

氏名	奥山 龍之介
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1143 号
学位授与の日付	平成29年10月17日
学位論文題名	Combination of high-sensitivity troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts future hospital admission for heart failure in high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction 「左室収縮能が保持された高血圧患者の心不全発症予測における高感度トロポニンIとN末端プロB型Na利尿ペプチド組み合わせの有用性」 Heart Vessels 32(7): 880-892. 2017. 7
指導教授	尾崎 行 男
論文審査委員	主査 教授 井澤 英 夫 副査 教授 高木 靖 教授 八谷 寛

論文内容の要旨

【緒言】高血圧は心不全発症の主要な危険因子である。また冠動脈疾患、糖尿病、および慢性腎臓病も心不全の重要な危険因子であり高血圧と合併することが多い。これらの合併症のうち少なくとも1つを有する高血圧患者は、日本高血圧治療ガイドラインに基づき高リスク患者に分類されるが、心不全を発症するのはこれらの患者のごく一部である。このため、心不全を発症するリスクが最も高い患者を特定し、より積極的かつ集中的な予防治療を提供するための追加的なリスク層別化が必要とされている。

高感度トロポニンI(hsTnI)値は、非アテローム性動脈硬化症に起因する慢性の不顕性心筋傷害の指標であり、一般集団における将来の心不全および心臓血管死と強い関連を示すことが判明している。一方で、高血圧患者における慢性の不顕性心筋傷害は報告されているが、高血圧患者、特に高リスク患者におけるこの因子の予後予測能は十分に検証されていない。一方、N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP)値は一般集団における初発心不全の強力な予測因子であるが、高血圧患者においては心血管病リスク、特に心不全リスクの予測に関するNT-proBNPの意義は十分に調査されていない。

【目的】本研究では高血圧患者の心不全発症予測におけるhsTnIとNT-proBNPの組み合わせの有用性を前向きに検討した。

【対象】ステージ3～4の慢性腎臓病、糖尿病、および安定した冠動脈疾患のうち少なくとも1つを合併し、かつ左室収縮能(LVEF)が保持された高血圧外来患者493名(平均年齢68.5歳)を対象とした。

【方法】対象患者493名の外来受診中のhsTnI値、NT-proBNP値、および心エコー検査デー

タを検討した。エンドポイントは初回の心不全入院と定義した。統計学的に $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】平均86.1カ月のフォローアップ期間中に、駆出率が保たれた心不全(HFpEF; LVEF 50%以上)患者31名と駆出率が低下した心不全(HFrEF; LVEF 50%未満)患者13名を含む合計44名の心不全患者の入院が確認された。hsTnI値($p < 0.01$)とNT-proBNP値($p < 0.005$)は心不全入院の有意な独立予測因子であった。さらに、hsTnI高値(三分位で値が最も高い群: 10.6 pg/ml以上)またはNT-proBNP高値(三分位で値が最も高い群: 239.7 pg/ml以上)により患者を4群に層別化した場合、両方のバイオマーカー値が高かった患者群といずれのバイオマーカー値も高くなかった患者群と比較して調整相対リスクは、心不全入院については13.5($p < 0.0001$)、HFpEFについては9.45($p = 0.0009$)、HFrEFについては23.2($p = 0.003$)であった。最後に、hsTnIとNT-proBNPを組み合わせた場合、単一のバイオマーカーを使用した場合よりも、C-index($p < 0.05$)、net reclassification improvement(純再分類改善度)($p = 0.0001$)、およびintegrated discrimination improvement(統合判別改善度)($p < 0.05$)が有意に改善した。

【考察】本研究では、hsTnIとNT-proBNPの両方の値が高かった患者は、心不全入院リスクがいずれの値も高くなかった患者と比較して、調整相対リスクがHFpEFについては約9倍、HFrEFについては約23倍であることが判明した。これらの結果から、慢性不顕性心筋傷害と血行力学的ストレスは、HFrEFへの進行に関連しているだけでなく、高血圧患者におけるHFpEFの発症にも寄与していることが推測された。Glick DらはhsTnIとNT-proBNPの初期の値が低かった心不全を有さない高齢者を対象としたコミュニティベース研究において、長期にわたる両バイオマーカー値の上昇が将来の左室収縮能低下を予測する可能性を報告している。ただこれらのバイオマーカーの継続的な測定がHF表現型の予測にも有用であるかどうかを判断するためには、今後のさらなる研究が必要である。

【結語】左室収縮能が保持された高血圧患者の心不全発症予測においてhsTnIとNT-proBNPの組み合わせが有用である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本論文は高感度トロポニンI(hsTnI)とN末端プロB型Na利尿ペプチド(NT-proBNP)の組み合わせによる高血圧患者の心不全発症予測について検討した研究である。本研究では、それぞれが心不全入院の独立した予測因子である慢性不顕性心筋傷害を反映するhsTnIと血行力学的ストレスを反映するNT-proBNPを組み合わせることにより、高血圧患者における将来の心不全入院に対するより詳細なリスク層別化が可能となった。実際に、両方のバイオマーカーが高かった患者は、いずれのバイオマーカーも高くなかった患者と比較して、心不全を発症するリスクが約14倍高かった。これらのバイオマーカーは、比較的安価な上、高い感度および特異度で再現が可能である。今後、別の独立したコホートで有用性を再確認することで、高リスク高血圧患者の予後評価のためのアルゴリズムにhsTnIとNT-proBNPの組合せを含めることができる可能性が示唆された。

本研究は、高血圧患者の心不全発症リスク評価の臨床応用に向けた重要な知見を提供した結果、国際的な評価を得た医学専門誌(Heart and Vessels)に掲載されており学位論文として十分な内容と評価された。