

大阪府済生会泉尾病院 循環器内科

研究計画書

研究責任者（代表者）：山治 憲司
大阪府済生会泉尾病院 循環器内科 部長

研究計画書作成者：山治 憲司
大阪府済生会泉尾病院 循環器内科 部長

〒551-0032 大阪府大阪市大正区北村3丁目4-5
TEL：06-6552-0091（内線 7681）

1.0 版 2024 年 8 月 1 日作成

目次

1. 研究の名称.....	3
2. 研究の実施体制.....	3
3. 研究の目的・意義.....	3
1. 研究の背景および目的	3
2. 研究方法	4
3. 結果の考察.....	5
4. 研究の意義.....	5
4. 研究の方法・期間.....	5
4.2 研究の期間	7
5. 研究対象者の選定.....	7
6. 研究の科学的合理性の根拠	8
7. インフォームド・コンセント（IC）を受ける手続き	8
8. 個人情報の取り扱い	8
9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益.....	8
10. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法.....	8
11. 研究機関の長への報告内容及び方法	9
12. 研究の資金源及び利益相反の管理.....	9
13. 研究に関する情報公開の方法	9
14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	9
15. 研究に関する業務の委託	9
16. 本研究で得られた試料及び情報の二次利用について.....	9
17. モニタリング・監査.....	10
18. 参考文献.....	10

Ver.	作成日	作成・変更理由等
1.0	2024 年 8 月 1 日	初版

1. 研究の名称

クライオアブレーションによる神経節叢（GP）のアブレーション成功症例と非成功症例の比較研究

2. 研究の実施体制

役割	研究機関名	研究者氏名
研究代表者	大阪府済生会泉尾病院 循環器内科・部長	山治 憲司
研究分担者	大阪府済生会泉尾病院 循環器内科・	布川 裕人
	大阪府済生会泉尾病院 循環器内科・	藤原 宏太
共同研究者	近畿大学病院 臨床研究センター・講師	平瀬 主税

3. 研究の目的・意義

1. 研究の背景および目的

心房細動（Atrial Fibrillation, AF）は最も一般的な持続性不整脈であり、その有病率は年齢とともに増加し、脳卒中の主要な原因とされる。AF は、異常な心房組織基質を伝播するリエントラント波動により永続することが示されており、その発生は肺静脈由来の期外収縮によって引き起こされることが多い（文献 1）。この期外収縮を標的としたアブレーション治療により、62%の AF が消失することが報告されている（文献 1）。

AF のカテーテルアブレーション治療では、肺静脈隔離が行われるが、慢性期には伝導再開が生じ、複数回の治療を要する場合がある。再発のメカニズムには、肺静脈の伝導再開部位から発生する PV Firing だけでなく、自律神経節（ganglionated plexi, GP）の刺激が関与している。GP 刺激は、心房筋の活動電位時間および不応期の短縮を引き起こし、これにより早期後脱分極と PV の Triggered Firing が発生することが考えられている（文献 2）。

心臓の機能は内因性および外因性の自律神経によって調節される。内因性自律神経叢である GP は、心房筋に直接作用し、AF の発症および維持に関連していると報告されている。GP は心房周囲の脂肪組織（epicardial adipose tissue, EAT）内に多く存在し、EAT 自体も AF の発症および維持に関連しているとされる。

現在、AF に対するカテーテルアブレーション治療は、有症候性の発作性および持続性 AF に対して抗不整脈薬を使用することなく第一選択治療として実施されている（文献 3）。2018 年に発表された CASTLE-AF 試験では、左室駆出率（LVEF）が 35%以下であり、NYHA II 度以上の心不全を合併する AF 患者において、カテーテルアブレーション治療が全死亡および心不全増悪入院を改善することが示された（文献 4）。さらに、2020 年に発表された EAST-AFNET4 試験では、カテーテルアブレーションを含む早期リズムコントロール群が、レートコントロール群に比べて心血管死、脳卒中、心不全入院お

よび急性冠症候群の複合エンドポイントを減少させることが報告され、アブレーションを含む早期リズムコントロールの有効性が示された（文献 5）。

カテーテルアブレーション治療には、現在、イリゲーションカテーテルとバルーンカテーテルが一般的に使用されている。イリゲーションカテーテルは先端電極から生理食塩水を灌流し、カテーテル先端を冷却することで安定した出力を維持する高周波アブレーションカテーテルである。一方、バルーンカテーテルは 2014 年に日本で承認され、現在ではクライオバルーン、ホットバルーン、レーザーバルーンの 3 種類が肺静脈隔離に使用されており、当院ではメドトロニック製の Arctic Front Advance™ 冷凍アブレーションカテーテルおよび Arctic Front Advance™ Pro 冷凍アブレーションカテーテルを使用している。AF 再発抑制効果や安全性は高周波アブレーション治療と同程度であると報告されている（文献 6、7）。また、クライオバルーンは 1 回の冷凍で全周性の病変作成が可能であり、手技時間の短縮および重篤な合併症のリスク低減が期待される。

しかし、長期持続性 AF に対するカテーテルアブレーションの治療戦略はまだ確立されていない。Star AF II 試験では、持続期間が 7 日から 3 年の持続性 AF 患者において、肺静脈隔離単独、肺静脈隔離と複雑分数心房電位（CFAE）アブレーション、肺静脈隔離と天蓋部＋僧帽弁峡アブレーションのいずれも成功率に差がなく、初回アブレーション後の非再発率は 41% 以下であった（文献 8）。これには、長期化した AF により心房が拡大し、心房の圧負荷や炎症、線維化が進行することで心房細動の持続性が高まることが影響していると考えられる。また、GP は可塑性があり、持続性 AF 患者では心耳で交感神経が過活動状態となっているとの報告がある（文献 9）。このような GP の影響も、AF の持続に関与しているとされる（文献 10）。持続性および長期持続性心房細動に対する前向き無作為試験では、肺静脈隔離術＋GP アブレーションは肺静脈隔離術＋Linear アブレーションにくらべて成績が良いことが報告されており（文献 11）、GP アブレーションの役割が期待されているが、クライオアブレーション前後で GP をアブレーションできたかどうかを調べた報告はこれまで存在しない。そこで今回、我々はクライオアブレーション前後で GP を計測し、クライオアブレーションを行った後に GP アブレーション成功例と不成功例を比較することとした。今回得られた結果は、クライオアブレーションと GP に関する基礎データとなり、今後の心房細動治療成績および予後の改善に影響を与えると推測する。

2. 研究方法

- **対象:** 2017 年 9 月 20 日から 2020 年 4 月 6 日までに当院でクライオアブレーション前に GP 検査を行った AF 患者 58 例。
- **評価項目:**
 - GP 刺激の抑制効果
 - 心房細動再発率

3. 結果の考察

クライオアブレーションカテーテルの使用では、左心房および肺静脈への接触面積が大きいため、効果的な肺静脈隔離が可能である。これにより、GP を含めた広範囲の隔離が可能となり、心房細動の再発率が低下すると予想される。一方、GP を隔離できなかった症例では、肺静脈から GP までの距離が大きいなどの理由でバルーンが接触しなかったことが考えられる。

4. 研究の意義

本研究の目的は、クライオアブレーションカテーテルが自律神経節に与える影響を評価し、治療後の再発率や治療成績を明らかにすることで、より効果的な心房細動治療法の確立に寄与することである。また、自律神経節のアブレーションが成功しなかった症例を解析することで、今後の治療成績の改善策を示し、より多くの心房細動患者に対する治療選択肢としてクライオバルーンの有用性を証明できると考える。

4. 研究の方法・期間

- 2017 年 9 月 20 日から 2020 年 4 月 6 日までに当院でクライオアブレーション前に GP 検査を行った AF 患者 58 例を対象とする。

1. 研究対象者の選定

○ 選択基準:

- 20 歳以上で、心房細動に対するクライオアブレーション治療を施行した患者
- 心房細動が発作性であると診断された患者
- 治療に対する十分な理解があり、インフォームドコンセントに同意できる患者

○ 除外基準:

- 急性冠症候群や心筋梗塞の急性期患者
- 持続性および永続性心房細動患者
- 左心房血栓の存在が確認された患者
- 主な器質的心疾患（例：重度の僧帽弁狭窄、弁膜症など）がある患者
- 急性心不全で治療中の患者
- 腎機能障害（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）や肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者
- 妊娠中または授乳中の女性
- 重篤な精神疾患や認知障害がある患者
- 研究に対する十分な理解が得られない患者
- 他の治療が予定されている場合（例：心移植、外科的心房細動治療など）

2. 治療プロトコル

○ アブレーションカテーテルの選択:

- クライオアブレーションカテーテル: Arctic Front Advance™ および Arctic Front Advance™Pro

- 治療方法:

- クライオアブレーションを使用して、左心房および肺静脈の完全な隔離を目指す
- GP 検査は治療前や治療後に実施し、GP 刺激の変化を評価する
- GP 検査は高頻度刺激 (High-Frequency Stimulation: HFS) で行う。

3. データ収集と評価

- 治療前後のデータ収集:

- 基本的な臨床データ: 年齢、性別、心房細動の種類 (持続性、発作性)、既往歴、治療歴、使用薬剤など
- 心房細動関連データ: 心房細動の発症時期、再発歴、心房細動に対する既存の治療歴など

- 評価項目:

- 主要評価項目:

- アブレーション治療の成功率: 治療後の心房細動再発率 (心電図での確認)
- 心房細動再発率: 追跡期間中の再発回数、再発までの期間
- 治療効果の持続性: 治療後の 6 か月、12 か月時点での心房細動の有無
- 心不全関連の指標: 心不全の入院回数、NYHA 心機能分類の改善
- バイオマーカー: BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) 値の変化

- 副次評価項目:

- 心房細動の頻度とパターン: 24 時間ホルター心電図での評価
- 心機能の評価: 心エコーでの左心室機能、心房のサイズ変化
- 安全性: 血栓症、出血合併症の発生率
- 全体的な予後: 総死亡率、心血管死亡率、脳卒中発生率

4. 統計解析

- 統計解析には JMP 11 を使用する。以下の手法を用いて解析を行う:

- 記述統計: 患者の基本的な特徴を記述するために、平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲などを算出する
- 比較分析: 治療前後の変化を評価するために、対応のある t 検定または Wilcoxon 符号順位検定を使用する。群間の比較には、独立サンプル t 検定または Mann-Whitney U 検定を適用する
- 生存分析: 心房細動の再発率を評価するために、カプラン-マイヤー法を用い、ロジスティック回帰分析を用いて予測因子を特定する
- 多変量解析: 治療効果を検証するために、Cox 比例ハザードモデルや線形回帰分析を使用し、治療のアウトカムに対する影響を評価する
- バイアスおよび交絡因子の調整: 交絡因子を考慮するために、マッチングや層別解析を実施し、結果の信頼性を高める

4.2 研究の期間

研究は、2024 年 8 月から開始し、2025 年 8 月までの 1 年間を予定する。主要なマイルストーンは以下の通りである。

1. 準備期間（2024 年 8 月 - 2024 年 9 月）：
 - 研究倫理審査委員会の承認取得
 - 対象者リクルートおよび同意取得の準備（Opt Out）
2. データ収集期間（2024 年 10 月 - 2024 年 11 月）：
 - 対象者の治療およびデータ収集
3. データ解析期間（2024 年 11 月 - 2024 年 12 月）：
 - データの整理、解析、結果の取りまとめ
4. 結果の報告と発表（2025 年 1 月 - 2025 年 4 月）：
 - 研究結果の論文執筆および学会発表

5. 研究対象者の選定

- 選定基準:
 - 20 歳以上で、心房細動に対するクライオアブレーション治療を予定している患者
 - 心房細動が持続性または発作性であると診断された患者
 - 治療に対する十分な理解があり、インフォームドコンセントに同意できる患者
- 除外基準:
 - 急性冠症候群や心筋梗塞の急性期患者
 - 持続性および永続性心房細動患者
 - 左心房血栓の存在が確認された患者
 - 主な器質的心疾患（例：重度の僧帽弁狭窄、弁膜症など）がある患者
 - 急性心不全で治療中の患者
 - 腎機能障害（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）や肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者
 - 妊娠中または授乳中の女性
 - 重篤な精神疾患や認知障害がある患者
 - 研究に対する十分な理解が得られない患者
 - 他の治療が予定されている場合（例：心移植、外科的心房細動治療など）

6. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は、クライオアブレーションカテーテル技術を用いて、心房細動治療における GP 刺激の抑制効果を評価するものであり、以下の科学的根拠に基づいている：

- **治療の持続性と予後改善:** 前向き研究やランダム化比較試験において、クライオアブレーションが心房細動の再発を抑制し、長期的な洞調律の維持に寄与することが示されている。今回の検討を行うことで、GP アブレーション治療の成功率が向上し、それによって心房細動の再発率の低下や予後の改善につながる事が推測される。
- **臨床的需要:** 心房細動の治療において、より高い成功率と再発率の低下が求められている。本研究の成果は、これらの要件を満たすより効果的な治療法の開発に貢献すると考えられる。本研究は、心房細動治療の改善に向けた重要なステップとして位置付けられる。

7. インフォームド・コンセント (IC) を受ける手続き

本研究は、通常の診療業務として患者から取得している病歴及び検査値情報を用いた調査研究であるため、オプトアウトについての資料を掲示し、研究参加拒否の申し出があった被験者のデータは解析から削除し、直ちに破棄する。

8. 個人情報の取り扱い

本研究に携わる者は、個人情報の取り扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例等を遵守する。本研究で取り扱う情報には要配慮個人情報が含まれており、情報は紙媒体および電子媒体で記録される。記録には患者氏名は含まれないが、研究に関する情報の公表においては、個人が特定されないことがないように配慮する。また、情報の保管および廃棄は「10. 試料・情報の保管および廃棄の方法」に従い、厳重に管理する。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益

本研究は診療記録から情報を抽出し解析を行う研究であり、介入および侵襲を伴わないため、研究対象者に生じる直接的な負担および危険性はない。なお、研究対象者に対する直接的な利益もない。

10. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

1. 試料・情報の授受に関する記録の媒体

研究計画書別紙（試料・情報の授受に関する記録）を作成し、「試料・情報の授受に関する記録」の媒体とする。

2. 保存方法・期間

本研究のために入力した電子媒体には、外部から遮断されたコンピュータの外付けハードディスク又は USB メモリー内に管理する。紙媒体の資料は、セキュリティーが施された研究責任者の施設の鍵のかかった保管庫に保管し、鍵は研究責任者が保存する。紙媒体及び電子媒体ともに、研究終了後、5 年間保管する。

※研究計画書別紙を「試料・情報の授受に関する記録」として保管する。

（提供を行う場合；試料等を提供後 3 年、提供を受ける場合；研究終了から 5 年）

3. 廃棄方法

保存期間終了後すみやかに、研究のために収集したデータや解析結果は破棄する。

紙媒体は溶解又は細断処理し、電子媒体については再生不可能な状態に処理する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

本研究の適正性・信頼性・継続性に影響を与える事実を把握した場合、研究機関の長へ文書にて報告する。また、研究の進捗状況、有害事象の発生状況、終了（又は中止）については、その都度報告する。

12. 研究の資金源及び利益相反の管理

なし

13. 研究に関する情報公開の方法

大学病院医療情報ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録し、当該サイト上で情報公開を行う。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

下記の窓口を設置し、研究対象者等及びその関係者からの相談を受ける。

＜本研究の相談窓口＞

大阪府済生会泉尾病院 循環器内科

〒551-0032 大阪府大阪市大正区北村 3 丁目 4-5

TEL：06-6552-0091（内線 7681）

担当者：山治 憲司

15. 研究に関する業務の委託

なし

16. 本研究で得られた試料及び情報の二次利用について

本研究で得られた試料及び情報の二次利用は行わない。

なお、二次利用を行う際には、再度研究計画を立案し、倫理審査委員会での審査を受ける。

17. モニタリング・監査

本研究は、侵襲を伴う研究ではないため該当しない。

18. 参考文献

- 1 : Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
- 2 : Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*. 2006;3(2):201-208
- 3 : Hakalahti A, et al : Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation : systematic review and meta-analysis. *Europace* 17 : 370 —378, 2015
- 4 : Marrouche NF, et al : Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 378 : 417 —427, 2018
- 5 : Kirchhof P et al, 'Early rhythm—control therapy in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 383 : 1305 —1316, 2020
- 6 : Andrade JG, et al, 'Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 384 : 305—315, 2021
- 7 : Aurangzeb MK, et al. 'Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first—line therapy of atrial fibrillation : A meta—analysis of randomized clinical trials, *JAMA Cardiol* 6 697—705, 2021
- 8 : Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-1822.
- 9 : Gould PA, Yip M, McLean C, et al. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(8):821-829.
- 10 : Linz D, Ukena C, Mahfoud F, Neuberger HR, Böhm M. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 28;63(3):215-24.
- 11 : Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm*. 2013 Sep;10(9):1280-6.

以上