

論 文 要 旨

Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: Comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides

〔 心不全における高感度トロポニン T :
心エコー指標やナトリウム利尿ペプチドとの比較 〕

楠 本 敦 旨

【序論および目的】

心筋トロポニン T は心筋障害により検出され、心筋特異的なマーカーとして急性心筋梗塞の診断に用いられている。また、心不全患者においても心筋トロポニン T の上昇を認め、慢性心不全患者の予後予測因子となることが報告されている。近年、従来の測定法と比較し、測定感度が約 10 倍 (0.01ng/mL→0.003ng/mL) となる高感度の測定方法が開発され [高感度トロポニン T: highly sensitive cardiac troponin T (hs-TnT)]、微小心筋障害も検出できることが期待されており、心不全患者の多くにおいて心筋トロポニン T が検出されるようになった。

一方、B-type natriuretic peptide (BNP) や N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) は、心不全の評価において有用なバイオマーカーであり、心不全や心機能障害の重症度とよく相関していることが報告されている。しかしながら、心エコーにより評価された心機能障害における hs-TnT の重要性については、未だ解明されていない。

そこで我々は、心不全において持続する微少心筋障害が hs-TnT により検出できる。また、hs-TnT 値は心エコーにより評価された心機能障害や BNP 値・NT-proBNP 値と相関するとの仮説を立てた。本研究の目的は、心不全患者において hs-TnT と心エコー指標・BNP・NT-proBNP との相関を評価することである。

【材料および方法】

BNP 値が 20pg/mL 以上の入院及び外来患者連続 283 例を対象として解析を行った。hs-TnT・BNP・NT-proBNP・クレアチニンの同時測定を行い、クレアチニンより estimated glomerular filtration rate (eGFR) を算出した。次に、心エコーにより LVEDD (左室拡張末期径)・LVEF (左室駆出率)・E' (僧帽弁輪速度)・E/E' (左室流入血流速度の E 波と僧帽弁輪速度の E' 波との比)・左室 Tei index・右室 Tei index を測定した。

【結 果】

hs-TnT と心エコー指標との相関を調べたところ、単回帰解析において log hs-TnT は、LVEDD、E/E'、左室 Tei index、右室 Tei index と正の相関を認め (LVEDD: R=0.242, P<0.0001、E/E': R=0.364, P<0.0001、左室 Tei index: R=0.303, P<0.0001、右室 Tei index: R=0.443, P<0.0001)、LVEF や E' とは、負の相関を認めた (LVEF: R=-0.369, P<0.0001、E': R=-0.447, P<0.0001)。

次に、hs-TnT と腎機能 (eGFR)や年齢との相関を調べたところ、単回帰解析において log hs-TnT は eGFR と負の相関を認め ($R=-0.489, P<0.0001$)、年齢とは正の相関を認めた ($R=0.316, P<0.0001$)。

更に、hs-TnT が性別により差があるかどうかを検討したところ、hs-TnT は男性において有意に高値であった (男性: 0.024 ± 0.034 ng/mL, 女性: 0.020 ± 0.030 ng/mL; $P = 0.0284$)。

そこで、log hs-TnT と、単回帰解析において log hs-TnT と相関を認めた指標との多変量解析を行ったところ、log hs-TnT は LVEF、E/E'、右室 Tei index、eGFR と独立した規定因子であった。

次に、心筋障害の特異的なマーカーである hs-TnT と、心不全マーカーである BNP や NT-proBNP との相関についても検討を行ったところ、単回帰解析において、log hs-TnT は log BNP ($R=0.567, P<0.0001$) や log NT-proBNP ($R=0.647, P<0.0001$)と相関を認めた。更に多変量解析において log hs-TnT は、log BNP、年齢、eGFR と独立した規定因子であり、log NT-proBNP、年齢、性別、eGFR とも独立した規定因子であった。

【結論及び考察】

本研究において、hs-TnT は諸々の心エコー指標と相関を示し、LVEF、E/E'、右室 Tei index と独立した規定因子であった。E/E'は肺動脈楔入圧とよく相関すると言われており、右室 Tei index は右心系の収縮と拡張の総合的心機能の指標である。従って hs-TnT 値の上昇は、心不全における心機能障害を反映していることが示唆された。更に hs-TnT は、BNP や NT-proBNP とも相関を示し、独立した規定因子であった。この事より hs-TnT は、BNP や NT-proBNP と同様に、心不全の重症度評価において有用であることが示唆された。

本研究において我々は、高感度トロポニン T が心エコー指標やナトリウム利尿ペプチドと独立した相関があることを初めて示した。

Shah らは、収縮能が保たれた心不全患者において、心筋トロポニン T が LVEDD、左室心筋重量係数、E'と独立した相関があることを示したが、本研究でも同様に log hs-TnT は E'と負の相関を認めており、高感度トロポニン T の上昇は左室の拡張障害と関連があることが示唆された。

また蔦本らは、慢性腎臓病のある慢性心不全患者において、腎機能低下は心筋トロポニン T 上昇の一因であると報告している。佐藤らも、高感度トロポニン T は本態性高血圧患者において eGFR と独立した規定因子であることを報告している。本研究においても高感度トロポニン T は eGFR と独立した相関を認めており、腎機能障害は高感度トロポニン T 値上昇の要因の一つであることが示唆された。

慢性心不全における心筋障害や心筋トロポニン T 放出のメカニズムは未だに不明瞭であるが、いくつかの神経体液性因子や炎症のメカニズムが、心不全患者において慢性的に活性化され、何年にも渡る心筋細胞障害や細胞死の進行の原因となっているのかもしれない。更に、心筋細胞の伸縮や有害なサイトカインもまた、心筋ダメージを誘発していると報告されている。心筋トロポニン T の高感度測定系は、従来の測定系の 10 倍もの検出限界を有しており、それにより高感度トロポニン T 測定系は心不全における持続する微小心筋障害の検出を可能とした。

慢性心不全患者の予後予測として、心筋トロポニン T と BNP や NT-proBNP を同時測定することの有用性が報告されている。心不全において、心筋トロポニン T は持続する心筋細胞障害のマーカーであるのに対して、BNP や NT-proBNP は心不全状態のマーカーであり、心負荷や循環のうっ血を反映している。

本研究において、高感度トロポニン T は心エコーにより評価された心機能障害やナトリウム利尿ペプチドと相関を認めており、心不全における高感度トロポニン T 値の上昇は、持続する微小心筋障害を表していることが示唆された。

論文審査の要旨

報告番号	総研第 188 号		学位申請者	楠本 敦旨
審査委員	主査	井本 浩	学位	博士 (医学)
	副査	垣花 泰之	副査	竹中 俊宏
	副査	橋口 照人	副査	新村 英士

Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure:**Comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides**

(心不全における高感度トロポニン T :

心エコー指標やナトリウム利尿ペプチドとの比較)

心筋トロポニン T は心筋傷害により検出され、心筋特異的なマーカーとして急性心筋梗塞の診断に用いられている。また、心不全患者においても心筋トロポニン T の上昇を認め、慢性心不全患者の予後予測因子となることが報告されている。近年、高感度の測定方法が開発され [高感度トロポニン T: highly sensitive cardiac troponin T (以下 hs-TnT)]、微小心筋傷害も検出できることが期待されており、心不全患者の多くにおいて心筋トロポニン T が検出されるようになった。一方、B-type natriuretic peptide (以下 BNP) や N-terminal pro-BNP (以下 NT-proBNP) は、心不全の評価において有用なバイオマーカーであり、心不全や心機能障害の重症度とよく相関していることが報告されている。しかしながら、hs-TnT と心エコーにより評価された心機能障害との関連については、未だ明らかとなっていない。そこで学位申請者らは、心不全患者において hs-TnT と心エコー指標・BNP・NT-proBNP との相関を検討した。BNP 値が 20pg/mL 以上で心不全が疑われ、心エコーを施行した入院及び外来患者連続 283 例を対象として、hs-TnT・BNP・NT-proBNP・クレアチニンの同時測定を行い、採血の前後 3 日以内に心エコーを施行した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) hs-TnT と心エコー指標との相関を調べたところ、単回帰解析において log hs-TnT は、LVEDD (左室拡張末期径)、E/E' (僧帽弁血流速波形の拡張早期波高 E 波と、拡張早期僧帽弁輪速度 E' 波との比)、左室 Tei index、右室 Tei index と正の相関を認め、LVEF (左室駆出率) や E' (拡張早期僧帽弁輪速度) とは負の相関を認めた。
- 2) hs-TnT と腎機能や年齢との相関を調べたところ、単回帰解析において log hs-TnT は、estimated glomerular filtration rate (以下 eGFR) と負の相関を認め、年齢とは正の相関を認めた。
- 3) 単回帰解析において log hs-TnT と相関を認めた指標と、log hs-TnT との多変量解析を行ったところ、LVEF、E/E'、右室 Tei index、eGFR は log hs-TnT の独立した規定因子であった。
- 4) hs-TnT と、BNP や NT-proBNP との相関についても検討を行ったところ、単回帰解析において、log hs-TnT は log BNP や log NT-proBNP と有意な相関を認めた。
- 5) 年齢・性別・eGFR の補正による多変量解析を行ったところ、log hs-TnT は log BNP や log NT-proBNP と独立した相関を認めた。

hs-TnT は諸々の心エコー指標と相関を示し、LVEF、E/E'、右室 Tei index は hs-TnT の独立した規定因子であった。従って hs-TnT 値の上昇は、心不全における心機能障害を反映していることが示唆された。更に hs-TnT は、BNP や NT-proBNP と相関を示し、独立した規定因子であった。この事より hs-TnT は、BNP や NT-proBNP と同様に、心不全の重症度評価において有用であることが示唆された。尚、hs-TnT 値は腎機能の影響を受けるとの報告があるが、本研究においても hs-TnT は eGFR と独立した相関を認めており、腎機能障害は hs-TnT 値上昇の要因の一つになることが示唆された。

本研究において、持続する微小心筋傷害を表す hs-TnT は、心エコーにより評価された心機能障害やナトリウム利尿ペプチドと相関を認めており、hs-TnT は、心不全の重症度評価に有用であることが期待され非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 188 号		学位申請者	楠本 敦旨
審査委員	主査	井本 浩	学位	博士 (医学)
	副査	垣花 泰之	副査	竹中 俊宏
	副査	橋口 照人	副査	新村 英士
<p>主査および副査の 5 名は、平成 24 年 3 月 22 日、学位申請者 楠本 敦旨 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問 1) 高感度トロポニン T (highly sensitive cardiac troponin T, 以下 hs-TnT) は、従来の測定系と同じトロポニン T を測定していると考えてよいのか。</p> <p>(回答) 測定系は高感度になりましたが、同じトロポニン T を測定しています。</p> <p>質問 2) hs-TnT の測定系は 1 種類だけなのか。</p> <p>(回答) hs-TnT の測定系は電気化学発光免疫測定法の 1 種類だけです。</p> <p>質問 3) hs-TnT の測定系において、心不全を認めない患者での正常値はどれくらいか。</p> <p>(回答) 健常者の 99 パーセンタイル上限値 0.014ng/mL が基準範囲となります。</p> <p>質問 4) 多変量解析において、左室 Tei index は独立した相関が無いにもかかわらず右室 Tei index は独立した相関があるのはどうしてか。</p> <p>(回答) 本研究は心不全患者を対象としており、循環のうっ血による心臓への容量負荷を反映し、右室 Tei index がより強く相関を示しているものと考えます。</p> <p>質問 5) 心不全患者で検出される hs-TnT は、心筋細胞の細胞質由来のものなのか、あるいはフィラメント由来のものなのか。</p> <p>(回答) 可逆的な心筋傷害の場合は、心筋細胞の細胞質からトロポニンが微量に血中へ流出し、心筋細胞が非可逆的に傷害を受けると、トロポニンはフィラメント上から血中へ流出すると考えられています。ただし、心不全患者におけるトロポニン放出の詳細なメカニズムに関しては未だ不明瞭です。</p> <p>質問 6) hs-TnT は、心不全の重症度と相関するのか。</p> <p>(回答) hs-TnT は、心不全の重症度や予後と相関すると報告されております。</p> <p>質問 7) 心不全患者で腎機能障害がある場合、hs-TnT の値をどの様に評価すればよいのか。</p> <p>(回答) 腎機能障害は hs-TnT 値上昇の要因の一つであり、実際より過大評価する可能性があります。</p> <p>質問 8) トロポニン T の分子量はいくらか。透析では除かれるのか。</p> <p>(回答) トロポニン T の分子量は 39700Da と報告されています。また、透析で除去されるかどうかは明確にされていません。</p> <p>質問 9) 原因疾患ごとに分けた解析を行ったか。</p> <p>(回答) 本研究では行っておらず、今後症例数を増やして原因疾患ごとに検討したいと考えます。</p> <p>質問 10) 心筋トロポニン T 値に性差があるというのは、どのように解釈すればよいのか。</p> <p>(回答) 心筋トロポニン T 値は男性が高いと言われております。理由は明確には解っていませんが、一般的には心筋重量の差と考えられているようです。</p> <p>質問 11) pro-BNP を放出する心筋細胞と心筋トロポニン T を放出する心筋細胞は、同じ細胞なのか。</p> <p>(回答) pro-BNP は心筋細胞より積極的に放出されますが、心筋トロポニン T は心筋細胞の破壊に伴い逸脱してくるものであり、血中放出のメカニズムからすると異なる細胞によるものと考えます。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 12) hs-TnT と BNP との相関のグラフで、直線から外れている患者さんに臨床的特徴があるのか。

(回答) 本研究では検討していませんが、治療により BNP 値が下がっても hs-TnT 値が下がらない患者の予後は不良であり、また、hs-TnT 値と BNP 値の両方とも高値である患者は、更に予後不良であるとの報告があり、hs-TnT と BNP 同時測定の有用性が報告されています。

質問 13) 心筋トロポニン T は、どの様に代謝されるのか。

(回答) 心筋トロポニン T は腎機能の影響を受けることは明らかですが、腎臓で代謝されるかどうかは明確にされていません。ただし、心筋トロポニン T は酵素により断片化され代謝されるとの報告があります。

質問 14) 心筋トロポニン T と eGFR が相関するのは、腎臓でのクリアランスだけの問題なのか。

(回答) 腎臓でのクリアランスだけの問題ではなく、心腎連関という意味でも相関すると考えます。

質問 15) どのような患者さんを対象として BNP を測定したのか。また、対象患者が $BNP \geq 20\text{pg/mL}$ となっているが、 $BNP < 20\text{pg/mL}$ の患者はどれくらいいたのか。

(回答) 症状と兆候より臨床的に心不全が疑われた患者に BNP を測定しました。また、 $BNP < 20\text{pg/mL}$ の患者は全体の約 1 割程度でした。

質問 16) $hs-TnT \leq 0.014\text{ng/mL}$ の患者が 166 人(58.7%)とは、健常者が多いということか。

(回答) hs-TnT 値の 0.014ng/mL は正常値ではなく健常者の 99 パーセンタイル値であり、健常者が多いということではありません。

質問 17) NYHA 分類と hs-TnT との関連は調べたか。

(回答) 本研究では検討しておりません。今後、検討を加えたいと思います。

質問 18) 対象患者で心房細動患者を除外したのは何故か。

(回答) 心房細動患者では、BNP、NT-proBNP、トロポニン T が高値となることが報告されているため除外しました。

質問 19) $hs-TnT > 0.014\text{ng/mL}$ の患者で心エコー指標や hs-TnT との関連を調べたか。

(回答) 本研究では検討しておりません。今後、検討を加えたいと思います。

質問 20) hs-TnT が上昇を示す BNP 値の閾値はどのくらいか。また治療的な観点から、心筋傷害の進行を抑えられる BNP 値の上限はどのくらいか。

(回答) 本研究では、ワンポイントでしか hs-TnT・BNP・NT-proBNP を測定しておらず、今後治療の前後で経時的に測定して検討したいと思います。

質問 21) 急性心筋梗塞発症後どれくらい経過すれば、心筋トロポニン T の値は正常値を示すのか。

(回答) 心筋トロポニン T は急性心筋梗塞で上昇しますが、発症後 7~14 日間で正常値にもどると報告されております。

質問 22) 透析の患者さんで、腎臓からのクリアランス低下だけで、心筋トロポニン T 値はどれくらい上昇するのか。

(回答) 胸部症状のない透析患者で、心筋トロポニン T のカットオフ値 0.01ng/mL で 82%, 0.03ng/mL で 53%, 0.1ng/mL で 20% が陽性になると報告されております。また、心腎連関という意味では、長期透析患者で心筋トロポニン T が陽性になるのは、腎機能低下にともなう心筋トロポニン T の排泄遅延によるものだけではなく、慢性腎不全患者に潜在的に存在する心筋障害による影響もあると考えます。

質問 23) 急性心不全と慢性心不全が混在しているのは結論を導くのに妥当なのか。

(回答) 今後、これらを分けて検討する必要があると考えます。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。