

学位論文（博士）

Intraprocedural Left Atrial Pressure Elevation  
and Risk of Heart Failure Events After Atrial  
Fibrillation Ablation

（心房細動アブレーションにおける  
手技中左房圧上昇と術後心不全イベントとの関連）

氏名 中嶋 佑輔

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 器官病態内科学講座

令和 8 年 1 月

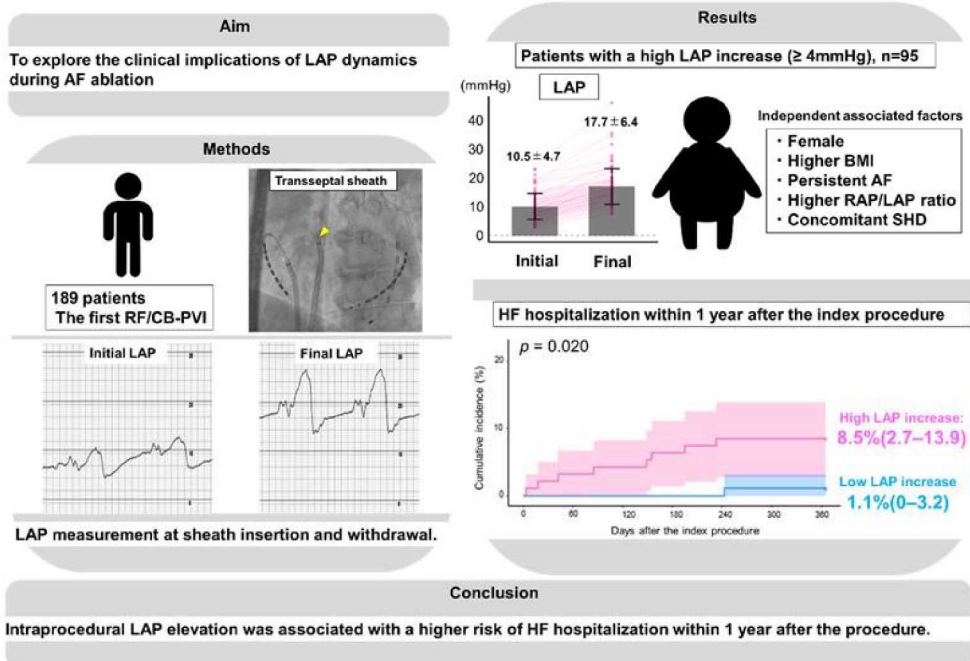
## 目 次

|                    |    |
|--------------------|----|
| 1. 要旨 . . . . .    | 1  |
| 2. 研究の背景 . . . . . | 2  |
| 3. 目的 . . . . .    | 2  |
| 4. 研究方法 . . . . .  | 2  |
| 5. 結果 . . . . .    | 6  |
| 6. 考察 . . . . .    | 10 |
| 7. 結語 . . . . .    | 13 |
| 8. 謝辞 . . . . .    | 13 |
| 9. 参考文献 . . . . .  | 13 |
| 10. 表 . . . . .    | 16 |
| 11. 補足資料 . . . . . | 22 |

## 1. 要旨

心房細動 (atrial fibrillation : AF) アブレーション施行中に生じる左房圧 (left atrial pressure : LAP) 上昇の臨床的意義は、いまだ明らかではない。初回の AF に対する熱エネルギーアブレーションを施行した 189 例を後ろ向きに解析した。LAP は、経中隔シースを用いて左房挿入時 (初期) および抜去時 (最終) に測定した。手技中の LAP 上昇量の中央値は 4 mmHg (四分位範囲 1-6) であった。LAP 上昇量の中央値に基づき、対象を LAP 上昇高値群 (4 mmHg 以上,  $n=95$ ) と LAP 上昇低値群 (4 mmHg 未満,  $n=94$ ) に分類した。主要評価項目は 1 年以内の心不全 (heart failure : HF) 入院とし、副次評価項目として LAP 上昇高値の予測因子を検討した。手技特性は両群間で同等であった。初期 LAP 値は両群で差を認めなかったが、LAP 上昇高値群では右房圧 (right atrial pressure : RAP) および RAP/LAP 比が有意に高値であった ( $0.9 \pm 0.3$  vs.  $0.7 \pm 0.2$ ;  $P < 0.001$ )。HF 入院の累積発生率は、LAP 上昇高値群で有意に高かった (8.5% [95%信頼区間 (confidence interval : CI) 2.7-13.9] vs. 1.1% [95%CI 0-3.2];  $P = 0.020$ )。多変量解析では、女性、持続性 AF、高い body mass index、高い初期 RAP/LAP 比、および構造的心疾患の合併が、LAP 上昇高値の独立した予測因子として同定された。AF アブレーション施行中の LAP 上昇は、術後 1 年以内の HF 入院リスクの上昇と関連していた。アブレーション開始時および終了時の LAP を評価することは、術後のリスク層別化を行うための実行可能なアプローチである。

### Intraprocedural Left Atrial Pressure Elevation and Risk of Heart Failure Events After Atrial Fibrillation Ablation



Central Figure. AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; CB, cryoballoon; HF, heart failure; LAP, left atrial pressure; RAP, right atrial pressure; RF, radiofrequency; SHD, structural heart disease.

## 2. 研究の背景

心房細動（atrial fibrillation：AF）に対するカテーテルアブレーションは、主として肺静脈隔離（pulmonary vein isolation：PVI）を介して不整脈負荷を軽減することにより、単なる症状緩和にとどまらず、心不全（heart failure：HF）や脳卒中を含む心血管合併症のリスクを低減しうるとされている [1]。

一方で、カテーテルアブレーションは、心筋損傷に伴う疼痛誘発性の交感神経過活動や、灌流型カテーテルおよびシースの使用による血管内容量負荷を通じて、血行動態的負荷を惹起しうる [2]。AF 患者の相当数は、本来的に血行動態的な脆弱性を有しており、これは運動負荷試験において左房圧（left atrial pressure：LAP）が急峻に上昇する所見として示されている [3-4]。

このように、AF アブレーションは、手技関連因子および患者背景因子の双方を介して血行動態的ストレスを与える手技である。しかしながら、手技中に生じる LAP 上昇の特徴については、十分に解明されていない。PVI においては、経中隔穿刺による左房（left atrium：LA）へのシース挿入が基本的手技であり、その過程で LAP を手技中にモニタリングすることが可能である。

これまでの研究では、通常アブレーション前に測定される LAP が、アブレーション成功率や術後拡張機能の予測に重要である可能性が示唆されてきたが [5-7]、手技中の LAP 変化の臨床的意義を検討した研究は限られている。一般に、ストレス負荷によって誘発される LAP 上昇は血行動態的な脆弱性を反映することから、手技中に著明な LAP 上昇を示す患者は、将来的な HF イベントのリスクが高い可能性がある。

## 3. 目的

AF アブレーション施行中に生じる左房圧（left atrial pressure：LAP）上昇が、その後の心不全（heart failure：HF）イベントに及ぼす影響を評価すること、および手技中 LAP 上昇の予測因子を同定することである。

## 4. 研究方法

### 2.1 研究デザインと患者集団

本研究は、当院において心房細動（atrial fibrillation：AF）に対するカテーテルアブレーションを施行された患者を対象とした後ろ向きコホート研究である。オプトアウト方式による同意取得を採用したため、文書によるインフォームド・コンセントは免除された。本研究プロトコルは、当院倫理審査委員会の承認を受けている（承認番号：H2019-044-2）。本研究はヘルシンキ宣言の原則に従って実施され、観察研究に関するガイドラインに準拠した [8]。

2022 年 9 月から 2024 年 8 月までの期間に、初回のカテーテルアブレーションを施行された患者を後ろ向きに抽出した。このコホートのうち、手技中 LAP 測定データおよび主要評

価項目の情報が利用可能な患者を解析対象とした。

各患者について、左房へのシース挿入時に測定された初期 LAP 値と、左房からのシース抜去時に測定された最終 LAP 値に基づき、LAP 変化量を算出した。LAP 変化量の中央値をカットオフ値として、対象患者を LAP 上昇高値群（中央値以上）と LAP 上昇低値群（中央値未満）の 2 群に分類し、両群間で主要評価項目を比較した。

## 2.2 研究エンドポイント

主要評価項目は、初回手技後 1 年以内の心不全（heart failure：HF）入院の発生とした。HF 入院は、（1）初回手技施行後 48 時間以降に発生した入院中の HF 増悪、または（2）退院後に発生した HF 増悪による予定外入院のいずれかと定義した。

副次評価項目は以下のとおりとした。（1）HF 負荷の定量的評価として、1 年間の追跡期間における HF 入院の発生率；（2）血行動態指標の変化として、初期相と最終相の間における左房圧（left atrial pressure：LAP）、平均血圧、心拍数、右房圧（right atrial pressure：RAP）、および RAP/LAP 比の変化；（3）1 年以内の不整脈再発；（4）多変量解析による LAP 上昇高値の予測因子の同定である。

さらに、心エコー図検査を用いて評価した初回手技後 3 か月時点における stiff left atrial (LA) physiology の発生率についても検討した [9]。

## 2.3 左房圧（LAP）の測定

すべての測定は、アブレーション用のロングシースを用いて行い、通常は非可動型シース（SL1；Abbott, Chicago, IL, USA）を使用した（図 1）。測定値は、呼気相における約 10 心拍分の平均値とした。測定は、酸素投与を継続したうえで、陽圧換気を一時的に中断した状態で実施した。

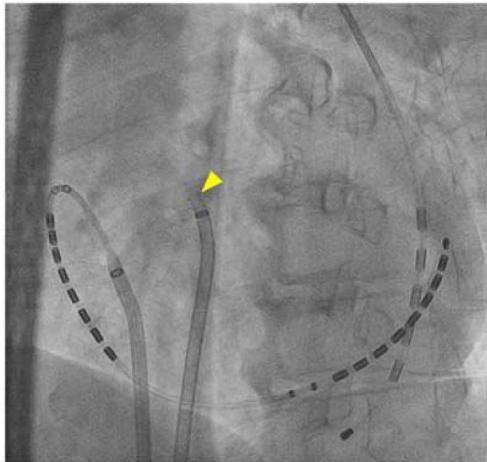
LAP は 2 回評価した。すなわち、経中隔穿刺後にすべてのシースを左房（left atrium：LA）内に留置した時点で測定した初期 LAP（Initial LAP）と、LA からのシース抜去時に測定した最終 LAP（Final LAP）である。

心房細動（AF）リズムを呈していた患者では、AF 中に LAP を測定した後、電氣的除細動を施行し、洞調律復帰後少なくとも 10 分間の待機時間を置いて再度 LAP を評価した。

各 LAP 測定時には、平均右房圧（right atrial pressure：RAP）を同時に記録した。RAP は、右房内に留置したシースを介して、あるいは LA 内のシースを右房へ移動させることにより測定した。

総輸液量は、LA 内操作中に投与された静脈輸液量および灌流量の合計として算出した。

(a) LAP measurement



(b) LAP waveforms

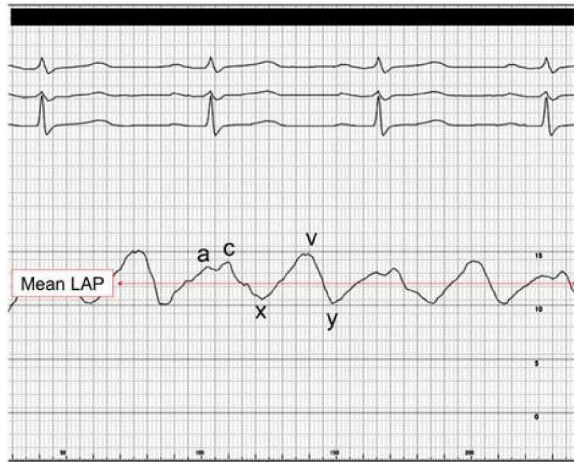


図 1. LAP 測定のための代表的画像

(a) LAP 測定を示す代表的な透視画像。黄色の矢頭は、経中隔シースを介した測定部位を示す。(b) 代表的な LAP 波形。a 波、c 波、v 波および x 下降、y 下降といった標準的構成要素と、平均 LAP（赤線）を示す。

LA, left atrium; LAP, left atrial pressure

## 2.4 アブレーション手技

すべての患者において、プロポフォルおよび／またはデクスメデトミジンによる深鎮静下に、鎮痛目的でペンタゾシンを併用し、高周波アブレーションまたはクライオバルーンによる肺静脈隔離（pulmonary vein isolation : PVI）を施行した。鎮静深度は bispectral index (BIS) を用いてモニタリングし、手技全体を通して非侵襲的陽圧換気を使用した。

PVI は、電気解剖学的マッピングシステム（CARTO3 ; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA）のガイダンス下に施行し、エネルギー源として高周波エネルギー（ThermoCool SmartTouch または QDOT Micro ; Biosense Webster）、クライオバルーン（Arctic Front Advance ; Medtronic, Minneapolis, MN, USA）、または POLARx（Boston Scientific, Arden Hills, MA, USA）を使用した。

後壁隔離を含む心房基質修飾は、予防的には施行しなかった。アブレーション前後の左房（left atrium : LA）電位マッピングは、マルチスプラインカテーテル（Pentaray または Octaray ; Biosense Webster）を用いてルーチンに実施した。

心房細動（AF）を呈していた患者では、アブレーション前マッピングに先立ち電氣的除細動を施行し、洞調律へ復帰させた。

## 2.5 術後管理

患者は、通常、手技施行後数日以内に退院した。抗不整脈薬は、アミオダロンを除き、原則として術後に中止した。術後 3 か月のフォローアップ時には、全例において血液検査、24

時間ホルター心電図検査，および心エコー図検査を含む包括的評価を実施した [10]。

不整脈再発は，これらの評価において 30 秒を超えて持続する心房性頻拍性不整脈が記録された場合と定義した。ブランキングピリオド中に発生した不整脈は，再発としては扱わなかった。

山口大学病院における定期外来フォローアップに加え，アブレーション後 1 年以内の心不全 (heart failure : HF) 入院に関する情報は，紹介元医師への直接照会および診療録の確認により収集した。

## 2.6 Stiff left atrial (LA) physiology の評価

Stiff LA physiology は，アブレーション前後に推定した肺動脈収縮期圧 (estimated pulmonary artery systolic pressure : ePASP) に基づいて評価した。Stiff LA physiology は，ベースラインと比較してアブレーション後の ePASP が 10 mmHg 以上上昇し，かつ絶対値が 35 mmHg 以上である場合と定義した。

## 2.7 統計解析

正規分布に従う連続変数は平均±標準偏差として示し，非正規分布の連続変数は中央値 (四分位範囲 [IQR]) として示した。連続変数の群間比較には，分布特性に応じて対応のない t 検定または Wilcoxon 順位和検定を用いた。カテゴリ変数の解析にはカイ二乗検定を使用した。各相 (初期相と最終相) 間における血行動態指標の比較には対応のある t 検定を用いた。

心不全 (heart failure : HF) 入院および不整脈再発の発生は Kaplan–Meier 法により推定し，95%信頼区間 (confidence intervals : CIs) を付した累積発生率として示した。群間差の検定には log-rank 検定を用いた。さらに，1 年間の追跡期間における HF 入院の発生率を Poisson 分布で仮定して算出し，100 人年当たりのイベント数として 95%CI とともに表示した。LAP 上昇高値群と低値群の比較には Poisson 回帰分析を用いた。

主要評価項目について，以下の 2 つの感度分析を実施した。(1) 左室駆出率 (left ventricular ejection fraction : LVEF) 50%以上の患者サブグループに限定し，収縮能が保たれた患者においても観察された関連が一貫しているかを検討した。(2) 初期 LAP および最終 LAP の両方が洞調律下で測定された患者のサブグループに限定し，同一リズム条件下での測定値の比較可能性を担保した。

LAP 上昇高値に関連する予測因子の同定には多変量ロジスティック回帰分析を用いた。共変量は，LAP 上昇との関連が臨床的に妥当と考えられる因子およびベースライン患者背景から事前に選択した (年齢，性別，AF タイプ，body mass index [BMI]，持続性 AF，初期 RAP/LAP 比，LVEF，B 型ナトリウム利尿ペプチド [BNP]，基礎心疾患の有無，および LA 内操作中の輸液量)。結果は調整オッズ比 (odds ratios : ORs) および 95%CI として示した。すべての解析は R ソフトウェア (version 4.3.2) を用いて実施し，有意水準は  $P < 0.05$  とし

た。解析対象変数における欠測は最小限であったため、多変量解析において欠測値の補完は行わなかった。

## 5. 結果

### 3.1 研究対象集団

初回の心房細動（atrial fibrillation：AF）カテーテルアブレーションを施行した 224 例のうち、189 例が組み入れ基準を満たした（図 2）。手技中の左房圧（left atrial pressure：LAP）上昇量の中央値は 4 mmHg（四分位範囲 [IQR] 1–6）であった。LAP 上昇量の中央値で二分し、LAP 上昇高値群（4 mmHg 以上、n=95；図 3 [本群の代表症例]）と LAP 上昇低値群（4 mmHg 未満、n=94）に分類した。

ベースラインでは、初回 LAP 測定時に 51% の患者が AF リズムであり、電気的除細動によって洞調律へ復帰後に LAP を再測定した。なお、23 例（12%）では除細動後も洞調律への復帰が得られなかった。全体集団において、初期 LAP および最終 LAP の両方が洞調律下で測定可能であった患者は 166 例（88%）であった。このサブグループにおける手技中 LAP 上昇量の中央値は 4 mmHg（IQR 1–7）であり、全体集団で観察された値とほぼ同一であった。

表 1 に両群のベースライン特性を示す。LAP 上昇低値群と比較して、LAP 上昇高値群では、BMI が有意に高く、持続性 AF の割合が高く、BNP 値が高値であり、構造的な疾患の合併頻度が高かった。LAP 上昇高値群では、13 例に弁膜症を認め、内訳は中等度大動脈弁逆流 3 例、中等度大動脈弁狭窄 1 例、中等度僧帽弁逆流 4 例、および弁膜症治療歴（経皮的経静脈的僧帽弁交連切開術 2 例、大動脈弁置換術 3 例）であった。一方、LAP 上昇低値群では、弁膜症は計 5 例に認められ、内訳は中等度僧帽弁逆流単独 1 例、中等度大動脈弁狭窄 1 例、中等度大動脈弁逆流および僧帽弁逆流の合併 3 例であった。

PVI に使用したエネルギー源や総輸液量を含む手技特性は、両群間で概ね同等であった。血行動態指標に関しては、初期 LAP 値は両群で同等であったものの、初期右房圧（right atrial pressure：RAP）は LAP 上昇高値群で有意に高値であった（ $9.4 \pm 4.2$  mmHg vs.  $8.0 \pm 3.3$  mmHg； $P=0.009$ ）。その結果、RAP/LAP 比は LAP 上昇高値群で有意に高かった。

初期 LAP 値が正常範囲（12 mmHg 以下）であった患者は、両群とも多数を占め、LAP 上昇高値群で 70%、低値群で 62%であった。これらの傾向は、洞調律下で測定された値においても同様に認められた。

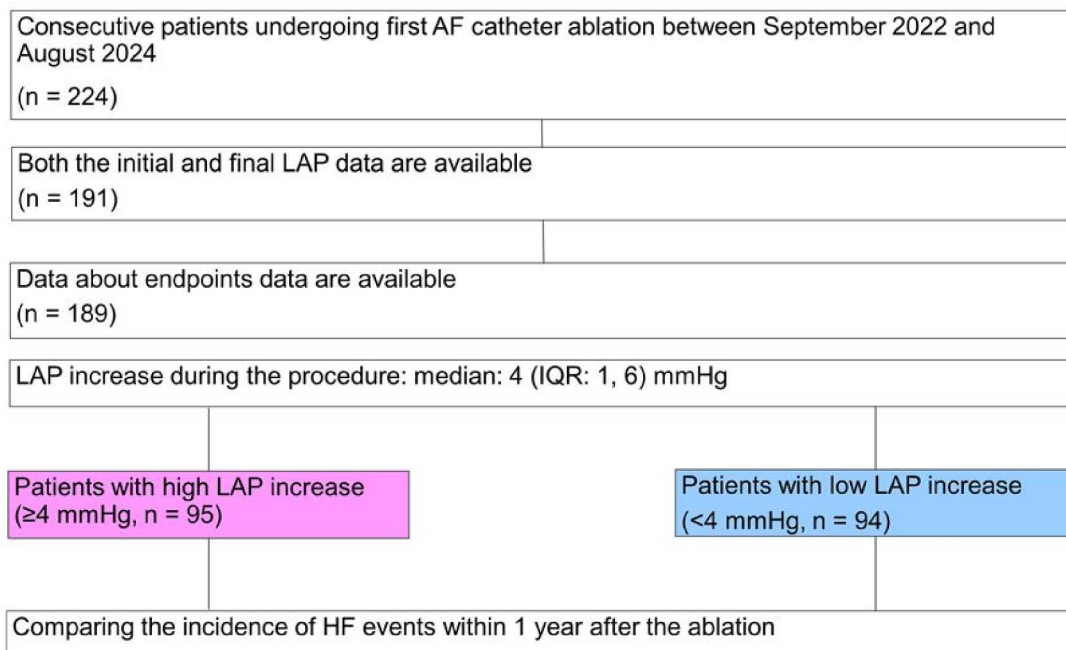


図 2. フローダイアグラム

AF, atrial fibrillation; HF, heart failure; LAP, left atrial pressure

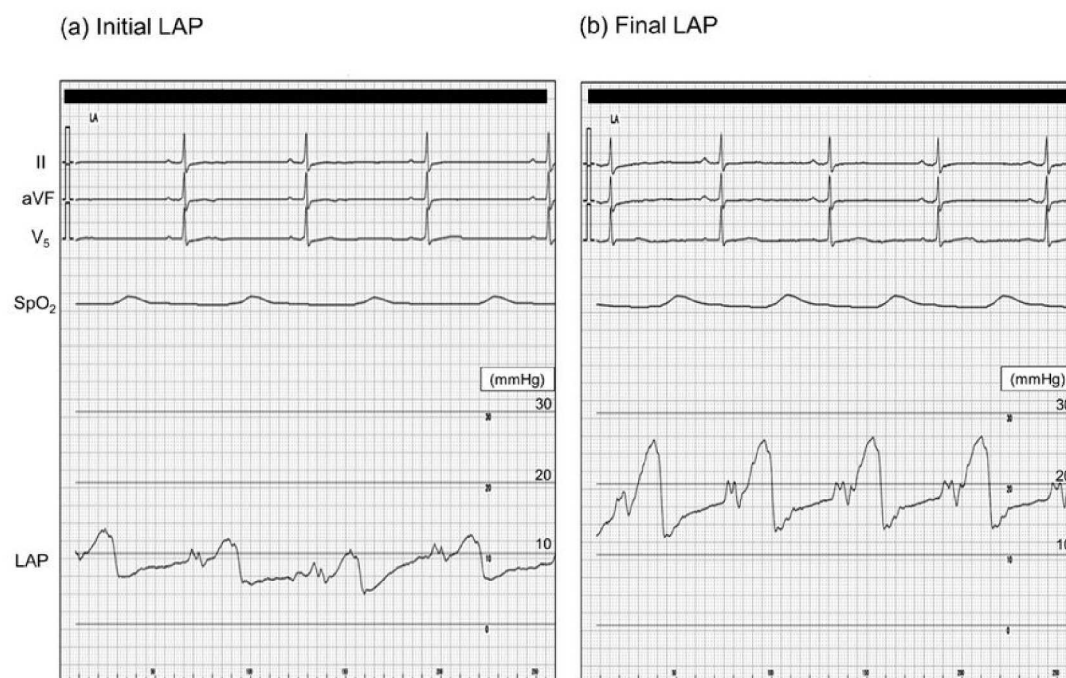


図 3. LAP 上昇高値を示した症例における代表的 LAP 波形

(a) 初期 LAP 波形。(b) 最終 LAP 波形。

LAP, left atrial pressure; SpO2, peripheral oxygen saturation

### 3.2 左房内操作中における LAP の変化

表 2 に、各群における手技中の左房圧 (left atrial pressure : LAP), 右房圧 (right atrial pressure : RAP), およびその他の血行動態指標の変化を示す。平均 LAP に関しては、LAP 上昇高値群では、より大きな上昇を認めた ( $10.5 \pm 4.7$  mmHg から  $17.7 \pm 6.4$  mmHg ;  $P < 0.001$  ; 図 4A)。一方、LAP 上昇低値群においても軽度の上昇傾向を示したが、統計学的有意差には至らなかった ( $P = 0.061$ )。

RAP については、両群とも手技中に有意な上昇を認めた (いずれも  $P < 0.001$  ; 図 4B)。

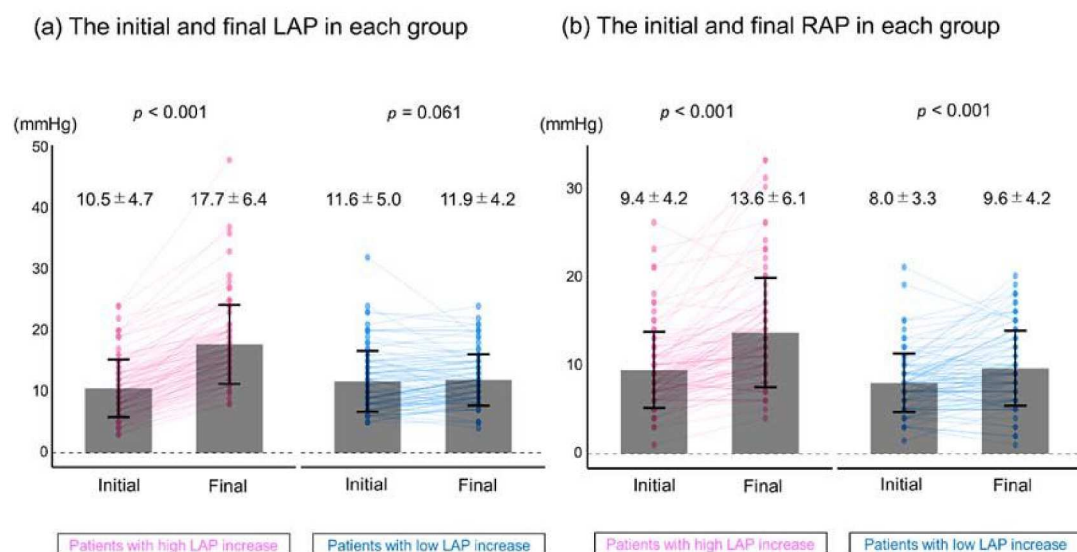


図 4. 各群における手技中の LAP および RAP の変化

(a) LAP の変化 (赤 : LAP 上昇高値群, 青 : LAP 上昇低値群)。 (b) RAP の変化。

LAP, left atrial pressure; RAP, right atrial pressure

### 3.3 1 年以内の心不全入院および不整脈再発の発生

全体で 9 例 (5%) が、初回手技後 1 年以内に心不全 (heart failure : HF) 入院を経験した。イベント発生までの中央値は 149 日 (IQR 142–195) であった。このうち 1 例は、アブレーション後 3 日目、退院直前に急性増悪型 HF を発症した。

HF 入院の累積発生率は、LAP 上昇高値群で LAP 上昇低値群よりも有意に高かった (8.5% [95%信頼区間 (confidence interval : CI) 2.7–13.9] vs. 1.1% [0–3.2] ;  $P = 0.020$  ; 図 5)。LVEF 50%以上の患者に限定した感度分析 ( $n = 157$ ) においても、同様の傾向が認められた (LAP 上昇高値群 : 4 例, 5.1% [0.1–9.8] vs. LAP 上昇低値群 : 1 例, 1.3% [0–3.8] ;  $P = 0.200$ )。

さらに、初期および最終 LAP がいずれも洞調律下で測定された患者に限定した感度分析 ( $n = 166$ ) においても、HF 入院の累積発生率は LAP 上昇高値群で有意に高く (8 例, 8.5%

[3.0–15.6]), LAP 上昇低値群 (1 例, 1.2% [0–3.6]) と比較して主解析と一貫した関連を示した ( $P=0.020$ )。

1 年間の追跡期間中に, LAP 上昇高値群では 8 例に計 13 回の HF 入院イベントが発生し, LAP 上昇低値群では 1 例に 1 回のイベントが発生した。HF 入院の発生率は, LAP 上昇高値群で 100 人年当たり 13.6 イベント (95%CI 7.2–23.4), LAP 上昇低値群で 100 人年当たり 1.0 イベント (95%CI 0–5.9) であり, 両群間に有意差を認めた ( $P=0.001$ )。

不整脈イベントに関しては, 43 例 (23%) が 1 年以内に再発を経験した。不整脈再発の累積発生率は両群間で同等であり, LAP 上昇高値群で 22.2% (95%CI 13.3–30.1), LAP 上昇低値群で 23.4% (95%CI 14.4–31.5) であった ( $P=0.800$ )。

Cumulative incidence of heart failure hospitalization in each group

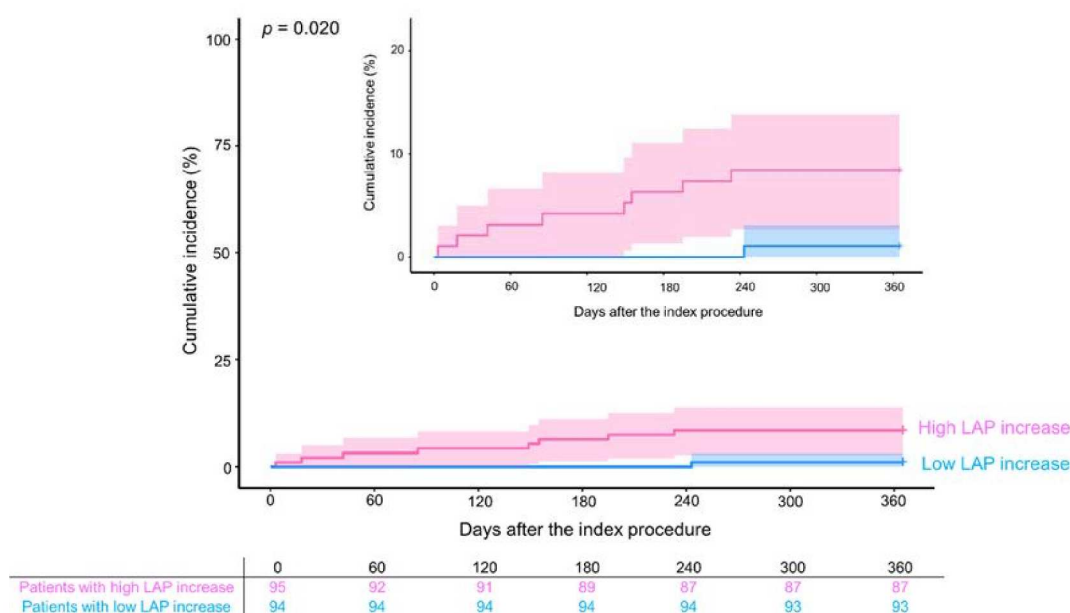


図 5. 各群における心不全入院の累積発生率

各プロットは, イベントの累積発生率を 95%信頼区間とともに表示している (赤: LAP 上昇高値群, 青: LAP 上昇低値群)。

### 3.4 術後における stiff left atrial (LA) physiology の発生

すべての患者において, 手技施行 3 か月後に心エコー図検査を実施した。両群ともに, 推定肺動脈収縮期圧 (estimated pulmonary artery systolic pressure: ePASP) は, 術前と術後で同等であった (LAP 上昇高値群:  $27 \pm 7$  mmHg vs.  $27 \pm 6$  mmHg,  $P=0.900$ ; LAP 上昇低値群:  $27 \pm 6$  mmHg vs.  $28 \pm 6$  mmHg,  $P=0.935$ )。

Stiff LA physiology の発生率も, 両群間で差を認めなかった (3.8% vs. 2.6%;  $P>0.99$ )。

### 3.5 多変量解析

表3に、LAP上昇高値と関連する因子を同定するために実施した多変量解析の結果を示す。女性（調整オッズ比 [adjusted odds ratio : OR] 1.19 [95%信頼区間 (confidence interval : CI) 1.03–1.37],  $P=0.013$ ）、持続性心房細動（調整 OR 1.18 [95%CI 1.02–1.37],  $P=0.021$ ）、body mass index (BMI)（調整 OR 1.02 [95%CI 1.00–1.04],  $P=0.002$ ）、初期 RAP/LAP 比（調整 OR 1.79 [95%CI 1.49–2.16],  $P<0.001$ ）、および構造的心疾患の合併（調整 OR 1.28 [95%CI 1.10–1.48],  $P=0.001$ ）が、LAP 上昇高値の独立した予測因子として抽出された。

## 6. 考察

### 4.1 概要

本研究の主要な知見は以下のとおりである (Central Figure)。第一に、LAP 上昇高値群 (4 mmHg 以上) は、LAP 上昇低値群と比較して BMI および BNP 値が高く、持続性心房細動および構造的心疾患を有する割合が高かった一方で、手技関連因子は概ね同等であった。興味深いことに、ベースラインの LAP 値は両群で同等であったにもかかわらず、LAP 上昇高値群では RAP がより高値であった。さらに、手技中の血行動態変化として、LAP 上昇高値群では RAP よりも LAP の上昇が顕著であったのに対し、LAP 上昇低値群では逆のパターンが認められた。

第二に、LAP 上昇高値群では、初回手技後 1 年以内の心不全 (heart failure : HF) 入院の発生率が有意に高かった一方で、不整脈再発率は両群間で同等であった。

第三に、多変量解析の結果、女性、持続性心房細動、高い BMI、初期 RAP/LAP 比の上昇、および構造的心疾患の合併が、LAP 上昇高値の独立した予測因子として同定された。

### 4.2 AF アブレーションにおける LAP に関する既存エビデンス

左房リモデリングは、細胞内カルシウム恒常性の破綻、機械的ストレス、および心房筋の変性変化など、複数の相互に関連する経路によって駆動される複雑な過程である [11–13]。これらの経路は、左房圧 (left atrial pressure : LAP) の上昇および左房拡大を特徴とする共通の表現型に寄与する [14]。左房拡大は心エコー図検査により容易に検出可能である一方で、LAP の正確な評価は、特に AF 患者において依然として大きな課題である [14]。

AF に対するカテーテルアブレーションでは、左房内へのシース挿入が日常的に行われるため、臨床実践の中で LAP を直接測定することが可能である。AF アブレーション施行患者における高 LAP は、いくつかの臨床的意義を有することが示されている。例えば、高いベースライン LAP 値は、左房の電氣的リモデリングや手技後のアブレーション成功率の予測因子であることが報告されている [5,15]。さらに、LAP 波形から算出される左房脈圧の増大は、術後の  $E/e'$  比によって評価された拡張機能障害との関連が示されている [6]。

一方で、LAP と臨床的有害イベントとの関連を検討した研究は限られている。Gilge らは、

アブレーション後に LAP が高値であった患者では、術後 30 日以内の HF イベントリスクが高いことを報告している [16]。手技中 LAP 上昇とその後の HF イベントとの関連を示した本研究の結果は、これらの先行報告と整合的である。

特に重要な点として、本研究では、LAP 上昇高値を示した患者の大多数 (70%) において、初期 LAP 値が正常範囲 (12 mmHg 以下) にとどまっていたことを新たに明らかにした。この所見は、LAP の評価はベースラインのみならず、手技終了時にも行うことがリスク評価において重要であることを示唆している。

#### 4.3 アブレーション中の LAP 上昇

アブレーション中に認められる LAP 上昇は、主として 2 つの異なる機序を反映している可能性がある。すなわち、手技関連のストレス反応と、アブレーションに伴う左房血行動態の急性変化である。手技関連ストレス因子には、血管内輸液負荷、心筋損傷、および疼痛に伴う交感神経活性化が含まれる。加えて、PVI は心房力学を変化させる。すなわち、肺静脈収縮能の消失により静脈逆流が増加し前方流が低下する可能性があるほか、リズム変換は心房スタニングおよび一過性の機能低下を引き起こしうる [17-19]。

本研究では、平均血圧は手技中に上昇する傾向を示し、特に LAP 上昇高値群で顕著であったことから、手技ストレスに関連した一過性の後負荷上昇が示唆された。さらに、RAP は両群で有意に上昇しており、AF アブレーション中に一過性の前負荷上昇も生じていることが示された。以上の LAP 上昇機序は、主として手技に起因する要因であり、症例間で共通して認められるものと考えられる。

一方で、LAP 上昇の程度にみられる個体差は、患者固有の因子、特に血行動態的な脆弱性の程度の違いを反映している可能性が高い。とりわけ、LAP 上昇高値群の患者は、本質的に硬い心房筋を有している可能性があり、これは圧-容量関係が急峻となる特徴を示し、駆出率保持心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) において認められる心房機能障害を想起させる [20,21]。この解釈は、女性の割合が高いこと、持続性 AF、高 BMI、高 BNP 値といった、HFpEF 様表現型と関連する臨床背景 [14,20] によって支持される。

同時に、本サブグループには、駆出率低下心不全 (heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF) の既往を有する患者も含まれている可能性がある。これは、ガイドライン推奨の心不全治療薬 (レニン・アンジオテンシン系阻害薬、ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬、 $\beta$  遮断薬) の使用頻度が高いこと、および心不全既往患者の割合が高いことから示唆される。したがって、本研究の所見は、AF アブレーションが血行動態的「ストレステスト」として機能し、ベースラインでは顕在化していない潜在的な血行動態的脆弱性を顕在化させる可能性を示している。

さらに、本研究では、LAP 上昇高値群において、初期には LAP に対して RAP が相対的に高値であった一方、手技中に LAP が急峻に上昇することで、この関係が逆転することを観

察した。このパターンは、LAP 上昇高値群に特徴的な血行動態プロファイルを反映していると考えられる。RAP は一般に、右心機能のみならず、心膜制限を介して伝達される左心系拡張機能障害の累積的影響を反映し、全身静脈うっ血として表出される指標である [22,23]。この解釈と一致して、本研究コホートにおける右心系の指標（ePASP、三尖弁輪収縮期移動距離、および下大静脈径）は、術前および術後の心エコー図検査において両群間で同等であった。

さらに、既報では、RAP は肺動脈楔入圧から推定される LAP を超えて、独立した予後情報を有することが示されている [23]。例えば、高 RAP は右心カテーテル検査を受けた患者における有害転帰の独立した予測因子として認識されている [23]。加えて、RAP/LAP 比は、進行期心不全患者集団において重要な予後指標であることが報告されている [24]。これらの知見と整合して、本研究において LAP 上昇高値群で RAP/LAP 比が高値であったという所見は、より高リスクな臨床プロファイルを反映している可能性を示唆している。

#### 4.4 臨床的意義

本研究の結果は、AF アブレーション施行中における左房圧（left atrial pressure : LAP）動態の臨床的重要性を明らかにするものである。本研究は、初期 LAP 値が非上昇であるにもかかわらず、手技中に LAP が著明に上昇する患者サブグループが、その後の心不全（heart failure : HF）イベントリスクの上昇を伴うことを示す新たなエビデンスを提示した。

これらの所見は、LAP 上昇高値群の患者が、血行動態的な脆弱性を有している可能性が高いこと、ならびに手技中の LAP 変化をモニタリングすることが、この高リスクプロファイルを同定する実用的な手段となり得ることを示唆している。

さらに、本研究のデータは、RAP/LAP 比の上昇、高 BMI、持続性 AF、女性、および構造的疾患の合併が、このプロファイルを予測する有用な指標であることを示している。特に、初期 RAP/LAP 比は、通常のアブレーション手技中に容易に評価可能であり、術後の厳格な管理を要する患者を同定するための簡便かつ実践的なツールである可能性が示唆された。

#### 4.5 研究の限界

本研究には、いくつかの限界がある。第一に、本研究は単施設研究であり、症例数が限られているうえ、外部検証が行われていないため、結果の一般化には制約がある。第二に、本研究では短期の臨床イベントのみを評価している。本コホートでは HF イベントはアブレーション後 1 年以内に発生していたが、HF イベントは 1 年以降にも発生し得ることが知られている [11]。したがって、本研究の所見の持続性を検証するためには、より長期の追跡が必要である。

第三に、本研究のデータは熱エネルギーアブレーションの時代を反映している。近年の臨床実践では、非熱エネルギーアブレーション、すなわちパルスフィールドアブレーション（pulsed-field ablation : PFA）の使用が増加している [25]。PFA は、心筋／組織選択性を

有することから、組織損傷が少なく、手技中のストレス負荷も低いと考えられている。したがって、非熱エネルギーアブレーションの時代においても本研究の知見が成立するかどうかについては、専用の検討が必要である。

第四に、LAP 値は麻酔条件の影響を受ける可能性がある。本研究は鎮静下（conscious sedation）で実施されたため、全身麻酔や最小鎮静下で施行される手技においても本研究の結果が妥当であるかについては、今後さらなる検証が必要である。

## 7. 結語

本研究により、AF アブレーション施行中の左房圧（left atrial pressure : LAP）上昇は、初回手技後1年以内の心不全（heart failure : HF）入院リスクが高い患者を同定し得ることが示された。手技初期および終了時の両時点でLAPを評価することは、血行動態的に脆弱な患者を同定し、術後のより厳格な管理を要する症例を抽出するための、簡便かつ実践的なアプローチである。

## 8. 謝辞

本研究を行うために多大なご指導・ご助言をいただいた山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 佐野元昭教授に感謝を申し上げます。また、高齢者心不全治療学講座 小林茂樹教授、山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 石口博智先生には指導教官として終始ご指導いただき、深謝の意を表します。また、器官病態内科学の多くの先生方、スタッフの方々にご指導、ご協力いただきました。ここに改めて感謝の意を表します。

## 9. 参考文献

- [1] Iwasaki Y, Noda T, Akao M, Fujino T, Hirano T, Inoue K, et al. JCS/JHRS 2024 guideline focused update on management of cardiac arrhythmias, *Circ J*. 2025; 89: 1012–1073.
- [2] Cui J, Gonzalez MD, Blaha C, Hill A, Sinoway LI. Sympathetic responses induced by radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 316: H476–H484.
- [3] Sugumar H, Nanayakkara S, Vizi D, Wright L, Chieng D, Leet A, et al. A prospective study using invasive haemodynamic measurements following catheter ablation for atrial fibrillation and early HFpEF: STALL AF-HFpEF, *Eur J Heart Fail*. 2021; 23: 785–796.
- [4] Ariyaratnam JP, Elliott AD, Mishima RS, Kadhim K, McNamee O, Kuklik P, et al. Identification of subclinical heart failure with preserved ejection fraction in patients with symptomatic atrial fibrillation, *JACC Heart Fail*. 2023; 11: 1626–1638.
- [5] Park J, Yang P, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, et al. Low left atrial compliance contributes to the clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in patients with structurally and functionally normal heart, *PLoS One*. 2015; 10: e0143853.

- [6] Park JW, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, et al. Atrial fibrillation catheter ablation increases the left atrial pressure, *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019; 12: e007073.
- [7] Harada M, Motoike Y, Nomura Y, Nishimura A, Koshikawa M, Watanabe E, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients without type-2 diabetes, *Int J Cardiol.* 2025; 422: 132954.
- [8] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies, *J Clin Epidemiol.* 2008; 61: 344–349.
- [9] Witt CM, Fenstad ER, Cha YM, Kane GC, Kushwaha SS, Hodge DO, et al. Increase in pulmonary arterial pressure after atrial fibrillation ablation: Incidence and associated findings, *J Interv Card Electrophysiol.* 2014; 40: 47–52.
- [10] Ishiguchi H, Yoshiga Y, Shimizu A, Fukuda M, Omuro A, Hisaoka M, et al. Novel method for risk stratification of major adverse clinical events using pre- and post-ablation left atrial volume index in patients with persistent atrial fibrillation, *Circ Rep.* 2024; 6: 415–423.
- [11] Kuo L, Wang GJ, Chang SL, Lin YJ, Chung FP, Lo LW, et al. Feasibility of auto-quantified epicardial adipose tissue in predicting atrial fibrillation recurrence after catheter ablation, *Circ J.* 2024; 88: 1089–1098.
- [12] Kitai T, Kohsaka S, Kato T, Kato E, Sato K, Teramoto K, et al. JCS/JHFS 2025 guideline on diagnosis and treatment of heart failure, *Circ J.* 2025; 89: 1278–1444.
- [13] Pathak R, Lau DH, Mahajan R, Sanders P. Structural and functional remodeling of the left atrium: Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation, *J Atr Fibrillation.* 2013; 6: 53–64.
- [14] Reddy YNV, Noseworthy P, Borlaug BA, Albert NM. Screening for unrecognized HFpEF in atrial fibrillation and for unrecognized atrial fibrillation in HFpEF, *JACC Heart Fail.* 2024; 12: 990–998.
- [15] Kishima H, Mine T, Takahashi S, Ashida K, Ishihara M, Masuyama T. The impact of elevated left atrial pressure in sinus rhythm after cardioversion on outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27: 813–819.
- [16] Gilge JL, Ahmed A, Clark BA, Slaten A, Devathu R, Olson JA, et al. Left atrial hypertension and the risk of early incident heart failure after atrial fibrillation ablation, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32: 325–332.
- [17] Perea RJ, Tamborero D, Mont L, De Caralt TM, Ortiz JT, Berruezo A, et al. Left atrial contractility is preserved after successful circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19: 374–379.
- [18] Giannopoulos G, Kossyvakis C, Vrachatis D, Aggeli C, Tsitsinakis G, Letsas K, et al.

Effect of cryoballoon and radiofrequency ablation for pulmonary vein isolation on left atrial function in patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation: A prospective randomized study (Cryo-LAEF study), *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019; 30: 991–998.

[19] Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: Evidence for atrial stunning as a mechanism of thromboembolic complications, *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23: 307–316.

[20] Omote K, Borlaug BA. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction, *Circ J.* 2023; 87: 1039–1046.

[21] Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction, *Circ Heart Fail.* 2015; 8: 295–303.

[22] Nagata R, Harada T, Omote K, Iwano H, Yoshida K, Kato T, et al. Right atrial pressure represents cumulative cardiac burden in heart failure with preserved ejection fraction, *ESC Heart Fail.* 2022; 9: 1454–1462.

[23] Brinkley DM, Ho KKL, Drazner MH, Kociol RD. The prognostic value of the relationship between right atrial and pulmonary capillary wedge pressure in diverse cardiovascular conditions, *Am Heart J.* 2018; 199: 31–36.

[24] Drazner MH, Velez-Martinez M, Ayers CR, Reimold SC, Thibodeau JT, Mishkin JD, et al. Relationship of right- to left-sided ventricular filling pressures in advanced heart failure, *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 264–270.

[25] Chun K-RJ, Miklavčič D, Vlachos K, Bordignon S, Scherr D, Jais P, et al. State-of-the-art pulsed field ablation for cardiac arrhythmias: Ongoing evolution and future perspective, *Europace.* 2024; 26: euae134.

10. 表

表 1. 患者背景

|                                                     | Patients with high<br>LAP increase<br>(n=95) | Patients with low<br>LAP increase<br>(n=94) | <i>p</i> -value |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|
| Fundamental demographics                            |                                              |                                             |                 |
| Age (years), mean±SD [0]                            | 69±8                                         | 69±10                                       | 0.798           |
| Female sex, n (%) [0]                               | 34 (35)                                      | 24 (25)                                     | 0.170           |
| *Persistent AF, n (%) [0]                           | 52 (54)                                      | 33 (35)                                     | 0.010           |
| *BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean±SD [0]              | 24±3                                         | 23±4                                        | 0.002           |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, mean±SD [0] | 2.9±1.6                                      | 2.6±1.5                                     | 0.191           |
| AF duration (months), median (IQR) [0]              | 7 (3, 25)                                    | 8 (3, 36)                                   | 0.601           |
| Diagnosis of congestive HF, n (%) [0]               | 34 (35)                                      | 22 (23)                                     | 0.088           |
| eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), mean±SD [0]     | 59±15                                        | 61±15                                       | 0.348           |
| *BNP level (pg/mL), median (IQR) [0]                | 149 (62, 241)                                | 92 (36, 187)                                | 0.015           |
| LVEF (%), mean±SD [0]                               | 56±10                                        | 59±11                                       | 0.151           |
| LAVI (mL/m <sup>2</sup> ), mean±SD [0]              | 46±18                                        | 44±13                                       | 0.389           |

|                                              |         |         |       |
|----------------------------------------------|---------|---------|-------|
| <b>ePASP (mmHg), mean±SD [0.5]</b>           | 27±7    | 27±6    | 0.705 |
| <b>TAPSE (mm), mean±SD [5]</b>               | 20±4    | 21±4    | 0.576 |
| <b>IVC diameter (mm), mean±SD [0]</b>        | 13±3    | 13±4    | 0.775 |
| <b>Therapeutic agents</b>                    |         |         |       |
| <b>ACEI/ARB, n (%) [0]</b>                   | 42 (44) | 30 (31) | 0.112 |
| <b>ARNI, n (%) [0]</b>                       | 14 (14) | 8 (8)   | 0.268 |
| <b>Beta-blocker, n (%) [0]</b>               | 66 (69) | 58 (61) | 0.331 |
| <b>*SGLT2i, n (%) [0]</b>                    | 29 (30) | 16 (17) | 0.045 |
| <b>MRA, n (%) [0]</b>                        | 20 (21) | 15 (16) | 0.475 |
| <b>Diuretics, n (%) [0]</b>                  | 24 (25) | 15 (16) | 0.161 |
| <b>Class I/III AADs, n (%) [0]</b>           | 30 (31) | 39 (40) | 0.165 |
| <b>*Any structural heart diseases, n (%)</b> | 36 (37) | 19 (20) | 0.012 |
| <b>CAD, n (%) [0]</b>                        | 19 (20) | 7 (7)   |       |
| <b>HCM, n (%) [0]</b>                        | 2 (2)   | 4 (4)   |       |
| <b>DCM/DHCM, n (%) [0]</b>                   | 3 (3)   | 1 (1)   |       |

|                                                      |          |          |       |
|------------------------------------------------------|----------|----------|-------|
| VHD, n (%) [0]                                       | 13 (13)  | 5 (5)    |       |
| Other cardiomyopathies, n (%) [0]                    | 0        | 2 (2)    |       |
| Procedure-related parameters                         |          |          |       |
| Radiofrequency-PVI, n (%) [0]                        | 77 (82)  | 68 (73)  | 0.213 |
| Cryoballoon-PVI, n (%) [0]                           | 18 (18)  | 26 (27)  | 0.213 |
| Dwelling time during LA procedure (min), mean±SD [0] | 125±39   | 123±45   | 0.734 |
| Infusion load during LA procedure (mL), mean±SD [0]  | 927±389  | 843±462  | 0.179 |
| Use of inotropes, n (%) [0]                          | 10 (10)  | 11 (11)  | 0.979 |
| Hemodynamic-related parameters                       |          |          |       |
| AF rhythm, n (%) [0]                                 | 55 (57)  | 41 (43)  | 0.069 |
| Mean blood pressure (mmHg), mean±SD [0]              | 81±11    | 84±14    | 0.153 |
| *Heart rate (/min), mean±SD [0]                      | 80±20    | 73±21    | 0.026 |
| Mean LAP (mmHg), mean±SD [0]                         | 10.5±4.7 | 11.6±5.0 | 0.104 |
| *Mean RAP (mmHg), mean±SD [0.5]                      | 9.4±4.2  | 8.0±3.3  | 0.009 |

|                                                       |          |          |        |
|-------------------------------------------------------|----------|----------|--------|
| <b>RAP/LAP ratio, mean±SD [0.5]</b>                   | 0.9±0.3  | 0.7±0.2  | <0.001 |
| <b>Mean LAP in sinus rhythm (mmHg), mean±SD [12]</b>  | 10.7±4.6 | 11.5±4.7 | 0.292  |
| <b>*Mean RAP in sinus rhythm (mmHg), mean±SD [12]</b> | 9.7±4.4  | 8.1±3.2  | 0.008  |
| <b>RAP/LAP ratio in sinus rhythm, mean±SD [0.5]</b>   | 0.9±0.3  | 0.7±0.2  | <0.001 |

Numerical data are expressed as mean ± SD or median (IQR; first quartile, third quartile); categorical data are expressed as percentages and numbers; [] indicates a missing rate (%); Asterisks (\*) indicate statistical significance ( $p<0.05$ ).

AADs, antiarrhythmic drugs; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; BNP, B-type natriuretic peptide; CAD, coronary artery disease; DCM, dilated cardiomyopathy; DHCM, dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ePASP, estimated pulmonary artery systolic pressure; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HF, heart failure; IQR, interquartile range; IVC, inferior vena cava; LA, left atrium; LAP, left atrial pressure; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; PVI, pulmonary vein isolation; RAP, right atrial pressure; SD, standard deviation; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VHD, valvular heart disease

表 2. 手技初期と終了時における血行動態指標の比較

|                                         | Patients with high LAP increase<br>(n=95) |          | <i>p</i> -value | Patients with low LAP increase<br>(n=94) |          | <i>p</i> -value |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|----------|-----------------|------------------------------------------|----------|-----------------|
|                                         | Initial                                   | Final    |                 | Initial                                  | Final    |                 |
| Mean blood pressure (mmHg), mean±SD [0] | 81±11                                     | 84±16    | 0.031*          | 84±14                                    | 85±15    | 0.547           |
| Heart rate (/min), mean±SD [0]          | 80±20                                     | 67±13    | <0.001*         | 73±21                                    | 66±13    | <0.001*         |
| Mean LAP (mmHg), mean±SD [0]            | 10.5±4.7                                  | 17.7±6.4 | <0.001*         | 11.6±5.0                                 | 11.9±4.2 | 0.061           |
| Mean RAP (mmHg), mean±SD [0.5]          | 9.4±4.2                                   | 13.6±6.1 | <0.001*         | 8.0±3.3                                  | 9.6±4.2  | <0.001*         |
| RAP/LAP ratio, mean±SD [0.5]            | 0.9±0.3                                   | 0.7±0.2  | <0.001*         | 0.7±0.2                                  | 0.8±0.3  | 0.003*          |

数値データは平均±標準偏差（SD）で示し、カテゴリーデータは割合（％）および人数で示した。[ ] は欠測率を示す。アスタリスク（\*）は統計学的有意差（*p*<0.05）を示す。

LAP, left atrial pressure; RAP, right atrial pressure; SD, standard deviation.

表 3. LAP 上昇高値の予測因子（多変量ロジスティック回帰分析）

| Variables                                            | Adjusted OR (95% CI) | p-value |
|------------------------------------------------------|----------------------|---------|
| Age (/1 year increase)                               | 0.99 (0.99-1.00)     | 0.938   |
| *Female                                              | 1.19 (1.03-1.37)     | 0.013   |
| *Persistent AF                                       | 1.18 (1.02-1.37)     | 0.021   |
| *BMI (/1 kg/m <sup>2</sup> increase)                 | 1.02 (1.00-1.04)     | 0.002   |
| *Initial RAP/LAP ratio (/1 increase)                 | 1.79 (1.49-2.16)     | <0.001  |
| Pre-ablation LVEF (/1 % increase)                    | 0.99 (0.99-1.00)     | 0.625   |
| Pre-ablation BNP (/10 pg/mL increase)                | 1.00 (0.99-1.00)     | 0.228   |
| *Any structural heart disease                        | 1.28 (1.10-1.48)     | 0.001   |
| Infusion load during LA procedure (/100 mL increase) | 1.01 (0.99-1.02)     | 0.208   |

アスタリスク（\*）は統計学的有意差を示す（\*p<0.05）。

AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; BNP, B-type natriuretic peptide; CI, confidence interval; LA, left atrium; LAP, left atrial pressure; LVEF, left ventricular ejection fraction; OR, odds ratio; RAP, right atrial pressure

## 11. 補足資料

### 補足方法

#### LAP 測定

すべての測定はロングシースを用いて実施した（補足図 1）。LAP 値は、v 波で最大値を示し、x 波または y 波で最小値を示すことが多いため、これらを評価対象とした。測定値は、呼吸相における約 10 心拍分の平均値として算出した。

AF を呈していた患者では、除細動により洞調律へ復帰後、少なくとも 10 分間経過した後に LAP を繰り返し算出した。各 LAP 測定時には、右房シースを介して同時に平均右房圧（mean right atrial pressure）を記録した。測定は、陽圧換気を一時的に中断した状態でを行い、酸素投与は維持した。

総輸液負荷量は、左房手技中に投与された静脈内輸液量およびイリゲーション量の合計として算出した。

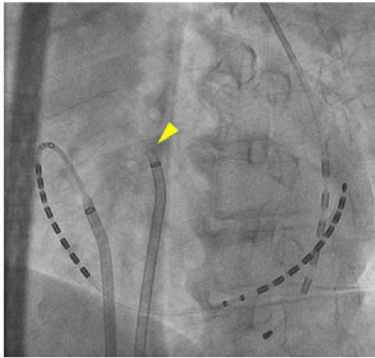
#### アブレーション戦略

PVI は、電気解剖学的マッピング（CARTO3；Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA）のガイダンス下に、高周波エネルギー（ThermoCool SmartTouch または QDOT Micro；Biosense-Webster）、クライオバルーン（Arctic Front Advance；Medtronic, Minneapolis, MN, USA）、もしくは POLARx（Boston Scientific, Arden Hills, MA, USA）のいずれかを用いて施行した。後壁隔離を含む心房基質修飾は、臨床的に必要と判断された場合にのみ実施した。

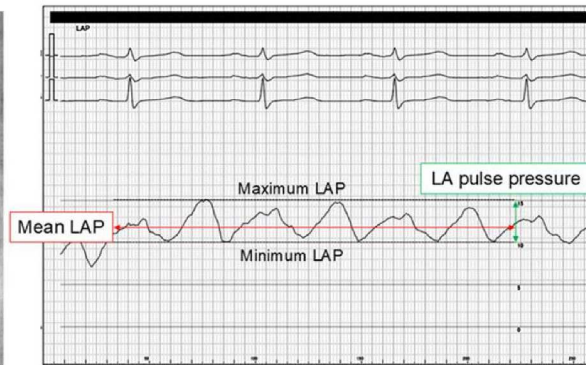
アブレーション前には、多スブラインカテーテル（Pentaray または Octaray；Biosense-Webster）を用い、心房ペーシング下に左房（LA）電位マッピングを行った。マッピング開始時に AF を呈していた症例では、冠静脈洞カテーテル（BeeAT；Japan Lifeline, Tokyo, Japan）を用いた心腔内除細動により洞調律への復帰を試みた。アブレーション後の電位マッピングは、クライオバルーン手技症例において PVI 病変の確認目的で実施した。

AF, atrial fibrillation; LAP, left atrial pressure; PVI, pulmonary vein isolation

(A) LAP measurement



(B) LAP waveforms



補足図 1. LAP 測定の代表的画像

(A) LAP 測定を示す代表的な透視画像。黄色の矢頭は、経中隔シースを介した測定部位を示す。

(B) 代表的な LAP 波形。平均 LAP (赤線) および左房脈圧 (最大 LAP と最小 LAP の差) を示す。

LA, left atrium; LAP, left atrial pressure