

氏 名 小井 貴寿  
こい たかひさ

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 408 号

学位授与年月日 令和 5 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程  
生命・臨床医学専攻

学位論文題目  
Urinary Isoxanthopterin as a Novel Predictor following Catheter  
Ablation for Atrial Fibrillation  
(心房細動に対する経皮的心筋焼灼術後の頻脈性心房性不整脈発症を  
予測する尿中イソキサントプテリン)

論文審査委員

(主査)	教授	芳村 直樹
(副査)	教授	中川 崇
(副査)	教授	田村 了以
(副査)	准教授	仁井見 英樹
(指導教員)	教授	絹川 弘一郎

様式2

論 文 要 旨

論 文 題 目

心房細動に対する経皮的心筋焼灼術後の頻脈性心房性不整脈発症  
を予測する尿中イソキサントプテリン

氏 名 \_\_\_\_\_ 小井 貴寿 \_\_\_\_\_

備考 ① 論文要旨は，2,000字程度とする。

② A4判とする。

#### 〔目的〕

高齢化社会を迎えた我が国にとって、年齢とともに増加する心房細動患者数の増加と、それに伴う心血管合併症の増加が問題となっている。経皮的心筋焼灼術（カテーテルアブレーション）が頻脈性心房性不整脈の治療として広く普及しているが、根治率は50-60%にとどまる上、再発を予測する因子も明かではない。そのため、アブレーション後再発のサロゲートマーカーの確立が急務である。先行研究で、アブレーション後再発には心房筋の炎症が関与し、その一因として酸化ストレスが報告されている。ヒトにおける強力な活性酸素産生酵素であるキサンチンオキシターゼは、プテリンをイソキサントプテリンへと変換する。産生されたイソキサントプテリンは尿中へ排泄されるため、尿中イソキサントプテリン濃度は酸化ストレスの指標の一つとなる。そこで我々は、尿中イソキサントプテリン濃度を測定することで、アブレーション後再発を予測できるのではないかと仮説を立てた。

#### 〔方法並びに成績〕


2019年11月から2021年8月にかけて、当院で心房細動のカテーテルアブレーションを実施した患者を前向きに観察した。20歳以下、人工透析、キサンチンオキシターゼ阻害薬であるフェブキソスタット内服中の患者は除外した。入院時の血液と尿を採取し、高速液体クロマトグラフィー（カラム：YMC-Triart C18）を用いて測定した尿中イソキサントプテリン値を尿中クレアチニン値で補正し、濃度として算出した。また、先行研究でアブレーション後の頻脈性心房性不整脈出現を予測するバイオマーカーとして知られるB型ナトリウム利尿ペプチド前駆体N末端（NT-proBNP）を、尿中イソキサントプテリン濃度の比較対象として計測した。主要評価項目として、ブランキング期間（90日）以降の頻脈性心房性不整脈（心房細動または心房頻拍）の出現を設定した。再発の検出には12誘導心電図、24時間もしくは2週間ホルター心電図、携帯心電計を使用した。登録患者数は107名、平均年齢71歳、7割が男性だった。約3割の症例が持続性心房細動であり、平均左心房径は42mmであった。平均600日の追跡期間中に32人の患者で頻脈性心房性不整脈の出現を認めた。COX比例ハザードモデルによる多変量解析（左心房径、持続性心房細動、高血圧症）の結果、NT-proBNPは主要評価項目と有意な相関を示さなかったが、尿中イソキサントプテリン濃度は有意な相関を示した。ROC曲線から尿中イソキサントプテリン濃度 $0.46 \mu\text{mol/gCr}$ をカットオフ値として設定すると、それを上回る患者では主要評価項目の出現が約4倍に上昇し、その結果は発作性または持続性といった心房細動の型にかかわらず、同様の結果を示した。また主要評価項目が出現した32人中、24人の患者で再アブレーションを実施したが、その中で11人に肺静脈再伝導を認めた。肺静脈再伝導の有無間で尿中イソキサントプテリン濃度を比較した結果、有意差は示さなかったが、肺静脈再伝導を認めない患者群の方が尿中イソキサ

トプテリン濃度が高い傾向を示した。

〔総括〕

尿中イソキサントプテリン濃度は、心房細動カテーテルアブレーション後の頻脈性心房性不整脈出現の独立した予測因子であった。

## 学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	小井 貴寿
論文審査委員	職 名 (主査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授 (副査) 准教授	氏 名 芳村 直樹 中川 崇 田村 了以 仁井見 英樹	
指導（紹介）教員	教 授	絹川 弘一郎	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Urinary Isoxanthopterin as a Novel Predictor following Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (心房細動に対する経皮的心筋焼灼術後の頻脈性心房性不整脈発症を 予測する尿中イソキサントプテリン)			(判定)  合格
(論文審査の要旨) 【目的】 超高齢化社会の我が国において、加齢とともに増加する心房細動患者と、その心血管合併症の増加は大きな問題である。経皮的心筋焼灼術（カテーテルアブレーション）が頻脈性心房性不整脈の治療として広く普及しているが、根治率は50-60%に留まり、再発を予測する因子も明らかでない。アブレーション後の再発を予測し得るマーカーの確立が望まれる。先行研究では心房筋の炎症がアブレーション後の再発を惹起し、その一因として酸化ストレスの関与が報告されている。一方、ヒトにおける強力な活性酸素産生酵素であるキサンチンオキシターゼは、プテリンをイソキサントプテリンへと変換し、産生されたイソキサントプテリンは尿中へ排泄されるため、尿中イソキサントプテリン濃度は酸化ストレスの指標の一つとなり得る。そこで小井貴寿君は、アブレーション施行症例の尿中イソキサントプテリン濃度を測定することによって、アブレーション後頻脈性心房性不整脈の再発を予測できるのではないかと仮説を立て以下の研究を行った。 【方法と結果】 2019年11月から2021年8月の期間中、富山大学附属病院にて心房細動のカテーテルアブレーションを実施した107症例（平均年齢71歳）を対象とした。入院時の血液と尿を採取し、血中B型ナトリウム利尿ペプチド前駆体N末端（NT-proBNP）と尿中イソキサントプテリン濃度を測定した。主要評価項目はブランキング期間（90日）以降の頻脈性心房			

性不整脈（心房細動または心房頻拍）の再発とし、再発の検出には12誘導心電図、24時間もしくは2週間ホルター心電図、携帯心電計を使用した。平均600日の追跡期間中に32例で頻脈性心房性不整脈の再発が確認された。COX比例ハザードモデルによる多変量解析（左房径、持続性心房細動、高血圧症）の結果、NT-proBNPは頻脈性心房性不整脈再発の有無と有意な相関を示さなかったが、尿中イソキサントプテリン濃度は有意な相関を示した。ROC曲線から尿中イソキサントプテリン濃度 $0.46 \mu\text{mol/g/Cr}$ をカットオフ値として設定すると、それを上回る患者では発作性または持続性といった心房細動の型に関わらず頻脈性心房性不整脈の再発率が約4倍に上昇した。また再発例32名中、24症例に再アブレーションを実施したが、そのうち11例に肺静脈再伝導が観察された。有意差は認めなかったものの、肺静脈再伝導を認めない患者群において尿中イソキサントプテリン濃度が高い傾向を示し、酸化ストレスが心房筋のリモデリングに関与している可能性が示唆された。

#### 【総括】

今回小井貴寿君は、アブレーション施行症例の尿中イソキサントプテリン濃度を測定し、COX比例ハザードモデルによる多変量解析を行った結果、尿中イソキサントプテリン濃度が心房細動カテーテルアブレーション後の頻脈性心房性不整脈再発の独立した予測因子であることを見出した。今回得られた知見から、酸化ストレスが心房筋のリモデリングに関与している可能性が示唆され、本研究の学術的重要性の高さが伺われるとともに、尿中イソキサントプテリン濃度を測定し、頻脈性心房性不整脈の再発を予見することによってアブレーションの方法論に新たな工夫の余地を示したという点で臨床的発展性が期待できる。以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。