全性に差はなかった. BNP サブ解析 414) では、登録時の BNP 値を 200 未満、 200~400.400以上の3群に分けて解析され、これも3 群間で有効性や安全性に差はなかった. さらに. エドキサ バン 15 mg で大出血を起こしやすい危険因子を検討したサ ブ解析 <sup>415)</sup> では, CCr 15 ~ 29 mL/分, 貧血, プロトロン ビン時間延長が有意な因子として認められた.

以上の結果より、ELDERCARE-AFの登録基準を満たすような、超高齢で高出血リスクの心房細動患者において

は、患者背景にかかわらずエドキサバン 15 mg の有用性が示されたが、特に 90 歳以上や CCr < 30 mL/分の患者では出血に注意すべきことが示された。エドキサバン 15 mg の保険適用は、ELDERCARE-AF の登録基準を踏襲したものとなっているが、これを満たさない患者におけるエビデンスはない。添付文書に則って患者選択をするよう心掛けるべきである。

また ELDERCARE-AF は、ランダム化前の 8 週間以内に 抗凝固療法が行われていない患者のみが対象となっていた。 適正用量で DOAC を投与していた患者を、ELDERCARE-AF の登録基準を満たすからという理由で 15 mg に減量す ることが妥当か否かについても、エビデンスがないことに 留意すべきである。

こうした ELDERCARE-AF 登録基準に合致する患者が、 実臨床の現場でどのくらいいるのかを検討した Fushimi AF レジストリのデータでは 416. 合致例は全体の 12.8%. 80歳以上で CHADS。スコア 2点以上の患者の 52.9% で あった. 実臨床における合致例は多く. 非合致例と比較し て高齢で合併疾患も多く. あらゆるイベントの発生率も有 意に高かった。合致例でも、登録時点では48.8%に抗凝 固薬が処方されていたが、経時的にみると年率 15.5% で抗 凝固薬が中止されていた。同様に、ANAFIE レジストリの 検討でも417, 合致例(全体の22.0%)は、非合致例と比較 してイベント発生率が高く、脳梗塞/全身性塞栓症(2年 間の累積 3.8% vs. 2.8%)、大出血 (2.8% vs. 1.8%)、全死 亡 (12.5% vs. 5.4%), 心血管死 (4.3% vs. 1.4%), といず れも有意に高かった. 合致例でも89.0%に抗凝固薬が処 方されており、DOAC 投与群のほうがワルファリン投与群 に比べて、イベント発生率が低い傾向がみられた.

#### 3.

## 第 Xa 因子 (FXa) 阻害薬に対する 特異的中和薬

FXa 阻害薬 (アピキサバン, エドキサバン, リバーロキサバン) に対する中和薬であるアンデキサネット アルファが使用可能となった (**図10**). DOAC (直接トロンビン阻害薬, FXa 阻害薬) とワルファリン, つまり経口抗凝固薬すべてが中和薬を持つに至ったことは, 専門診療科を問わず全医師が認識しておきたい. 非大出血などに対する安易な中和薬使用は控えるべき一方で, 生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時は, 経口抗凝固薬内服患者すべてに中和薬が適切に投与されるべきである.

アンデキサネット アルファは、改変型遺伝子組み換えによる FXa のデコイ蛋白であり、FXa が本来持つプロトロン

ビンからトロンビンへの触媒作用を不活化するよう改変されている。アンデキサネットアルファが投与されると、FXa 阻害薬は本来の標的であるFXa ではなく、アンデキサネットアルファに結合する。このことによりFXa の機能が保持され、FXa 阻害効果は中和される。

アンデキサネット アルファは FXa 阻害薬に対し、高用 量、低用量の2種類の投与法を行うことで、1剤でFXa阻 害薬3剤の中和薬として機能する(図11). FXa 阻害薬内服 から 18 時間以内の急性大出血症例に対してアンデキサネッ ト アルファを投与した国際共同第 III 相 ANNEXA-4 418) の 最終報告 419) (日本人 19 人を含む 479 人) によると、アン デキサネット アルファ急速静注後、アピキサバン群 172人 (93%), エドキサバン群 28人 (71%), リバーロキサバン 群 132 人 (94%) の FXa 阻害作用が示され、中和効果は 2 時間の持続静注終了まで保たれていた。 アンデキサネット アルファの血中半減期は約4時間であるため、静注終了後 は徐々に中和効果は減弱し、80%の症例で良好な止血を 得た. 10%の症例で投与後に塞栓症イベントが発生した が、すべて経口抗凝固薬再開前であった、本フォーカス アップデートでは、心房細動患者において、早急に FXa 阻 害薬の効果を是正する必要がある生命を脅かす出血または 止血困難な出血時におけるアンデキサネット アルファ投与 を推奨する(表 24).

先行して臨床使用可能となった、ダビガトランに対する中和薬であるイダルシズマブの投与法と中和効果時間を図11に示す。急速静注で24時間の中和効果が維持されるイダルシズマブに対して、アンデキサネットアルファは急速静注後、2時間の持続注射を行うことで投与期間中和効果を発現する(図11). 具体的には、FXa 阻害薬の最終投与から8時間未満は、リバーロキサバンとエドキサバンは高用量投与、アピキサバンは低用量投与、FXa 阻害薬の最終投与から8時間以上経過している場合は、すべて低用量投与となる。アンデキサネットアルファは、血漿中でヘパリンの抗 IIa 活性および抗 Xa 活性を用量依存的に無効化するため、ヘパリン投与下でのアンデキサネットアルファ使用時は活性化凝固時間(ACT)などのモニタリングを要する。

アンデキサネット アルファを使用する状況を考えると、 投与量を確認することに時間を取られることで投与開始が 遅れることは避けるべきである. アンデキサネット アルファ を、まず負荷用量 2 バイアル (400 mg), 30 mg/分で投与 開始し、投与終了までに該当する用量 (高用量か低用量) を確認する. 高用量であれば、負荷用量終了後、同じ負荷 用量をもう一度繰り返した後に持続注射へ移行し、低用量 であれば、1 回の負荷用量終了後、持続注射へ移行する使

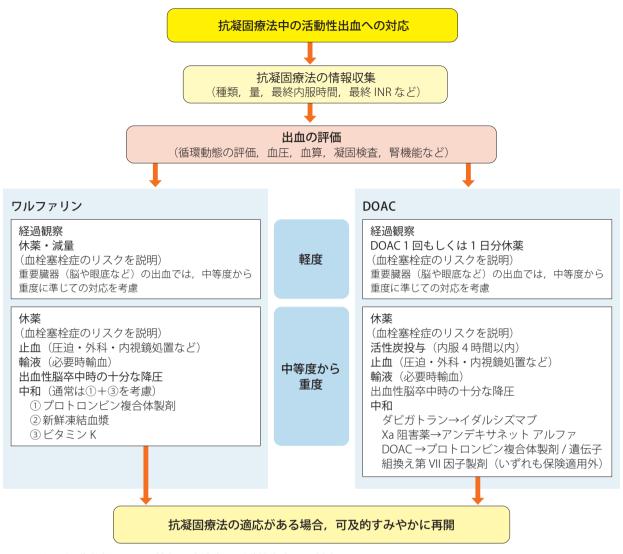


図 10 心房細動患者における抗凝固療法中の活動性出血への対応

(日本循環器学会. 20203)より)

表 24 FXa 阻害薬に対する中和薬に関する推奨と エビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
生命を脅かす出血または止血困難な出血の発現時、早急に FXa 阻害薬の効果を是正する必要がある状況において、アンデキサネット アルファの投与を行う	1	В

用法が実用的である.

DOAC 内服下で重大な出血、または止血困難な出血の発現時にイダルシズマブ、アンデキサネット アルファあるいはプロトロンビン複合体製剤のいずれかを使用した研究のメタ解析では 4200、イダルシズマブ群では 76.7%、アン

デキサネット アルファ群では 80.7% で良好な止血を得ることができた. 死亡率は、イダルシズマブ群 17.4%、アンデキサネット アルファ群 18.9% であった. 塞栓症発症率は、イダルシズマブ群 3.8%、アンデキサネット アルファ群 10.7% とアンデキサネット アルファ群で高かった. 中和薬だけでなく、患者自身が有する塞栓症リスク、出血にともなう凝固亢進、そして抗凝固薬中止自体が、大出血後の塞栓症発症率に影響を与える. たとえば、塞栓症を続発するリスクが高い頭蓋内出血の割合は、アンデキサネット アルファを使用した ANNEXA-4 418) では 69% と高かったが、ダビガトランに対するイダルシズマブの中和効果を検証した RE-VERSE AD 421) では 33% であった.

実際に大出血をきたした FXa 阻害薬投与下の患者にお

### A ダビガトラン中和薬 (イダルシズマブ) 投与法



### B FXa 阻害薬中和薬 (アンデキサネット アルファ) 投与法

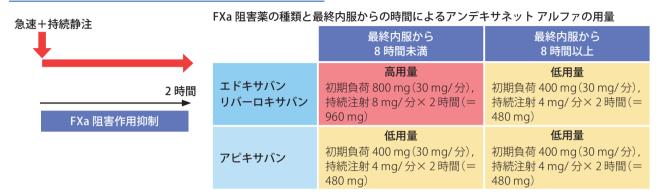


図 11 DOAC 投与中の出血発現時における中和薬の投与法と中和効果時間

いて、アンデキサネットアルファ投与自体が過凝固、塞栓症を引き起こすリスクを有しているのか否かは定かではない<sup>422</sup>. FXa 阻害薬内服下の頭蓋内出血に対してアンデキサネットアルファと従来治療を比較する RCT (ANNEXA-1)の最終結果により明らかになるであろう.

大出血に対する救急処置に従事する可能性がある医師は、それぞれの抗凝固薬に対する中和薬の保管場所、投与場所までの最短搬入経路を事前に確認しておく必要がある。そして投与法をシミュレーションして、いざ中和薬が必要になった際に迅速に正確な対応ができるように備えたい。

また、FXa 阻害薬投与下での大出血発生の際、アンデキサネットアルファが容易に入手できない施設もあると予測される。その場合、2024年2月現在保険適用外ではあるが、プロトロンビン複合体製剤の使用が検討される。プロトロンビン複合体製剤は前述のDOAC内服下で重大な出血発現時のメタ解析において、止血達成80.1%、死亡率17.4%、塞栓症発症率4.3%と、特異的な中和薬と比較しても許容できる成績であった。本研究では良好な止血を得られなかった場合の死亡リスクは、3.63 倍に上昇することが示されている4201。

ワルファリンと比較して DOAC 使用率が多くなっている 本邦では、今後 DOAC 服用患者における大出血の増加が 見込まれる。抗凝固薬内服患者に生命を脅かす出血または 止血困難な出血が発現した際は、どの抗凝固薬をいつ最終内服したかをできるかぎり正確に情報収集して、適切な中和薬を使用する。その後安定期に入った際は続発する塞栓症予防のために抗凝固療法を適宜再開することを念頭に置くことが肝要である。

l.\_\_\_

## ジギタリス製剤と心房細動

ジギタリス製剤は古くから、心房細動の心拍数調節薬として用いられてきた。1993~2014年に発表された19試験のメタ解析では<sup>423)</sup>、ジギタリス製剤の使用は死亡率の増加と関連し、とくに心不全をともなわない心房細動で関連性が高いと報告した。そのため、近年のガイドラインでは、心機能が温存された心房細動患者でのジギタリス製剤の使用は推奨されていない。

心機能低下をともなう心房細動の心拍数調節においては、ジギタリス製剤が有する強心作用で心機能の改善が期待できることから、臨床で使用されることが多い。しかしながら、これまでの臨床研究では、ジギタリス製剤の長期使用は死亡率を増加させることが報告されている<sup>424-426)</sup>. 2020年に発表された AF-CHF の追加解析でも <sup>424)</sup>, ジギタリス製剤の使用は、全死亡、心臓死、不整脈関連死と関

連することが示された。これらの結果を受け、「2021年 JCS/JHFS ガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療」では、ジギタリス製剤の長期間の使用を推奨クラス III(Harm)と記載した  $^{427)}$ . また、ジギタリス製剤は $\beta$ 遮断薬に比して予後改善効果が劣性であることから  $^{426)}$ 、「2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」 $^{3)}$ では、心機能低下にともなう心房細動の心拍数調節においては $\beta$ 遮断薬を第1選択、ジギタリス製剤を第2選択と位置づけた。

このような状況のなか、2020年に発表されたランダム化オープンラベル試験であるRATE-AF  $^{428}$ )で、これまでと異なる結果が報告された  $^{429}$ ). 本試験の対象患者は、心不全症状(NYHA 心機能分類 II 以上)を有する永続性心房細動患者(160人、平均心拍数  $100\pm18$  拍/分)である。ジゴキシン群(平均  $161\,\mu\mathrm{g}/\mathrm{H}$ )とビソプロロール群(平均  $3.2\,\mathrm{mg}/\mathrm{H}$ )の 2 群に均等に割り付け、内服加療により心拍数  $100\,\mathrm{h}/\mathrm{f}$ 以下を目標に用量調整を行い(効果が乏しい場合他剤併用は可)、QOL 改善効果が比較検討された。

6ヵ月の時点の安静時心拍数 (ジゴキシン群 76.9  $\pm$  12.1 拍/分 vs. ビソプロロール群 74.8  $\pm$  11.6 拍/分,P=0.40 に差はなく,QOL も両群で同等の結果であった. さらに,12ヵ月の時点での NT-proBNP 中央値はジゴキシン群 960 pg/mL,ビソプロロール群 1,250 pg/mL(P=0.005),日々の活動度や治療満足度,NYHA 心機能分類などの副項目においてジゴキシン群の方が良好であった. 有害事象においても,ジゴキシン群の方が少なかった(25% vs. 64%,P<0.001).

これまで、心不全合併心房細動の心拍数調節において、  $\beta$ 遮断薬に対するジギタリス製剤の優位性を示す報告はなかった。しかし、心不全合併心房細動に対する $\beta$ 遮断薬使用は、メタ解析により予後改善効果に疑問が投げかけられていることも受け $^{430}$ 、 $\beta$ 遮断薬を優先的に使用するのではなく、他の薬剤もバランスよく使用するべきと報告されたのである $^{429}$ . ただし、本研究は症例数が少なく、永続性心房細動のみを対象とし、あくまでもQOL や症状の改善効果を評価した研究である。長期の予後改善効果を検討していないことから、ジギタリス製剤を優れた薬剤と単純に評価すべきものではない。

一方で、ジギタリス製剤が予後不良と関連するという報告は観察研究や RCT の後付け解析が多く、ジギタリス製剤と患者背景の交絡をみているのではないかとの指摘がある 4300. また、ジギタリス製剤の RCT では予後に影響しないことがメタ解析で示されている 4310.

以上を踏まえ、本フォーカスアップデートでは、ジギタリス製剤の長期間の使用を推奨クラス III (harm) とまでは

表 25 心房細動に対する心拍数調節療法の薬物治療の推奨 とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
ジギタリス製剤		
ジゴキシン血中濃度を定期的に管理している場合、心拍数調節または QOL の改善を目的としたジゴキシンの経口投与を考慮してもよい	IIb	С

【改変箇所】ジギタリス製剤の第2項目(頻脈性心房細動患者に対する長年に渡る心拍数調節 推奨クラスIII、エビデンスレベル C)を上記(ジゴキシン血中濃度を定期的に管理している場合、心拍数調節または QOL の改善を目的としたジゴキシンの経口投与を考慮してもよい 推奨クラスIIb、エビデンスレベル C)に変更

(2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン、20203)を改変)

いえないと考え, 推奨クラス IIb (使用可能) に変更した (**表25**3).

#### ジギタリス製剤を使用する際の注意点

ジギタリス製剤は半減期の長い腎排泄の薬剤で、かつ血中濃度の治療域がきわめて狭いことから、注意を要する.とくに、高齢者は低体重で腎機能が悪いことが多く、ジギタリスの効果が強まるリスクがあるため、年1、2回血中濃度の測定を行い、副作用を疑う嘔気や食思不振などの症状を確認する。洞調律心不全患者を対象としたRCTの後付け解析において、ジゴキシン開始から1ヵ月後の血中濃度が1.2 ng/mL以上では死亡率が高いことが報告されており<sup>429</sup>、死亡率を減少させることが示された0.5~0.8 ng/mLで管理することが推奨された<sup>429</sup>、副作用予防の観点から、心房細動患者に使用する際も同様にジゴキシン開始後の血中濃度を測定すべきであり、その後も長期的に使用するならば、定期的にジゴキシンの血中濃度を測定し、適切な血中濃度が維持されていることを確認していくことが望ましい。

心アミロイドーシスや閉塞性肥大型心筋症が基礎疾患にある場合は、使用は禁忌とされている。2020年度版心アミロイドーシス診療ガイドラインでも推奨クラス III とされており  $^{432}$ )、ジギタリス製剤はアミロイド蛋白と結合するため薬剤の感受性が亢進し、致死性不整脈をきたす可能性がある。また、ジギタリス製剤は P-糖蛋白質を基質とするため、アミオダロン、ベラパミル、利尿薬(スピロノラクトン、トルバプタン)などの薬剤においては血中濃度上昇の恐れがあるため併用に注意を要する。

5

## 心房細動と生活習慣管理・ 包括管理

### 5.1

## 心房細動と生活習慣管理

心房細動は、高齢者のみならず高血圧など生活習慣病を有する中高年層に多く、血栓塞栓症、脳卒中、心不全などの合併症を引き起こす 411). そのため、心房細動患者においては、心房細動そのものの治療だけでなく、併存疾患や心血管発症リスクを減らすための管理・指導も重要である。「2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」3) においても、心房細動患者の併存疾患・生活習慣管理(心不全、心臓弁膜症、高血圧、糖尿病、閉塞性睡眠時呼吸障害、慢性腎臓病、肥満、喫煙)について言及している。本フォーカスアップデートでは、生活習慣管理として新しいエビデンスが報告されているアルコールとカフェイン、身体活動を加えた

### 5.1.1

## アルコールとカフェイン

従来、過度のアルコール摂取は心房細動誘発の危険因子であることが知られている 433-436). また、アルコールの過剰摂取は、抗凝固療法中の出血の危険因子である 437). 「2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」3) においては、心房細動患者における出血性合併症のリスク評価を HASBLED スコアを用いて行うことを推奨しているが(推奨クラス I)、アルコール多飲は同スコア構成因子の 1 つである. さらに、心房細動患者におけるアルコールの過剰摂取は血栓塞栓症の発症や死亡リスクを増加させる 438). 最近のRCTでは、常用飲酒している心房細動患者において、禁酒は心房細動再発を抑制することが報告されている 439).

以上から本フォーカスアップデートでは、心房細動発症 予防および抗凝固療法を考慮する心房細動患者においては アルコールの過剰摂取を避けるための助言と管理を行うべ きとした(表 26. 推奨クラス IIa).

一方、カフェイン摂取は、心房細動発症の契機となる上

表 26 心房細動患者のアルコール摂取に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
アルコールの過剰摂取を避けるための助 言と管理を考慮する	lla	В

室期外収縮発生の危険因子と考えられる<sup>440</sup>. 「2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」<sup>3)</sup> では上室期外収縮がQOLを損なう場合には、カフェイン摂取の制限を推奨している(推奨クラスI). しかし、近年は適切なカフェイン摂取習慣は心房細動のリスクを高めず<sup>441、442</sup>, むしろ1日1~3杯の習慣的なコーヒー飲用は心房細動発症リスクを軽減する<sup>443)</sup> との報告もある. ただし、カフェイン摂取は心房細動とは無関係の動悸症状を増加させる可能性があることに留意すべきである<sup>444)</sup>.

## <u>5.1.2</u> 身体活動

これまでの多くの臨床研究により、適度な運動・身体活動は心血管系の健康に有益であることが示されている 4451. しかし、一部の運動競技者では心房細動発症率が高い傾向があり、複数の小規模な臨床研究では、激しい身体活動(おもに持久競技)が心房細動発症を増加させることを報告している 446-4481. 一方、少数例での検討ではあるが(対照25人 vs. 運動療法26人)、心房細動患者に対して運動療法を行わないと、経過とともに心房細動累積持続時間(心房細動バーデン)は増加するが、適切な運動療法は心房細動バーデンを有意に抑制した 4491. これらを踏まえると、心房細動の発生や再発を予防するために積極的に運動を行うように奨励するべきである. ただし、特に50歳以上の場合、心血管系への負荷が大きい過度の持久運動(マラソンや長距離トライアスロンなど)は避けるべきであろう.

一方,慢性心不全患者に対する心臓リハビリテーションの有用性が注目されている.興味深いことに,心不全を合併した心房細動患者では,心臓リハビリテーションによって運動耐容能および QOL が改善すると報告されている 4501. 「2021 年改訂版心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン」4511 においては,運動耐容能が低下した,または心不全を合併する心房細動患者に対し,運動耐容能と QOL の改善を目的に運動療法を考慮することが推奨されている(推奨クラス IIa).ただし,心拍数コントロールがついていない頻脈性心房細動患者に対する運動療法は,相対的禁忌であることに注意する 4511.

心房細動と身体活動に関しては、どの程度の運動・身体活動が効果的なのか十分に解明されていない。一般的には、患者の心拍数や血圧の反応、症状の出現などをモニタリングしながら、適切な運動強度を維持することが推奨される。本フォーカスアップデートでは、心房細動患者に対して心房細動発症または再発を予防するために適度な身体活動を指導することを推奨する(表 27、推奨クラス IIa).

表 27	心房細動患者の身体活動に関する推奨と
	エビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
心房細動の発症または再発を予防するために、適度な身体活動の指導を考慮する (ただし、心房細動を誘発する可能性がある過度の持久運動は除く)	lla	С

## 5.2

## 心房細動患者の包括管理: 4段階の治療ステップ

2050年には本邦の心房細動患者は約103万人,総人口の約1.1%を占めると予測されている<sup>3)</sup>. 心房細動の有病率上昇は,おもに社会の高齢化および危険因子や併存疾患の増加によってもたらされ,心房細動が引き起こす脳梗塞や心不全などの合併症は,医療資源の不足や医療費上昇の原因となっている<sup>411,452,453)</sup>.

これらを是正するために、①心房細動の早期診断、②個々の心房細動患者の特性把握、③包括的な管理、というアプローチが必要である。まず、①心房細動の診断は心電図記録による診断が基本であり、12 誘導心電図記録もしくは30 秒以上の単極誘導心電図記録で診断する。次に、②個々の心房細動患者の脳梗塞リスク、症状の程度、発作性か持続性かを含めた心房細動の持続時間、心房細動を発症・進展させる要因となる心筋の状態や心血管系の危険因子を評価する。そして、③心房細動患者の併存疾患および生活習慣を踏まえた統合的な治療介入を行う。「2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」は、心房細動患者の急性期および慢性期の管理として5段階の治療ステップ(第1段階:急性期の管理、第2段階:增悪因子の管理、第3段階:脳梗塞リスクの管理、第4段階:心拍数の評価、第5段階:症状の評価)を提唱した³)。

近年、ESC から心房細動患者を対象に医療レベルや専門性を問わず、統合的な治療を行うことを目的とした ABC パスウェイ(「A」Anticoagulation/Avoid stroke:抗凝固療法・脳梗塞予防、「B」Better symptom management:症状の改善、「C」Cardiovascular and Comorbidity optimization:増悪因子の検出と管理)が提唱された 411)。ABC パスウェイの実施は、全死亡、脳卒中/大出血/心血管死と初回入院の複合転帰の改善 454)、心血管イベント発生率の低下 455,456)、医療関連コストの低下 457)をもたらすことが報告されている。

リズムコントロールとレートコントロールに関しては、約

20年前に行われた、抗不整脈薬を用いて洞調律維持を積極的に行ったリズムコントロール群と、症状軽減を目的として心拍数コントロールを行ったレートコントロール群を比較した AFFIRM  $^{458}$  において、生命予後に有意差がなかったことから (HR 1.15、95%CI  $0.99 \sim 1.34$ 、P = 0.08)、レートコントロールはリズムコントロールに遜色のない安全な治療法であると認識されてきた。しかし、当時は心房細動に対するカテーテルアブレーションが苦及しておらず、カテーテルアブレーションが広く行われている現在においては再評価の必要がある。

この課題について、発症早期(初回診断から1年未満)の心房細動患者において、早期のリズムコントロール(抗不整脈薬またはカテーテルアブレーションを使用)とレートコントロールの有効性および安全性を比較検討した EAST-AFNET  $4^{271}$  (早期リズムコントロール群 1,395人 vs. レートコントロール(通常治療)群 1,394人)では、早期リズムコントロールはレートコントロールに比較して心血管イベント発生(心血管死、脳卒中、心不全や急性冠症候群による入院)を有意に減らした(3.9/100人年 vs. 5.0/100人年,HR 0.79、96%CI 0.66  $\sim$  0.94、P=0.005)。

さらに、心房細動患者 22,635 人が登録された韓国のコホート研究では、心血管死亡、脳梗塞、心不全入院、急性心筋梗塞の複合エンドポイントについて 2 年間追跡した、発症から 1 年以内の発症早期心房細動患者ではリズムコントロール群のほうがレートコントロール群よりも複合エンドポイントが少なかったが (HR 0.81、95%CI 0.71  $\sim$  0.93、P=0.002)、発症から 1 年以上経過した心房細動患者では両群で差を認めなかった (HR 0.97、95%CI 0.78  $\sim$  1.20、P=0.76)  $^{459}$ .

このような報告から、近年心房筋リモデリングなどの有害事象が進展する前の早期にリズムコントロールを行うことの重要性が指摘されている<sup>460)</sup>. ただし、EAST-AFNET 4<sup>271)</sup> においては初発の心房細動患者が多く、両群ともに2年後の時点でリズムコントロール治療を受けていない患者が多かったことに留意しなければならない(早期リズムコントロール群 34.9% vs. レートコントロール(通常治療)群85.4%).

このように、近年、リズムコントロールの重要性が再認識されてきたことを受けて、本フォーカスアップデートでは、「2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」<sup>3)</sup> における心房細動患者に対する5段階の治療ステップに小改訂を行い、リズムコントロールとレートコントロールを並列で「第4段階:症状の改善」として記載し、どちらの治療方法を選択するかについては個々のケースに応じて判断することとした。

#### 5.2.1

### 第 1 段階:急性期の管理 (図 12)

急性期に適切な心拍数調節または洞調律維持を行い,血行動態を安定させる.血行動態が破綻している場合は,緊急に電気的除細動を行って洞調律化を図る.

#### 5.2.2

### 第2段階: 増悪因子の管理(図12)

併存疾患を適切に治療し、食生活習慣を改善することで、心房細動の発症および進行に関連する心血管イベントのリスクを減少させる。心房細動患者における合併症の発症には、併存疾患(心血管代謝危険因子としての高血圧、心不全、冠動脈疾患、糖尿病、睡眠時呼吸障害など)の存在、および好ましくない生活習慣(肥満、喫煙、過度のアルコール摂取、身体活動不足など)が大きく関係している。第2段階の増悪因子の管理には、これらの併存疾患・生活習慣の特定と適切な管理が含まれる。

たとえば、体重減少、禁煙、過剰なアルコール摂取量の削減、定期的な身体活動など修正可能な危険因子を改善することは、心房筋リモデリングの抑制のほか、心房細動の再発抑制をもたらす。RACE 3 (RCT) では、発症1年以内の持続性心房細動と心不全を有する患者を対象に、高血圧、脂質異常症、心不全、食事指導、心臓リハビリテーションなどの危険因子に対する標的治療介入(119人)を行ったと

ころ、対照群 (126人) と比較して洞調律維持率が有意に高かった (75% vs. 63%、オッズ比 1.765、95%CI 下限値 1.021、P < 0.042)  $^{461}$ . 一方、カテーテルアブレーション術後の心房細動患者に対して積極的な血圧低下のみを行った研究からは、心房細動再発を抑制する効果は認めなかった (HR 0.94、95%CI 0.65  $\sim$  1.38、P = 0.763)  $^{462}$ . このことは、心房細動の再発抑制と予後改善目的には単独の危険因子是正ではなく、包括的な改善が必要であることを示唆している.

本フォーカスアップデートでは、心房細動の発症および 再発リスクを低減するために、高血圧、糖尿病、睡眠時呼 吸障害などの併存疾患の治療、および肥満、喫煙、過度の 飲酒など生活習慣の改善の指導を推奨することにした(表 28. 推奨クラス I).

#### 5.2.3

### 第3段階:脳梗塞の予防 (図 12)

脳梗塞のリスクを評価し、高リスクの患者には経口抗凝固薬を投与する。これによって脳梗塞を予防する。心房細動は脳卒中の発症リスクを約5倍に高める<sup>463</sup>。このリスクは、心房細動患者に一様ではなく、脳梗塞発症の危険因子およびそれらの修飾因子の存在によって高くなる<sup>464</sup>。以前は、心房細動が発作性であっても持続性であっても血栓塞栓症のリスクは同程度と認識されていたが、近年、持続性

#### 第1段階:急性期の管理

急性期に適切な心拍数調節または洞調律維持を行い、血行動態を安定させる



### 第2段階: 増悪因子の管理

併存疾患の治療・食生活習慣の改善によって、心房細動の発症および進行に関連する 心血管イベントのリスクを減少させる



#### 第3段階:脳梗塞の予防

脳梗塞のリスクを評価し(CHADS,スコアなど),リスクのある患者には抗凝固薬を投与し,脳梗塞を予防する



## 第4段階:症状の改善

リズムコントロール(洞調律維持)およびレートコントロール(適切な心拍数調節)を行い,症状の改善を図る

#### リズムコントロール

- 抗不整脈薬
- ・電気的除細動
- ・カテーテルアブレーション手術
- ・メイズ手術

## 患者・家族と適宜話し合い どちらのコントロールを 行うか決定する

#### レートコントロール

- β遮断薬
- ・ジギタリス製剤
- ・Ca 拮抗薬 (非ジヒドロピリジン系) (低心機能症例では使用不可)

#### 図 12 心房細動の包括管理

心房細動は発作性心房細動よりもリスクが高いことが明らかになってきた。最近のメタ解析では、持続性心房細動は発作性心房細動と比較して血栓塞栓症の増加 (HR 1.38, 95%CI 1.19~1.61, P<0.001) と関連することが明らかになっている  $^{465}$ . 本邦で行われた J-RISK  $^{352}$  でも、持続性 / 永続性心房細動は、脳梗塞発症に寄与する独立した危険因子とされた(詳細については第 3 章 1.1 参照)。心房細動患者における脳梗塞発症のリスク評価は、簡便性と実用性、そして正確性のバランスを考慮する必要がある  $^{466,467}$ . 「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」 $^{3}$  では、心原性脳梗塞のリスク評価は CHADS2 スコア(心不全、高血圧、年齢 75 歳以上、糖尿病、脳梗塞や一過性脳虚血発作の既往)  $^{468}$  を基本としたが、本フォーカスアップデートにおいては CHADS2 スコアおよび HELT-E2S2 スコアを用いたリスク評価を推奨する (表 19).

抗凝固薬の内服は心房細動患者の心原性脳梗塞発症と死亡のリスクを低減する 469. 経口抗凝固薬には、ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン) と DOAC があるが、投与の簡便性、効果の安定性、食事や他の薬剤との相互作用の少なさ、頭蓋内出血の少なさなどから DOAC が望ましく 411,470,471)、ワルファリンは DOAC が使用できない場合の使用に留めるべきである.

一方、出血リスクがきわめて高い患者に DOAC を投与すべきか否かについては、長らく議論されてきた。この問題を解決するため、出血への懸念から既存の経口抗凝固薬の承認用法・用量での投与が困難な 80 歳以上の日本人非弁膜症性心房細動患者を対象に、エドキサバン 15 mg 1日1回投与の脳卒中または全身性塞栓症の発症抑制効果が検証され、プラセボに対する優位性が確認された 412) (詳細については第3章2.7参照)。また、長期的な抗凝固療法が必要ではあるが、出血リスクが高く抗凝固療法が適切ではない患者においては、左心耳閉鎖デバイスを用いた経皮的左心耳閉鎖術や胸腔鏡下左心耳閉鎖術を症例に応じて考慮してもよい 472).

表 28 心房細動患者におけるリズムコントロールに関する 推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
リズムコントロールの有効性を高めるために、高血圧、糖尿病、睡眠時呼吸障害などの併存疾患の治療、および肥満、喫煙、過度の飲酒など生活習慣の改善を行う	ı	В
発症早期の心房細動患者において, リズムコントロール療法を考慮する	lla	A

#### 5.2.4

## 第4段階:症状の改善(図12)

洞調律維持(リズムコントロール)および適切な心拍数 調節(レートコントロール)を行い、症状の改善を図る. リズムコントロールは洞調律へ復帰・維持させる治療戦略である. 抗不整脈薬、電気的除細動、カテーテルアブレーション、メイズ手術がリズムコントロールの主たる手段である. 洞調律の復帰・維持は、心房細動の症状に加え、運動能力  $^{284}$  と QOL の向上  $^{473}$  、LVEF の改善  $^{282}$  、左房径減少  $^{285}$  、入院イベントの減少  $^{474}$  にも有効である.

近年, 心房細動に対するアブレーションテクノロジーの進歩は目覚ましく,その有効性と安全性は著しく向上している。LVEFの低下した心不全(HFrEF)を合併した心房細動症例を対象とした CASTLE-AF  $^{283}$  において,カテーテルアブレーションによるリズムコントロールは薬物治療(レートコントロール)に比較して全死亡(HR 0.53, 95%CI  $0.32 \sim 0.86$ , P = 0.01),心不全増悪による入院(HR 0.62, 95%CI  $0.43 \sim 0.87$ , P = 0.007)を有意に抑制した.一方,前述した EAST-AFNET  $4^{271}$  では,割付から 2 年後のアブレーション施行率は 19.4% とそれほど高くなく,抗不整脈薬が投与されていた患者の割合が 45.7% であったことから,早期の心房細動に対する抗不整脈薬の有用性が示された

表 29 にリズムコントロールが望ましいと考えられる患者像を示す。これらの患者に対しては、カテーテルアブレーションや抗不整脈薬を用いたリズムコントロールを積極的に考慮すべきであろう。年齢に関しては、韓国のコホート研究において 4750,早期リズムコントロールによる改善効果が高齢になるにしたがって減弱し、75 歳未満の心房細動患者でより有益であったことに留意する。EAST-AFNET 4 2710 の結果を鑑みると、少なくとも発症早期の心房細動患者においてはリズムコントロールを優先すべきであることから、本フォーカスアップデートでは、発症早期の心房細動患者に対し、症状および QOL の改善の

表 29 リズムコントロールが望ましいと考えられる心房細動の患者像

- ① 症状(動悸, 眼前暗黒感, 胸部不快感など)が強い
- ② 心房細動が持続することで、心不全の発症・増悪が危惧される
- ③ 心房細動発症関連の併存疾患が比較的少ない
- ④ 左房径が高度に拡大していない、および心房内伝導遅延が少ない(心房筋のリモデリングが軽度である)
- ⑤ 患者がリズムコントロールを希望する

ためにリズムコントロール療法を考慮することを推奨する (表28. 推奨クラス IIa).

一方、レートコントロールは心房細動時の心拍数を適切にコントロールすることで動悸や心不全の発症・増悪を予防することを目的とする。洞調律を維持することが困難と考えられる持続性および永続性心房細動患者がおもな対象になる。使用される薬剤には、 $\beta$ 遮断薬、ジギタリス製剤、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬(低心機能症例では使用不可)がある。

## 第4章 市民・患者への情報提供

## Q1

## 心臓電気デバイス植込み患者の MRI 撮影について教えてください

心臓電気デバイス植込み患者の MRI 撮影は、デバイスの機種によっては条件付きで可能です。

図13に示すように、植込み型医療機器のMRI撮影に対する安全性基準は「安全」、「条件付きで可能」、「危険」の3段階に分けられており、MRI対応心臓電気デバイスは条件付きで可能に該当します。

MRI 撮影は、MRI 対応機種の心臓植込み型デバイスとリードが胸部に植込まれ、かつ MRI に対応していない他の機器や金属片が体内にないことを条件として可能となります。この場合、「条件付き MRI 対応カード」がデバイス製造会社から発行されます(カードを紛失しても再発行が可能です)。

MRI 対応機種とはいっても、病院に行けばすぐに MRI 撮影ができるわけではありません. 担当医が患者さんの状態と植込みデバイスの必要条件(電池残量など)が満たされていること を確認し、さらに撮影前にデバイスの設定を一時的に変更することが必要です。一時的に変更 すると、必須の機能は維持されますが、一部の治療はできない状態になります。

したがって、MRI 撮影時には不測の事態に対応できるよう、専門的な設備や管理が求められます。撮影は特定の施設(施設基準を満たし、所定の研修を修了した医療従事者が勤務している施設)でのみ可能となります。

安全



いかなる MR 環境下でも 既知の危険性がない (人工関節や胸骨ワイヤーなど) 条件付で可能\*



特定の条件および MR 環境において 危険をともなわない (MRI 対応心臓電気デバイス) 危険



すべての MR 環境において 危険をともなう (MRI 非対応心臓電気デバイスや 神経刺激装置など)

### 図 13 植込み型医療機器の MRI 撮影に対する安全性基準 (ASTM インターナショナル規格)

\*: MRI 対応心臓電気デバイスでは、デバイス手帳の表紙や MRI 対応カードにこのマークが掲載されています

## Q2

## 心臓電気デバイスのリード抜去について教えてください

リード (導線) の抜去は正式名称を経静脈リード抜去術とよび、心臓や血管に植込まれたペースメーカや除細動器のリードを体内から取り除く手術です。 リード抜去は、おもにデバイスやリードに感染を起こした患者さんに行われますが、リードが長期間使われたことによる摩耗や血管の閉塞、強い痛みなどに対応して行われる場合もあります。

リードは植込みから長時間経過すると、心臓や血管に癒着します。柔軟な樹脂で覆われた リードを壊さず、安全かつ完全に抜去するためには、専用の機器と専門的知識、技術が必要と なります。リード抜去を行うには施設および術者の認定基準を満たす必要がありますので、か かりつけ医療機関が基準を満たしていない場合は、専門施設へ紹介が必要となります。

リード抜去はそれを必要とする患者さんには大変有用な治療ですが、リードが強く癒着している位置によっては生命を脅かすような大出血が起こる危険性があり、そのリスクは最大で約2%と報告されています。大出血が生じた場合は外科的な開胸手術が必要になりますので、心臓血管外科医との連携も大変重要です。

感染がある場合は、原則として心臓電気デバイスのすべてのリードを抜去することが推奨されています。感染がない場合には治療による利益と危険性を慎重に検討し、決める必要があります。担当医と十分に相談されることをお勧めします。

## Q3

## 心臓突然死を予防するために必要な治療を教えてください

日本では毎年約8万人が心臓突然死で命を落としています。そのおもな原因は、心筋梗塞などの虚血性心疾患や重症な不整脈などです。

心筋梗塞は、心臓に栄養を運んでいる冠動脈が動脈硬化や血の塊で閉塞して血流が途絶えた結果、心筋が壊死する病気です。心筋梗塞は急性心不全や重症の不整脈を引き起こし、突然死の原因となります。また、心臓のリズムが乱れる不整脈のなかでも、心臓がけいれんする心室細動や心室頻拍は心臓突然死を引き起こす重症の不整脈です。この不整脈が起きたときには、すみやかに心肺蘇生が行われ、電気的除細動(電気ショック)により脈を正常化しなければ救命は難しく、助かっても重篤な後遺症が残ってしまうこともまれではありません。

これらが発症する危険性は、適切な予防と治療により軽減することができます。心臓疾患の 既往、肥満、高血圧、糖尿病、遺伝的要因などが危険因子(病気の発症率を高める可能性があ る要素)です。健康的なライフスタイルを維持し、定期的な健康診断を受けること、そして危 険因子がある場合は専門医による適切な治療を受けることが重要です。

不整脈による突然死のリスクが特に高い方には、植込み型除細動器 (ICD) による治療を行います。ICD は、いつ発生するか予想が難しい不整脈に対して、心臓の電気的活動を常に監視し、致死性の不整脈を感知するとすぐに電気ショックによる治療を行い、不整脈を自動的に停止させる装置です。心室細動や心室頻拍を起こしたことがある方、重度の心室機能低下や特定の遺伝性心疾患を持つ方に用いられます。

心室頻拍や一部の心室細動は、カテーテルアブレーションで治療することも可能です。カテーテルアブレーションでは、専用のカテーテルを使って、不整脈の原因となる心臓組織を焼いて除くことが可能です。これらの治療は、専門医による適切な診断と評価が必要です。循環器 (不整脈) 専門医と相談し、適切な治療を受けるよう努めてください。



## 心房細動はすべてカテーテルアブレーションで治るのですか?

心房細動は、発症してからの進行状態によって治りやすさが異なります。早期段階(発作性 心房細動)では原因が一部の領域(肺静脈領域)に限局していることが多いため、カテーテルア ブレーションの基本手技である肺静脈隔離術を行うことで、多くの  $(8 \sim 9 \, \text{l})$  患者さんが心房 細動から解放されます。

しかし、持続性心房細動や慢性心房細動(心房細動で固定した場合)へと進行すると、心房筋の障害が進むために治りにくくなり、肺静脈隔離術による治癒率は低下してしまいます(持続性: $6\sim7$ 割程度、慢性: $3\sim5$ 割程度).

低い治療成績を補うために、心房筋に対する追加治療もいろいろな方法が考案されていますが、心房細動の原因を根絶することはできません。複数回の治療を行って効果を高めることもしばしば必要となり、2~3回と治療を重ねてもなかなか十分な効果が得られない場合もあります。また、いったん治ったようにみえても、しばらくしてから(数ヵ月~数年後に)再発することもまれではありません。そのために「カテーテルアブレーションで心房細動が治った」という表現は(厳密にいうと)適切ではなく、治療して抑えることができたという表現が適当ともいわれています。動悸などの症状がよくなったとしても安心せず、定期的な受診や健康診断での心電図検査を受けることが大切です。

このように、すべての心房細動患者さんがカテーテルアブレーションで治るわけではないこと、そして心房細動の早期段階でカテーテルアブレーションを行うほうが治りやすく、進行するにしたがって治りにくくなることが重要なポイントです。また、心房細動の発生や進行と手術後の再発は、高血圧・糖尿病などの生活習慣病の管理に加え、体重コントロール(肥満の防止)・節酒・禁煙といった生活管理によって軽減できることが知られています。全身疾患の1つという認識が重要です。

## Q5

## 心房細動に対する抗凝固薬はいつまで飲み続けるのですか?

抗凝固薬を服用することにより、心房細動から脳梗塞が起こる確率は3分の1に低下します。 最たる危険因子である75歳以上、高血圧、糖尿病、心不全、脳梗塞の既往に該当する方だけ でなく、他の危険因子を有する場合も、開始した抗凝固薬を飲み続けることで脳梗塞の予防に つながります。現在心房細動が出ていない場合や、症状がなかったとしても、抗凝固薬は原則 必要になります。

カテーテルアブレーションにより心房細動がなくなると、脳梗塞が起こる確率が低い方にかぎり抗凝固薬を終了することが可能です。ただし、前述した危険因子が2つ以上ある、または脳梗塞の既往がある方は、カテーテルアブレーション後も再発する可能性などに備え、抗凝固薬の服用を継続することが望ましいです。

一方,年齢を重ねるにつれて,抗凝固薬を服用することにより出血しやすくなります.たとえば重大な出血が起きた際は,抗凝固薬を一時休止する必要があります.その後抗凝固薬を再開する際は,今の状態に合った抗凝固薬をかかりつけ医と相談して下さい.抗凝固薬は継続が困難な状況になるまで.服用を続けることが脳梗塞予防のために大切になります.

脳梗塞の危険因子は年月の経過とともに積み重なってくることが多いため、抗凝固薬服用を継続すること、そして、高血圧、糖尿病などの生活習慣病を管理することで、より脳梗塞の予防が期待できます.

## Q6

## 心房細動になったら、日常生活はどんな点に気をつければよいですか?

心房細動は、心臓のリズムが不規則になる病気で、高齢者に多くみられます。心房細動になった場合、以下の点に注意して日常生活を過ごしてください。

### ①医師の指示に従う

担当医の指示にしたがって、定期的に診察を受けることが大切です。特に、高血圧、糖尿病、睡眠時呼吸障害(睡眠中に何度もいびきをかいて呼吸が止まったり、浅くなったりする)などがある方は、きちんと治療を受けてください。

②飲酒や喫煙を控える

アルコールやタバコは心臓に悪影響を与えるため、心房細動の発作を引き起こし、脳梗塞や心不全などの合併症を起こしやすくします.

- ③担当医と相談して適度な運動を行う 無理のない運動は心臓にとってよい刺激となり、健康維持に役立ちます。ただし、過度の運動は避けましょう。
- ④バランスの取れた食生活を心がける 塩分の多い食品は控え,肥満の方はダイエットを心がけてください.
- ⑤ストレスを軽減する

精神的ストレスや睡眠不足も心臓に負担をかけるため、ストレスを軽減することが大切です。 ストレスを感じる場合は、リラックスする方法をみつけましょう.

⑥困ったら医師に相談する

症状がよくならない、もしくは不安を感じる場合は、かかりつけ医にご相談ください。

心房細動は、生活習慣の改善と適切な薬物治療によってうまく付き合うことができますし、カテーテルアブレーションで治療することもできます。ただし、たとえカテーテルアブレーションが奏功しても、状況によっては脳梗塞予防のための抗凝固薬を継続または再開する必要があることに留意してください。担当医と相談し、ご自身に最適と思われる治療方針を選んで実施することが大切です。

## 付表 2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療: 班構成員の利益相反(COI)に関する開示(2021年1月1日~2023年12月31日)

氏 名		参加者自身の申告事項						ř・一 たは↓ さ共有 いて 事項	祝寺 又入・ する	所属する組織・部 門の長に関する申 告事項(参加者が 組織・部門の長と 共同研究の立場に ある場合)				
	顧問	株保有 · 利益	特許 使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学 寄附金
副班長:野田 崇				日本メドトロニッ ク バイオトロニック ジャパン バイエル薬品		ジョンソン・エ ンド・ジョンソ ン								
班員: 赤尾 昌治				第一三共 バイエル薬品 ブリストル・マイ ヤーズ スクイブ			第一三共 バイエル薬品							
班員: 井上 耕一				ジョンソン・エン ド・ジョド 日本シリンソコー ク 日本本グルリンガム インイエインフィンティン デーニスト ジ第一三スス マフィンズスティン デーニスズス ヤーズスズマブ										
班員:				日本メドトロニック 第一三共 バイエル薬品 日本ベーリンガー インゲルハイム ファイザー		日立製作所 第一三メート 日ニット ロニックオヤパクト ロニックオヤパクトリンス JSR IQVIA ズートティーン メジット フェックボット・フェックボット・アン・アカル アナット・アン アカルシャパ はい イックドル ローピー アーピース								
班員: 栗田隆志				日本メドトロニック ク バイエル薬品 バイオトロニック ジャパン 第一三共 トーアエイヨー アボットメディカ ルジャパン 日本ライフライン										
班員:里見和浩				日本メドトロニック ク アボットメディカ ルジャパン 日本ライフライン テルモ		ジョンソン・エ ンド・ジョンソ ン	アボットメディ カルジャパン 日本ベーリン ガーインゲルハ イム							
班員: 里見 和浩 (続き)				バイエル薬品 ボストン・サイエ ンティフィック ジャパン										

氏 名		参加者自身の申告事項												所属する組織・部門の長に関する申 告事項(参加者が 組織・部門の長と 共同研究の立場に ある場合)	
	顧問	株保有・ 利益	特許 使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学 寄附金	
班員:清水 渉				第一三共 日本ベーリンガム バブレイエル薬・インインストスクー インイエル薬・インインストスクー インインストスクー インインステンステンステンス インステンステンス インステンステンス インステンステンス インステンステンス インス インス インス インス インス インス インス インス インス イ											
班員:鈴木 信也				ブリストル・マイ ヤーズ スクイブ											
班員:副島 京子				第一三共 第一三共 アボットメディカ ルジャパン 日本メドトロニッ ク											
				ジョンソン・エンド・ジョンソン・エンド・ジョンソン 日本ベーリンガーインゲルハイム バイオトロニック ジャパン ボストン・サイエ ンティフィック ジャパン											
班員: 外海 洋平				ブリストル・マイヤーズ スクイブアボットメディカルジャパン・サイエ スティン マック ジャパン		アボットメディ カルーアン・ トット・パンション・ カージョン・ション・ カージョン・ション・ カージョン・ カージョン・ カージョン・ カーグス ブークス ブーク イブプロ		トーアエイ ヨー テルモ ニリー 島津製作所 朝日インテック							
班員: 孝田 浩				日本メドトロニック イオトロニック バャパン・サイエ ジャスティンフ ボーニ・ハー 第一三トスン 第一三トスファイ ブリーズル ファーマ ファーマ			アボットメディ カルジャパン								
班員: 永井 利幸				協和キリン バイエル薬品 ヴィアトリス製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム			田辺三菱製薬								

氏 名		参加者自身の申告事項												所属する組織・部 門の長に関する申 告事項(参加者が 組織・部門の長と 共同研究の立場に ある場合)	
	顧問	株保有 · 利益	特許 使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学 寄附金	
班員: 平野 照之				第一三共 バイエル薬品 ファイザー 日本ベーリンガー インゲルハイム 大塚製薬											
班員: 山根 禎一				日本メドトロニック ク アボットメディカ ルジャパン ビーイージー			日本ライフライ ン								
協力員:				日本メドトロニック											
協力員:加藤 寛之				日本メドトロニッ ク アボットメディカ ルジャパン											
協力員:鎌倉一令				ジョンソン・エンド・ジョンソン 日本メドトロニック バイオトロニック ジャパン											
協力員: 黒木 健志						日本メドトロ ニック アボットメディ カルジャパン									
協力員: 近藤 祐介				ボストン・サイエ ンティアンフ ジャパン アボットメディカ ルジャパン バイオトロニック ジャパン 第一三共 バイエル薬品											
協力員: 田中 宣暁				バイエル薬品 ジョンソン・エン ド・ジョンソン 日本ベーリンガー インゲルハイム アストラゼネカ 日本メドトロニッ ク											
協力員: 牧元 久樹						三菱電機									
協力員: 村田 広茂				ファイザー											
協力員: 山﨑 浩				日本メドトロニック ク アボットメディカ ルジャパン ボストン・サイエ ンティフィック ジャパン											
外部評価委員:池田 隆徳				バイエル薬品 第一三共 ファイザー											
外部評価委員: 奥村 謙	日本ライフ ライン 日本メドト ロニック			第一三共 ブリストル・マイ ヤーズ スクイブ 日本ベーリンガー インゲルハイム ジョンソン・エン ド・ジョンソン バイエル薬品											

氏 名		参加者自身の申告事項 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			
	顧問	株保有・ 利益	特許 使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学 寄附金	
外部評価委員:野上 昭彦				ジョンソン・エン ド・ジョンソン アボットメディカ ルジャパン 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本メドトロニッ ク				日本メドト ロニック ディーブイ エックス							
外部評価委員: 南野 徹	フクダ電子			<ul><li>✓ バ第一年</li><li>✓ バ第一年</li><li>✓ エンス・インス・インス・インス・インス・インス・インス・インス・インス・インス・イ</li></ul>			メハクデエバク第ボエク大新PPエ日ガイアデ日ニアカ日ンア塩田ログス小団デーロィーイジースンジ塚日 アンスカザオヤ三トテャ製日 シベイ テカメクッジラ バ義三ュス 医カッパートパ共ン・パ薬本 ー・ン ィルド トャイ 一製菱・テ 学カ・ィ ロン・ フン 科 リル ブ・ト・バフ ス薬製ダィ 研ル・ル ニ サイン 科 リル ブ・ト・デンラ ス薬製ダイ 研い ル・メ ッ イッ 学 ンハ メ ロ ィ イ アク 財								

#### ※法人表記は略

## ※以下の構成員については申告事項なし

 班長:
 岩崎 雄樹
 協力員:
 安岡 良文

 班員:
 篠原 徹二
 協力員:
 山下省吾

 班員:
 藤野 紀之
 協力員:
 淀川 顕司

 協力員:
 岡 崇史
 外部評価委員:
 青沼 和隆

 協力員:
 勝目 有美
 外部評価委員:
 三田村 秀雄

※本ガイドライン作成に掛かるすべての費用は日本循環器学会が負担しており、民間企業からの資金提供は受けていない.

## 文献

- 1. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告):不整脈薬物治療に関するガイドライ (2009年改訂版)
- 2. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告): 心房細動治療(薬物) ガイドライン (2013年改訂版)
- 3. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 不整脈薬物治療ガイドライ
- 3. 日平開駅部子式/日平川道駅で増する。 (2020年改訂版). <a href="https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020 Ono.pdf">https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020 Ono.pdf</a>
   4. 日本循環器学会。循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告): 不整脈の非薬物治療ガイドライン(2010年間では近端に対象が対象がイドライン(2010年間では、1970年に、1970年に、1970年間では、1970年に、1970年間では、1970年に、 (2011年改訂版)
- 5. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドラ イン(2018年改訂版)。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/
- uploads/2018/07/JCS2018 kurita nogami.pdf 6. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 2021 年 JCS/JHRS ガイド ライン フォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療. https:// www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS 2021
- Kurita Nogami.pdf 7. 総務省消防庁、令和3年版 救急救助の現況. https://www.fdma. go.jp/publication/rescue/post-3.html 8. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 2022 年改訂版 不整脈の診
- 断とリスク評価に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022 Takase.pdf
- 9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-883. PMID:
- 10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. NEngl J Med 2005; 352: 225-237. PMID: <u>15659722</u> 11. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators.
- Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016; 375: 1221-1230. PMID:
- 12. Golwala H, Bajaj NS, Arora G, et al. Implantable cardioverterdefibrillator for nonischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. Circulation 2017; 135: 201-203. PMID: 2
- 13. Sasaki S, Noda T, Okumura K, et al. Effectiveness of implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischemic heart failure with systolic dysfunction — subanalysis of the Nippon Storm Study. *Circ J* 2022; 87: 92-100. PMID: 35922
- 14. Aonuma K, Ando K, Kusano K, et al. HINODE Investigators. Primary results from the Japanese Heart Failure and Sudden Cardiac Death Prevention Trial (HINODE). ESC Heart Fail 2022; 9: 1584-1596. PMID: 35365936
- 15. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367: 2275-2283. PMID:
- 16. Zakine C, Garcia R, Narayanan K, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator in the very elderly. Europace 2019; 21: 1063-1069. PMID: 30891608
- 17. Younis A, Goldberger JJ, Kutvifa V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. Eur Heart J 2021; 42: 1676-1684. PMID: <u>3341769</u>
- 18. Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. EU-CERT-ICD Study Investigators. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. Eur Heart J 2020; 41: 3437-3447. PMID:
- 19. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. Circulation 2017; 136: 1772-1780. PMID: <u>28877914</u>
- 20. Savelieva I, Fumagalli S, Kenny RA, et al. EHRA expert consensus document on the management of arrhythmias in frailty syndrome, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace 2023; 25: 1249-1276. PMID: 37061780

- 21. Green AR, Leff B, Wang Y, et al. Geriatric conditions in patients undergoing defibrillator implantation for prevention of sudden cardiac death: prevalence and impact on mortality. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016; 9: 23-30. PMID: <u>267156</u>
- 22. Chen MY, Orkaby AR, Rosenberg MA, et al. Frailty, implantable cardioverter defibrillators, and mortality: a systematic review. J Gen Intern Med 2019; 34: 2224-2231. PMID: 31264082
- 23. Poupin P. Bouleti C. Degand B. et al. Prognostic value of Charlson Comorbidity Index in the elderly with a cardioverter defibrillator implantation. Int J Cardiol 2020; 314: 64-69. PMID: 32291172
- 24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383. PMID: 3558716
- 25. Dauw J, Martens P, Nijst P, et al. The MADIT-ICD benefit score helps to select implantable cardioverter-defibrillator candidates in cardiac resynchronization therapy. Europace 2022; 24: 1276-1283. PMID: 3
- 26. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation 2001; 104: 2158-2163. PMID: 1168462
- 27. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation 2010; §1: 1479-1487.
- 28. Ueda N, Noda T, Kusano K, et al. Use of implantable cardioverterdefibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in Asia. *JACC Asia* 2023 ; 3 : 335-345 . PMID : <u>373</u>2
- 29. Fukuoka R, Kawamura A, Kohsaka S. Prediction of sudden arrhythmic death in patients with heart failure: towards validation in a worldwide broader range of patients. Eur Heart J 2021; 42: 4772-4773. PMID: 33734360
- 30. Younis A, Goldenberg I. Extending the MADIT-ICD benefit score to heterogenous heart failure populations. Eur Heart J 2021; 42: 4774-4775. PMID: 3373432
- 31. Shadman R, Poole JE, Dardas TF, et al. A novel method to predict the proportional risk of sudden cardiac death in heart failure: derivation of the Seattle Proportional Risk Model. Heart Rhythm 2015; 12: 2069-2077. PMID: 26142301
- 32. Bilchick KC, Wang Y, Cheng A, et al. Seattle heart failure and proportional risk models predict benefit from implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 2606-2618. PMID: 2854:
- 33. Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, et al. Prediction of sudden cardiac death in Japanese heart failure patients: international validation of the Seattle proportional risk model. Europace 2020; 22: 588-597.
- 34. Tanno K, Miyoshi F, Watanabe N, et al. Are the MADIT II criteria for ICD implantation appropriate for Japanese patients? Circ J 2005; 69: 19-22. PMID: 15635196
- 35. Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, et al. Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction-II (HIJAMI-II) Investigators. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry. *Heart* 2009; 95: 216-220. PMID: 18728065
- 36. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, et al. CHART-2 Investigators. Current status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillator in patients with chronic heart failure--a report from the CHART-2 Study. Circ J 2015; 79: 381-390. PMID: <u>25476195</u>
- 37. van Welsenes GH, van Rees JB, Borleffs CJ, et al. Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. Europace 2011; 13: 389-394.
- 38. Kondo Y, Noda T, Sato Y, et al. Comparison of 2-year outcomes between primary and secondary prophylactic use of defibrillators in patients with coronary artery disease: a prospective propensity score-matched analysis from the Nippon Storm Study. Heart Rhythm O2 2021; 2: 5-11. PMID: 34113899
- 39. Kabutoya T, Mitsuhashi T, Shimizu A, et al. Prognosis of Japanese patients with coronary artery disease who underwent implantable cardioverter defibrillator implantation — *Circ Rep* 2021; 3: 69-76. PMID: <u>33693292</u> The JID-CAD Study.
- 40. An Y, Ando K, Soga Y, et al. Mortality and predictors of appro-

- priate implantable cardioverter defibrillator therapy in Japanese patients with multicenter automatic defibrillator implantation trial II criteria. *J Arrhythm* 2017; 33:17-22. PMID: 28217224
- 41. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43: 3997-4126. PMID: 36017572
- 42. de Sousa MR, Morillo CA, Rabelo FT, et al. Non-sustained ventricular tachycardia as a predictor of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1007-1014. PMID: 18692437
- 43. Makimoto H, Zielke S, Clasen L, et al. Clinical significance of precedent asymptomatic non-sustained ventricular tachycardias on subsequent ICD interventions and heart failure hospitalization in primary prevention ICD patients. Eur J Med Res 2020; 25: 5. PMID: 32183891
- 44. Kinoshita T, Hashimoto K, Yoshioka K, et al. Risk stratification for cardiac mortality using electrocardiographic markers based on 24-hour Holter recordings: the JANIES-SHD study. *J Cardiol* 2020; 75:155-163. PMID: 31474497
- 45. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 28-38. PMID: 28017348
- 46. Klem I, Klein M, Khan M, et al. Relationship of LVEF and myocardial scar to long-term mortality risk and mode of death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 143: 1343-1358. PMID: 33478245
- 47. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1480-1490. PMID: 31514951
- 48. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017; 121:819-837. PMID: 28912185
  49. 日本循環器学会. 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン.
- 49. 日本循環器学会. 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016 terasaki h.pdf
- De Bortoli A, Birnie DH. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. Circ J 2023; 87: 471-480. PMID: 36624070
- 51. Terasaki F, Kusano K, Nakajima T, et al. The characteristics of Japanese guidelines on diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis compared with the previous guidelines. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2022; 39: e2022028. PMID: 36791038
- 52. Takaya Y, Nakamura K, Nishii N, et al. Clinical outcomes of patients with isolated cardiac sarcoidosis confirmed by clinical diagnostic criteria. *Int J Cardiol* 2021; 345: 49-53. PMID: 34743890
- Birnie DH, Nery PB, Ha AC, et al. Cardiac sarcoidosis. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 411-421. PMID: 27443438
- 54. Banba K, Kusano KF, Nakamura K, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis.
- Heart Rhythm 2007; 4: 1292-1299. PMID: 17905334

  55. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. Heart 2016; 102: 184-190. PMID: 26643814
- Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of corticosteroid therapy on long-term clinical outcome and left ventricular function in patients with cardiac sarcoidosis. Circ J 2015; 79: 1593-1600. PMID: 25877828
- 57. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of discontinuation of prednisolone therapy on risk of cardiac mortality associated with worsening left ventricular dysfunction in cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2016; 117: 966-971. PMID: 26805658
- Ekström K, Lehtonen J, Nordenswan HK, et al. Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and causeof-death registries. *Eur Heart J* 2019; 40: 3121-3128. PMID: 31230070
- Nabeta T, Kitai T, Naruse Y, et al. Risk stratification of patients with cardiac sarcoidosis: the ILLUMINATE-CS registry. Eur Heart J 2022; 43: 3450-3459. PMID: 35781334
- Takaya Y, Kusano K, Nishii N, et al. Early and frequent defibrillator discharge in patients with cardiac sarcoidosis compared with patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017; 240: 302-306. PMID: 28438355
- 61. Kusano K, Ishibashi K, Noda T, et al. Prognosis and outcomes of clinically diagnosed cardiac sarcoidosis without positive endomyocardial biopsy findings. *JACC Asia* 2021; 1: 385-395. PMID: 36341209
- Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. Circulation 2015; 131: 624-632. PMID: <u>25527698</u>

- 63. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, et al. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018; 11: e006145. PMID: 30354309
- 64. Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, et al. Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015; 115: 505-509. PMID: 25529542
- 65. Nadel J, Lancefield T, Voskoboinik A, et al. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 634-641. PMID: 25617029
- 66. Ekström K, Lehtonen J, Hänninen H, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of survival free of life-threatening arrhythmias and transplantation in cardiac sarcoidosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003040. PMID: 27139734
- 67. Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. Circ Cardiovasc Imaging 2016; 9: e003738. PMID: 26763280
- 68. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC Jr, et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 411-420. PMID: 27450877
   69. Okada DR, Smith J, Derakhshan A, et al. Electrophysiology study
- Okada DR, Smith J, Derakhshan A, et al. Electrophysiology study for risk stratification in patients with cardiac sarcoidosis and abnormal cardiac imaging. Int J Cardiol Heart Vasc 2019; 23: 100342. PMID: 31321283
- Zipse MM, Tzou WS, Schuller JL, et al. Electrophysiologic testing for diagnostic evaluation and risk stratification in patients with suspected cardiac sarcoidosis with preserved left and right ventricular systolic function. J Cardiovasc Electrophysiol 2019; 30: 1939-1948. PMID: 31257683
- 71. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, et al. Time course and factors correlating with ventricular tachyarrhythmias after introduction of steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003353. PMID: 27301264
- Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 329-336. PMID: 24140661
- 73. Mehta D, Mori N, Goldbarg SH, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 43-48. PMID: 21193539
- 74. Kron J, Sauer W, Schuller J, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Europace* 2013; 15: 347-354. PMID: 23002195
- 75. Azoulay LD, Waintraub X, Haroche J, et al. Factors associated with implantable cardioverter defibrillators appropriate therapy in cardiac sarcoidosis: a meta-analysis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2020; 37:17-23. PMID: 33093765
- 76. Mohsen A, Jimenez A, Hood RE, et al. Cardiac sarcoidosis: electrophysiological outcomes on long-term follow-up and the role of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 171-176. PMID: 24433308
- 77. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2018; 138: e 210-e 271. PMID: 29084733
- Kamada H, Ishibashi K, Miyazaki Y, et al. Fatal arrhythmic risks in cardiac sarcoidosis with mildly impaired cardiac function. *JACC Asia* 2023; 3:755-763. PMID: 38094999
- Stevenson A, Bray JJH, Tregidgo L, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement detected on cardiac magnetic resonance in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 345-357. PMID: 36752432
- Crawford T, Mueller G, Sarsam S, et al. Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 1109-1115. PMID: 25266311
- 81. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, et al. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after

- steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2014; 100: 1165-1172. PMID: 24829369
- 82. Bekki M, Tahara N, Tahara A, et al. Localization of myocardial FDG uptake for prognostic risk stratification in corticosteroid-naïve cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2022; 29: 2132-2144. PMID: 34228338
- 83. Gowani Z, Habibi M, Okada DR, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging versus cardiac positron emission tomography for risk stratification for ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2020; 134: 123-129. PMID: 32950203
- 84. Kazmirczak F, Chen KA, Adabag S, et al. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS guideline recommendations for implantable cardioverter-defibrillator implantation in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007488. PMID: 31431050
- 85. Takenaka S, Kobayashi Y, Nagai T, et al. Applicability of the AHA/ ACC/HRS guideline for implantable cardioverter defibrillator implantation in Japanese patients with cardiac sarcoidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1410-1418. PMID: 34217654
- Ogura S, Nakamura K, Morita H, et al. Fragmented QRS as a predictor of cardiac events in patients with cardiac sarcoidosis. J Cardiol 2022; 79: 446-452. PMID: 34799215
- 87. Hagiwara H, Watanabe M, Kadosaka T, et al. Fragmented QRS on 12-lead electrocardiogram predicts long-term prognosis in patients with cardiac sarcoidosis. *Heart Vessels* 2023; 38: 803-816. PMID: 36635468
- 88. Kobayashi Y, Nagai T, Takenaka S, et al. Long-term prognostic significance of ventricular repolarization dispersion in patients with cardiac sarcoidosis. Am J Cardiol 2021; 152: 125-131. PMID: 34127248
- 89. Nagano N, Nagai T, Sugano Y, et al. Association between basal thinning of interventricular septum and adverse long-term clinical outcomes in patients with cardiac sarcoidosis. *Circ J* 2015; 79: 1601-1608. PMID: 25947001
- Nordenswan HK, Pöyhönen P, Lehtonen J, et al. Incidence of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias in clinically manifest cardiac sarcoidosis with and without current indications for an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2022; 146: 964-975. PMID: 36000392
- 91. Roberts PR, ElRefai M, Foley P, et al. UK expert consensus statement for the optimal use and clinical utility of leadless pacing systems on behalf of the British Heart Rhythm Society. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2022; 11: e19. PMID: 36304202
- 92. Strik M, Clementy N, Mondoly P, et al. Implantation of a leadless pacemaker in young adults. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023; 34: 412-417. PMID: 36583963
- 93. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; 42: 3427-3520. PMID: 34455430
- 94. Crossley GH, Piccini JP, Longacre C, et al. Leadless versus transvenous single-chamber ventricular pacemakers: 3 year follow-up of the Micra CED study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023; 34: 1015-1023. PMID: 36807378
- 95. Knops RE, Reddy VY, Ip JE, et al. Aveir DR i2i Study Investigators. A dual-chamber leadless pacemaker. N Engl J Med 2023; 388: 2360-2370. PMID: 37212442
- 96. Reddy VY, Exner DV, Doshi R, et al. LEADLESS II Investigators. Primary results on safety and efficacy from the LEADLESS II-Phase 2 worldwide clinical trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8:115-117. PMID: 34863657
- 97. Neuzil P, Petru J, Chovanec M, et al. PO-693-05 removal of a chronically-implanted leadless ventricular pacemaker after 9-years using a highly torque retrieval catheter a case report. Heart Rhythm 2022: 19 Suppl: S407-S408.
  98. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular
- Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular synchronous pacing using a leadless ventricular pacemaker: results from the MARVEL 2 study. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6:94-106. PMID: 31709982
- Chinitz LA, El-Chami MF, Sagi V, et al. Ambulatory atrioventricular synchronous pacing over time using a leadless ventricular pacemaker: primary results from the AccelAV study. *Heart Rhythm* 2023; 20: 46-54. PMID: 36075532
- 100. Neugebauer F, Noti F, van Gool S, et al. Leadless atrioventricular synchronous pacing in an outpatient setting: early lessons learned on factors affecting atrioventricular synchrony. *Heart Rhythm* 2022; 19: 748-756. PMID: 34971817
- 101. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. Micra Transcatheter Pacing Study Group. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. N Engl J Med 2016; 374: 533-541. PMID: 26551877
- 102. Garg A, Koneru JN, Fagan DH, et al. Morbidity and mortality in

- patients precluded for transvenous pacemaker implantation: experience with a leadless pacemaker. *Heart Rhythm* 2020; 17: 2056-2063. PMID: 32763431
- 103. Piccini JP, Cunnane R, Steffel J, et al. Development and validation of a risk score for predicting pericardial effusion in patients undergoing leadless pacemaker implantation: experience with the Micra transcatheter pacemaker. *Europace* 2022; 24: 1119-1126. PMID: 35025987
- 104. Ando K, Inoue K, Harada T, et al. Safety and performance of the Micra VR leadless pacemaker in a Japanese cohort — comparison with global studies. Circ J 2023; 87: 1809-1816. PMID: 37532552
- 105. Beccarino NJ, Choi EY, Liu B, et al. Concomitant leadless pacing in pacemaker-dependent patients undergoing transvenous lead extraction for active infection: mid-term follow-up. *Heart Rhythm* 2023; 20: 853-860. PMID: 36764351
- 106. Breeman KTN, Beurskens NEG, Driessen AHG, et al. Timing and mid-term outcomes of using leadless pacemakers as replacement for infected cardiac implantable electronic devices. *J Interv Card Electrophysiol* 2023; 66: 1477-1485. PMID: 36534325
- Bicong L, Allen JC, Arps K, et al. Leadless pacemaker implantation after lead extraction for cardiac implanted electronic device infection. J Cardiovasc Electrophysiol 2022; 33: 464-470. PMID: 35029307
- 108. Mitacchione G, Schiavone M, Gasperetti A, et al. Outcomes of leadless pacemaker implantation following transvenous lead extraction in high-volume referral centers: real-world data from a large international registry. Heart Rhythm 2023; 20: 395-404. PMID: 36496135
- 109. Occhetta E, Bortnik M, Audoglio R, et al. INVASY Study Investigators. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. Inotropy Controlled Pacing in Vasovagal Syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. Europace 2004; 6: 538-547. PMID: 15519257
- 110. Russo V, Rago A, Papa AA, et al. The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope: a prospective, randomised, single-blind, crossover study. *Heart* 2013; 99: 1609-1613. PMID: 23723446
- 111. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1720-1728. PMID: 28958328
- Brignole M, Russo V, Arabia F, et al. BioSync CLS trial Investigators. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. Eur Heart J 2021; 42: 508-516. PMID: 33279955
- 113. Barón-Esquivias G, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, et al. Impact of dual-chamber pacing with closed loop stimulation on quality of life in patients with recurrent reflex vasovagal syncope: results of the SPAIN study. *Europace* 2020; 22: 314-319. PMID: 31713631
- 114. Russo V, Rago A, De Rosa M, et al. Does cardiac pacing reduce syncopal recurrences in cardioinhibitory vasovagal syncope patients selected with head-up tilt test? Analysis of a 5-year follow-up database. *Int J Cardiol* 2018; 270: 149-153. PMID: 29980368
- 115. Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, et al. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study. Europace 2018; 20: 859-866. PMID: 28407148
- 116. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90: 2731-2742. PMID: 7994815
- 117. Knops RE, Pepplinkhuizen S, Delnoy PPHM, et al. Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD: a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 4872-4883. PMID: 36030464
- 118. Breeman KTN, Swackhamer B, Brisben AJ, et al. Long-term performance of a novel communicating antitachycardia pacing-enabled leadless pacemaker and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator system: a comprehensive preclinical study. Heart Rhythm 2022; 19: 837-846. PMID: 35066181
- 119. Quast ABE, Tjong FVY, Koop BE, et al. Device orientation of a leadless pacemaker and subcutaneous implantable cardioverterdefibrillator in canine and human subjects and the effect on intrabody communication. *Europace* 2018; 20: 1866-1871. PMID: 29462311

- 120. Tjong FVY, Brouwer TF, Koop B, et al. Acute and 3-month performance of a communicating leadless antitachycardia pacemaker and subcutaneous implantable defibrillator. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 1487-1498. PMID: 29759829
- 121. Friedman P, Murgatroyd F, Boersma LVA, et al. Extravascular ICD Pivotal Study Investigators. Efficacy and safety of an extravascular implantable cardioverter-defibrillator. N Engl J Med 2022; 387: 1292-1302. PMID: 36036522
- 122. Molnár L, Crozier I, Haqqani H, et al. The extravascular implantable cardioverter-defibrillator: characterization of anatomical parameters impacting substernal implantation and defibrillation efficacy. *Europace* 2022; 24: 762-773. PMID: 34662385
- 123. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 764-776. PMID: 19695453
- 124. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. MOde Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 2003; 107: 2932-2937. PMID: 12782566
- 125. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016; 13: 2272-2278. PMID: 27855853
- 126. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al. Protect-Pace trial investigators. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. Eur Heart J 2015; 36: 856-862. PMID: 25189602
- 127. Huizar JF, Kaszala K, Tan A, et al. Abnormal conduction-induced cardiomyopathy: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1192-1200. PMID: 36948737
- 128. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-1862. PMID: 12063369
- 129. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002; 288: 3115-3123. PMID: 12495391
- 130. Mabo P, Scherlag BJ, Munsif A, et al. A technique for stable His-bundle recording and pacing: electrophysiological and hemodynamic correlates. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1894-1901. PMID: 8539158
- 131. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000; 101:869-877. PMID: 10694526
- 132. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and metaanalysis. *Europace* 2018; 20: 1819-1826. PMID: 29701822
- Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. N Engl J Med 2000; 342: 1385-1391. PMID: 10805823
   Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchroniza-
- 134. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539-1549. PMID: 15753115
- 135. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. N Engl J Med 2007; 357: 1000-1008. PMID: 17804844
- 136. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009; 361: 1329-1338. PMID: 19723701
- 137. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiacresynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010; 363: 2385-2395. PMID: 21073365
- 138. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1585-1593. PMID: 23614585
- 139. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al. LEADLESS II Study Investigators. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. N Engl J Med 2015; 373: 1125-1135. PMID:

- 26321198
- 140. Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice. *Heart Rhythm* 2015; 12: 305-312. PMID: 25446158
- 141. Vijayaraman P. Left bundle branch pacing optimized cardiac resynchronization therapy: a novel approach. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1076-1078. PMID: 34332867
- 142. Jastrzębski M, Kiełbasa G, Curila K, et al. Physiology-based electrocardiographic criteria for left bundle branch capture. *Heart Rhythm* 2021; 18: 935-943. PMID: 33677102
- 143. Burri H, Jastrzebski M, Cano Ó, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 2023; 25: 1208-1236. PMID: 37061848
- 144. Jastrzębski M, Burri H, Kiełbasa G, et al. The V 6-V 1 interpeak interval: a novel criterion for the diagnosis of left bundle branch capture. *Europace* 2022; 24:40-47. PMID: 34255038
- 145. Wu S, Chen X, Wang S, et al. Evaluation of the criteria to distinguish left bundle branch pacing from left ventricular septal pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1166-1177. PMID: 33933414
   146. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRS
- 46. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm* 2023; 20: e17-e91. PMID: 37283271
- 147. Ali N, Arnold AD, Miyazawa AA, et al. Comparison of methods for delivering cardiac resynchronization therapy: an acute electrical and haemodynamic within-patient comparison of left bundle branch area, His bundle, and biventricular pacing. *Europace* 2023; 25: 1060-1067. PMID: 36734205
- 148. Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, et al. Permanent His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018; 11: e006613. PMID: 30354292
- 149. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: long-term lead performance and clinical outcomes. Heart Rhythm 2018; 15: 696-702. PMID: 29274474
- 150. Teigeler T, Kolominsky J, Vo C, et al. Intermediate-term performance and safety of His-bundle pacing leads: a single-center experience. *Heart Rhythm* 2021; 18:743-749. PMID: 33418127
- 151. Palmisano P, Ziacchi M, Dell'Era G, et al. Rate and nature of complications of conduction system pacing compared with right ventricular pacing: results of a propensity score-matched analysis from a multicenter registry. *Heart Rhythm* 2023; 20: 984-991. PMID: 36906165
- Padala SK, Master VM, Terricabras M, et al. Initial experience, safety, and feasibility of left bundle branch area pacing: a multicenter prospective study. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6: 1773-1782. PMID: 33357573
- 153. Su L, Wang S, Wu S, et al. Long-term safety and feasibility of left bundle branch pacing in a large single-center study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021; 14: e009261. PMID: 33426907
- 154. Jastrzębski M, Kiełbasa G, Cano O, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. Eur Heart J 2022; 43: 4161-4173. PMID: 35979843
   155. Raymond-Paquin A, Verma A, Kolominsky J, et al. Left bundle
- 155. Raymond-Paquin A, Verma A, Kolominsky J, et al. Left bundle branch area pacing in patients with atrioventricular conduction disease: a prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1484-1490. PMID: 35562056
- 156. Kato H, Sato T, Shimeno K, et al. Predictors of implantation failure in left bundle branch area pacing using a lumenless lead in patients with bradycardia. *J Arrhythm* 2023; 39:766-775. PMID: 37799795
- 157. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. His-SYNC Investigators. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 157-159. PMID: 31078637
- Vinther M, Risum N, Svendsen JH, et al. A randomized trial of His pacing versus biventricular pacing in symptomatic HF patients with left bundle branch block (His-alternative). *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1422-1432. PMID: 34167929
   Jastrzębski M, Moskal P, Hołda MK, et al. Deep septal deploy-
- 159. Jastrzębski M, Moskal P, Holda MK, et al. Deep septal deployment of a thin, lumenless pacing lead: a translational cadaver simulation study. *Europace* 2020; 22:156-161. PMID: 31722391
- 160. Ponnusamy SS, Basil W, Vijayaraman P. Electrophysiological characteristics of septal perforation during left bundle branch pacing. Heart Rhythm 2022; 19: 728-734. PMID: 35066178
- 161. Shali S, Wu W, Bai J, et al. Current of injury is an indicator of lead

- depth and performance during left bundle branch pacing lead implantation. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1281-1288. PMID: 35500789
- 162. De Pooter J, Calle S, Timmermans F, et al. Left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads with a new delivery sheath: a comparison with lumen-less leads. J Cardiovasc Electrophysiol 2021; 32: 439-448. PMID: 33355969
- 163. Tan ESJ, Lee JY, Boey E, et al. Predictors of loss of capture in left bundle branch pacing: a multicenter experience. *Heart Rhythm* 2022; 19:1757-1758. PMID: 35690252
- 164. le Polain de Waroux JB, Wielandts JY, Gillis K, et al. Repositioning and extraction of stylet-driven pacing leads with extendable helix used for left bundle branch area pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021; 32:1464-1466. PMID: 33825263
- 165. Thaler R, Sinner MF, Joghetaei N, et al. Early sudden distal conductor fracture of a stylet-driven lead implanted for left bundle branch area pacing. HeartRhythm Case Rep 2023; 9: 28-30. PMID: 36685682
- 166. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Extraction of the permanent His bundle pacing lead: safety outcomes and feasibility of reimplantation. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1196-1203. PMID: 31200093
- 167. Vijayaraman P. Extraction of left bundle branch pacing lead. JACC Clin Electrophysiol 2020; 6: 903-904. PMID: 32703579
- 168. Tan ESJ, Soh R, Lee JY, et al. Clinical outcomes in conduction system pacing compared to right ventricular pacing in bradycardia. JACC Clin Electrophysiol 2023; 9:992-1001. PMID: 36752453
  169. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, et al. Clinical outcomes of left
- 169. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: results from the Geisinger-Rush Conduction System Pacing Registry. Heart Rhythm 2022; 19: 3-11. PMID: 34481985
- 170. Ayala Valani L, Dion D, Daneault B, et al. Deep septal perforation during left bundle branch area pacing resulting in left ventricular capture and delayed systemic embolism. *Can J Cardiol* 2023; 39: 1432-1435. PMID: 37127065
- 171. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience. *Heart Rhythm* 2018; 15: 413-420. PMID: 29031929
- 172. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, et al. His or para-His pacing preserves left ventricular function in atrioventricular block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace* 2014; 16:1189-1196. PMID: 24509688
- 173. Slotwiner DJ, Raitt MH, Del-Carpio Munoz F, et al. Impact of physiologic pacing versus right ventricular pacing among patients with left ventricular ejection fraction greater than 35%: a systematic review for the 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019; 140: e 483-e 503. PMID: 30586773
- 174. Kaza N, Htun V, Miyazawa A, et al. Upgrading right ventricular pacemakers to biventricular pacing or conduction system pacing: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2023; 25: 1077-1086. PMID: 36352513
- 175. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3098-3109. PMID: 30545448
  176. Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, et al. Use of an antibacterial
- 176. Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, et al. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 354-361. PMID: 23252988
- 177. Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. J Am Coll Cardiol 2018; 72: 3112-3122. PMID: 30545450
- 178. Moriña-Vázquez P, Moraleda-Salas MT, Manovel-Sánchez AJ, et al. Early improvement of left ventricular ejection fraction by cardiac resynchronization through His bundle pacing in patients with heart failure. *Europace* 2020; 22: 125-132. PMID: 31746996
- 179. Kato H, Yanagisawa S, Sakurai T, et al. Efficacy of His bundle pacing on LV relaxation and clinical improvement in HF and LBBB. JACC Clin Electrophysiol 2022; 8: 59-69. PMID: 34454880
- 180. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015; 12:1548-1557. PMID: 25828601
- 181. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. His-SYNC Investi-

- gators. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1797-1807. PMID: 31096064
- 182. Huang W, Wu S, Vijayaraman P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy using left bundle branch pacing. JACC Clin Electrophysiol 2020; 6: 849-858. PMID: 32703568
- 183. Zhang W, Huang J, Qi Y, et al. Cardiac resynchronization therapy by left bundle branch area pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1783-1790. PMID: 31513945
- 184. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: results from the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 135-147. PMID: 33602393
- 185. Chen X, Ye Y, Wang Z, et al. Cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing vs. optimized biventricular pacing with adaptive algorithm in heart failure with left bundle branch block: a prospective, multi-centre, observational study. *Europace* 2022; 24:807-816. PMID: 34718539
- 186. Wang Y, Zhu H, Hou X, et al. LBBP-RESYNC Investigators. Randomized trial of left bundle branch vs biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2022; 80: 1205-1216. PMID: 36137670
- 187. Wu S, Su L, Vijayaraman P, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: nonrandomized on-treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing. Can J Cardiol 2021; 37: 319-328. PMID: 32387225
- 188. Pujol-Lopez M, Jiménez-Arjona R, Garre P, et al. Conduction system pacing vs biventricular pacing in heart failure and wide QRS patients: LEVEL-AT trial. JACC Clin Electrophysiol 2022; 8: 1431-1445. PMID: 36424012
- 189. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, et al. Comparison of left bundle branch area pacing and biventricular pacing in candidates for resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2023; 82: 228-241. PMID: 37220862
- 190. Vijayaraman P, Zalavadia D, Haseeb A, et al. Clinical outcomes of conduction system pacing compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1263-1271. PMID: 35500791
- 191. Ezzeddine FM, Pistiolis SM, Pujol-Lopez M, et al. Outcomes of conduction system pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: a multicenter experience. *Heart Rhythm* 2023; 20: 863-871. PMID: 36842610
- 192. Parlavecchio A, Vetta G, Caminiti R, et al. Left bundle branch pacing versus biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2023; 46: 432-439. PMID: 37036831
- 193. Diaz JC, Sauer WH, Duque M, et al. Left bundle branch area pacing versus biventricular pacing as initial strategy for cardiac resynchronization. *JACC Clin Electrophysiol* 2023; 9: 1568-1581. PMID: 37212761
- 194. Tan ESJ, Soh R, Lee JY, et al. Conduction system versus biventricular pacing in heart failure with non-left bundle branch block. J Cardiovasc Electrophysiol 2023; 34: 976-983. PMID: 36906813
- 195. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140-2150. PMID: 15152059
- 196. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiacresynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med 2014; 370: 1694-1701. PMID: 24678999
- 197. Vijayaraman P, Herweg B, Verma A, et al. Rescue left bundle branch area pacing in coronary venous lead failure or nonresponse to biventricular pacing: results from International LBBAP Collaborative Study Group. Heart Rhythm 2022; 19: 1272-1280. PMID: 35504539
- 198. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, et al. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019; 12: e006934. PMID: 30681348
- 199. Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): results from an international LBBAP collaborative study group. Heart Rhythm 2022; 19: 13-21. PMID: 34339851
- Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1160-

- 1165. PMID: 16302897
- 201. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. Am Heart J 2010; 159: 264-270. PMID: 20152225
- 202. Huang W, Wang S, Su L, et al. His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: a multicenter, randomized, crossover study-The ALTERNATIVE-AF trial. Heart Rhythm 2022; 19: 1948-1955. PMID: 35843465
- 203. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1938-1945. PMID: 16697308
- 204. Pillai A, Kolominsky J, Koneru JN, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with conduction system pacing leads: a comparison of His-bundle vs left bundle branch area pacing leads. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1116-1123. PMID: 35351624
- 205. Cazeau Ś, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17: 1974-1979. PMID: 7845801
- 206. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. J Interv Card Electrophysiol 2000; 4: 395-404. PMID: 10936005
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344: 873-880. PMID: 11259720
- 208. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853. PMID: 12063368
- 209. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23:1780-1787. PMID: 12419298
- 210. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2026-2033. PMID: 12084604
- 211. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 2012; 14: 1236-1286. PMID: 22930717
- 212. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012; 163: 260-267. PMID: 22305845
- 213. Varma N, Lappe J, He J, et al. Sex-specific response to cardiac resynchronization therapy: effect of left ventricular size and QRS duration in left bundle branch block. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3:844-853. PMID: 29759781
   214. Varma N, Sogaard P, Bax JJ, et al. Interaction of left ventricular
- 214. Varma N, Sogaard P, Bax JJ, et al. Interaction of left ventricular size and sex on outcome of cardiac resynchronization therapy among patients with a narrow QRS duration in the EchoCRT trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009592. PMID: 29807890
- 215. Linde C, Cleland JGF, Gold MR, et al. The interaction of sex, height, and QRS duration on the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality: an individual-patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 780-791. PMID: 29314424
- 216. Zweerink A, Friedman DJ, Klem I, et al. Size matters: normalization of QRS duration to left ventricular dimension improves prediction of long-term cardiac resynchronization therapy outcome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2018; 11: e006767. PMID: 30541355
- 217. Varma N, Wang JA, Jaswal A, et al. CRT efficacy in "Mid-Range" QRS duration among Asians contrasted to non-Asians, and influence of height. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 211-221. PMID: 34838518
- 218. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/ HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032. PMID: 35363499
- 219. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehen-

- sive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017; 33: 1342-1433. PMID: 29111106
- 220. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54-60. PMID: 12482792
- 221. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2251-2257. PMID: 17161255
- 222. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-2616. PMID: 18458170
- 223. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013; 369: 1395-1405. PMID: 23998714
- 224. De Pooter J, Kamoen V, El Haddad M, et al. Gender differences in electro-mechanical characteristics of left bundle branch block: Potential implications for selection and response of cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2018; 257: 84-91. PMID: 29506744
- 225. Oka T, Inoue K, Tanaka K, et al. Effect of QRS morphology and duration on clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy analysis of Japanese multicenter registry. Circ J 2018; 82:1813-1821. PMID: 29628460
- 226. Nakai T, Mano H, Ikeya Y, et al. Narrower QRS may be enough to respond to cardiac resynchronization therapy in lightweight patients. *Heart Vessels* 2020; 35: 835-841. PMID: 31776736
- Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1340-1348. PMID: 25090172
- 228. Cheng YJ, Zhang J, Li WJ, et al. More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 807-815. PMID: 25146838
- Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 807-815. PMID: 25146838
  229. Salden OAE, van Stipdonk AMW, den Ruijter HM, et al. Heart size corrected electrical dyssynchrony and its impact on sex-specific response to cardiac resynchronization therapy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021; 14: e008452. PMID: 33296227
  230. Steffel J, Varma N, Robertson M, et al. Effect of gender on
- 230. Steffel J, Varma N, Robertson M, et al. Effect of gender on outcomes after cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2016; 9: e003924. PMID: 27282848
- 231. Varma N, Manne M, Nguyen D, et al. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to QRS duration and gender in nonischemic cardiomyopathy and LBBB. Heart Rhythm 2014; 11: 1139-1147. PMID: 24704570
- 232. Varma N, Mittal S, Prillinger JB, et al. Survival in women versus men following implantation of pacemakers, defibrillators, and cardiac resynchronization therapy devices in a large, nationwide cohort. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005031. PMID: 28490521
- 233. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or QRS morphology: what really matters in cardiac resynchronization therapy? J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1104-1117. PMID: 26940932
- 234. Stewart RA, Young AA, Anderson C, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular mass and volume in patients at high cardiovascular risk. *Heart* 2011; 97: 1766-1770. PMID: 21835757
- 235. Rickard J, Bassiouny M, Cronin EM, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with a non-left bundle branch block morphology. Am J Cardiol 2011; 108: 1576-1580. PMID: 21890086
- 236. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372: 1812-1822. PMID: 25946280
- 237. Vogler J, Willems S, Sultan A, et al. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: the CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2743-2752. PMID: 26700836
- 238. Inoue K, Hikoso S, Masuda M, et al. OCVC Arrhythmia Investigators. Pulmonary vein isolation alone vs. more extensive ablation with defragmentation and linear ablation of persistent atrial fibrillation: the EARNEST-PVI trial. *Europace* 2021; 23: 565-574. PMID: 33200213
- 239. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, et al. Pulmonary vein reconnection no longer occurs in the majority of patients after a single pulmonary vein isolation procedure. JACC Clin Electro-

- physiol 2019; 5: 295-305. PMID: 30898231
- 240. Sato T, Sotomi Y, Hikoso S, et al. Osaka Cardio Vascular Conference (OCVC) Arrhythmia Investigators. DR-FLASH score is useful for identifying patients with persistent atrial fibrillation who require extensive catheter ablation procedures. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e024916. PMID: 35929474
- 241. Kistler PM, Chieng D, Sugumar H, et al. Effect of catheter ablation using pulmonary vein isolation with vs without posterior left atrial wall isolation on atrial arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation: the CAPLA randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 329: 127-135. PMID: 36625809
- 242. Kim D, Yu HT, Kim TH, et al. Electrical posterior box isolation in repeat ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized clinical study. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 582-592. PMID: 35589170
- 243. Yamaji H, Higashiya S, Murakami T, et al. Efficacy of an adjunctive electrophysiological test-guided left atrial posterior wall isolation in persistent atrial fibrillation without a left atrial low-voltage area. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020; 13: e008191. PMID: 32660260
- 244. Ahn J, Shin DG, Han SJ, et al. Does isolation of the left atrial posterior wall using cryoballoon ablation improve clinical outcomes in patients with persistent atrial fibrillation? A prospective randomized controlled trial. *Europace* 2022; 24: 1093-1101. PMID: 35138376
- 245. Aryana A, Allen SL, Pujara DK, et al. Concomitant pulmonary vein and posterior wall isolation using cryoballoon with adjunct radiofrequency in persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 187-196. PMID: 33602399
- 246. Jiang X, Liao J, Ling Z, et al. Adjunctive left atrial posterior wall isolation in treating atrial fibrillation: insight from a large secondary analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 605-618. PMID: 35589173
- 247. Thiyagarajah A, Kadhim K, Lau DH, et al. Feasibility, safety, and efficacy of posterior wall isolation during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electro-physiol* 2019; 12: e007005. PMID: 31401853
- 248. Rólf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 825-833. PMID: 25151631
- Kircher S, Arya A, Altmann D, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace* 2018; 20:1766-1775. PMID: 29177475
- 20: 1766-1775. PMID: 29177475
  250. Yang G, Zheng L, Jiang C, et al. STABLE-SR-II Investigators. Circumferential pulmonary vein isolation plus low-voltage area modification in persistent atrial fibrillation: the STABLE-SR-II trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 882-891. PMID: 35863814
- 251. Masuda M, Asai M, Iida O, et al. Additional low-voltage-area ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: results of the randomized controlled VOLCANO trial. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015927. PMID: 32578466
- 252. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, et al. Low-voltage myocardium-guided ablation trial of persistent strial fibrillation. *NEJM Evid* 2022; 1. doi: 10.1056/EVIDoa2200141
  253. Chen H, Li C, Han B, et al. STABLE-SR-III Investigators. Circum-
- 253. Chen H, Li C, Han B, et al. STABLE-SR-III Investigators. Circumferential pulmonary vein isolation with vs without additional low-voltage-area ablation in older patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 765-772. PMID: 37378966
- 254. Junarta J, Siddiqui MU, Riley JM, et al. Low-voltage area substrate modification for atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Europace* 2022; 24: 1585-1598. PMID: 35696286
- 255. Yamaguchi T, Otsubo T, Takahashi Y, et al. Atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation is a diffuse fibrotic process: evidence from high-density voltage mapping and atrial biopsy. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e024521. PMID: 35261287
- 256. Hwang C, Chen PS. Ligament of Marshall: why it is important for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2009; 6 Suppl: S35-S40. PMID: 19959141
- 257. Valderrábano M, Chen HR, Sidhu J, et al. Retrograde ethanol infusion in the vein of Marshall: regional left atrial ablation, vagal denervation and feasibility in humans. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 50-56. PMID: 19756206
- 258. Valderrábano M, Peterson LE, Swarup V, et al. Effect of catheter ablation with vein of Marshall ethanol infusion vs catheter ablation alone on persistent atrial fibrillation: the VENUS randomized

- clinical trial. JAMA 2020; 324: 1620-1628. PMID: 33107945
- 259. Mhanna M, Beran A, Al-Abdouh A, et al. Adjunctive vein of Marshall ethanol infusion during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. J Atr Fibrillation 2021; 14: 20200492. PMID: 34950366
- 260. Hirokami J, Hiroshima K, Yamaji K, et al. Relationship between fractionated signal areas in the atrial muscle during sinus rhythm and atrial pacing and non-pulmonary vein foci: novel mapping strategy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020; 13: e008667. PMID: 32628515
- 261. Chen J, Arentz T, Cochet H, et al. Extent and spatial distribution of left atrial arrhythmogenic sites, late gadolinium enhancement at magnetic resonance imaging, and low-voltage areas in patients with persistent atrial fibrillation: comparison of imaging vs. electrical parameters of fibrosis and arrhythmogenesis. Europace 2019; 21: 1484-1493. PMID: 31280323
- 262. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF trial. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1929-1940. PMID: 27788847
- 263. Zedda A, Huo Y, Kronborg M, et al. Left atrial isolation and appendage occlusion in patients with atrial fibrillation at end-stage left atrial fibrotic disease. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021; 14: e010011. PMID: 34270906
- 264. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. STOP AF First Trial Investigators. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. N Engl J Med 2021; 384: 316-324. PMID: 33197158
- 265. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. EARLY-AF Investigators. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. N Engl J Med 2021; 384: 305-315. PMID: 33197159
- 266. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryo-FIRST Investigators. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23:1033-1041. PMID: 33728429
- 23: 1033-1041. PMID: 33728429
  267. Andrade JG, Wazni OM, Kuniss M, et al. Cryoballoon ablation as initial treatment for atrial fibrillation: JACC state-of-the-art review. *JAm Coll Cardiol* 2021; 78: 914-930. PMID: 34446164
- Karl-Heinz K, Brugada J, Fürnkranz A, et al. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2016; 374: 2235-2245. PMID: 27042964
- 269. Sørensen SK, Johannessen A, Worck R, et al. Radiofrequency versus cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: durability of pulmonary vein isolation and effect on atrial fibrillation burden: the RACE-AF randomized controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021; 14: e009573. PMID: 33835823
- Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. CIRCA-DOSE Study Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial. Circulation 2019; 140: 1779-1788. PMID: 31630538
   Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investi-
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2020; 383: 1305-1316. PMID: 32865375
- 272. Willems Š, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J* 2022; 43:1219-1230. PMID: 34447995
- 273. Rillig A, Borof K, Breithardt G, et al. Early rhythm control in patients with atrial fibrillation and high comorbidity burden. *Circulation* 2022; 146: 836-847. PMID: 35968706
- 274. Kim JY, Park HS, Park HW, et al. Clinical outcomes of rhythm control strategies for asymptomatic atrial fibrillation according to the quality-of-life score: the CODE-AF (Comparison Study of Drugs for Symptom Control and Complication Prevention of Atrial Fibrillation) registry. J Am Heart Assoc 2022; 11: e025956. PMID: 36073646
- 275. Kuck KH, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace* 2021; 23: 362-369. PMID: 33330909
- 276. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. EARLY-AF Investigators. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. N Engl J Med 2023; 388: 105-116. PMID: 36342178
- 277. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. 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* 2019; 321: 1261-1274. PMID: 30874766
- 278. Simader FA, Howard JP, Ahmad Y, et al. Catheter ablation improves cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrilla-

- tion and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2023; 25: 341-350. PMID: 36305545
- 279. Şaylık F, Çinar T, Akbulut T, et al. Comparison of catheter ablation and medical therapy for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung* 2023; 57: 69-74. PMID: 36084398
- 280. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, et al. Randomized ablation-based rhythm-control versus rate-control trial in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from the RAFT-AF trial. *Circulation* 2022; 145: 1693-1704. PMID: 35313733
- 281. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, et al. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2019; 12: e007731. PMID: 31760819
- 282. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation* 2021; 143: 1377-1390. PMID: 33554614
- 283. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med 2018; 378: 417-427. PMID: 29385358
- 284. 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. PMID: 28855115
- 285. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016; 133: 1637-1644. PMID: 27029350
- 286. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 31-38. PMID: 24382410
- 2014; 7: 31-38. PMID: 24382410
  287. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1894-1903. PMID: 23500267
- 288. Zakeri R, Ahluwalia N, Tindale A, et al. ARC-HF and CAMTAF Investigators. Long-term outcomes following catheter ablation versus medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2023; 25: 77-86. PMID: 36221809
- 289. Sugumar H, Prabhu S, Costello B, et al. Catheter ablation versus medication in atrial fibrillation and systolic dysfunction: late outcomes of CAMERA-MRI study. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6: 1721-1731. PMID: 33334453
- 290. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, et al. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4:999-1007. PMID: 30139501
- Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017; 103: 1543-1552. PMID: 28855272
- 292. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, et al. Mechanisms and clinical significance of arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1449-1460. PMID: 30404750
- 293. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, et al. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. Eur J Heart Fail 2016; 18: 394-401. PMID: 26833591
- 294. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. CASTLE HTx Investigators. Catheter ablation in end-stage heart failure with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2023; 389: 1380-1389. PMID: 37634135
- 295. Johner N, Namdar M, Shah DC. Safety, Efficacy and prognostic benefit of atrial fibrillation ablation in heart failure with preserved ejection fraction. Arrhythm Electrophysiol Rev 2022; 11: e 18. PMID: 36304203
- 296. Aldaas OM, Lupercio F, Darden D, et al. Meta-analysis of the usefulness of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2021; 142: 66-73. PMID: 33290688
- 297. Gu G, Wu J, Gao X, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2022; 45: 786-793. PMID: 35544952
- 298. Chieng D, Sugumar H, Segan L, et al. Atrial fibrillation ablation for heart failure with preserved ejection fraction: a randomized controlled trial. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 646-658. PMID: 36868916

- 299. Hosseini SM, Rozen G, Saleh A, et al. Catheter ablation for cardiac arrhythmias: utilization and in-hospital complications, 2000 to 2013. JACC Clin Electrophysiol 2017; 3: 1240-1248. PMID: 29759619
- 300. Yokoyama Y, Miyamoto K, Nakai M, et al. Complications associated with catheter ablation in patients with atrial fibrillation: a report from the JROAD-DPC study. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019701. PMID: 34041920
- 301. Raeisi-Giglou P, Wazni OM, Saliba WI, et al. Outcomes and management of patients with severe pulmonary vein stenosis from prior atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11:e006001. PMID: 29752377
- 302. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3: 32-38. PMID: 19995881
- 303. Packer DL, Keelan P, Munger TM, et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 546-554. PMID: 15699274
- 304. Holmes DR Jr, Monahan KH, Packer D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 267-276. PMID: 19463436
- 305. Ogawa T, Yamashita S, Oseto H, et al. Pulmonary vein angioplasty for pulmonary vein stenosis after ablation therapy for atrial fibrillation — a report of 7 cases. Circ J 2022; 86: 1229-1236. PMID: 35786690
- 306. Almakadma AH, Sarma D, Hassett L, et al. Pulmonary vein stenosisballoon angioplasty versus stenting: a systematic review and meta-analysis. JACC Clin Electrophysiol 2022; 8: 1323-1333. PMID: 36117046
- 307. Prieto LR, Schoenhagen P, Arruda MJ, et al. Comparison of stent versus balloon angioplasty for pulmonary vein stenosis complicating pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:673-678. PMID: 18284494
- 308. Li YJ, Pan X, Wang C, et al. Stent implantation for severe pulmonary vein stenosis or occlusion secondary to atrial fibrillation ablation. *Int J Cardiol* 2020; 301: 85-89. PMID: 31813682
- 309. Fender EA, Widmer RJ, Hodge DO, et al. Severe pulmonary vein stenosis resulting from ablation for atrial fibrillation: presentation, management, and clinical outcomes. *Circulation* 2016; 134: 1812-1821. PMID: 27793993
- 310. Schoene K, Sommer P, Arya A, et al. Complex cases of acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation: is surgical repair an option? *Europace* 2019; 21:73-79. PMID: 29444219
- 310a. Ramirez FD, Reddy VY, Viswanathan R, et al. Emerging technologies for pulmonary vein isolation. *Circ Res* 2020; 127: 170-183. PMID: 32716722
- 310b. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 315-326. PMID: 31085321
- 310c. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 614-627. PMID: 33933412
- 311. Verma A, Haines DE, Boersma LV, et al. PULSED AF Investigators. Pulsed field ablation for the treatment of atrial fibrillation: PULSED AF Pivotal trial. Circulation 2023; 147: 1422-1432. PMID: 36877118
- 312. Duytschaever M, De Potter T, Grimaldi M, et al. inspIRE Trial Investigators. Paroxysmal atrial fibrillation ablation using a novel variable-loop biphasic pulsed field ablation catheter integrated with a 3-dimensional mapping system: 1-year outcomes of the multicenter inspIRE Study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2023; 16: e011780. PMID: 36735937
- 313. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. ADVENT Investigators. Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2023; 389: 1660-1671. PMID: 37634148
- 314. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, et al. Pulsed field ablation versus radiofrequency ablation: esophageal injury in a novel porcine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13: e008303. PMID: 31977250
- 315. van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, et al. Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation. *Heart Rhythm* 2015; 12:1838-1844. PMID: 25998897
- 316. Pansera F, Bordignon S, Bologna F, et al. Catheter ablation induced phrenic nerve palsy by pulsed field ablation-completely impossible? A case series. *Eur Heart J Case Rep* 2022; 6: ytac 361. PMID: 36128440

- 317. van Driel VJ, Neven KG, van Wessel H, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation: electroporation versus radiofrequency. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 734-738. PMID: 24958397
- 318. Kuroki K, Whang W, Eggert C, et al. Ostial dimensional changes after pulmonary vein isolation: pulsed field ablation vs radiofrequency ablation. *Heart Rhythm* 2020; 17: 1528-1535. PMID: 32380290
- 319. Gunawardene MA, Schaeffer BN, Jularic M, et al. Coronary spasm during pulsed field ablation of the mitral isthmus line. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1618-1620. PMID: 34600850
- 320. Reddy VÝ, Petru J, Funasako M, et al. Coronary arterial spasm during pulsed field ablation to treat atrial fibrillation. *Circulation* 2022; 146: 1808-1819. PMID: 36134574
- 321. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007; 357: 2657-2665. PMID: 18160685
- 322. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 31-40. PMID: 20109864
- 323. Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, et al. SMS Investigators. Impact of substrate modification by catheter ablation on implantable cardioverter-defibrillator interventions in patients with unstable ventricular arrhythmias and coronary artery disease: results from the multicenter randomized controlled SMS (Substrate Modification Study). Circ Arrhythm Electrophysiol 2017; 10: e 004422. PMID: 28292751
- Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. N Engl J Med 2016; 375: 111-121. PMID: 27149033
- 325. Arenal Á, Ávila P, Jiménez-Candil J, et al. Substrate ablation vs antiarrhythmic drug therapy for symptomatic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1441-1453. PMID: 35422240
- Tung R, Xue Y, Chen M, et al. PAUSE-SCD Investigators. First-line catheter ablation of monomorphic ventricular tachycardia in cardiomyopathy concurrent with defibrillator implantation: the PAUSE-SCD randomized trial. Circulation 2022; 145: 1839-1849. PMID: 35507499
- 327. Della Bella P, Baratto F, Vergara P, et al. Does timing of ventricular tachycardia ablation affect prognosis in patients with an implantable cardioverter defibrillator? Results from the multicenter randomized PARTITA trial. Circulation 2022; 145: 1829-1838. PMID: 35369700
- 328. Willems S, Tilz RR, Steven D, et al. BERLIN VT Investigators. Preventive or deferred ablation of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable defibrillator (BERLIN VT): a multicenter randomized trial. *Circulation* 2020; 141: 1057-1067. PMID: 32000514
- Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 116-123. PMID: 29759353
- 330. Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 237-243. PMID: 24523413
- 331. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; 123: 1270-1279. PMID: 21403098
- 332. Talib AK, Takagi M, Shimane A, et al. Efficacy of endocardial ablation of drug-resistant ventricular fibrillation in Brugada syndrome: long-term outcome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e005631. PMID: 30354308
- 333. Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Circulation* 2019; 140: 1477-1490. PMID: 31542949
- 334. Nademanee K, Chung FP, Sacher F, et al. Long-term outcomes of Brugada substrate ablation: a report from BRAVO (Brugada Ablation of VF Substrate Ongoing Multicenter Registry). *Circulation* 2023; 147: 1568-1578. PMID: 36960730
- 335. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 132-141. PMID: 22766340
- 336. Jaïs P, Maury P, Khairy P, et al. Elimination of local abnormal

- ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation* 2012; 125: 2184-2196. PMID: 22492578
- 337. Anter E, Kleber AG, Rottmann M, et al. Infarct-related ventricular tachycardia: redefining the electrophysiological substrate of the isthmus during sinus rhythm. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 1033-1048. PMID: 30139485
- 338. Aziz Z, Shatz D, Raiman M, et al. Targeted ablation of ventricular tachycardia guided by wavefront discontinuities during sinus rhythm: a new functional substrate mapping strategy. *Circulation* 2019; 140: 1383-1397. PMID: 31533463
  339. Hattori M, Komatsu Y, Naeemah QJ, et al. Rotational activation
- Hattori M, Komatsu Y, Naeemah QJ, et al. Rotational activation pattern during functional substrate mapping: novel target for catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2022; 15: e010308. PMID: 34937390
- Jackson N, Gizurarson S, Viswanathan K, et al. Decrement evoked potential mapping: basis of a mechanistic strategy for ventricular tachycardia ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015; 8: 1433-1442. PMID: 26480929
- 341. de Riva M, Naruse Y, Ebert M, et al. Targeting the hidden substrate unmasked by right ventricular extrastimulation improves ventricular tachycardia ablation outcome after myocardial infarction. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4:316-327. PMID: 30089556
- 342. Srinivasan NT, Garcia J, Schilling RJ, et al. Multicenter study of dynamic high-density functional substrate mapping improves identification of substrate targets for ischemic ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6: 1783-1793. PMID: 33357574
- 343. Tung R, Raiman M, Liao H, et al. Simultaneous endocardial and epicardial delineation of 3D reentrant ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 884-897. PMID: 32130924
- 344. Valderrábano M, Fuentes Rojas SC, Lador A, et al. Substrate ablation by multivein, multiballoon coronary venous ethanol for refractory ventricular tachycardia in structural heart disease. *Circulation* 2022; 146: 1644-1656. PMID: 36321460
- Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. N Engl J Med 2017; 377: 2325-2336. PMID: 29236642
- Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation* 2019; 139: 313-321. PMID: 30586734
- 347. Haskova J, Jedlickova K, Cvek J, et al. Oesophagopericardial fistula as a late complication of stereotactic radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia. *Europace* 2022; 24:969. PMID: 35138366
- 348. Nguyen DT, Tzou WS, Sandhu A, et al. Prospective multicenter experience with cooled radiofrequency ablation using high impedance irrigant to target deep myocardial substrate refractory to standard ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 1176-1185. PMID: 30236391
- 349. Garg L, Daubert T, Lin A, et al. Utility of prolonged duration endocardial ablation for ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 465-476. PMID: 35450601
- 350. Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. Circ J 2015; 79: 432-438. PMID: 25501800
- 351. Okumura K, Tomita H, Nakai M, et al. J-RISK AF Research Group. Risk factors associated with ischemic stroke in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e202881. PMID: 32293685
- 352. Okumura K, Tomita H, Nakai M, et al. J-RISK AF Research Group. A novel risk stratification system for ischemic stroke in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2021; 85: 1254-1262. PMID: 33762526
- 353. Yamauchi T, Okumura Y, Nagashima K, et al. External validation of the HELT-E<sub>2</sub>S<sub>2</sub> score in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation a pooled analysis of the RAFFINE and SAKURA registries. Circ J 2023; 87: 1777-1787. PMID: 37558457
- 354. Kodani E, Tomita H, Nakai M, et al. J-RISK AF Research Group. Impact of baseline blood pressure on adverse outcomes in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: the J-RISK AF. Eur Heart J Open 2022; 2: oeac 081. PMID: 36583077
- 355. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM registry. J Am Heart Assoc 2016; 5: e004075. PMID: 27620886

- 356. Inoue H, Kodani E, Atarashi H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of body mass index on the prognosis of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 118: 215-221. PMID: 27255662
- 357. Hamatani Y, Ogawa H, Uozumi R, et al. Low body weight is associated with the incidence of stroke in atrial fibrillation patients insight from the Fushimi AF registry. *Circ J* 2015; 79: 1009-1017. PMID: 25740669
- 358. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W substudy. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2156-2161. PMID: 18036454
- 359. Yamashita T, Suzuki S, Inoue H, et al. Two-year outcomes of more than 30 000 elderly patients with atrial fibrillation: results from the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022; 8: 202-213. PMID: 33822030
- 360. Ogawa H, An Y, Ikeda S, et al. Fushimi AF Registry Investigators. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. Stroke 2018; 49: 2301-2308. PMID: 30355097
- 361. Ashburner JM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of diabetes and glycemic control on ischemic stroke risk in AF patients: ATRIA study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 239-247. PMID: 26796386
- 362. Abdel-Qadir H, Gunn M, Lega IC, et al. Association of diabetes duration and glycemic control with stroke rate in patients with atrial fibrillation and diabetes: a population-based cohort study. J Am Heart Assoc 2022; 11: e023643. PMID: 35132863
- 363. Terauchi Y, Inoue H, Yamashita T, et al. Impact of glycated hemoglobin on 2-year clinical outcomes in elderly patients with atrial fibrillation: sub-analysis of ANAFIE registry, a large observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22: 175. PMID: 37438827
- 364. Patti G, Lucerna M, Cavallari Í, et al. Insulin-requiring versus noninsulin-requiring diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: PREFER in AF. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 409-419. PMID: 28126158
- 365. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870. PMID: 11401607
- 366. Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, et al. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. Stroke 2017; 48: 1161-1168. PMID: 28377383
- Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. Am Heart J 2006; 152: 102-109. PMID: 16824838
- 368. Alberts VP, Bos MJ, Koudstaal P, et al. Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 807-812. PMID: 21061046
- 369. Iguchi M, Tezuka Y, Ogawa H, et al. Incidence and risk factors of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation and heart failure — the Fushimi AF registry. Circ J 2018; 82: 1327-1335. PMID: 29526914
- 370. Hayashi K, Tsuda T, Nomura A, et al. Hokuriku-Plus AF Registry Investigators. Impact of B-type natriuretic peptide level on risk stratification of thromboembolism and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation the Hokuriku-Plus AF registry. *Circ J* 2018; 82: 1271-1278. PMID: 29491320
- 371. Akao M, Ogawa H, Masunaga N, et al. 10-year trends of antithrombotic therapy status and outcomes in Japanese atrial fibrillation patients the Fushimi AF registry. *Circ J* 2022; 86: 726-736. PMID: 35283403
- Okumura K, Yamashita T, Suzuki S, et al. A multicenter prospective cohort study to investigate the effectiveness and safety of apixaban in Japanese elderly atrial fibrillation patients (J-ELD AF Registry). Clin Cardiol 2020; 43: 251-259. PMID: 31737921
   Akao M, Yamashita T, Suzuki S, et al. Impact of creatinine clear-
- 373. Akao M, Yamashita T, Suzuki S, et al. Impact of creatinine clearance on clinical outcomes in elderly atrial fibrillation patients receiving apixaban: J-ELD AF Registry subanalysis. Am Heart J 2020; 223: 23-33. PMID: 32135338
- 374. Shimizu W, Yamashita T, Akao M, et al. Renal function and clinical outcomes among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation from ANAFIE. *JACC Asia* 2023; 3:475-487. PMID: 37396416
- 375. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 117: 69-75. PMID: 26698882
- 376. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE

- trial. Eur Heart J 2012; 33: 2821-2830. PMID: 22933567
- 377. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016; 134: 24-36. PMID: 27358434
- 378. Nakagawara J, Ikeda T, Ogawa S, et al. Real-world outcomes of rivaroxaban treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation and worsening renal function. *J Cardiol* 2019; 74: 501-506. PMID: 31371191
- 379. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481-2493. PMID: 26065986
- Murakawa Y, Ikeda T, Ogawa S, et al. Impact of body mass index on real-world outcomes of rivaroxaban treatment in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2020; 35:1125-1134. PMID: 32253531
- 381. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 1541-1550. PMID: 30624719
- 382. Park CS, Choi EK, Kim HM, et al. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm* 2017; 14: 501-507. PMID: 28042092
- 383. Lee SR, Choi EK, Park CS, et al. Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 919-931. PMID: 30819360
- 384. Kadosaka T, Nagai T, Suzuki S, et al. J-ELD AF investigators. Association of low body weight with clinical outcomes in elderly atrial fibrillation patients receiving apixaban-J-ELD AF registry subanalysis. Cardiovasc Drugs Ther 2022; 36: 691-703. PMID: 33830400
- 385. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil* 2017; 39: 1897-1908. PMID: 27558741
- 2580年 Rendoll 2017, 39. 1897-1908. TMID: <u>27338741</u> 386. 厚生労働省. 基本チェックリスト. <u>https://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/dl/tp0501-1f\_0005.pdf</u>
- 387. Akishita M, Suzuki S, Inoue H, et al. Frailty and outcomes in older adults with non-valvular atrial fibrillation from the ANAFIE registry. Arch Gerontol Geriatr 2022; 101: 104661. PMID: 35303601
- 388. Wilkinson C, Wu J, Searle SD, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC Med* 2020; 18: 401. PMID: 33357217
- 389. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. a meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 56-67. PMID: 10632835
- 390. Gumbinger C, Holstein T, Stock C, et al. Reasons underlying non-adherence to and discontinuation of anticoagulation in secondary stroke prevention among patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2015; 73: 184-191. PMID: 25633474
- Nagata K, Inoue H, Yamashita T, et al. Impact of cognitive impairment on clinical outcomes in elderly patients with atrial fibrillation: ANAFIE registry. BMJ Neurol Open 2023; 5: e 000370. PMID: 36727104
- 392. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, et al. Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2016; 133: 352-360. PMID: 26673560
- 393. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016; 353: i2868. PMID: 27306620
- 394. Alexander KP, Brouwer MA, Mulder H, et al. ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2019; 208: 123-131. PMID: 30579505
- 395. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1432-1444. PMID: 29575094
- 396. Koretsune Y, Yamashita T, Akao M, et al. Baseline demographics and clinical characteristics in the All Nippon AF in the Elderly (ANAFIE) registry. *Circ J* 2019; 83: 1538-1545. PMID: 31168044
- 397. Mannucci PM, Nobili A, Pasina L. REPOSI Collaborators. Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. *Intern Emerg Med* 2018; 13: 1191-1200. PMID: 30171585

- 398. Yamashita T, Akao M, Atarashi H, et al. Effect of polypharmacy on clinical outcomes in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation — a sub-analysis of the ANAFIE registry. Circ J 2022; 87: 6-16. PMID: 35858804
- 399. Kuroda M, Tamiya E, Nose T, et al. Effect of 15-mg edoxaban on clinical outcomes in 3 age strata in older patients with atrial fibrillation: a prespecified subanalysis of the ELDERCARE-AF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 583-590. PMID: 35416910
- 400. Yoshida T, Nakamura A, Funada J, et al. Efficacy and safety of edoxaban 15 mg according to renal function in very elderly patients with atrial fibrillation: a subanalysis of the ELDERCARE-AF trial. Circulation 2022; 145: 718-720. PMID: 35226559
- 401. Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, et al. Drug-drug interactions with warfarin: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2021; 87: 4051-4100. PMID: 33769581
- 402. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e017559. PMID: 32538234
- 403. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, et al. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *J Neurosurg* 2019; 1-10. PMID: 31277068
- 404. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. N Engl J Med 2019; 381: 1103-1113. PMID: 31475793
- 405. Kaikita K, Yasuda S, Akao M, et al. Bleeding and subsequent cardiovascular events and death in atrial fibrillation with stable coronary artery disease: insights from the AFIRE trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010476. PMID: 34474583
- 406. Matsuzawa Y, Kimura K, Yasuda S, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and coronary artery disease in patients with prior atherothrombotic disease: a post hoc analysis of the AFIRE trial. J Am Heart Assoc 2021; 10: e020907. PMID: 34658247
- 407. Yazaki Y, Nakamura M, Iijima R, et al. Clinical outcomes of rivaroxaban monotherapy in heart failure patients with atrial fibrillation and stable coronary disease: insights from the AFIRE trial. *Circulation* 2021; 144: 1449-1451. PMID: 34694893
- 408. Ishii M, Akao M, Yasuda S, et al. Rivaroxaban monotherapy in patients with atrial fibrillation and coronary stenting at multiple vessels or the left main trunk: the AFIRE trial subanalysis. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e027107. PMID: 36285792
  409. Matoba T, Yasuda S, Kaikita K, et al. Rivaroxaban monotherapy in
- 409. Matoba 1, Yasuda S, Kaikita K, et al. Rivaroxaban monotherapy in patients with atrial fibrillation after coronary stenting: insights from the AFIRE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 2330-2340. PMID: 34736731
- 410. Själander S, Själander A, Svensson PJ, et al. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014; 16:631-638. PMID: 24158253
- 411. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021; 42: 373-498. PMID: 32860505
- 412. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2020; 383: 1735-1745. PMID: 32865374
- 413. Akashi S, Oguri M, Ikeno E, et al. Outcomes and safety of very-low-dose edoxaban in frail patients with atrial fibrillation in the ELDER-CARE-AF randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2228500. PMID: 35997978
- 414. Okazaki O, Higashino Y, Yokoya K, et al. Prognosis of elderly non-valvular atrial fibrillation patients stratified by B-type natriuretic peptide: ELDERCARE-AF subanalysis. *Am Heart J* 2022; 250: 66-75. PMID: 35568194
- 415. Mikami T, Hirabayashi K, Okawa K, et al. Laboratory test predictors for major bleeding in elderly (≥ 80 years) patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with edoxaban 15 mg: sub-analysis of the ELDERCARE-AF trial. J Am Heart Assoc 2022; 11: e024970. PMID: 36056729
- 416. Ide Y, Ogawa H, Ishigami K, et al. Clinical characteristics and outcomes of very elderly patients with atrial fibrillation at high bleeding risk the Fushimi AF registry. Circ Rep 2021; 3: 629-638. PMID: 34805602
- 417. Okumura K, Yamashita T, Akao M, et al. Oral anticoagulants in very elderly nonvalvular atrial fibrillation patients with high bleeding risks: ANAFIE registry. *JACC Asia* 2022; 2: 720-733. PMID: 36444326

- 418. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335. PMID: 30730782
- 419. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al. ANNEXA-4 Investigators. Final study report of andexanet alfa for major bleeding with factor Xa inhibitors. *Circulation* 2023; 147: 1026-1038. PMID: 36802876
- Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants. J Am Coll Cardiol 2021; 77: 2987-3001. PMID: 34140101
- 421. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal full cohort analysis. N Engl J Med 2017; 377: 431-441. PMID: 28693366
- 422. Lu G, Conley PB, Leeds JM, et al. A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. *Blood Adv* 2020; 4: 728-739. PMID: 32092140
- 423. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36: 1831-1838. PMID: 25939649
- 424. Elayi ĆS, Shohoudi A, Moodie E, et al. AF-CHF Investigators. Digoxin, mortality, and cardiac hospitalizations in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation: an AF-CHF analysis. *Int J Cardiol* 2020; 313:48-54. PMID: 32320783
- 425. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34:1481-1488. PMID: 23186806
- 426. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. Am J Cardiol 2009; 103: 248-254. PMID: 19121446
- 248-254. PMID: 19121446
  427. 日本循環器学会/日本心不全学会.2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS 2021 TSutsui.pdf
- 428. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 2497-2508. PMID: 33351042
  429. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin
- 429. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878. PMID: <u>12588271</u>
- 430. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235-2243. PMID: 25193873
- 431. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451. PMID: 26321114 432. 日本循環器学会、2020 年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン.
- 432. 日本循環器学会、2020年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020\_Kitaoka.pdf
- 433. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95: 555-562. PMID: 636996
- 1978; 95: 555-562. PMID: 636996
  434. Liang Y, Mente A, Yusuf S, et al. ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ* 2012; 184: E857-E866. PMID: 23027910
- 435. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? J Am Coll Cardiol 2014; 64: 290-292. PMID: 25034066
- 436. Larsson SC, Drea N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 281-289. PMID: <u>25034065</u>
- 437. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100. PMID: 20299623
- 438. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013; 99: 1093-1099. PMID: 23766449
- 439. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 382: 20-28. PMID: 31893513
- 440. Prineas RJ, Jacobs DR Jr, Crow RS, et al. Coffee, tea and VPB. *J Chronic Dis* 1980; 33: 67-72. PMID: 6153390
- 441. Cheng M, Hu Z, Lu X, et al. Caffeine intake and atrial fibrillation

- incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol* 2014; 30: 448-454. PMID: 24680173
- 442. Krittanawong C, Tunhasiriwet A, Wang Z, et al. Is caffeine or coffee consumption a risk for new-onset atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: e13-e15. PMID: 34647581
- 443. Bodar V, Chen J, Gaziano JM, et al. Coffee consumption and risk of atrial fibrillation in the Physicians' Health Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011346. PMID: 31378120
- 444. Robertson D, Frölich JC, Carr RK, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. N Engl J Med 1978; 298: 181-186. PMID: 339084
- 445. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58:117-125. PMID: 26184674
- 446. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008; 29: 71-78. PMID: 18065754
   447. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport
- 447. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008; 10:618-623. PMID: 18390875
- 448. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation-a systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation* 2013; 5: 789. PMID: 28496815
- 449. Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, et al. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: a randomized trial. *Circulation* 2016; 133: 466-473. PMID: 26733609
- 450. Luo N, Merrill P, Parikh KS, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017: 69: 1683-1691. PMID: 28359513
- 2017; 69: 1683-1691. PMID: <u>28359513</u> 451. 日本循環器学会/日本心臓リハビリテーション学会. 2021 年改訂版 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/ 2021/03/JCS 2021 Makita pdf
- JCS 2021 Makita.pdf 452. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J 2013; 34: 2746-2751. PMID: 23900699
- 453. Burdett P, Lip GYH. Atrial fibrillation in the UK: predicting costs of an emerging epidemic recognizing and forecasting the cost drivers of atrial fibrillation-related costs. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022; 8: 187-194. PMID: 33346822
- 454. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med* 2018; 131: 1359-1366. PMID: 30153428
- 455. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2019; 119: 1695-1703. PMID: 31266082
- 456. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, et al. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. Mayo Clin Proc 2019; 94: 1261-1267. PMID: 30551910
- 457. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, et al. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. Am J Med 2019; 132: 856-861. PMID: 30659810
- 458. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation

- Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833. PMID: 12466506
- 459. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nation-wide cohort study. *BMJ* 2021; 373: n991. PMID: 33975876
   460. Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, et al. Early diagnosis and
- Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, et al. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference. Europace 2023; 25: 6-27. PMID: 35894842
   Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. RACE 3 Investigators.
- 461. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. Eur Heart J 2018; 39: 2987-2996. PMID: 29401239
- 462. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 620-625. PMID: 24907285
- 463. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-988. PMID: 1866765
- 464. Pisters R, Lane DA, Marin F, et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012; 76: 2289-2304. PMID: 23001018
  465. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial
- 465. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2016; 37: 1591-1602. PMID: 26888184
- 466. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. Eur Heart J 2019; 40: 1294-1302. PMID: 30508086
- 467. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 3050-3065. PMID: 31865973
- 468. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2012; 367: 1587-1595. PMID: 23094720
- 469. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. Nat Rev Cardiol 2017; 14: 627-628. PMID: 28960189
- 470. Lip G, Freedman B, De Caterina R, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1230-1239. PMID: 28597905
- 471. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 154: 1121-1201. PMID: 30144419
- 472. Kotalczyk A, Mazurek M, Kalarus Z, et al. Stroke prevention strategies in high-risk patients with atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 276-290. PMID: 33110242
- 473. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778-1785. PMID: 18946063
- 474. Muhammad ZK, Safi U K, Adeel A, et al. Meta-analysis of catheter ablation versus medical therapy in patients with atrial fibrillation without heart failure. *J Atr Fibrillation* 2020; 12: 2266. PMID: 33024486
- 475. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Age and outcomes of early rhythm control in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8:619-632. PMID: 35589174