

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	冷凍凝固カテーテルアブレーションシステム
対象疾患 及び使用目的等	<p>対象疾患： 発作性心房細動、房室結節リエントリー性頻拍 (①Arctic Front は発作性心房細動のみ)</p> <p>使用目的等： 冷凍凝固カテーテルアブレーションシステムは薬剤抵抗性の不整脈患者に対し、経静脈的にクライオカテーテルを導入し、冷凍凝固療法を行って不整脈源となる心筋組織を破壊する頻脈性不整脈の根治療法である。</p>
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	<p>対象医療機器：①Arctic Front ②Freezor ③Freezor Xtra ④Freezor MAX ⑤Achieve ⑥FlexCath ⑦CryoConsole</p> <p>製造企業名： Medtronic Inc.</p> <p>輸入企業名：日本メドトロニック株式会社</p>
外国承認状況	<p>●米国：</p> <p>①Arctic Front ・2010年12月7日PMA承認 【適応】薬剤抵抗性発作性心房細動</p> <p>②Freezor ・2003年4月17日PMA承認 【適応】房室結節リエントリー性頻拍</p> <p>③Freezor Xtra ・2004年6月10日PMA承認 【適応】外科的心筋焼灼術全般</p> <p>④Freezor MAX ・2010年12月7日PMA承認 【適応】薬物抵抗性発作性心房細動</p> <p>⑤Achieve ・2011年3月18日510K取得</p>

【適応】本品は、カテーテル遠位端に備える複数の電極から取得される心電位によって、心房部位の構造を電気生理学的に捉えるために使用するマッピングカテーテルである。

⑥FlexCath

・2010年8月3日 510K 取得

【適応】本品は、カテーテルを経皮的に心臓血管系及び心腔内へ挿入する際に用いるシースである。

⑦CryoConsole

・2009年7月7日 PMA 承認

【適応】本品は、「Freezor MAX 冷凍凝固アブレーションカテーテル」及び「Arctic Front 冷凍凝固アブレーションカテーテル」などに接続し、カテーテル遠位部を冷却させることでこれに接触する心筋組織を冷凍凝固させるために使用する冷凍凝固用ジェネレータである。

●欧州：

①Arctic Front

・2005年7月14日 CE マーク取得

【適応】発作性心房細動に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療

②Freezor

・2001年3月14日 CE マーク取得

【適応】不整脈疾患に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療

③Freezor Xtra

・2004年6月10日 CE マーク取得

【適応】不整脈疾患に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療

④Freezor MAX

・2003年4月30日 CE マーク取得

【適応】不整脈疾患に対する冷凍凝固カテーテルアブレーション治療

⑤Achieve

・2010年8月24日 CE マーク取得

【適応】本品は、カテーテル遠位端に備える複数の電極から取得される心電位によって、心房部位の構造を電気生理学的に捉えるために使用するマッピングカテーテルである。

⑥FlexCath

・2007年12月12日 CE マーク取得

【適応】本品は、カテーテルを経皮的に心臓血管系及び心腔内へ挿入する際に用いるシースである。

⑦CryoConsole

・2007年3月12日 CE マーク取得

【適応】本品は、「④Freezor MAX 冷凍凝固アブレーションカテーテル」及び「①Arctic Front 冷凍凝固アブレーションカテーテル」などに接続し、カテーテル遠位部を冷却させることでこれに接触する心筋組織を冷凍凝固させるために使用する冷凍凝固用ジェネレータである。

【対象医療機器の概要】

本品は、冷凍凝固カテーテルアブレーションテクノロジーを利用した経皮的カテーテルアブレーションシステムである。本システムには、2種類の冷凍凝固アブレーションカテーテル、①Arctic Front 及び Freezor シリーズ（②Freezor、③Freezor Xtra 及び④Freezor MAX）、⑤Achieve マッピングカテーテル、⑥FlexCath ステアラブルシース並びに⑦CryoConsole が含まれる。

上記の冷凍凝固アブレーションカテーテルは⑦CryoConsoleに接続し、⑥FlexCathステアラブルシース（カテーテルイントロデューサー）を介して経静脈的アプローチによって心腔内に送達される。⑦CryoConsoleはカテーテル内腔における冷却剤（亜酸化窒素:N₂O）の注入、回収及びそれらの表示系を統御する。また、心腔内にカテーテルを配置する際に、心電位などの標的部位の電気生理学的情報を取得するために、⑤Achieveマッピングカテーテルを使用する。本システムは、不整脈源となる心筋組織を冷凍壊死させることで、当該部位を電氣的に隔離するために使用するものである。

【対象疾患について】

1. 発作性心房細動

心房細動の要因は様々で、心筋の線維化、虚血に伴う病態（高齢化、虚血性心疾患、心

筋症、心筋炎など)、心房の負荷及びそれによる拡大に伴う病態 (弁膜症など)、心筋不応期の短縮をもたらす病態 (迷走神経緊張、甲状腺機能亢進など) があげられる。また、器質的異常や基礎疾患を認めない場合 (孤立性) もある。

症状としては、心房収縮の欠如に伴う心拍出量の低下、脳梗塞の塞栓源としての心房内血栓の形成、絶対性不整脈、しばしば頻脈となり動悸、息切れを呈することがあげられる。心房細動だけでは、非致命的疾患であるが、心原性脳梗塞を合併すれば致命的ともなり、生存しても QOL の著しい低下を招くとともに、心拍出量の低下に伴い心不全の助長因子ともなる。

日本での調査によると、40 歳以上における心房細動の頻度は 0.9% であり、(Inoue H, et al. Int J Cardiol. 2009;137:102-7) 日本の総人口を 1 億 2000 万人とすれば、心房細動患者の総数は約 80 万人になる。現在のところ心房細動患者の全てがカテーテルアブレーション治療の対象とはならないが、このうち薬物治療抵抗性で心房細動による QOL 低下が著しい場合が対象となると考えられる。

一般的に心房細動の病期分類として、発作性、持続性、永続性に分けられる。その内、発作性心房細動は 1 週間以内に自然停止する心房細動と定義されるが、これは心房細動の中でも比較的病初期と考えられ、不整脈発生持続における肺静脈筋層からの反復興奮の役割が大きい。すなわち、肺静脈隔離術の効果が最も期待できる病態である。心房細動患者の中で、発作性心房細動の占める割合は 30% と推測されている (AFFIRM trial: N Engl J Med2002;347:1825-33)。

2. 房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT)

房室接合部周囲の二重房室伝導路に起因して、二重房室伝導路を介したリエントリー性の頻拍発作を生じる。通常は致命的ではないが、動悸、呼吸困難、胸部痛、不安、失神などを含む多彩な症状の原因となる。

米国では 57 万人が上室性頻拍 (SVT) に罹患しているとされ、SVT のうち 56% が房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT) である。SVT の発生率と有病率は年齢とともに増加し、65 歳以上では症候性 SVT の発生が 65 歳未満に比べて 5 倍多いと報告されている。女性では AVNRT の発症率は男性の 2 倍に達する。(出典: 不整脈治療の The Basics 臨床に役立つ電気生理学)。日本における AVNRT の患者数は対人口比で算出すると (米国 3 億 1500 万人、日本 1 億 2000 万人とする) 121,600 人と推定される。また本邦では年間に約 50 名の小児の AVNRT 患者に高周波アブレーションが施行されている。

【医療上の有用性について】

1. 発作性心房細動

心房細動に対するリズムコントロール治療法は多岐にわたるが、その中で第一選択治療法として薬物治療があげられる。洞調律に復帰させ、これを維持するためには一般的に Vaughan Williams 分類の I 群薬 (Na チャネル遮断薬)、あるいは III 群薬 (活動電位持続時間を延長させる薬剤) が使用されるが、これらはいずれも心房細動を根治させる薬剤ではなく、また一時的に効果が得られたとしても 1 年以上の長期予後を見ると、半数以上が再発することが知られている。したがって、再発のたびに薬物の変更を余儀なくされ、また多種の抗不整脈薬を長期にわたって投与する必要がある。さらに催不整脈性や陰性変力作用など抗不整脈薬の持つ重大な副作用が特に心不全、虚血性心疾患など重篤な病態で出現しやすく、しばしば突然死や心不全などの重大な転帰を招く。

一方、近年普及している高周波アブレーションは根治療法の一つであり、薬物治療に比べ洞調律維持に優れている。心房細動は非常に早い巣状興奮がトリガーになることが知られており、その多くは肺静脈近位部に迷入する心房筋が起源である。このことから、心房細動アブレーションでは肺静脈前庭部を含む広範囲肺静脈隔離術が基本術式になっている。しかしながら、現在使用されている高周波アブレーションでは肺静脈周囲を点状に焼灼することしかできず、これを繰り返すことによって円周状の連続した焼灼ラインを作成している。したがって、手技時間、高周波通電時間、透視時間がある程度長くなることは回避できず、また複雑な解剖学的構造物に対して繊細なカテーテル操作が必要となり、肺静脈完全隔離には高い技術が要求される。

これに対して①Arctic Front を用いた冷凍凝固アブレーションでは、肺静脈入口部にバルーンを押し当て入口部組織を全周にわたって一気に冷凍壊死させるため、肺静脈の完全隔離が比較的容易にしかも短時間で行えるのが利点である。その結果、手技時間が大幅に短縮され、合併症の出現率が低下することが報告されている。冷凍凝固アブレーションと高周波アブレーションを比較した報告 (Kojodjojo P et al. Heart. 2010;96:1379-84) によると冷凍凝固アブレーションは高周波アブレーションに比べ、ほぼ同等の急性期および慢性期効果が得られ、また総手術時間、透視時間ともに約 50%前後に短縮されていた。また合併症に関しても冷凍凝固アブレーションで一過性の横隔神経麻痺がやや多かったものの、心タンポナーデ、肺静脈狭窄、左房-食道瘻、脳梗塞などの重篤な合併症の出現率は高周波アブレーションと同等か低値であった。冷凍凝固アブレーション治療と有効性を確認できた薬物治療の有用性を比較した無作為割り付け試験 (STOP-AF 試験) でも冷凍凝固アブレーションの高い有効性と安全性が報告されている。これまでにバルーン形状をもつ同様なアブレーションカテーテルが開発され (Hot-balloon、超音波をエネルギー源とするバルーンなど) 治験的に使用されてきたが、いずれも肺静脈狭窄や左房-食道瘻などの重篤な合併

症の発生が増加する可能性が指摘されたため、開発中止や中断を余儀なくされている。バルーンカテーテルを用いたアブレーションでは冷凍凝固法はこれまでにない安全な方法と判断される。なお、STOP-AF 試験では①Arctic Front を用いた冷凍凝固アブレーションにより肺静脈隔離が完成されなかったケースが各肺静脈で 4-9%存在した。これに対して、バルーンカテーテルによる焼灼後に残存した肺静脈-左房間の伝導 Gap に対して④Freezor MAX を用いて隔離を完成することが可能であった。

2. 房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT)

現在 AVNRT に対してはカテーテルアブレーションが第一治療法と位置付けられている。これはアブレーションの根治療法としての有効性が非常に高く、また合併症の出現が低いことによる。AVNRT のアブレーションの標的は房室結節遅伝導路であり、この遠位端は Koch 三角後方、すなわち冠状脈洞入口部付近に存在する。しかし、房室結節や Koch 三角の解剖は個人差があるため、焼灼部位が上方に変位し、通電により房室結節下位共通路やヒス束に障害を与える危険を払拭することはできない。高周波アブレーションによる房室ブロックの発生率は 1%前後であり、決して高くはないが、一旦房室ブロックが発生すると恒久的ペースメーカーの植込みが必要となるため、患者の QOL が損なわれ、また生涯にわたるペースメーカー管理が必要となる。また、AVNRT は女性に多い疾患であり、その中でもいわゆる Child-bearing age(20-30 歳代)に好発する。このことから本合併症は極力回避する必要がある。Freezor シリーズを用いた冷凍凝固アブレーションでは、段階的に温度設定を変更することにより、恒久的な房室ブロックを予測することができる(クライオマッピング)。一過性の伝導障害が出現する領域へのアブレーションを回避することによって、恒久的房室ブロックの発生を抑制できる。上室性頻拍 (SVT) に対する冷凍凝固アブレーションの有用性を検討した FROSTY 試験ではクライオマッピングにより、AVNRT における房室ブロックの発生をほぼゼロに抑えられることが証明された。欧米では小児科領域においても、AVNRT に対する冷凍凝固アブレーションがルーチンに行われている。後ろ向き観察試験や前向き登録試験の報告が多数認められるが、これらを勧案すると小児においても冷凍凝固アブレーションは高周波アブレーションと同等な有効性が示され、さらに特記すべきこととして恒久的な房室ブロックが 1 例も認められなかった。小児でも本法の高い安全性が証明されている。

【諸外国における使用状況について】

- ①Arctic Front 全世界で約 30,000 本
- ②Freezor 全世界で約 11,000 本
- ③Freezor Xtra 全世界で約 70,000 本

④Freezor MAX 全世界で約 8,000 本

⑤Achieve 全世界で約 900 本

⑥FlexCath 全世界で約 1,400 本

⑦CryoConsole 全世界の約 900 施設での販売実績がある。

【我が国における開発状況】

我が国において、発作性心房細動及び房室結節リエントリー性頻拍に用いる冷凍凝固カテーテルアブレーションテクノロジーを利用した経皮的カテーテルアブレーションシステムは未導入である。

【検討結果】

バルーンカテーテル（①Arctic Front）を用いた冷凍凝固アブレーションは従来法と比較して、心房細動に対する基本的な治療目標である肺静脈隔離をより短時間で達成することができ、これによりカテーテル手技あるいは頻回の高周波通電に伴う合併症の発生を抑制し、透視時間を短縮することができる。これまでに開発された肺静脈隔離を目的とした他のバルーンカテーテルは重篤な合併症の発生が報告されているが、冷凍凝固アブレーションではこの問題点が克服されている。従って、本システムを用いた心房細動に対する冷凍凝固アブレーションは画期的な方法であり、速やかな導入が望まれる。なお、これまでの報告では特に右肺静脈のアブレーションで一過性横隔神経麻痺の出現が報告されているが、これもクライオマッピングの併用により低減できると考えられる。

Freezor シリーズを用いた AVNRT に対するアブレーションでは、成人および小児においても、従来法と比較して有効性は同等であるが、特に房室ブロックを回避できるという点で安全性に優れている。従って、特に房室ブロックの発生が危惧される症例（Short Koch 三角例、Koch 三角の後方での焼灼が無効な例、リセッション例、若年者）に対しては冷凍アブレーションの臨床的有用性が高いことから、早期の現場への導入が望まれる。また①Arctic Front を用いた心房細動のアブレーションで肺静脈隔離の成就が困難な症例でも、Freezer カテーテルを補完的に使用し隔離を完成させることができる。

なお、肺静脈隔離術は循環器専門施設では一般的に行われている技術であることから、使用にあたっての施設基準、使用ガイドラインを新たに策定する必要はない。一方、バルーンカテーテルを使用するアブレーションは本邦では新規技術であることから、使用者のトレーニングについて検討する必要がある。

これら頻拍性不整脈は生命に直接影響を与えることは少ないが、病気の進行が不可逆的で QOL を著しく低下させる可能性があるため、疾患の重篤性を B、バルーン形状のカテー

テルを用いた一括的な肺静脈隔離術はこれまでに無い新たな治療法であり、有効性、安全性にも優れているものの、高周波アブレーションを用いた既存の治療法があるため、医療上の有用性を B と判定した。

適応疾病の重篤性 A (B) C

医療上の有用性 A (B) C