

氏 名	山 上 文		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	博甲第 9 1 9 9 号		
学位授与年月	平成 3 1 年 3 月 2 5 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Indoxyl Sulphate is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation（インドキシル硫酸はカテーテルアブレーション後の心房細動再発に関連する）		
主 査	筑波大学教授	博士（医学）	平松 祐司
副 査	筑波大学教授	医学博士	長田 道夫
副 査	筑波大学准教授	博士（医学）	齋藤 知栄
副 査	筑波大学講師	博士（医学）	下條 信威

論文の内容の要旨

山上氏の博士学位論文は、近年腎機能障害患者において心血管疾患の発症とインドキシル硫酸との関連が指摘される中、カテーテルアブレーション後の心房細動再発に与える血中インドキシル硫酸の影響を臨床的に検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

【背景と目的】心房細動（AF）は最も頻度の高い不整脈疾患のひとつである。既存の臨床試験から慢性腎臓病と AF との相互関連が指摘されており、腎不全患者は AF 発症率が高く、逆に AF 患者は腎機能障害を来しやすいと言われている。また腎不全患者ではカテーテルアブレーション後の AF 再発率が高いことも報告されている。インドキシル硫酸は腸管から吸収される食事由来タンパク質から成る尿毒素であるが、近年 AF を含む心血管疾患の病態に関与していることが明らかになりつつある。著者は、初回カテーテルアブレーション前のインドキシル硫酸の血中濃度と、AF アブレーション治療後の AF 再発との関連を明らかにすることを目的として本研究を実施した。

【方法】本論文において著者は、AF に対してカテーテルアブレーションを行なった 125 名の患者を対象として観察研究を行った。術直前に患者血清を採取し、高感度蛍光クロマトグラフィーを用いて血清中のインドキシル硫酸を測定した。術前には全例心エコー図検査を行って左房容積（LAVI）を測定し、フォローアップの心電図検査は 1, 3, 6, 12 ヶ月および有症状時に行った。AF 再発の定義は、「3 ヶ月間のブランキング期間の後、30 秒以上持続する上室性頻拍」とした。

【結果】著者は、インドキシル硫酸濃度は、推定糸球体濾過量（eGFR）、および年齢と軽度の相関関係にあることを示した。血清高インドキシル硫酸濃度（ $> 0.65 \mu\text{g/mL}$ ）の患者は、有意に eGFR の値が低く（ $P = 0.007$ ）、LAVI が高く（ $P = 0.023$ ）、 β 遮断薬使用率が高く（ $P = 0.003$ ）、また AF 罹患期間も長かった（ $P = 0.019$ ）。1 年間のフォローアップ中、21 名（20%）に AF の再発を認めた。フォローアップを完了した 105 名の患者のうち、23 名の患者（21.9%）を高インドキシル硫酸群（ $> 0.65 \mu\text{g/mL}$ ）、82 名（78.0%）を低インドキシル硫酸群（ $\leq 0.65 \mu\text{g/mL}$ ）としたところ、1 年後の AF 再発率は高インドキシル硫酸群で有意に高いことが示された（ $60.1 \pm 10.4\% \text{ vs. } 85.2 \pm$

3.9%, $P = 0.007$)。また単変量解析にて、血中高インドキシル硫酸濃度は AF 再発の予測因子であり、多変量解析でも、年齢、性別、LAVI、eGFR、AF 罹患期間などの因子と独立した AF 再発の予後規定因子であることが示された ($P = 0.031$)。

【考察と結論】近年、腎機能障害患者において心血管疾患の発症とインドキシル硫酸との関連が指摘され、インドキシル硫酸が AF を促進させるようなモデリングを引き起こす可能性が取りざたされる中、本観察研究において著者は、血中高インドキシル硫酸値が高い患者ではカテーテルアブレーション治療後の AF 再発率が有意に高いことを明らかにした。この結果はインドキシル硫酸そのものが AF の維持に関与している可能性を示しており、今後インドキシル硫酸が AF 治療あるいは再発予防のための新たな治療ターゲットとなり得ることを示唆している。以上の研究内容を総括して、著者は、AF に対するカテーテル治療後の患者において、術前の血中高インドキシル硫酸濃度は AF 再発の独立した予測因子であり、血中高インドキシル硫酸は今後 AF 患者の予後改善のためのマーカーならびに治療ターゲットとなる可能性がある」と結論付けた。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は、心房細動 (AF) に対してカテーテルアブレーションを行なった 125 名の患者を対象として観察研究を行い、血中高インドキシル硫酸値が高い患者ではカテーテルアブレーション治療後の AF 再発率が有意に高いことを明らかにした。この結果はインドキシル硫酸そのものが AF の維持に関与している可能性を示しており、インドキシル硫酸が AF 治療あるいは再発予防のための新たな治療ターゲットとなり得ることを示唆している。本研究は、今後血中高インドキシル硫酸が AF 再発予測の新たなマーカーとして、また AF 患者の予後改善のための治療ターゲットとして広く位置づけられていく可能性を開拓したものであり、AF 患者の管理・治療方針に新たな知見と選択肢とをもたらす学術的意義の高いものである。

平成 31 年 1 月 4 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。