



Title	心房細動患者における低電位領域の新規バイオマーカーとしての血清血管作動性腸管ペプチドに関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	西野, 広太郎
Description	配架番号 : 2916
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16424号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95558
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NISHINO_Kotaro_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 西野 広太郎

学 位 論 文 題 名

心房細動患者における低電位領域の新規バイオマーカーとしての血清血管作動性腸管ペプチドに関する研究
(Studies on Serum Vasoactive Intestinal Peptide as a Novel Biomarker for Low-Voltage Areas in Patients with Atrial Fibrillation)

【背景と目的】

心房細動（AF）は臨床において最も一般的に見られる不整脈であり、2020 年には世界で約 5000 万人が罹患していると推定されている。AF の病態生理には、左房内における低電位領域（LVA）の存在およびその拡大が重要な要素として含まれており、これらは心房の硬化や左房圧の上昇、そして心房リモデリングをもたらす様々な組織学的要因と関連している。LVA はカテーテルアブレーション後の AF 再発を強く予測する因子であることが報告されている。また、LVA の大きさは心房筋症の重症度を示す指標であり、死亡、心不全、脳卒中といった不良な予後をもたらすことが知られている。しかし、LVA の検出には侵襲的なマッピング手技が必要であるため、LVA を検出するための簡便かつ低侵襲なパラメーターが求められている。

AF 患者における電気生理学的リモデリングには、細胞内カルシウムハンドリングの異常や、自律神経系の活性化による活動電位持続時間（APD）の短縮が含まれている。特に、副交感神経の活性化は APD および心房有効不応期を短縮させることが知られている。血管作動性腸管ペプチド（VIP）は副交感神経刺激時に放出される神経ペプチドであり、APD の短縮、APD 空間的不均一性の増加、心房内伝導の遮断などにより心房のリモデリングを進行させ、AF の促進に寄与することが動物実験で示されている。これらの事実から、我々は血清 VIP 濃度が AF 患者における LVA の検出におけるバイオマーカーとなり得ると仮説を立てた。本研究は、アブレーションを受けた AF 患者において血清 VIP 濃度を系統的に評価し、VIP 濃度と LVA との関連性を調査することを目的として施行した。

【対象と方法】

本研究は、AF 患者における血清 VIP 濃度と LVA との関連性を調査するための観察的、前向き、横断的研究である。本研究は北海道大学病院で実施され、2021 年 8 月から 2023 年 9 月にかけて患者が登録された。本研究は、北海道大学病院の倫理委員会によって承認され（承認番号：021-0072）、ヘルシンキ宣言に基づいて実施された。各患者には、研究内容が詳細に説明され、参加に同意した全ての患者から書面によるインフォームドコンセントが取得された。

研究対象は、18 歳以上で心電図またはホルター心電図モニタリングにより AF と診断され、北海道大学病院で初回のカテーテルアブレーションを予定している患者とした。AF に対するアブレーションの既往歴を有する患者は研究対象から除外され、さらに、先天性心疾患や心臓手術の既往などの理由により標準的手技が行えない可能性があるなど、主要研究者が不適当と判断した患者も除外された。

血清 VIP 濃度を測定するための血液検体は、アブレーション手術中の静脈麻酔導入後に、鎖骨下または大腿静脈から挿入したシースから心房中隔穿刺前に採取された。採取された血液検体は速やかに 3,000 rpm で 15 分間遠心分離され、分離された血清は -80℃ で冷凍保存された。凍結された血清は測定を行う直前に室温で解凍され、血清 VIP 濃度は酵素免疫測定法キットを用いて測定された。

左房の電気解剖学的マッピング（EAM）は、肺静脈隔離前に洞調律またはペーシング中に実施された。EAM データは、独立した 2 人の検者によってオフラインで評価され、左房表面積の 5% 以上を占める LVA を有することを LVA ありと定義した。また、左房容積指数は造影 CT 画像から計算された。統計解析は

JMP Pro 17.0.0 for Windows を用いて行われ、 p 値 <0.05 を統計的有意性の基準とした。

【結果】

本研究には、149 名の AF 患者が登録された。そのうち 13 名は血液検査データの欠如、13 名は EAM データの不十分さ、15 名は EAM 取得時の調律が洞調律や右房もしくは冠静脈洞ペーシングでなかったために除外され、最終的に 108 名が解析対象となった。解析対象者の平均年齢は 67 歳で、38%が女性、30%が持続性 AF を有していた。

108 名の患者のうち、51 名 (47%) が LVA あり群に分類された。LVA を有する患者は、LVA を有さない患者よりも年齢が高く (64 ± 11 歳 vs. 71 ± 10 歳、 $p=0.001$)、女性の割合が多かった (21% vs. 57%、 $p<0.001$)。血清 VIP 濃度の中央値は 287.7 pg/mL (四分位範囲 215.3 - 367.7 pg/mL) であり、LVA を有する患者は、LVA を有さない患者に比べて有意に高い血清 VIP 濃度を示した (中央値/四分位範囲 LVA あり群 : 335.1 [274.1 - 456.5] pg/mL vs. LVA なし群 : 247.7 [196.1 - 294.0] pg/mL、 $p<0.001$)。また、多変量ロジスティック回帰分析において、血清 VIP 濃度は LVA の独立した予測因子であることが示された (オッズ比 1.44、95%信頼区間 1.13 - 1.83、 $p<0.001$)。血清 VIP 濃度 (≥ 288 pg/mL) を既存のスコア (65 歳以上、女性、左房容積指数 ≥ 57 mL/m²) に加えることで、LVA を特定する能力が有意に向上した (曲線下面積 0.784 vs. 0.707、 $p<0.001$)。

【考察】

本研究では、VIP が LVA の独立予測因子であることを示した。実験的研究では、VIP が心房のリモデリングを悪化させることが示されており、VIP が AF の電氣的基質を形成する上流の要因である可能性が示唆されている。この事実は、VIP が本研究で LVA の独立予測因子として浮上した理由を説明できる可能性がある。

また、以前の研究では、年齢、性別、および左房容積指数から構成されるスコアが、AF 患者における LVA の存在を予測することが報告されていた。我々の研究コホートにおいても、その既存スコアが LVA を予測する能力を確認したが、血清 VIP 濃度を既存スコアに組み込むことで LVA の識別能力が有意に向上した。この LVA の識別能力の向上は、VIP のような LVA の真の原因因子を含められたことに起因すると考えられる。

いくつかの研究では、LVA の存在と範囲がアブレーション後の AF 再発の強力な予測因子であることが報告されているが、LVA を標的とした基質修飾の AF 再発に対する抑制効果を検討した研究では、一貫した結果が得られていない。これらの結果は、AF 治療において LVA を超えた新たなターゲットの必要性を提示している。実験的研究では、VIP が LVA に対して上流に位置する役割を果たしていることが示唆されている。今回我々は、AF 患者において LVA を有する患者が LVA を有さない患者よりも有意に高い血清 VIP 濃度を示したことが明らかにしたが、この事実は AF 患者にとって、LVA ではなく、VIP そのものが潜在的な治療ターゲットとなる可能性を示していると考えられる。

【結論】

血清 VIP 濃度は、LVA を有する患者で、LVA がない患者に比べて有意に高かった。VIP と性別は LVA を検出するための独立したパラメーターであり、さらに VIP は LVA の信頼できる予測因子として特定された。VIP と既存のパラメーターを組み込んだスコアは、LVA に対する高い識別力を示した。これらの結果は、血清 VIP 濃度が簡便で低侵襲な指標であり、AF 患者における LVA の検出に効果的なバイオマーカーとなり得ることを示唆している。