

氏名	滝 瑞里
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 788 号
学位授与年月日	令和 2 年 6 月 11 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	心血管リスクを有する患者における BNP と NT-proBNP の予後予測
論文審査委員	(委員長) 教授 今 井 靖 (委員) 教授 長 田 太 助 教授 西 村 智

論文内容の要旨

1 研究目的

ナトリウム利尿ペプチドである BNP と NT-proBNP はいずれも、心不全の存在診断や重症度診断、予後予測に有用であることは知られている。BNP と NT-proBNP には相関関係があると報告されている一方で、特に代謝経路の違いから値が乖離することがあり、臨床現場において容易に比較できない現状がある。これまで両者を大規模な同一集団で比較した報告はない。そこで1つ以上心血管リスクを有し、心不全症状を有していないステージ A に分類される大規模な日本人集団において BNP と NT-proBNP の相関関係を患者背景要因も考慮し検討した。

また心血管リスクや心血管イベント発症には性差があることも知られており、BNP と NT-proBNP の心血管イベントの予後予測能に対する性差についても検討した。

2 研究方法

日本人における家庭血圧の心血管予後予測能に関する前向き観察研究 **Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP)** 研究に登録された心血管リスク (高血圧症、高脂血症、糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病、心血管疾患の既往、心房細動、喫煙、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸症候群) のうち少なくとも1つ以上有する患者を対象とした。心血管イベントは致命的・非致命的な脳卒中、急性心筋梗塞、カテーテル治療を要する狭心症、突然の症状出現後 24 時間以内の突然死と定義した。

研究 1 では、J-HOP 研究に登録された全患者の値、BNP と NT-proBNP のいずれかのデータが欠けている患者を除外した 3643 名を対象とし、BNP と NT-proBNP の相関を検討した。患者背景(年齢、性別、Body mass index、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病、脂質異常症、降圧薬の服用、心血管疾患の既往、慢性腎臓病)で層別化し、更に両者の相関を検討した。

研究 2 では、研究 1 の対象患者から更に予後のデータが欠けている患者を除外した 3619 名を対象とした。まず全体集団にて BNP・NT-proBNP それぞれを四分位に分け、心血管イベントとの関連を評価した。さらに補正要因として年齢、性別、Body mass index、喫煙歴、心血管疾患の既往、総コレステロール値、HDL コレステロール値、糖尿病、降圧薬・スタチンの服用、推定

糸球体濾過量、診察時収縮期血圧で補正を行い、両者の心血管イベント予後予測能を評価した。次いで、性別ごとに BNP・NT-proBNP それぞれを四分位に分け、補正要因を用いて補正後も、両者の心血管イベント予後予測能の性差を評価した。

3 研究成果

研究 1

対数変換した BNP と NT-proBNP の関係で散布図を作成し、両者には有意な正の相関があることが示された ($r=0.818$, $p<0.001$)。またこの結果を元に、日本人の心血管リスクを 1 つ以上有する大規模集団における初めての BNP と NT-proBNP の換算表を作成した。患者背景 (年齢、性別、Body mass index、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病、脂質異常症、降圧薬の服用、心血管疾患の既往、慢性腎臓病) で層別化し、対数変換した BNP と NT-proBNP で重回帰分析を行った結果、いずれの要素においても BNP と NT-proBNP の関連が異なることはなかった。

研究 2

平均フォローアップ期間は 4.0 ± 2.1 年 (14490 人年) で、その間に心血管イベントは 129 名に認められた。

全体集団にて BNP と NT-proBNP をそれぞれ四分位に分け、予後 Kaplan-Meier 法で検討すると、いずれも高値であるほど心血管イベントが多いことが示された。補正要因で補正した Cox 回帰解析を行い、BNP と NT-proBNP はいずれも第 1 四分位と比べて、第 4 四分位で有意に心血管イベントのリスクであることが示された (BNP: 第 4 四分位ハザード比 1.90 (95%信頼区間 1.07-3.36, $P<0.05$)。NT-proBNP: 第 4 四分位ハザード比 2.48 (95%信頼区間 1.36-4.49, $P<0.01$))。

性別で BNP と NT-proBNP をそれぞれ四分位に分け、心血管イベントとの関連を Kaplan-Meier 法で検討すると、男女とも、BNP と NT-proBNP のいずれも高値が心血管イベントと関連していることが示された。補正要因で補正した Cox 回帰解析を行うと、女性では BNP と NT-proBNP ともに第 4 四分位が第 1 四分位と比べて心血管イベントのリスクと示された (BNP: 第 4 四分位ハザード比 2.85 [95%信頼区間 1.11-7.32, $P<0.05$]。NT-proBNP: 第 4 四分位ハザード比 4.22 [95%信頼区間 1.33-13.37, $P<0.05$])。しかし、男性では、NT-proBNP は第 4 四分位が第 1 四分位と比べて心血管イベントのリスクと示されたが、BNP ではその関係を認めなかった (BNP: 第 4 四分位ハザード比 1.49 [95%信頼区間 0.72-3.10, $P<0.05$]。NT-proBNP: 第 4 四分位ハザード比 2.25 [95%信頼区間 1.06-4.75, $P<0.05$])。

4 考察

本研究では、1 つ以上の心血管リスクを有する大規模な日本人患者集団において、1) BNP と NT-proBNP は個々の背景や合併症を考慮しても有意な相関関係があり、2) いずれも心血管イベントの予後予測と明らかに関連するが、特に女性でより関連が強いということ初めて報告した。

BNP と NT-proBNP に相関関係があることは限られた集団内では報告されていたが、日本人の心血管リスクを 1 つ以上有する大規模集団における検討は報告がなかった。今回我々は日本人の心血管リスクを 1 つ以上有する大規模集団において、BNP と NT-proBNP の相関関係を確認し、

患者背景ならび合併症で補正しても、重回帰分析にて BNP と NT-proBNP の間の関係は有意であることを確認した。またそれを元に作成した BNP と NT-proBNP の日本人で初めての換算表は、臨床現場において非常に役立つことが期待される。

心不全の予後予測には BNP と NT-proBNP がともに有用と報告されていたが、本研究でも同様の結果が得られた。以前は BNP しか測定ができなかったが、測定の安定性や今後臨床に登場する新規心不全治療薬 Sacubitril/Valsartan の影響を考慮すると、BNP よりも NT-proBNP が今後有用になる可能性があると考えられる。

BNP と NT-proBNP は過去の報告と同様にいずれも男性よりも女性で高値であった。以前のコホート研究で、ホルモン補充療法を受けた女性は、受けていない女性よりも BNP が高値であることが報告されており、女性ホルモンの影響によって、女性の方が男性よりもナトリウム利尿ペプチドが高くなりやすいと考えられる。

さらに BNP 及び NT-proBNP と心血管イベントの関連は男性よりも女性で明らかに強い可能性が示唆された。心血管イベントに対する BNP と NT-proBNP の予後予測能の性差は、臨床的に心不全に至っていない集団においては男性よりも女性でより強いが、心血管リスクの高い集団においてははっきり分かっていない。本研究では臨床的に心不全に至っていない集団であり、過去の研究結果と同様だった。そのメカニズムとしては、比較的高齢の患者集団であったことから、加齢に伴う左室重量の増加の性差や、閉経後の遊離アンドロゲン高値の関与が考えられる。

5 結論

心不全発症前のハイリスク患者である stage A 心不全の日本人患者大規模集団を対象として、BNP と NT-proBNP の予後予測能の差、及び性差に伴う差を検討した初めての報告である。本研究を元に作成した BNP と NT-proBNP の換算表は、診断や予後予測を行う臨床現場において役立つことが期待される。また心不全には性差があり、性差を意識したバイオマーカーの使い分けは、今後心不全パンデミックで心不全患者が増加した際に的確な診断、予後予測につながると期待される。

論文審査の結果の要旨

滝 瑞里 氏は心不全のバイオマーカーである BNP および NT-proBNP に着目、所属する自治医科大学附属病院循環器内科が主体となって実施された J-HOP 研究のサブ解析を自らの研究課題として上記 2 つの心不全マーカーについて詳細な検討を行った。この J-HOP 研究は 1 つ以上の心血管リスクを有する大規模な日本人患者集団を対象とするコホート研究であるが、滝氏は採血日に同時に測定された BNP と NT-proBNP の間には有意でかつ高い相関性があり、日常診療のガイドとして使用可能な換算式・換算表を作成・提言している。この換算表は他の臨床研究で導かれたものや国内外での心不全に関する診療ガイドラインで示された数値とほぼ同一の値を示しており、研究の精度の高さが伺える。高度な腎機能障害、非代償性心不全の症例は殆ど含まれないという患者背景の制約はあるものの、患者背景・合併症に寄らず BNP と NT-proBNP の相関関係が有意であることも示された。さらに 2 つ目の研究として性差について検討を加えておられ、こ

の集団において BNP・NT-proBNP は性別によらず明らかに心血管イベントと関連するが、特に女性でよりその関連性が強く、日常診療において BNP・NT-proBNP を診療に用いる際に性差を考慮する必要性を提言している。

世界的に広く心不全バイオマーカーとして用いられる BNP、NT-proBNP であるがその同時測定における相関性をみた研究、さらに性差について検討した研究は殆ど無く、かつ日本人におけるデータは皆無であった点で滝氏の研究成果は日本の循環器診療に資することは極めて大きい。また論文全体を通して示される筆致から滝氏の専門領域における学識の高さと科学者としての真摯な姿勢が理解出来る。よって博士論文として合格に値する優れた研究であると判断する。

審査の過程で取り上げられたポイントを以下に掲載するが、これら指摘事項についてすでに加筆・修正がなされたことを 2020 年 5 月 12 日主査である今井靖が確認した。この修正稿を最終的な学位論文とすることにつき承認する。

指摘事項

(この事項はすでに申請者 滝 瑞里 氏は各指摘事項に適切に対応されている)

<全体>

全体的にすでに publish された 2 論文を和訳したものを合体させた印象があり、直訳調で非常に読みづらく、日本語の記述、また用語を学会で決められた用語に統一するなど修正をお願いします。

1. 学位論文は投稿論文と異なり、滝瑞里氏が循環器内科全体で集めたデータを用いて個人としてどのような研究をなしたのか、ということが大事だと思います。学位論文の書き方の一法として、滝先生を含めてグループのスタッフ全員で取り組み行ったことは“我々”と表現し、ご自身が分析し今回学位論文としてまとめているところは“私”として表現頂くのも一つの方法です。特に滝先生ご自身が行ったことに力点を入れる必要があります。ご検討ください。
2. BNP と NT-proBNP とを比較して同等であるのか、そうでないのか。データをみると非常に良く相関しているため同等と読むこともできる。NT-proBNP が以前から存在する BNP 検査に代替するのであれば安定性、測定における人的・検査コスト、機材の必要投資の大きさ、などが検査部門では問題になるであろう。このような点について医療経済の面からも追記してください。また今後、BNP と NT-proBNP が一致しない場面も NEP 阻害薬を使用した場合にも生じうるとのことで、今後どのように使うことを提案したいのか、その点について追記して頂きたい。大事なポイントとして、新規性、進歩性ととも、加えて他の因子の評価ではできない排他性がある、コストが削減できる という点が診療に用いるバイオマーカーの求められる性能と考えます。
3. 数値の有効数字の桁数が混在している。さすがに小数点 2 桁が計測できるとは思えない。
4. 患者背景が明確ではない部分（例えば心臓エコー検査なども実施されているがそれらのデータと BNP/NT-proBNP の解析データが無い）があり交絡因子が多数あるとおもわれる。多変量解

析の結果などがあれば提示、なければ、限界の中に記載してください。また他の心不全マーカーも評価しそれとの比較を行うことが必要と考えますがいかがでしょうか。

5. 本研究では1つのリスク因子を有する高血圧患者におけるBNPとNT-proBNPの評価となっておりますが、両者のクリアランスの相違からしてNT-proBNPの推計について論文の中で検量線から対応表を作成しておられますが、それよりも相対的に腎機能が悪化すればそれよりも高値を取ると考えられます。腎機能あるいはクレアチニン値とBNP、NT-proBNPとの検討は実施しておられませんか。また高血圧の患者集団を対象としており、1剤以上の降圧薬が投与されているとすれば、例えば降圧利尿薬が投与されているか否かでBNP/NT-proBNPの値も異なる可能性があります。この点について予備的にデータをお持ちであれば掲載、無ければlimitationの中にその点についても記述をお願いします。
6. J-HOP研究の概要についてスライドを用いたプレゼンテーションの中で紹介頂きましたが、その研究概要についてももう少し詳しく論文中に記載をお願いします。
7. 2018-2020年の間にもBNP、NT-proBNPを扱った論文が多く出ています。その中で本研究に関連しうるものがあれば追加をお願いいたします。

<各論>

1. タイトルページ 本文中にはNT-proBNPと記載されているので、表題もそれにそろえてハイフンを入れないと統一性がなく見えます。
2. P5、L4-5 「その絶対値はイコールではない」
3. P5、L13-14 研究1 について “相関関係が患者背景要因によって修飾されるのかを検討した” とありますが、実際の論文内を拝見すると“BNPとNT-proBNPとの相関性を検証するとともに、その関連性が患者背景要因によって修飾されるか否かを検証した” とするのが正しいのではないのでしょうか
4. P5、L10 「対応の目安を明確化する」
5. P6、L5 「BNPとNT-proBNPの脳性ナトリウム利尿ペプトドの違い・・・」⇒脳性ナトリウム利尿ペプトドはBNPですから、プロ体との関係で記載しないと意味がよく分からなくなる。
6. P7 糖尿病、耐糖能異常の評価項目にHbA1cが含まれていませんがそれは何故でしょうか
7. P8、L2-4 BNP、NT-proBNPの測定された方法が記載されていますが、被験者からどのタイミングで採血がなされ、どのような手順でBNP、NT-proBNP測定がなされたか（例えば保存血を利用して一定期間経過後に測定した、あるいは採血日に検査会社に送付して測定した、あるいは2者の測定時期がずれている など）追記をお願いします。
8. P8 統計解析について BNP、NT-proBNPを対数変換したとありますが、底は10の常用対数でしょうか、自然対数でしょうか 追記をお願いします。
9. P12 表がありますが、BNP、NT-proBNPについて平均のほか、25、75%パーセンタイルも表記頂いています。しかしその後、両者の対応表が出てきて、かなりの高値を示すサンプルも存在することが分かります。そのため文中か表の中に最大値、最小値もお示しいただければ大変参考になることと思います。ご検討ください。また患者背景において、単回の血圧値が記載されていますが、血圧変動、心臓エコーなどの心機能、処方薬（特に利尿薬など）のデータが必要と思われます。可能なものは追記、データが欠損している場合にはその旨、limitationに

ご記載ください。

10. P30、L10 “BNP と NT-proBNP は腎機能障害があっても両者の相関が維持された “とありますが、これは腎機能がほぼ正常～軽度の腎機能障害に留まった症例が解析集団であり、このことは言えないのではないかと思います。表現を修正されるべきかと考えます。
 11. P31、L9 「測定の安定性」 ⇒ ここは「再現性」の方が良いと思う。
 12. P31、L20 「エストロゲンの調整・分泌に・・・」 ⇒貼付剤による薬剤投与を「調整」という日本語で表しているのならば、もう少し実体にあった言葉を使うべき。
 13. P33、L1 循環性アルドステロン は日本語として誤っていると思われる。血漿アルドステロンではないのか。修正してください。
 14. P33、L5-6 「心血管イベントも減らしているのかもしれないと推測できる。」⇒「かもしれない」と「推測」は意味がダブっている。もっとスッキリと言えるはず。
 15. P34、L7 「その予後予測能に影響する可能性が示唆される」⇒「示唆」は、直接的に指し示すのではなく、間接的にそれと判断されるような形で手がかりを提供すること、それとなく示し教えること、であるので、「可能性」と意味が被っていて不思議な表現となっている。可能性は示される、のであって示唆されるのではないだろう。
 16. P34、L11 「外部妥当性のある程度制限するかもしれない」⇒ 意味がまったく分からない。今回の研究の限界のことを述べている最後の部分なので、抽象的に誤魔化するような書き方は厳に避けるべきである。
 17. P35、L4-5 「異なってくるためである可能性」
 18. P35、L9 「治療薬のエビデンスが多く得られている」
 19. P35、L14 「重症化しやすい可能性が高い」
 20. P35、L19 ここで突然、GDF-15 が出てきますが、もしそれを記載するならばどのような物質で今の段階でどのような病態を反映するマーカーとして位置づけられているのか、引用文献を添付したうえで記載を追加していただきたい。また他にも心不全に対するバイオマーカーは多数知られているため、それらについても触れて頂きたい。
- P35.おわりに 最後の結語ですが 実際の研究概要をまとめる内容に修正をお願いします。なお “性差を意識した使い方 “について、stage I の心不全においては合意出来ますが、急性心不全や重症症例でその性差がどのようになるのかは今回の論文では触れておられないため、表現の修正をお願いします。

試問の結果の要旨

2020年4月28日19-20時 長田太助教授、西村智教授および私の3名で審査会を実施した。申請者の滝瑞里氏から申請論文の内容について30分間のプレゼンテーションを行って頂いた。概要は、“心不全のバイオマーカーであるBNPおよびNT-proBNPに着目、所属する自治医科大学附属病院循環器内科が主体となって実施されたJ-HOP研究のサブ解析として、その集団における両バイオマーカーの測定値について詳細な検討を行った。一つ以上のリスク因子を有するが患者集団においてBNPとNT-proBNPの間には有意でかつ高い相関性があり、日常診療のガイドと

して使用可能な換算式・換算表を作成・提案した。さらに性差について検討を加え、この集団において BNP・NT-proBNP は性別によらず明らかに心血管イベントと関連するが、特に女性でよりその関連性が強く、日常診療において BNP・NT-proBNP を診療に用いる際に性差を考慮する必要性を提言した”。というものであった。

発表内容および心不全とそれに関わるバイオマーカーについて質疑応答が行われたが 3 名の委員からの指摘事項に申請者は的確に回答され、論文内容および学識について評価を行い、審査 3 名の委員全員が一致して合格と判断した。ただ修正・加筆する点が複数認められたため、前述の指摘事項についての加筆修正を主査の今井靖が最終確認しそれを承認することが条件として加えられた（その加筆修正について 5 月 14 日今井靖が最終確認を行い承認とした）。