

論 文 要 旨

Irrelevant B-type natriuretic peptide levels in patients with mechanical prostheses in the mitral position presenting with congestive heart failure.

うっ血性心不全の状態にある僧帽弁に
人工弁を持つ患者での見当違いな BNP レベル

東 健作

【序論および目的】 (適宜、項目をたてて、必ず2頁で記載する)

B-type natriuretic peptide (BNP)は心不全の重要なマーカーであり日常診療において非常に有用である。しかし BNP は他の疾患および病態でも上昇、低下を認めその解釈に混乱を招くこともある。うっ血性心不全の状態にある僧帽弁に人工弁を持つ患者での BNP についてはよくわかっていない。

【材料および方法】

心不全で入院した214人の連続した患者を、僧帽弁に人工弁を持つかどうかで2群に分け、BNP および心エコーを含めた臨床検査を比較検討した。またその後の死亡および心不全悪化による再入院の発生率を調査した。

【結 果】

2群間でLVEFに有意差は認められなかった。僧帽弁に人工弁を持つ患者(prosthesis group)ではその他の患者(native group)に比べて、logBNP およびBNP値が有意に低下していた(prosthesis group vs native group: 5.12 ± 1.01 vs 6.21 ± 0.92 , $P < 0.001$; BNP level: 167 ± 324 pg/ml vs 498 ± 380 pg/ml)。その傾向は心機能および腎機能に関係なく認められていた。また prosthesis group での BNP は心不全の重症度に相関を示さなかった。多変量解析では、僧帽弁の人工弁が心不全患者での低下した BNP に対して独立した因子であることが示された。2群間での入院期間、およびその後の死亡・心不全悪化による再入院の発症率は有意差を認めなかった。

【結論及び考察】

うっ血性心不全の状態にある僧帽弁に人工弁を持つ患者での BNP は、僧帽弁に人工弁を持たない患者

と比較して有意に低下していた。またその心不全の重症度を正確に反映しておらず心不全の状態が過小評価されていると考えられる。このことは日常診療において理解しておく必要があり、僧帽弁に人工弁を持った患者の心不全診断には十分に注意しなければならない。

(Circulation Journal 2010 Aug;74(8):1584-90 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 180 号	学位申請者	東 健作
審査委員	主査	井本 浩	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	宮田 篤郎	副査 野村 裕一
	副査	井上 博雅	副査 宮田 昌明

Irrelevant B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Mechanical Prostheses in the Mitral Position Presenting With Congestive Heart Failure.

(僧帽弁人工弁置換術後患者のうっ血性心不全発症時にみられる不可解な BNP 値)

B-type Natriuretic Peptide (BNP)は、心不全の診断に有用なバイオマーカーであると共に、心不全の重症度・予後とも相関する重要な予後予測因子でもある。しかし、BNP は心不全の病態以外でも上昇することが知られており、その解釈には十分に注意する必要がある。弁膜症患者が人工弁手術を受けた後、心不全を起こした患者での BNP については今まで報告が無く、今回学位申請者らは、僧帽弁に人工弁を持つ患者がうっ血性心不全を発症した際の BNP について検討した。うっ血性心不全にて入院となった連続 226 症例について、僧帽弁に人工弁を持つかどうかで 2 群に分け、心不全発症時の BNP レベル、その他の血液生化学検査、心臓超音波検査による心臓の評価を行い、また観察データとして入院期間、全死亡および心不全悪化による再入院を評価した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 僧帽弁に人工弁を持った患者が心不全を発症した時、その BNP 値は通常的心不全患者と比較して有意に低かった。
- 2) その傾向は心機能、腎機能と関連せず、また心不全の原因とも関連しなかった。
- 3) 僧帽弁に人工弁を持った患者の BNP 値は心不全の重症度と関連しなかった。
- 4) 多変量解析の結果、僧帽弁の人工弁は BNP 減少に対する独立した因子として抽出された。
- 5) 僧帽弁に人工弁を持つ患者とそうでない患者でイベント発症および長期予後に有意差は認められなかった。

僧帽弁に人工弁を持った患者での BNP は、実際的心不全の重症度を過小評価していると考えられた。その原因については本研究では明らかにされていないが、考えられる理由としては、①僧帽弁の人工弁による相対的な僧帽弁狭窄により左室流入血流が低下することで心不全の時に起こる代償性の左室容積の増加がおこらないこと、②乳頭筋-腱索機能の喪失による心室壁の緊張と弁早期開放の消失により、さらなる左室流入血流が制限されることで心筋への圧負荷が減少し BNP が産生されないことが考えられた。この仮説を証明するために血行動態の評価など更なる検討が必要である。

本研究は、僧帽弁に人工弁を持つ患者が心不全を発症した際の BNP が通常的心不全患者と比較して心機能・腎機能および心不全の重症度に関わらず有意に低値を示し、心不全の状態を過小評価している可能性を示しており、日常診療にて心不全診断の際の重要な情報として大変貴重である。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 180 号	学位申請者	東 健作
審査委員	主 査	井本 浩	学 位 博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	宮田 篤郎	副 査 野村 裕一
	副 査	井上 博雅	副 査 宮田 昌明
<p>主査および副査の5名は、平成24年2月13日、学位申請者 東 健作君に面接し、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) Framingham criteria で心不全診断を行っているが、人工弁群では有意にその症状が出やすくなっているのではないか。</p> <p>(回答) 人工弁群は左室流入血流の低下により心室が代償される過程が障害されているために心不全の症状が出現しやすい可能性がある。</p> <p>質問2) BNP は心室以外からも分泌されるのではないか。</p> <p>(回答) 心室以外からも分泌されるが、一番多く分泌されるのが左心室であり、それが減少しているため BNP の上昇が抑制されていると考えられる。</p> <p>質問3) 通常の僧帽弁狭窄症患者の心不全発症時の BNP 値は低いのか。</p> <p>(回答) 実際に僧帽弁狭窄症患者における心不全発症時の BNP 値は他の疾患による通常的心不全患者に比べて低いことが知られており、人工弁患者における現象と共通の機序が作用しているのではないかと考えられる。</p> <p>質問4) 人工弁群での長軸方向の計測は行っていないか。</p> <p>(回答) 今回の検討では計測していないが、心エコーデータからの評価は可能であると考えられるので、今後検討したい。</p> <p>質問5) このデータの再現性はあるのか。</p> <p>(回答) 再現性については follow up して BNP 値を計測していないため明確ではないが、再現性はあると考えている。</p> <p>質問6) 心不全改善にて BNP はどう推移するか。</p> <p>(回答) 論文中には Data は無いが、人工弁群でも心不全が改善すると BNP は軽度低下する。</p> <p>質問7) BNP が人工弁で破壊された可能性はないか。</p> <p>(回答) そういった報告はなく、僧帽弁以外の人工弁群、例えば大動脈弁の人工弁群では心不全の発症により BNP は上昇するため、その可能性は低いと考える。</p> <p>質問8) 人工弁群での基礎疾患はどうであったのか。</p> <p>(回答) 術前の僧帽弁狭窄症が12例、僧帽弁閉鎖不全症が19例である。</p> <p>質問9) 心不全を発症する前後の BNP 値はどうであったか。</p> <p>(回答) 手術を10年以上前に施行している患者が多く、ほとんどの患者で術前後の BNP 値は測定されなかったため、どのように BNP 値が推移しているかはわからない。</p> <p>質問10) 2群間の予後に有意差はないとのことだが、人工弁群では人工弁を入れたことや他の要因で予後が悪くなるのが、予後に影響している可能性はないか。すなわち、BNP 値は予後と関連しているが、人工弁群では他の因子が予後を悪くして差がなくなっているのではないか。BNP 値以外で他に予後を検討する必要性はないか。</p>			

最終試験の結果の要旨

(回答) 今回設定した endpoint での長期予後に関しての有意差は認められなかった。他の因子については検討していないが、他の原因での再入院イベントは認められず、死亡に関しても全死亡で評価を行った。BNP 以外の他のマーカーについては今後検討の余地があるものとする。

質問 1 1) 心不全が急に発症した患者や緩徐に発症した患者もいる。心不全の発症の仕方により BNP 値も変化する可能性はどうか。

(回答) 発症時期・経過時間によって BNP が変動する可能性があるため、条件を含め解析されるべきである。

質問 1 2) 大きなサイズの人工弁群と小さなサイズの人工弁群で差はないか。

(回答) 弁のサイズでの評価は行っていないが、弁口面積と logBNP には有意に相関を認め、弁口面積が 3cm² 以下の群では相関係数 0.7 と両者は非常に強い相関関係にある。

質問 1 3) その面積は体表面積で換算していないものか。人工弁そのものの面積か。

(回答) 換算していない人工弁の弁口面積である。

質問 1 4) log 変換が常用対数ではないのか。

(回答) 自然対数で解析した。

質問 1 5) 単変量解析に名義変数を入れるのはおかしい。また解析時に交絡因子になりえる変数(Cre, eGFR)を入れて解析することで結果に影響した可能性がある。

(回答) 名義変数は他の解析方法を行う必要があった。Cre, eGFR については、別々に再検討を行ったが、独立した因子とはなり得なかった。

質問 1 6) Sphericity index を評価すると、仮説の説明ができる可能性があるか。

(回答) 心エコーデータを再度検討し解析を行うことで検討できる可能性はある。

質問 1 7) 推定右室収縮期圧は前例で測定できたか。また 三尖弁逆流は認められたか。

(回答) 全例で三尖弁逆流を認め、計測している。

質問 1 8) Giant LA の患者も BNP が上昇しない。これが結果に関係していないか。

(回答) Giant LA の患者については今回検討を行っていないが、それによる心房筋変性により BNP 値が上昇しない可能性は考えられる。

質問 1 9) 論文での AF 罹患率、ACE-I/ARB および利尿剤内服患者のデータが表と本文中で相違がある。

(回答) 表中に示した割合が正しく、本文中の表現は誤りである。

質問 2 0) 対象患者から僧帽弁閉鎖不全症を外したのはなぜか。含めた解析はどうか。

(回答) 人工弁群で同様の患者が存在しなかったため、僧帽弁閉鎖不全症を外した。僧帽弁閉鎖不全症の患者を対象に入れても結果に影響しない。

質問 2 1) タイトルは機械弁と表現しているが、人工弁としたら生体弁も含まれる。生体弁患者は含まれるか。

(回答) 対象患者はすべて機械弁である。

質問 2 2) 僧帽弁に人工弁が存在することは BNP 低下の因子ではなく、BNP が上昇しない因子ではないのか。

(回答) 低下ではなく上昇しないという表現が正確である。

質問 2 3) 人工弁群の患者では心不全になると BNP は上昇するのか。

(回答) 上昇はするが、その割合は軽度である。

質問 2 4) 考察の裏付けをするデータが示されていない。

(回答) 血行動態の評価や心エコーの解析方法を含めて更に研究を進める予定である。

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。