

主論文の要旨

**Elevated Red Blood Cell Distribution Width Predicts  
Recurrence After Catheter Ablation for Atrial  
Fibrillation in Patients With Heart Failure  
– Comparison With Non-Heart Failure Patients –**

赤血球容積粒度分布幅の上昇は心不全を合併した心房細動患者の  
カテーテルアブレーション後の再発を予測する  
–非心不全患者との比較–

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

柳澤 哲

## 【背景】

赤血球容積粒度分布幅 (RDW) は、末梢赤血球の大きさのばらつきを表す指標であり、従来から貧血の鑑別の指標として用いられてきた。近年この RDW が、冠動脈疾患や心不全などの心血管病の予後と関連する報告がされるようになった。心房細動 (AF) についても、これまで健常集団や心臓術後の AF 発症と RDW が有意に関連している報告があるが、AF カテーテルアブレーション治療を施行した患者に対して RDW の有用性を報告した検討は少ない。

現在、AF に対するカテーテルアブレーション治療法は急速に普及・発展が得られてきた治療であるが、その再発予防効果は未だ十分ではない。術後の再発や予後に関して、より簡便で低侵襲なバイオマーカー測定によってこれらを予測することは、臨床現場において有用であると考えられる。

本研究の目的は、RDW と AF に対してカテーテルアブレーションを行った患者の予後との関連を明らかにすることである。さらに RDW は、心不全の予後と相関があるとされており、心不全群と非心不全群に層別化して検討を行った。

## 【方法】

2009 年 1 月から 2014 年 12 月までの間に、名古屋大学医学部附属病院において AF に対して初回高周波カテーテルアブレーションを行った患者を対象とした。RDW 値に影響を及ぼす併存疾患、すなわち腎機能低下、甲状腺機能異常、重度の貧血、血液疾患、肝硬変や、直近の輸血、手術、出血イベントの既往があるものは除外した。また急性心不全症例や術中合併症を起こしたもの、術後フォローアップ 3 か月以内の離脱症例についても除外した。心不全群の定義はベースラインでの左室駆出率 (LVEF) 40% 以下、もしくは心不全入院歴があるものとした。

治療 1 日前に RDW を含む血液検査、心臓超音波検査等を施行した。抗不整脈薬は術前半減期の 5 倍以上前に休薬した。カテーテルアブレーション治療は、発作性 AF に対しては両側拡大肺静脈隔離術を行い、持続性 AF に対しては左房内線状焼灼や局所異常電位の焼灼を追加し、AF が停止しなければ電氣的除細動で停止させた。術後は 3 日間モニター心電図で再発がないか観察を行い、退院後は 1、3、6 か月後と、その後半年毎にフォローを継続した。各診察時には症状の有無や心電図検査を施行し再発についての確認を行い、必要であれば長時間記録用ホルター心電図検査を追加で行った。再発の定義は 30 秒以上持続する AF もしくは心房頻拍が臨床検査上で確認されたものとした。術後 3 か月以内の再発はブランキングピリオドとして、再発には含めないものとした。さらに、主要心血管イベント (全死亡、心不全入院、脳梗塞) の発症についても評価を行った。

ベースライン時の血液検査は 30 分安静臥床後に末梢静脈から採取した。RDW は多項目自動血球分析装置 XE-2100 (Sysmex Inc, Kobe, Japan) を用いて測定し、coefficient of variation 法を用いた。

## 【結果】

757 例（心不全群 79 例、非心不全群 678 例）について検討を行った。術後の平均観察期間 22.3 ヶ月では、心不全群では 42 例（53%）、非心不全群では 269 例（40%）に再発を認めた（ $p = 0.021$ ）。

心不全群と非心不全群において、各々再発群と非再発群の背景因子、検査結果の比較をそれぞれ検討したものを Table 1 に示す。心不全群では、再発群は非再発群に比べ女性の割合が多く、持続性 AF の割合が有意に少なかった。また再発群では左房径が大きく、RDW が有意に大きい結果であった（ $14.5 \pm 2.0\%$  対  $13.5 \pm 0.9\%$ 、 $p = 0.013$ ）。一方、非心不全群においては、再発群は長期持続性 AF と抗不整脈薬内服の割合が多く、BNP、左房径、左室収縮末期径、拡張末期径が有意に大きい結果であった。RDW は再発群と非再発群間では有意な差は認められなかった（ $13.3 \pm 0.8\%$  対  $13.2 \pm 0.8\%$ 、 $p = 0.332$ ）。

Cox 比例ハザードモデルに基づく多変量解析の結果、心不全群においては、女性と RDW が独立した再発の予測因子となった（Table 2）。一方非心不全群においては、III 群薬内服、脳梗塞、BNP が独立した再発の予測因子となった。

心不全群において、ROC 曲線から求めた RDW の再発に対するカットオフ値は 13.9% であり、 $RDW \geq 13.9\%$  の群と、 $< 13.9\%$  の群に分け、それぞれ術後の再発回避のカプランマイヤー生存曲線を比較すると、 $RDW \geq 13.9\%$  群で有意に再発率が高い結果となった（Figure 1A）。

経過中に主要心血管イベントを起こしたものは心不全群では 12 例あり、イベント群は非イベント群よりも RDW 値は有意に高かった（ $15.0 \pm 2.2\%$  対  $13.8 \pm 1.5\%$ 、 $p = 0.025$ ）。RDW は多変量解析の結果、独立した主要イベント発症の予測因子となった。主要イベント発症に対する RDW の ROC 曲線から求めたカットオフ値は 14.8% であり、 $RDW \geq 14.8\%$  の群と  $< 14.8\%$  の群に分け、それぞれ術後の主要イベント回避の生存曲線を比較すると、 $RDW \geq 14.8\%$  群は有意に予後が不良な結果であった（Figure 1B）。

一方、非心不全群において、RDW 値の第 1 四分位数 12.7%、第 3 四分位数 13.6% をもとに 3 群に分け、それぞれ術後の再発回避について生存曲線の比較を行ったが、3 群間には有意な差は認められなかった（ $p = 0.585$ ）（Figure 2A）。さらに主要心血管イベントは 5 例認められたが、イベント発生回避の生存曲線の比較では 3 群間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.874$ ）（Figure 2B）。

心不全群を LVEF $\leq 40\%$  の群（30 例）と LVEF $> 40\%$  群（49 例）に分けて検討を行うと、多変量解析の結果 LVEF $> 40\%$  の群では、RDW は AF 再発に対して関連がある傾向がみられたが（ $p = 0.082$ ）、LVEF $\leq 40\%$  の群においては RDW と再発の間では明らかな関連は認められなかった（ $p = 0.740$ ）。

## 【考察】

本研究は、心不全を合併した AF に対してカテーテルアブレーション治療を行った

患者において、RDW が術後の再発と主要血管イベントに有意に関連していることを示した。

一般的に RDW は出血や溶血性貧血の際に上昇がみられ、これは正常な反応とされる。この他にも、炎症状態を反映するとされ、炎症性ストレスやサイトカインの作用によりエリスロポエチン活性が抑制され、骨髄中の赤芽球系前駆細胞から赤血球への分化・増殖が抑制される。また慢性炎症の状態は骨髄機能不全を招き、赤血球産生の減少や破壊亢進を引き起こす他、酸化ストレス等の作用により血球サイズの不均一を招くと考えられる。

RDW の上昇と心血管疾患の予後のメカニズムは、上記の様に心血管疾患の慢性的な炎症、ストレスが関連していると考えられる。心不全では、炎症や酸化ストレスが上昇し、これらは予後不良な要因とされており、今回行った研究において、心不全を合併した AF 患者と RDW 上昇が予後不良に関連していることは理に適っていると言える。対照的に、非心不全患者では RDW は予後との関連は見られなかったが、おそらく AF に伴う炎症、ストレス反応の上昇のみでは予後に影響を及ぼすほど十分な RDW 変動を反映できなかった可能性が考えられる。

また、RDW は収縮が保たれた心不全群において予後の予測に有用である傾向がみられた。収縮が保たれた心不全は、頻拍誘発性の心不全が誘因となっている可能性があり、RDW 上昇が AF による心不全の炎症、ストレスの程度をよく反映しており、結果としてアブレーション治療後の予後を予測しやすくなっている可能性が考えられた。

RDW は低侵襲で簡便に取得できるバイオマーカーである。RDW 上昇がみられた際には、より詳細な術後フォローアップや抗凝固療法の継続等、臨床診療への活用が勧められる。

#### **【結語】**

心不全を合併した AF アブレーション後の再発や心血管イベントの予測に RDW は有用である。RDW は既知のバイオマーカーに加えて新しい予後予測因子となりうる可能性が示唆された。