

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Clinical significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide ratio in the acute phase of acute heart failure

急性心不全患者における NT-proBNP/BNP 比の臨床的意義

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野
研究生 澤谷 倫史

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, volume 10, number 9, 2021 掲載
10.1093/ehjacc/zuab068.

心不全の診断及び治療のためのバイオマーカーとして B-type natriuretic peptide (BNP) 値と N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) 値の測定は確立し、広く臨床の現場で利用されているが、それぞれの代謝経路の違いなどから急性心不全の併存症が BNP 値及び NT-proBNP 値に異なる影響を与えることが考えられる。そこで本論文において申請者は、集中治療室 (ICU) に入院を要した急性心不全症例の NT-proBNP/BNP 比を算出し規定する因子及び予後との関連を検討した。

2008 年 12 月から 2020 年 6 月に日本医科大学千葉北総病院 ICU へ入室し、来院 15 分以内に BNP 値および NT-proBNP 値を同時に評価し得た急性心不全症例 1,002 名を対象とした。NT-proBNP/BNP 比を算出、その中央値である 7.954 をカットオフ値として低値群 (Group L, n=501) と高値群 (Group H, n=501) の 2 群に分けて検討した。両群間で症例背景、血液検査結果、ICU 入院中の治療内容などの違いを検討し、Group H を規定する因子を同定すべく多変量ロジスティック解析を行った。また、短期予後 (ICU 滞在期間および入院期間、院内予後)、および中長期予後 (180 日以内の心不全再入院、全死亡) を両群間で比較検討し、中長期予後に関しては、Kaplan-Meier 曲線及び多変量 Cox 回帰解析で分析した。

BNP 値と NT-proBNP 値の有意な相関 ($r=0.810$)が見られたが、NT-proBNP 値が BNP 値に比し極端に高い症例が散見された。Group H を独立して規定する因子は C-reactive protein (CRP) 値、Controlling Nutrition Status (CONUT) score (アルブミン値、リンパ球数値、総コレステロール値からなる栄養の指標)、eGFR であった。また Group H は、Kaplan-Meier 曲線で有意に中長期の死亡及び心不全イベント (死亡+心不全による再入院) が多く、多変量 Cox 回帰解析では 180 日後の死亡及び心不全イベントの独立した予後規定因子であった。

本研究では、腎機能障害、低栄養状態、高炎症状態が、NT-proBNP/BNP 比高値を規定していた。BNP 値に比べて NT-proBNP 値がより腎機能障害の影響を受けやすいこと、また、

低アルブミン血症と高 NT-proBNP 値の関連性に関する報告も散見され、その詳細なメカニズムは明らかでないものの肝機能障害、サイトカイン誘導による異化亢進などの機序が想定されている。炎症性サイトカインにより BNP 値の生産が高まることも報告されているが、今回の結果からは炎症性サイトカインによる NT-proBNP 値の生産亢進の方がより活発である可能性が示唆された。腎機能障害、高炎症状態、低栄養状態はいずれもそれぞれ急性心不全症の独立した予後悪化因子として過去に多くの報告がある。NT-proBNP/BNP 比の上昇はこれらの併存症により規定されることが本研究で示され、これらを包括した NT-proBNP/BNP 比自体が独立した予後規定因子となったと考えられた。併存疾患を多数合併する高齢心不全症例が急増している昨今、心不全の併存症を包括して評価できるバイオマーカーとして NT-proBNP/BNP 比の重要性が示された。

第二次審査では、炎症が NT-proBNP/BNP 比を高値にするメカニズム、好中球数との関連性、入院治療中におけるこの比の推移と予後への影響、いくつか考えられる機序のうち最も NT-proBNP/BNP 比の開大に影響する因子は何か、慢性心不全でも同様の結果となるのかなどに関して質疑がなされ、それぞれに対して的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究は、多種多様な併存症を合併した心不全症例が増加するなか、NT-proBNP/BNP 比が急性心不全における包括的なバイオマーカーとして臨床利用価値が高いことを初めて示したものであり、臨床的意義が高い研究と結論された。以上より本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。