



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16424
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95958
Type	doctoral thesis
File Information	NISHINO_Kotaro.pdf



学 位 論 文

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)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

西野 広太郎

学 位 論 文

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)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

西野 広太郎

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	6 頁
緒言	7 頁
方法	10 頁
結果	14 頁
考察	26 頁
結論	29 頁
謝辞	30 頁
利益相反	31 頁
引用文献	32 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1 . Kotaro Nishino, MD, Taro Temma, MD, PhD, Hiroyuki Natsui, MD, PhD, Masaya Watanabe, MD, PhD, Motoki Nakao, MD, PhD, Masahiro Kawasaki, MD, Kintaro Shimano, MD, Kei Kawakami, MD, Shota Saito, MD, Jiro Koya, MD, Daishiro Tatsuta, MD, Takuya Koizumi, MD, PhD, Takahide Kadosaka, MD, PhD, Taro Koya, MD, PhD, Satonori Tsuneta, MD, PhD, Kiwamu Kamiya, MD, PhD, Toshiyuki Nagai, MD, PhD, and Toshihisa Anzai, MD, PhD

Serum Vasoactive Intestinal Peptide as a Novel Biomarker for Low-Voltage Areas in Patients with Atrial Fibrillation

Journal of the American Heart Association (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1 . Kotaro Nishino, Taro Temma, Shota Saito, Jiro Koya, Daishiro Tatsuta, Hiroyuki Natsui, Takahide Kadosaka, Taro Koya, Motoki Nakao, Masaya Watanabe, Toshiyuki Nagai, and Toshihisa Anzai

Serum Vasoactive Intestinal Peptide Levels as a Sensitive Indicator for Identifying Low-Voltage Areas in Atrial Fibrillation Patients

The 88th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

March 8, 2024 • Hyogo

2 . Kotaro Nishino, Taro Temma, Kei Kawakami, Masahiro Kawasaki, Kintaro Shimano, Shota Saito, Jiro Koya, Daishiro Tatsuta, Hiroyuki Natsui, Takahide Kadosaka, Taro Koya, Motoki Nakao, Masaya Watanabe, and Toshihisa Anzai

Serum vasoactive intestinal peptide and low-voltage areas in patients with atrial fibrillation

The 70th Annual Meeting of The Japanese Heart Rhythm Society

July 18, 2024 • Ishikawa

3 . Kotaro Nishino, Taro Temma, Kei Kawakami, Masahiro Kawasaki, Kintaro Shimano, Shota Saito, Jiro Koya, Daishiro Tatsuta, Hiroyuki Natsui, Takuya Koizumi, Takahide Kadosaka, Taro Koya, Motoki Nakao, Masaya Watanabe, and Toshihisa Anzai

SERUM VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE AND LOW-VOLTAGE AREAS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

The 17th Asia Pacific Heart Rhythm Scientific Sessions

September 26, 2024 • Sydney

4 . Kotaro Nishino, Taro Temma, Kei Kawakami, Masahiro Kawasaki, Kintaro Shimano, Shota Saito, Jiro Koya, Daishiro Tatsuta, Hiroyuki Natsui, Takuya Koizumi, Takahide Kadosaka, Taro Koya, Motoki Nakao, Masaya Watanabe, and Toshihisa Anzai
Predictive Value of Serum Vasoactive Intestinal Peptide for Low-Voltage Areas in Atrial Fibrillation

November 16, 2024 • Chicago

要 旨

【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°C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。

略 語 表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AF	atrial fibrillation
ANP	atrial natriuretic peptide
APD	action potential duration
AUC	area under the curve
CI	confidence intervals
CT	computed tomography
CV	conduction velocity
EAM	electroanatomical mapping
ECG	electrocardiography
HF	heart failure
ICC	intraclass correlation coefficient
LAT	local activation time
LAVI	left atrial volume index
LVA	low-voltage area
NT-pro-ANP	N-terminal pro-atrial natriuretic peptide
OR	odds ratio
PVI	pulmonary vein isolation
ROC	receiver operating characteristic
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2
Vgla	global left atrium voltage
VIP	vasoactive intestinal peptide
ZAQ	Zentralklinik Bad Berka and University of L'Aquila

緒 言

心房細動（atrial fibrillation; AF）は臨床において最も多く見られる不整脈であり（Chan et al, 2021; Chinitz et al, 2012; Hindricks et al, 2021）、2020年には世界で推定 5000 万人に達している（Tsao et al, 2023）。その病態生理には、左房における低電圧領域（low-voltage area; LVA）の存在と拡大が関与している。LVA は、心房の硬化（Kishima et al, 2019）、高左房圧（Masuda et al, 2018a）、さまざまな組織学的要因（Takahashi et al, 2023）と関連しており、これらは心房リモデリングを反映している。LVA はカテーテルアブレーション後の AF 再発の強力な予測因子である（Bergonti et al, 2023; Masuda et al, 2016; Masuda et al, 2018b; Vlachos et al, 2017）（図 1）。

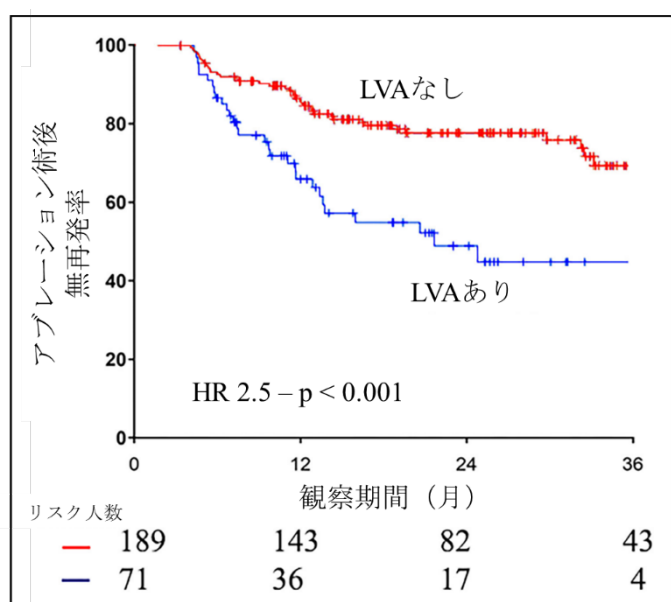


図 1 初回アブレーション術後患者における、LVA の有無による心房性不整脈再発率の比較（Bergonti et al, 2023 より引用、改変）

HR, Hazard Ratio; LVA, low-voltage area.

さらに、最近の研究では、LVA の大きさが心房筋症（心房の構造的、建築的、収縮的、または電気生理学的変化の複合体であり、臨床的に重要な症状を引き起こす可能性がある状態）の重症度を示す指標であり、死亡、心不全（heart failure; HF）、脳卒中といった悪い予後に繋がることを示されている（Masuda et al, 2024）（図 2）。

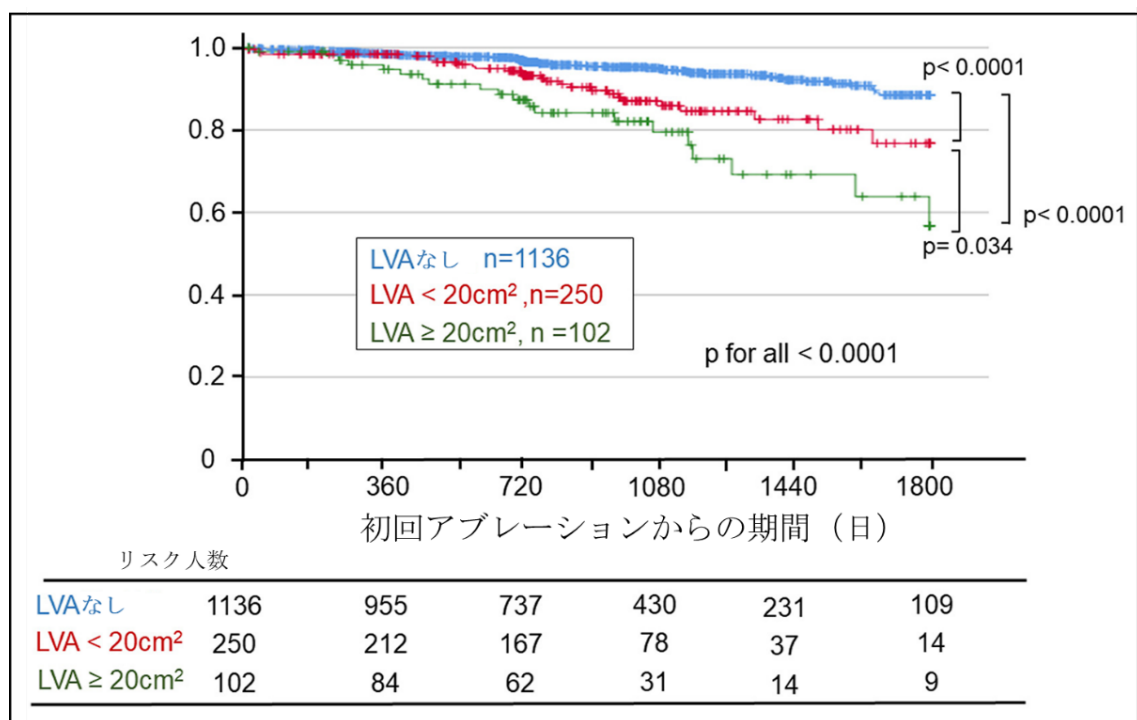


図2 初回アブレーション術後患者における、LVAの程度による複合エンドポイント（死亡、心不全、脳卒中を含む）発生率の比較（Masuda et al, 2024 より引用、改変）

LVA, low-voltage area.

AF患者における電気生理学的リモデリングは、細胞内カルシウムの処理異常や活動電位持続時間（action potential duration; APD）の短縮を特徴とし、これらの変化は自律神経系、特に迷走神経の影響を受けることが知られている（Krogh-Madsen et al, 2012; Nattel et al, 2007）。迷走神経の活性化はAPDおよび心房有効不応期の短縮を引き起こし（Burashnikov and Antzelevitch, 2003; Schuessler et al, 1992）、これがAF発症に寄与すると考えられている。迷走神経刺激によりアセチルコリンと共に分泌される神経伝達物質である血管作動性腸管ペプチド（vasoactive intestinal peptide; VIP）は（Hogan and Markos, 2006; Yang et al, 2011）、APDを短縮し、APDの空間的不均一性を増大させ、心房内伝導を遮断することにより心房リモデリングを進行させ、AFを引き起こすことが動物実験で示されている（Xi et al, 2013; Xi et al, 2015）。

研究を進めるにあたり、AF患者の心房リモデリングや予後の評価にはLVAが重要な役割を果たすが、その検出には侵襲的なマッピング手技が必要であるという現状に直面した。非侵襲的にLVAを評価するための指標は未だ確立されていないが、VIPがAFの病態進展に重要な役割を果たす可能性があるという

知見から、我々は AF 患者における血清 VIP 濃度が LVA の非侵襲的なバイオマーカーとして利用できる可能性があると考えた。

本研究では、AF 患者における VIP 濃度と LVA との関連性を評価し、VIP が LVA を検出するためのバイオマーカーとして有用であるかどうかを検討した。

方 法

研究デザイン

本観察的、前向き、横断的研究は、AF 患者における血清 VIP 濃度と LVA の関連性を調査することを目的としている。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 月に患者が登録された。本研究は北海道大学病院倫理委員会によって承認され（承認番号: 021-0072）、ヘルシンキ宣言に従って実施された。全ての患者には本研究について詳細な説明を行い、全員が自主的に参加に同意した。すべての参加者は書面によるインフォームドコンセントを提供した。

対象患者

表 1 に本研究における研究対象者及び適格性の基準を示す。本研究は、18 歳以上であり、心電図（electrocardiography; ECG）またはホルター ECG モニタリングで AF と診断され、2021 年 8 月から 2023 年 9 月までの間に北海道大学病院で初回のカテーテルアブレーション治療を行った者を対象とした。AF に対するアブレーションの既往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。

表 1 研究対象者及び適格性の基準

対象患者	
1.	2021年8月から2023年9月までの間に北海道大学病院で心房細動に対する初回のカテーテルアブレーション治療を行った者
選択基準	
1.	同意取得時において年齢が18歳以上の者
2.	本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上で研究対象者本人の自由意思による同意が得られた者
除外基準	
1.	心房細動に対するアブレーション治療の既往を有する者
2.	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

血清 VIP 濃度の測定

VIP 濃度測定のための血液検体は、アブレーション手技中に鎖骨下静脈また

は大腿静脈シースを通じて静脈内麻酔下で採取された。また、静脈内麻酔が血清 VIP 濃度に及ぼす影響を評価するため、静脈麻酔を施行していない 12 人の患者から、安静時に血液検体を採取した。採取された血液検体は直ちに 3000 rpm で 15 分間遠心分離され、血清を分離し、その後 -80°C で冷凍保存された。測定直前冷凍された血清サンプルを室温で解凍し、酵素結合免疫吸着法 ELISA キット (Elabscience, TX, USA) を使用して血清 VIP 濃度を測定した。

EAM 解析および LVA の定義

電気解剖学的マッピング (electroanatomical mapping; EAM) は、アブレーション中に肺静脈隔離 (pulmonary vein isolation; PVI) 前に左房で実施された。EAM は洞調律、右房ペーシング、または冠状静脈洞ペーシング中に PENTARAY® eco カテーテル (Biosense Webster, CA, USA) を使用して取得された。電圧マップのすべての色のギャップを埋めるため、Fill and Color Thresholds は 10 mm に設定され、マッピングポイントが取得された。独立した 2 人の検者が CARTO®3 システム (Biosense Webster, CA, USA) を用いて EAM データをオフラインで評価した。Tissue Proximity Indication を使用して、マッピングカテーテルの各電極が心筋組織に近接しているかを確認し、不十分または不確実な接触を示すマッピングポイントは解析から除外された。僧帽弁および肺静脈などの解剖学的構造はマッピング領域から除外され、その断面積が記録された。左房表面積は、僧帽弁および肺静脈の断面積を差し引いた左房の総表面積として定義された。LVA は既報に基づき、双極電圧が 0.5 mV 以下の領域と定義され (Bergonti et al, 2023; Hogan and Markos, 2006; Sanders et al, 2003)、10 mm 以内の距離に隣接する 3 つ以上のポイントが取得されており、少なくとも 1 cm² の領域を持つものが評価対象となった (Bergonti et al, 2023; D'Ambrosio et al, 2020)。左房表面積の 5% を超える領域が LVA で占められているものが、LVA ありと定義された (Bergonti et al, 2023)。左房は、前壁、後壁、上壁、下壁、側壁、中隔の 6 つのセグメントに分割された。左房全体の平均電圧 (global left atrium voltage; V_{gla}) は、すべてのマッピングポイントの双極電圧の合計を総マッピングポイント数で割って算出された。最後に、左房の局所活性化時間 (local activation time; LAT) および伝導速度 (conduction velocity; CV) を決定するために活性化マップが作成され、これらの電気信号は三次元的に処理され、各ポイントでの LAT が視覚化され、電氣的活性化のパターンが解析された。隣接するポイント間の CV は、既報に基づき、測地距離を LAT の差で割ることで計算された (Caixal et al, 2021)。

左房容積測定

各患者は、320 列エリアディテクタコンピュータ断層撮影 (computed tomography; CT) スキャナ (Aquilion ONE ViSION Edition; Canon Medical Systems, Otawara, Japan) を使用して造影 CT 検査を受けた。造影剤の投与方法として、左室駆出率が 50-70% の場合はテストボーラストラッキング法が選択され、それ以外の場合はボーラストラッキング法が使用された。テストボーラストラッキング法では、75 mgI/kg のヨード造影剤を 3 秒間で静脈内に投与し、その後 20 mL の生理食塩水をフラッシュした。5 秒のインターバル後、200 mgI/kg の造影剤が 8 秒間で投与され、再び 20 mL の生理食塩水をフラッシュした。ボーラストラッキング法では、350 mgI/kg の造影剤が 15 秒間で静脈内に投与され、30 mL の生理食塩水でフラッシュした。関心領域は左房に設定され、造影剤投与後の 5 秒遅延後に CT スキャンが実施された。すべての患者は、呼吸停止状態で心電図同期により非ヘリカルモードでスキャンされ、スライス厚 0.5 mm、再構成間隔 0.25 mm で画像が再構成された。

2 人の独立した検者がワークステーション (Ziostation2®, Ziosoft, Tokyo, Japan) を使用して左房容積の測定を行った。左房のハンスフィールド値の平均値を測定するため、楕円形の関心領域が設定された。左房のマスクは、左房の平均ハンスフィールド値の半分の閾値を用いて抽出され、左房の外部のボリュームは手動で削除された。肺静脈はその入口で分断され、左心室は僧帽弁輪平面で分断された。左心耳も分断された。左房容積指数 (left atrial volume index; LAVI) は、左房容積を、DuBois 式を用いて算出された体表面積で割って計算された。

統計解析

連続変数の記述統計は、データの分布に応じて平均±標準偏差または中央値と四分位範囲で示された。カテゴリ変数は頻度とパーセンテージで示された。連続変数の正規性は Shapiro-Wilk 検定で評価された。正規分布に従う連続変数については、群間の差異を評価するために分散分析 (ANOVA) または Student の t 検定を使用した。非正規分布の連続変数については、Wilcoxon 順位和検定または Kruskal-Wallis 検定を使用した。カテゴリ変数は Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確検定を用いて比較された。単変量ロジスティック回帰分析が LVA の予測因子を特定するために実施され、オッズ比 (odds ratio; OR) および 95% 信頼区間 (confidence intervals; CI) が算出された。単変量分析で統計的に有意な変数は多変量モデルに組み込まれた。受信者動作特性 (receiver operating characteristic; ROC) 曲線解析は LVA の存在を予測する力を評価するた

めに実施され、曲線下面積（area under the curve; AUC）が計算された。VIP 濃度は、LVA の存在を予測するために中央値を基準に分類された。さらに、LVA 測定の信頼性を評価するために、クラス内相関係数（intraclass correlation coefficient; ICC）が計算され、VIP 濃度の 2 つの条件間の差を評価するために Wilcoxon 符号付順位検定が使用された。すべての統計解析は JMP Pro 17.0.0（SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA）で実施され、統計的有意水準は $p < 0.05$ とされた。必要に応じて Bonferroni 補正を用いて多重比較のための有意水準が調整された。

結 果

患者特性

AF に対して PVI を受けた 149 人の連続した患者が本研究に登録された。血液検査データが欠損している 13 人、CARTO データが欠損もしくは不十分な 13 人、洞調律または右房/冠状静脈ペーシング以外の調律で EAM が取得された 15 人の患者は除外された。最終的に 108 人が本研究に含まれた (図 3)。

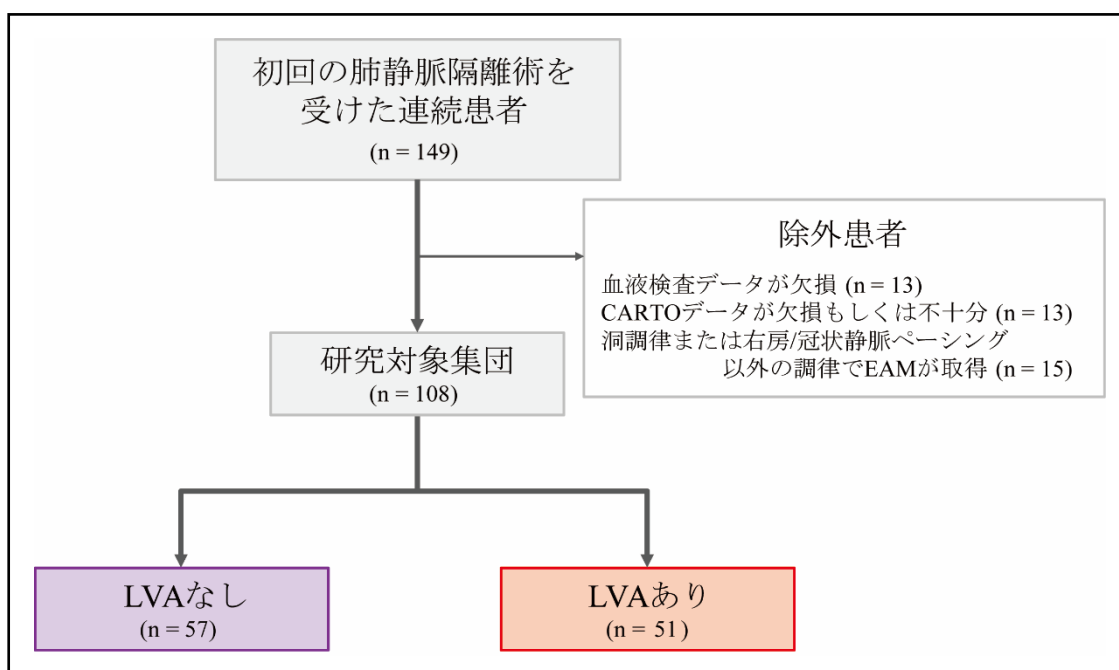


図 3 研究フローチャート

EAM, electroanatomical mapping; LVA, low-voltage area.

研究参加者の平均年齢は 67 歳で、38%が女性、30%が持続性 AF であった。クレアチニンの中央値は 0.88 mg/dL、左室駆出率の中央値は 60%で、31%が HF を合併しており、LAVI の中央値は 66 mL/m²であった。51 人の患者 (47%) が LVA あり群に分類された (図 3)。表 2 に、2 つの群における患者の基礎的特性を示す。LVA あり群の患者は、年齢が高く (64 ± 11 歳 vs. 71 ± 10 歳, $p = 0.001$)、女性の割合が高く (21% vs. 57%, $p < 0.001$)、心胸比が大きい (48 ± 6% vs. 50 ± 5%, $p = 0.014$) ことがわかった。N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド、血漿カテコラミン分画、血漿レ

ニン活性、および血漿アルドステロン濃度には、2群間で有意な差は見られなかった。血液検査結果に関しては、LVAあり群はヘモグロビン濃度、白血球数、血清クレアチニン濃度、血清鉄濃度、血漿低比重リポ蛋白濃度が有意に低かった。他の測定パラメーターには有意差はなかった。

表2 全体およびLVAの有無による患者特性

変数	全体 (n = 108)	LVAなし (n = 57)	LVAあり (n = 51)	P値
年齢, 歳	67 ± 11	64 ± 11	71 ± 10	0.001
女性	41 (38)	12 (21)	29 (57)	<0.001
体格指数, kg/m ²	24 ± 4	24 ± 3	24 ± 4	0.820
心房細動の種類				
発作性	76 (70)	40 (70)	36 (71)	0.963
持続性	32 (30)	17 (30)	15 (29)	0.963
併存疾患				
心不全	33 (31)	19 (33)	14 (27)	0.508
駆出率の低下した心不全	3 (9)	2 (11)	1 (7)	1.000
駆出率が軽度低下した心不全	6 (18)	3 (16)	3 (21)	1.000
駆出率の保たれた心不全	24 (73)	14 (74)	10 (71)	0.537
洞不全症候群	4 (4)	2 (4)	2 (4)	1.000
糖尿病	13 (12)	7 (12)	6 (12)	0.934
高血圧症	61 (56)	29 (51)	32 (63)	0.214
脂質異常症	34 (31)	16 (28)	18 (35)	0.420
高尿酸血症	12 (11)	6 (11)	6 (12)	0.838
脳卒中	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1.000
内服薬				
ナトリウムチャネル遮断薬	26 (24)	13 (23)	13 (25)	0.745
β遮断薬	72 (67)	38 (67)	34 (67)	1.000
アミオダロン	8 (7)	5 (9)	3 (6)	0.720
カルシウムチャネル遮断薬	47 (44)	20 (35)	27 (53)	0.062
ACE阻害薬/ARB/ARNI	48 (44)	25 (44)	23 (45)	0.897
鉍質コルチコイド受容体拮抗薬	19 (18)	9 (16)	10 (20)	0.603
利尿薬	16 (15)	6 (11)	10 (20)	0.185
スタチン	29 (27)	13 (23)	16 (31)	0.316
SGLT2阻害薬	16 (15)	10 (18)	6 (12)	0.399
ジギタリス	3 (3)	3 (5)	0 (0)	0.245
経口抗凝固薬	108 (100)	57 (100)	51 (100)	-
抗血小板薬	3 (3)	1 (2)	2 (4)	0.601
心臓超音波				
左室駆出率, %	60 (54-66)	61 (52-67)	60 (55-63)	0.761

表 2（続き） 全体およびLVAの有無による患者特性				
変数	全体 (n = 108)	LVAなし (n = 57)	LVAあり (n = 51)	P値
コンピュータ断層撮影				
左房容積指数, mL/m ²	66 (55-88)	66 (51-80)	75 (56-93)	0.083
胸部レントゲン				
心胸比, %	49 ± 6	48 ± 6	50 ± 5	0.014
採血データ				
ヘモグロビン, g/dL	13.4 ± 1.8	14.1 ± 1.7	12.6 ± 1.6	<0.001
白血球, ×10 ⁴ /μL	5.3 (4.2-6.1)	5.5 (4.8-6.3)	4.7 (4.1-5.6)	0.011
血小板, ×10 ⁴ /μL	21.9 ± 4.5	22.0 ± 4.4	21.9 ± 4.7	0.884
クレアチニン, mg/dL	0.88 (0.77-1.02)	0.95 (0.80-1.08)	0.83 (0.71-0.94)	0.023
推算糸球体濾過量, mL/min/1.73m ²	61 ± 16	61 ± 14	60 ± 18	0.904
尿酸, mg/dL	5.6 ± 1.5	5.9 ± 1.6	5.4 ± 1.4	0.081
ナトリウム, mEq/L	140 (138-141)	139 (139-140)	140 (138-141)	0.483
カリウム, mEq/L	4.1 (3.9-4.3)	4.1 (3.9-4.3)	4.1 (3.8-4.3)	0.442
クロール, mEq/L	106 (104-107)	106 (104-107)	106 (104-107)	0.501
クレアチンキナーゼ, U/L	93 (59-113)	92 (69-124)	93 (54-107)	0.193
トロポニンI, pg/mL	4 (4-9)	4 (4-8)	4 (4-11)	0.626
トリグリセライド, mg/dL	102 (68-153)	129 (70-172)	92 (65-126)	0.068
低比重リポ蛋白, mg/dL	103 ± 28	108 ± 28	97 ± 27	0.047
ヘモグロビンA1c, %	5.7 (5.4-6.0)	5.7 (5.4-6.1)	5.7 (5.5-6.0)	0.648
C反応性蛋白, mg/dL	0.04 (0.02-0.09)	0.04 (0.02-0.09)	0.04 (0.02-0.08)	0.854
N末端プロ脳性ナトリウム 利尿ペプチド, pg/mL	254 (103-629)	218 (82-512)	290 (113-778)	0.077
ヒト心房性ナトリウム 利尿ペプチド, pg/mL	30 (20-52)	30 (21-47)	33 (18-57)	0.873
VIP, pg/mL	287.7 (215.3-367.7)	247.7 (196.1-294.0)	335.1 (274.1-456.5)	<0.001
アドレナリン, pg/mL	6 (5-11)	7 (5-11)	6 (5-11)	0.326
ノルアドレナリン, pg/mL	84 (50-131)	75 (50-130)	88 (46-141)	0.776
ドーパミン, pg/mL	6 (5-8)	6 (5-9)	6 (5-8)	0.988
血漿レニン活性, ng/mL/hr	0.9 (0.2-4.4)	1.1 (0.2-4.5)	0.7 (0.2-4.5)	0.700
血漿アルドステロン濃度, pg/mL	20 (9-38)	20 (8-45)	17 (11-36)	0.936

連続変数は、正規分布している場合は平均 ± 標準偏差として、正規分布していない場合は中央値（四分位範囲）として示す。カテゴリ変数は、患者数（%）として示す。

ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; LVA, low-voltage area; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; VIP, vasoactive intestinal peptide.

血清 VIP 濃度

全体の血清 VIP 濃度の中央値は 287.7 (215.3–367.7) pg/mL であった (表 2)。図 4 は、2 群における血清 VIP 濃度の分布、およびそれぞれの群の代表 EAM 画像を示す。LVA のある患者は、LVA のない患者に比べて血清 VIP 濃度が有意に高かった (335.1 [274.1–456.5] pg/mL vs. 247.7 [196.1–294.0] pg/mL, $p < 0.001$)。

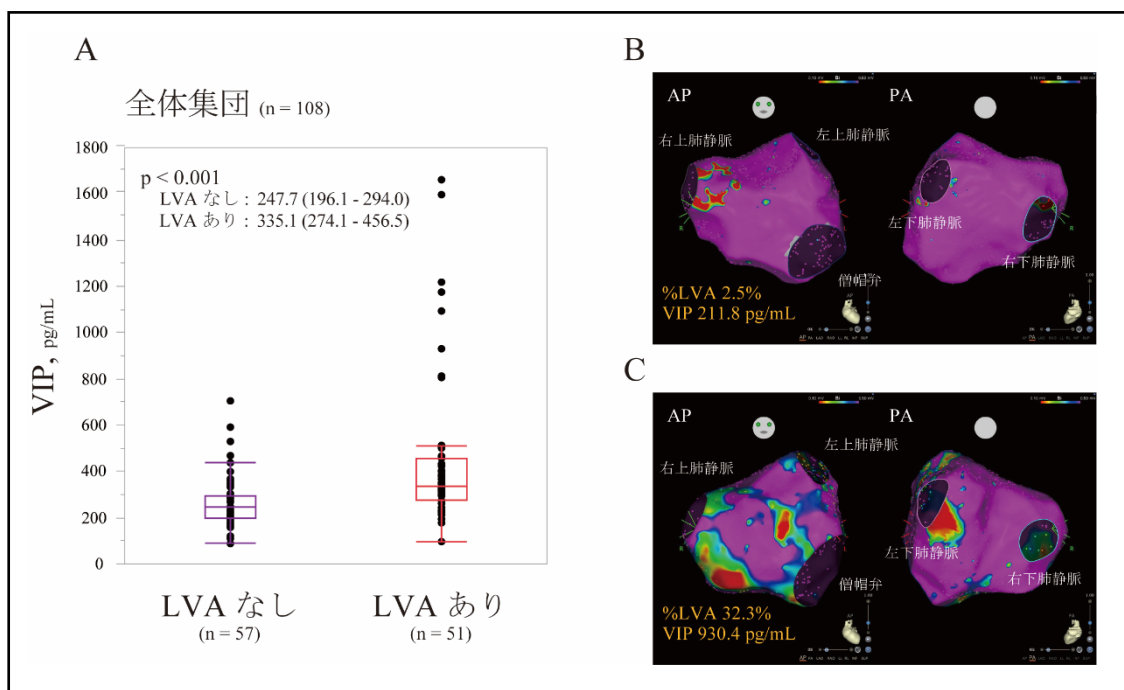


図 4 LVA の有無による血清 VIP 濃度の差異

(A) LVA を有する患者は、LVA を有しない患者に比べて有意に高い血清 VIP 濃度を示す。(B) LVA なし群に属し、血清 VIP 濃度が低い患者の代表的な EAM 画像。(C) LVA あり群に属し、血清 VIP 濃度が高い患者の代表的な EAM 画像。

AP, anterior-posterior; EAM, electroanatomical mapping; PA, posterior-anterior; LVA, low-voltage area; VIP, vasoactive intestinal peptide.

麻酔の有無で 12 人の患者の血清 VIP 濃度を比較したところ、異なる条件下で測定された血清 VIP 濃度間には強い正の相関があり ($r = 0.777$, $p = 0.003$)、麻酔の有無による血清 VIP 濃度に有意差は認められなかった (図 5)。

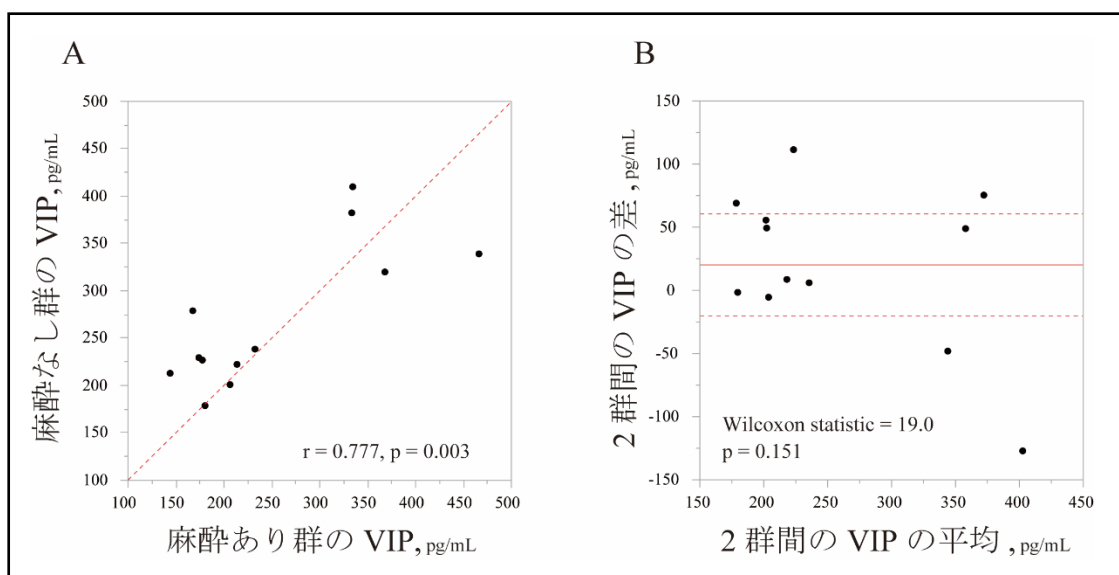


図5 麻酔の有無による血清VIP濃度の比較

(A) 異なる条件下で測定された血清VIP濃度の間には強い正の相関が認められた。(B) ウィルコクソン符号付順位検定によると、両条件間で血清VIP濃度に有意差は認められなかった。

VIP, vasoactive intestinal peptide.

LVAの特徴

表3に、EAMで得られたデータを示す。EAM中に取得されたポイント数は734 (629–1056) で、LVAの有無による群間の有意差はなかった (793 [623–1107] vs. 713 [638–918] ポイント, $p = 0.631$)。全患者のLVAの中央値は4.5% (1.9–14.7) であった。LVA群はLVAのない群に比べ、Vglaが有意に低く (1.3 [0.9–1.8] mV vs. 2.2 [1.8–2.5] mV, $p < 0.001$)、CVも有意に低下していた (0.7 [0.5–0.9] m/s vs. 0.9 [0.8–1.0] m/s, $p = 0.001$)。

表3 全体およびLVAの有無によるEAMデータ特性

変数	全体 (n = 108)	LVAなし (n = 57)	LVAあり (n = 51)	P値
取得ポイント数, n	734 (629-1056)	793 (623-1107)	713 (638-918)	0.631
%LVA, %	4.5 (1.9-14.7)	2.2 (1.2-3.6)	15.3 (9.8-30.3)	<0.001
Vgla, mV	1.8 ± 0.7	2.2 ± 0.5	1.4 ± 0.6	<0.001
CV, m/sec	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.003

連続変数は、正規分布している場合は平均 ± 標準偏差として、正規分布していない場合は中央値 (四分位範囲) として示す。カテゴリ変数は、患者数 (%) として示す。

CV, conduction velocity; EAM, electroanatomical mapping; LVA, low-voltage area; Vgla, global left atrial voltage.

LVA は前壁（16%）および中隔領域（15%）で最も頻繁に観察された（図 6A-B）。LVA の発生頻度が最も高い区画に基づいて患者を分類し、血清 VIP 濃度を比較したが、これらの区画間で血清 VIP 濃度に有意差は認められなかった（図 6C）。

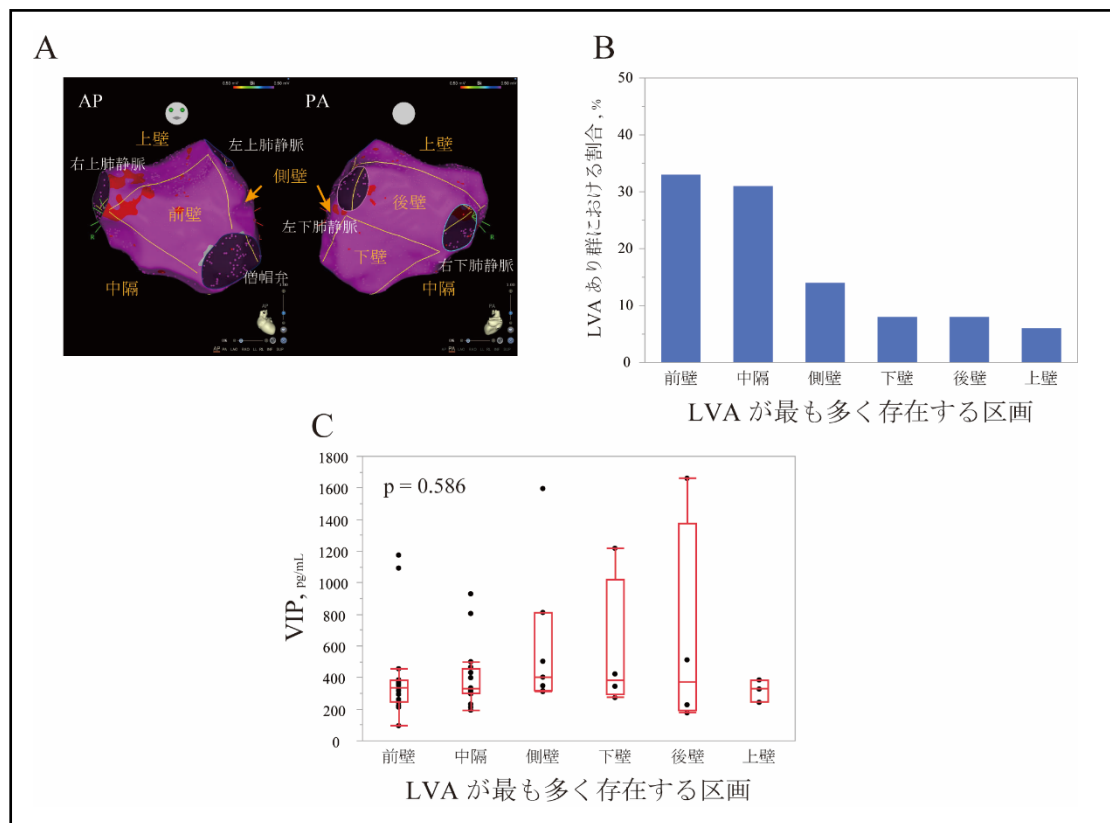


図 6 LVA の部位による血清 VIP 濃度の差異

(A) 左房を 6つの領域（前壁、後壁、上壁、下壁、側壁、中隔）に分割。

(B) LVA は前壁および中隔領域で高い発生率を示した。(F) LVA の発生頻度が最も高い区画に基づいて患者を分類したが、これらの分類における血清 VIP 濃度は有意な差異を示さなかった。

AP, anterior-posterior; EAM, electroanatomical mapping; PA, posterior-anterior; LVA, low-voltage area; VIP, vasoactive intestinal peptide.

108 症例のうち 95 症例における観察者内信頼性の評価では ICC は 0.888 であった。同様に、40 症例における観察者間信頼性の評価では ICC は 0.984 であった (図 7)。

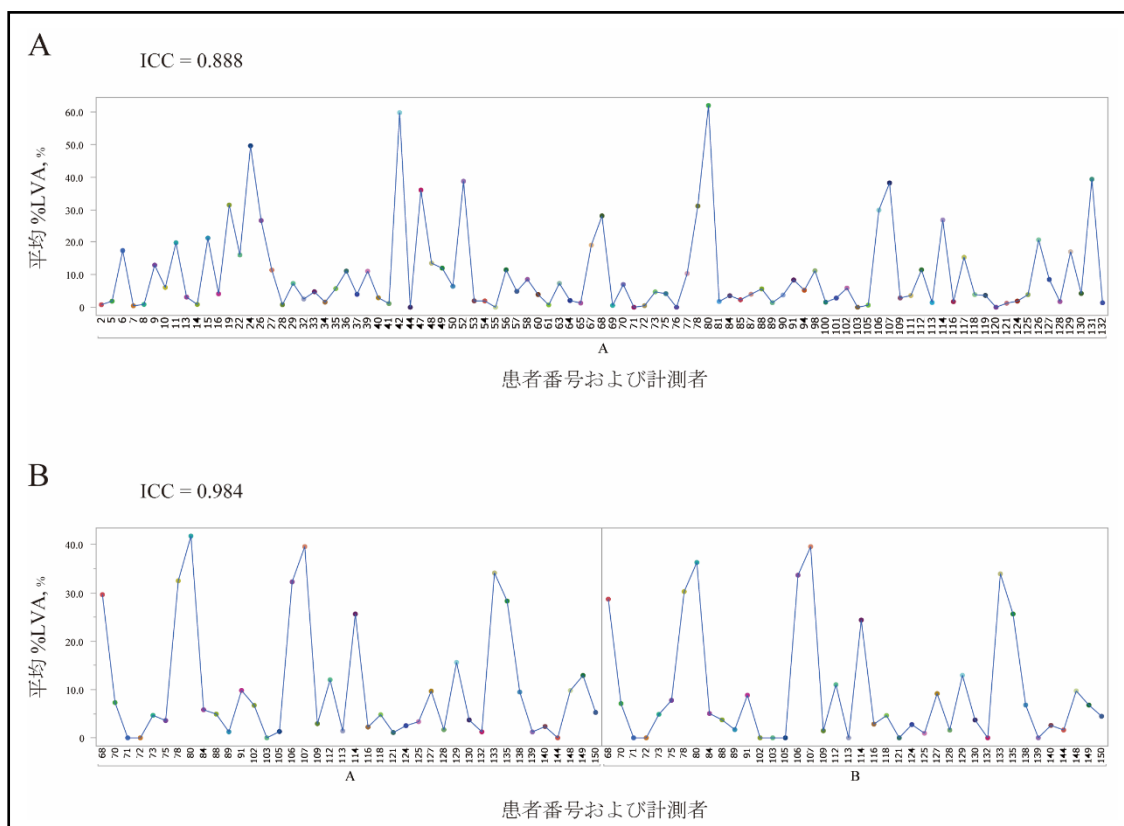


図 7 観察者内および観察者間の信頼性の評価

(A) 測定者 A による観察者内信頼性の評価。95 症例を測定し、それぞれの症例を 2 回測定。十分な観察者内信頼性が得られた。(B) 測定者 A および B による観察者間信頼性の評価。40 症例を測定し、それぞれの測定者が 1 回ずつ測定。十分な観察者間信頼性が得られた。

ICC, intraclass correlation coefficient; LVA, low-voltage area.

LVA の予測因子

表 4 に、ロジスティック回帰分析の結果を示す。単変量ロジスティック回帰分析により、血清 VIP 濃度 (50 pg/mL あたり、オッズ比[OR]: 1.35, 95%CI: 1.16–1.62, $p < 0.001$)、年齢 (1 歳あたり、OR: 1.07, 95%CI: 1.02–1.11, $p < 0.001$)、女性 (OR: 4.94, 95%CI: 2.13–11.50, $p < 0.001$)、および LAVI (1 mL/m² あたり、OR: 1.02, 95%CI: 1.00–1.04, $p = 0.048$) が LVA の予測因子であることが

明らかになった。多変量解析では、血清 VIP 濃度（50 pg/mL あたり、OR: 1.44, 95%CI: 1.13–1.83, $p < 0.001$ ）および女性（OR: 4.67, 95%CI: 1.69–12.89, $p = 0.002$ ）が LVA の独立した予測因子であることが示された。

表 4 LVAの予測因子に関するロジスティック回帰分析

変数	モデル1 - 未調整			モデル2 - 共変量で調整		
	OR	95% CI	P値	OR	95% CI	P値
VIP, 50 pg/mLあたり	1.35	1.16-1.62	<0.001	1.44	1.13-1.83	<0.001
年齢, 1歳あたり	1.07	1.02-1.11	0.001	1.05	0.99-1.11	0.087
女性 対 男性	4.94	2.13-11.50	<0.001	4.67	1.69-12.89	0.002
LAVI, 1 mL/m ² あたり	1.02	1.00-1.04	0.048	1.01	0.99-1.04	0.271
クレアチニン, 0.1 mg/dLあたり	0.98	0.90-1.07	0.714			
体格指数, 1 kg/m ² あたり	1.01	0.91-1.13	0.818			
発作性心房細動 対 持続性心房細動	1.02	0.45-2.33	0.963			

CI, confidence interval; LAVI, left atrial volume index; LVA, low-voltage area; OR, odds ratio; VIP, vasoactive intestinal peptide.

ROC 曲線解析による VIP の LVA 予測能力評価

ROC 曲線解析を行い、LVA の予測における各スコアの有用性を評価した。ROC 曲線は図 8 に示されている。血清 VIP 濃度および女性の AUC はそれぞれ 0.758 (95%CI: 0.677–0.839) および 0.679 (95%CI: 0.591–0.767) であった (図 8A-B)。血清 VIP 濃度が 288 pg/mL 以上の群に 1 点を加え、さらに女性に 1 点を加えるスコアリングシステムを適用したところ、この VIP+性別スコアの AUC は 0.799 (95%CI: 0.723–0.875) であり、高い予測力を示した (図 8C)。また、血清 VIP 濃度が高い女性患者の群は、全群の中で最も CV が低かった (図 9)。次に、Zentralklinik Bad Berka and University of L'Aquila (ZAQ) スコア (年齢 ≥ 65 歳、女性、LAVI ≥ 57 mL/m²) (D'Ambrosio et al, 2020) を本研究コホートに適用した。ZAQ スコアの AUC は 0.707 (95%CI: 0.620–0.792) であり、十分な予測能力を示したが、VIP+性別スコアの AUC より低い結果となった (図 8D)。さらに、LVA の検出における VIP の有効性を評価するため、ZAQ スコアに血清 VIP 濃度を加えた。この VIP+ZAQ スコアの AUC は 0.784 (95%CI: 0.706–0.862) であった (図 8E)。ZAQ スコアと VIP+ZAQ スコアの ROC 曲線を比較したところ、LVA 予測能力の有意な向上が見られ (AUC: 0.707 vs. 0.784, $p < 0.001$) (図 8F)、血清 VIP 濃度の追加が効果的であることが示された。

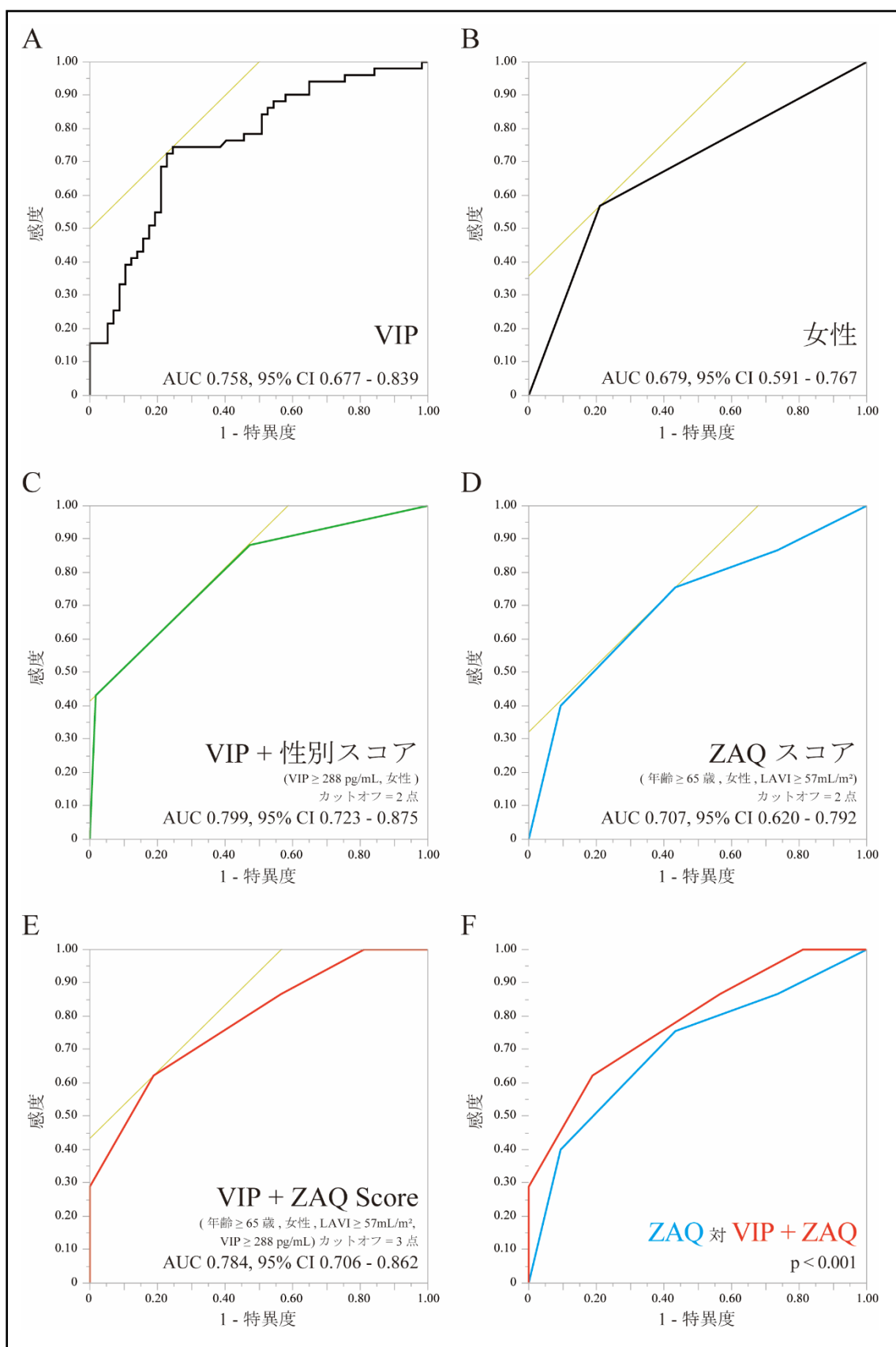


図8 LVAの予測に関するROC曲線

(A) 血清VIP濃度のROC曲線。(B) 女性のROC曲線。(C) 血清VIP濃度 ($VIP \geq 288$ pg/mL) と女性を組み合わせたスコアのROC曲線。(D) より高いAUCを示している。(D) ZAQスコア (年齢 ≥ 65 歳、女性、 $LAVI \geq 57$ mL/m²) のROC曲線。(E) 血清VIP濃度とZAQスコアを組み合わせたROC曲線。(F) ZAQスコアとVIP+ZAQスコアのROC曲線を比較し、予測能力の向上を示している。

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; LAVI, left atrial volume index; LVA, low-voltage area; ROC, receiver operating characteristic; VIP, vasoactive intestinal peptide; ZAQ, Zentralklinik Bad Berka and University of L'Aquila.

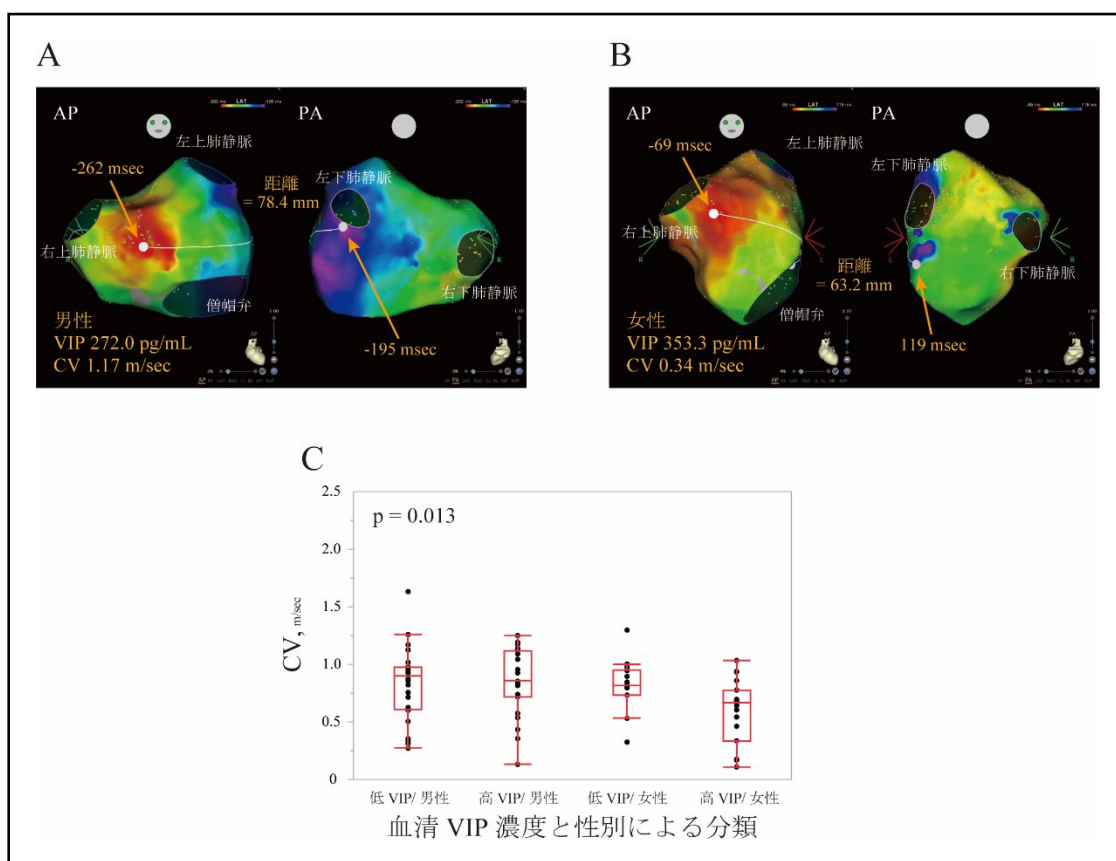


図9 血清VIP濃度と性別によるCVの比較

(A) 血清VIP濃度が低い男性患者の代表的なEAM画像。(B) 血清VIP濃度が高い女性患者の代表的なEAM画像。(C) 血清VIP濃度が高い女性患者の群のCVは、全群の中で最も低かった。

AP, anterior-posterior; CV, conduction velocity; PA, posterior-anterior; VIP, vasoactive intestinal peptide.

HF および左房拡大患者における血清 VIP 濃度

さらに、血清 VIP 濃度が異なる患者群における LVA の存在と関連しているかどうかのサブグループ解析を行った (図 10)。HF や左房拡大の有無にかかわらず、LVA を持つ患者では LVA を持たない患者と比較して、有意に血清 VIP 濃度が一貫して高いことが確認された (HF なしの患者: 277.7 [211.9–333.2] pg/mL vs. 322.3 [268.2–401.6] pg/mL, $p = 0.004$; HF ありの患者: 210.1 [166.8–272.0] pg/mL vs. 409.1 [308.0–610.4] pg/mL, $p < 0.001$; 左房拡大なしの患者: 248.0 [192.7–312.3] pg/mL vs. 367.2 [315.9–586.0] pg/mL, $p < 0.001$; 左房拡大ありの患者: 231.8 [185.2–287.9] pg/mL vs. 317.8 [244.0–386.1] pg/mL, $p = 0.003$)。

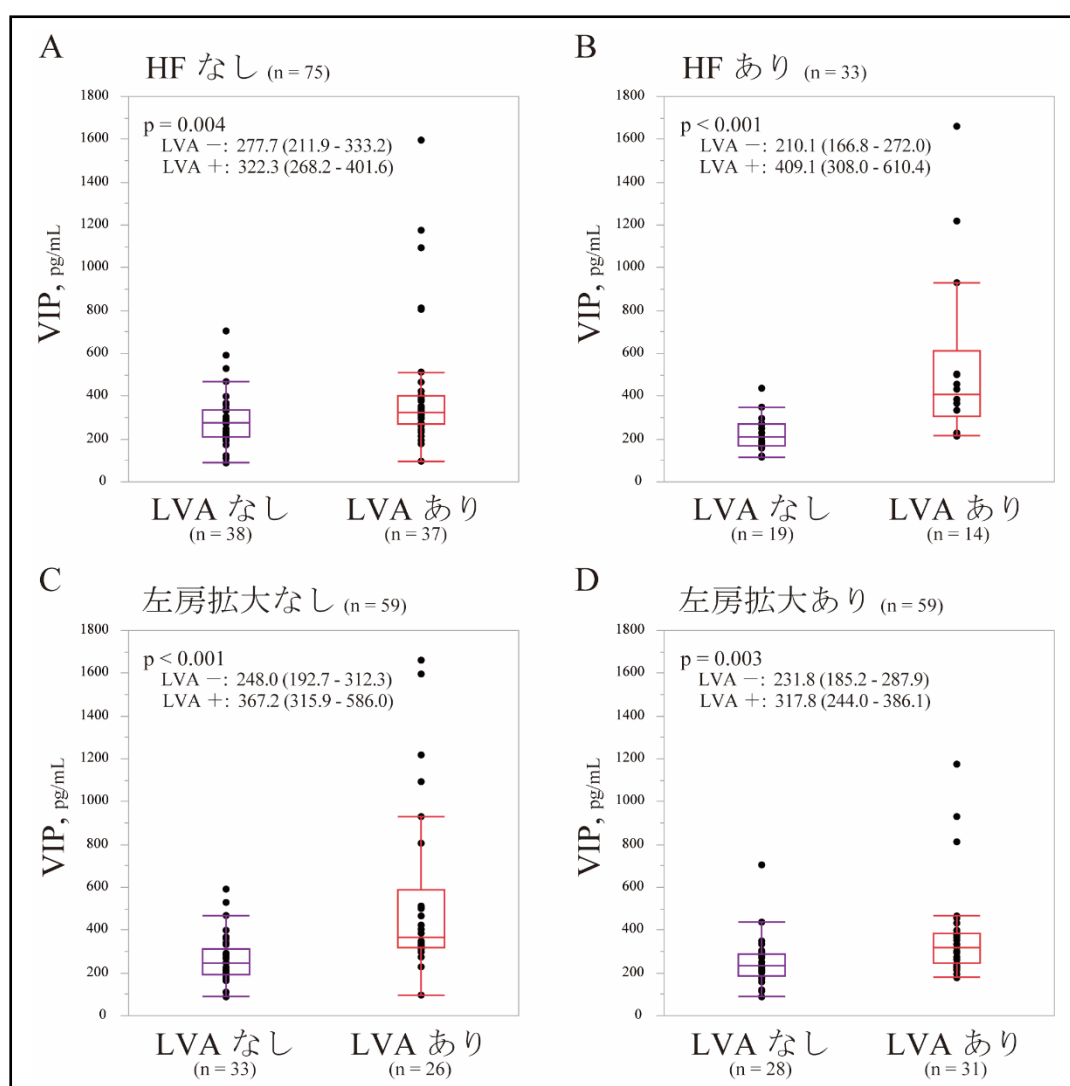


図 10 HF および左房拡大の有無で分類した LVA の有無による血清 VIP 濃度の差異

(A および B) HF なしの患者 (A) と HF ありの患者 (B) における血清 VIP 濃度の比較。どちらのサブグループにおいても、LVA を有する患者は LVA のない患者に比べて有意に高い血清 VIP 濃度を示した。(C および D) 左房拡大なしの患者 (C) と左房拡大ありの患者 (D) における血清 VIP 濃度の比較。どちらのサブグループにおいても、LVA を有する患者は LVA のない患者に比べて有意に高い血清 VIP 濃度を示した。

HF, heart failure; LVA, low-voltage area; VIP, vasoactive intestinal peptide.

考 察

LVA の独立した予測因子としての VIP

本研究では、VIP と女性の性別が LVA の独立した予測因子であることを示した。知り得た限りでは、VIP のような特定のバイオマーカーが LVA の独立した予測因子として確認されたのは本報告が初めてである。心房の過負荷および伸展は心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; ANP) の産生増加を引き起こすことが知られており、LVA に関連するバイオマーカーを調査した以前の研究では、そのプロホルモンである N 末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド (N-terminal pro-atrial natriuretic peptide; NT-pro-ANP) 濃度が LVA を有する患者で有意に高いことが示されている (Büttner et al, 2018; Kornej et al, 2019; Seewöster et al, 2018)。しかし、多変量解析では、NT-pro-ANP は LVA の独立した予測因子として確立されなかった (Kornej et al, 2019; Seewöster et al, 2018)。これは、NT-pro-ANP が心房の伸展に敏感に反応して分泌されるため、血清中の NT-pro-ANP 濃度が高いことは AF の原因ではなく、その結果であるためと考えられる (Triposkiadis et al, 2016)。また、これらの濃度は測定時の体液バランスや血行動態によっても大きく影響される。VIP は、末梢神経系内の臓器に固有の神経支配を提供する神経に存在し (Fahrenkrug, 1989)、心外膜の冠動脈、冠静脈、洞房結節、心房、心房中隔、房室結節、固有の神経節、心室内にある迷走神経および固有の心臓神経から派生した神経線維に存在している (Anderson et al, 1993; Weihe et al, 1984)。実験的な研究では、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因子であることが示唆されている。これが、本研究で VIP が LVA の独立した予測因子として浮上した理由と考えられる。

LVA 予測モデルを強化する重要なバイオマーカーとしての VIP

先行研究において、年齢、性別、LAVI を含む ZAQ スコアが AF 患者における LVA を予測するために開発された (D'Ambrosio et al, 2020)。本研究においても、ZAQ スコアの LVA 予測能力を再確認した。しかし、ZAQ スコアに血清 VIP 濃度を組み込んだところ、LVA の識別能力が有意に向上した。これまでの研究では、左房拡大と LVA の存在との関連が示されている (Kirstein et al, 2020; Verma et al, 2005)。しかし、Bergonti らは、AF 患者における 2 つの異なる線維化経路の可能性を報告している (Bergonti et al, 2023)。具体的には、一部の患者

では AF が進行するにつれて徐々に左房拡大が生じ、その後広範な線維化が進行するが、他の患者では顕著な左房拡大が生じる前に広範な線維化が発生するというものである。彼らの研究結果は、左房拡大が LVA の原因ではなく結果である可能性を示唆している。本研究においても、左房拡大の有無に基づくサブグループ解析では、どちらの群においても LVA を有する患者は血清 VIP 濃度が上昇していることが確認された (図 10C-D)。したがって、血清 VIP 濃度を組み込んだ ZAQ スコアが元の ZAQ スコアよりも優れた識別能力を示す理由は、VIP のような LVA の真の原因因子を含んでいることに起因する可能性がある。

AF 患者における潜在的治療標的としての VIP

LVA の存在とその範囲は、複数の研究において、アブレーション後の AF 再発の強力な予測因子であると報告されている (Bergonti et al, 2023; Huo et al, 2022; Masuda et al, 2016; Masuda et al, 2018b; Verma et al, 2005)。しかし、PVI 後の AF 再発に対する LVA を標的とした基質修正の抑制効果を調査した研究では、一貫した結果が得られていない (Huo et al, 2022; Masuda et al, 2020; Rolf et al, 2014; Yang et al, 2022)。これらの結果は、AF 治療において LVA 以外の新たな標的が必要であることを示唆している。

AF は心房筋症の発症と悪化に関与する (Goette et al, 2016)。このことは、これらの変化が LVA よりも上流に存在することを示唆している。その一つが、イオンチャネルの発現変化に伴う L 型カルシウム電流の著しい減少 (Allessie et al, 2002; Yue et al, 1997) や、内向きナトリウム電流の減少 (Gaspo et al, 1997) を伴う心房電氣的リモデリングである。

実験的研究では、VIP が心房リモデリングを悪化させることが示されている (Xi et al, 2013; Xi et al, 2015)。これらの結果は、VIP が LVA よりも上流で作用していることを示している。本研究では、AF 患者において、LVA を有する患者が LVA を有さない患者に比べて有意に血清 VIP 濃度が高いことを示した。これにより、AF 患者に対する治療標的として、LVA よりも VIP が有用である可能性が示唆される。

限界

本研究にはいくつかの限界がある。まず、研究対象者が単一の医療施設から募集されたため、他の環境に対する本研究の結果の一般化には限界がある可能性がある。次に、比較的小規模な 108 人のサンプルサイズが統計的な力を制限し、AF 患者の全体像を完全には反映していない可能性がある。第三に、血清 VIP 濃度はアブレーション手術中だけの測定にとどまっており、血清 VIP 濃度

の時間的変動が考慮されていない。第四に、EAM の評価および LVA の同定は、主観的評価に依存しており、観察者間の変動やバイアスが導入される可能性がある。そこで、これらの主観性やバイアスを最小限に抑えるために、CARTO[®]3 システムを使用してデータ解析を標準化し、独立した 2 人の検者が LVA を測定した。LVA 測定の信頼性を評価するために算出した ICC は、測定者内および測定者間の信頼性がそれぞれ 0.888 および 0.984 であり、高い信頼性を示している。最後に、血清 VIP 濃度の上昇が LVA 発生に寄与するメカニズムについてはこの研究では検討しておらず、血清 VIP 濃度と LVA 発生との因果関係については十分に示すことはできていない。そのため、このプロセスに関与する生物学的経路を解明するためには、さらなるメカニズム研究が必要である。

結 論

本研究から得られた新知見

本研究における主要な発見は以下の通りである。

- ・ 左房に 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。
- ・ ロジスティック回帰分析により、血清 VIP 濃度および女性が LVA の独立した予測因子であることが明らかになった。
- ・ 血清 VIP 濃度を既存のスコアに組み合わせることで、LVA の予測能力が有意に向上した。

本研究から得られた新知見の意義

簡便かつ低侵襲な指標である血清 VIP 濃度が AF 患者における LVA の検出に有効なバイオマーカーとなり得ること、そして血清 VIP 濃度の上昇が LVA の発生に寄与する可能性が示唆された。また、VIP が LVA よりも上流で作用している可能性を示したことにより、AF 患者に対する潜在的な治療標的となりうることを示した。

今後の課題と研究展開

本研究は単一施設からの比較的小規模なサンプルサイズによるもので、経時的な調査や、血清 VIP 濃度の上昇が LVA の発生に寄与するメカニズムの解明が行われていない。本研究の新知見をさらに強化するためには、将来的に多施設共同研究や大規模なコホート研究を実施する必要がある。また、血清 VIP 濃度の経時的な変化や病態における役割を明確にするためには、長期間の追跡調査やメカニズムを解明する実験的研究も重要である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに、懇切なるご指導とご校閲を賜りました北海道大学大学院 医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 安斉俊久 教授に、深く感謝を申し上げます。

北海道大学大学院 医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 天満太郎 診療講師には研究テーマの設定から論文の執筆に至るまで、多大なるご助言とご指導をいただき、研究を進める上での大きな支えとなりました。先生の温かいご指導により、この4年間を通して研究者としての成長を感じることができました。改めて深くお礼を申し上げます。

また、北海道大学大学院 医学研究院 内科系部門 内科学分野 循環病態内科学教室 永井利幸 准教授、神谷究 特任講師、中尾元基 博士、甲谷太郎 博士、門坂崇秀 特任助教、北光記念病院 循環器内科 不整脈部門 渡邊昌也 副部長、北海道大学病院 放射線診断科 常田慧徳 博士、華岡青洲記念病院 循環器内科・心臓内科 小泉拓也 博士、小樽協会病院 循環器科 夏井宏征 医長、北海道大学大学院 医学院 医学専攻 内科系 内科学講座 循環病態内科学教室 立田大志郎 先生、甲谷次郎 先生、齋藤翔太 先生、川上慧 先生、川崎祐寛 先生、島野金太郎 先生の各先生方には、貴重なご助言やご協力を賜り、深く感謝申し上げます。

さらに、普段から私を支えてくれている家族のおかげで、本研究に打ち込むことができました。妻 香菜、長女 心、長男 紡に心から感謝いたします。

最後に、本研究に参加してくださった全ての患者様、本研究に関わってくれた全ての関係者の皆様に、深く感謝の意を表します。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Allessie M, Ausma J and Schotten U (2002) Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54, 230-246.
- Anderson FL, Hanson GR, Reid B, Thorpe M and Kralios AC (1993) VIP and NPY in canine hearts. Distribution and effect of total and selective parasympathetic denervation. *Am J Physiol* 265, H91-H95.
- Bergonti M, Spera FR, Ferrero TG, Nsahlai M, Bonomi A, Tijsskens M, Boris W, Saenen J, Huybrechts W and Miljoen H, et al (2023) Characterization of atrial substrate to predict the success of pulmonary vein isolation: The prospective, multicenter MASH-AF II (Multipolar Atrial Substrate High Density Mapping in Atrial Fibrillation) study. *J Am Heart Assoc* 12, e027795.
- Burashnikov A and Antzelevitch C (2003) Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation* 107, 2355-2360.
- Büttner P, Schumacher K, Dinov B, Zeynalova S, Sommer P, Bollmann A, Husser D, Hindricks G and Kornej J (2018) Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: association with atrial fibrillation progression phenotypes. *Heart Rhythm* 15, 1132-1137.
- Caixal G, Alarcón F, Althoff TF, Nuñez-Garcia M, Benito EM, Borràs R, Perea RJ, Prat-González S, Garre P and Soto-Iglesias D, et al (2021) Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity. *Europace* 23, 380-388.
- Chan NY, Orchard J, Agbayani MJ, Boddington D, Chao TF, Johar S, John B, Joung B, Krishnan S, Krittayaphong R, et al (2021) 2021 Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) practice guidance on atrial fibrillation screening. *J Arrhythm* 38, 31-49.

Chinitz JS, Castellano JM, Kovacic JC and Fuster V (2012) Atrial fibrillation, stroke, and quality of life. *Ann N Y Acad Sci* 1254, 140-150.

D'Ambrosio G, Romano S, Allothman O, Frommhold M, Borisov G, El Garhy M, Issa K, Penco M, Raffa S and Geller JC (2020) Computed tomography-derived left atrial volume index, sex, and age to predict the presence and the extent of left atrial low-voltage zones in patients with atrial fibrillation: The ZAQ score. *J Cardiovasc Electrophysiol* 31, 895-902.

Fahrenkrug J (1989) VIP and autonomic neurotransmission. *Pharmacol Ther* 41, 515-534.

Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E and Nattel S (1997) Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81, 1045-1052.

Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, et al (2016) EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 18, 1455-1490.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, et al (2021) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 42, 373-498.

Hogan K and Markos F (2006) Vasoactive intestinal polypeptide receptor antagonism enhances the vagally induced increase in cardiac interval of the rat atrium in vitro. *Exp Physiol* 91, 641-646.

Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, Wójcik M, Fiedler L, Roithinger FX, Martinek M, Pürerfellner H, Kirstein B and Richter U, et al (2022) Low-voltage myocardium-guided ablation trial of persistent atrial fibrillation. *NEJM Evid* 1, EVIDoA2200141.

Kirstein B, Neudeck S, Gaspar T, Piorkowski J, Wechselberger S, Kronborg MB, Zedda A, Hankel A, El-Armouche A and Tomala J, et al (2020) Left atrial fibrosis predicts left

ventricular ejection fraction response after atrial fibrillation ablation in heart failure patients: the Fibrosis-HF Study. *Europace* 22, 1812-1821.

Kishima H, Mine T, Fukuhara E, Ashida K and Ishihara M (2019) The association between left atrial stiffness and low-voltage areas of left atrium in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 34, 1830-1838.

Kornej J, Büttner P, Sommer P, Dagres N, Dinov B, Schumacher K, Bollmann A and Hindricks G (2019) Prediction of electro-anatomical substrate using APPLE score and biomarkers. *Europace* 21, 54-59.

Krogh-Madsen T, Abbott GW and Christini DJ (2012) Effects of electrical and structural remodeling on atrial fibrillation maintenance: a simulation study. *PLoS Comput Biol* 8, e1002390.

Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Shiraki T, Sunaga A and Matsuda Y (2016) Influence of underlying substrate on atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 13, 870-878.

Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Sunaga A, Tsujimura T and Matsuda Y (2018a) An E/e' ratio on echocardiography predicts the existence of left atrial low-voltage areas and poor outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 20, e60-e68.

Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Matsuda Y and Okuno S, et al (2018b) Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 257, 97-101.

Masuda M, Asai M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Matsuda Y and Okuno S, et al (2020) Additional low-voltage-area ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Results of the randomized controlled VOLCANO trial. *J Am Heart Assoc* 9, e015927.

Masuda M, Matsuda Y, Uematsu H, Sugino A, Ooka H, Kudo S, Fujii S, Asai M,

Okamoto S and Ishihara T, et al (2024) Prognostic impact of atrial cardiomyopathy: Long-term follow-up of patients with and without low-voltage areas following atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 21, 378-386.

Nattel S, Maguy A, Le Bouter S and Yeh YH (2007) Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 87, 425-456.

Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D and Piedra C, et al (2014) Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7, 825-833.

Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB and Kalman JM (2003) Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 108, 1461-1468.

Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL and Boineau JP (1992) Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res* 71, 1254-1267.

Seewöster T, Büttner P, Nedios S, Sommer P, Dagues N, Schumacher K, Bollmann A, Hilbert S, Jahnke C and Paetsch I, et al (2018) Association between cardiovascular magnetic resonance-derived left atrial dimensions, electroanatomical substrate and NT-proANP levels in atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 7, e009427.

Takahashi Y, Yamaguchi T, Otsubo T, Nakashima K, Shinzato K, Osako R, Shichida S, Kawano Y, Fukui A and Kawaguchi A, et al (2023) Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 44, 3339-3353.

Tripodskiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, Brutsaert D and Boudoulas H (2016) Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail* 18, 1307-1320.

Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith

CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, et al (2023) Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 147, e93-e621.

Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweikert RA, Saliba W, Cummings J and Burkhardt JD, et al (2005) Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol* 45, 285-292.

Vlachos K, Efremidis M, Letsas KP, Bazoukis G, Martin R, Kalafateli M, Lioni L, Georgopoulos S, Saplaouras A and Efremidis T, et al (2017) Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 28, 1393-1402.

Weihe E, Reinecke M and Forssmann WG (1984) Distribution of vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity in the mammalian heart. Interrelation with neurotensin- and substance P-like immunoreactive nerves. *Cell Tissue Res* 236, 527-540.

Xi Y, Wu G, Ai T, Cheng N, Kalisnik JM, Sun J, Abbasi S, Yang D, Fan C and Yuan X, et al (2013) Ionic mechanisms underlying the effects of vasoactive intestinal polypeptide on canine atrial myocardium. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6, 976-983.

Xi Y, James Chao ZY, Yan W, Abbasi S, Yin X, Mathuria N, Patel M, Fan C, Sun J and Wu G, et al (2015) Neuronally released vasoactive intestinal polypeptide alters atrial electrophysiological properties and may promote atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 12, 1352-1361.

Yang D, Xi Y, Ai T, Wu G, Sun J, Razavi M, Delapasse S, Shurail M, Gao L and Mathuria N, et al (2011) Vagal stimulation promotes atrial electrical remodeling induced by rapid atrial pacing in dogs: evidence of a noncholinergic effect. *Pacing Clin Electrophysiol* 34, 1092-1099.

Yang G, Zheng L, Jiang C, Fan J, Liu X, Zhan X, Li J, Wang L, Yang H and Zhu W, et al (2022) Circumferential pulmonary vein isolation plus low-voltage area modification

in persistent atrial fibrillation: The STABLE-SR-II trial. *JACC Clin Electrophysiol* 8, 882-891.

Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z and Nattel S (1997) Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81, 512-525.