

氏 名	谷 口 良 司
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2962 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Combined measurements of cardiac troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure. (心不全患者における心筋トロポニン T と N 末端 pro-BNP の同時測定の意味について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 開 祐 司 教 授 野 間 昭 典 教 授 米 田 正 始

論 文 内 容 の 要 旨

慢性心不全は左室拡張と収縮能低下を呈する病態であるが、心筋梗塞に代表される動脈硬化疾患や高血圧、心筋疾患、弁疾患、先天性心疾患などのあらゆる心疾患が重症化した場合にたどる共通の終末像である。その予後は癌にも匹敵する程不良で、日常診療において慢性心不全を早期診断、早期治療することは大変重要である。しかし従来の評価法は心電図、レントゲン、心エコー、核医学検査、カテーテル検査など判定に専門的な知識と経験を要し、循環器専門医以外には普及しがたい。このことがさらに慢性心不全患者の早期治療を困難にしている。一方、生化学指標測定は専門施設以外でも簡便に測定でき、客観的評価が可能である。

慢性心不全の生化学指標として、心室から分泌される利尿ペプチドである brain natriuretic peptide (BNP) または生理活性を持たない N 末端 BNP (NT-proBNP) は早期診断、予後推定、治療効果判定に有用であることが報告されてきた。しかし慢性心不全は複雑な症候群であり、単一指標ですべてが説明できるわけではない。慢性心不全が悪化してゆく機序の一つとして、心筋がリモデリングしてゆく過程における心筋傷害の関与が推定されているが、今回は慢性心不全患者における心筋傷害の生化学指標と NT-proBNP の同時測定の意義を検討した。

対象は2001年7月から2002年3月までに当院に入院した慢性心不全患者連続71症例(平均年齢 68.4 ± 1.4 才)。入院時に心筋傷害の指標として心筋フィラメントの構造蛋白である心筋トロポニン T (cTnT) と、心負荷の指標である NTpro-BNP を同時に測定した。

NTpro-BNP 値は NYHA 心機能分類が悪化するに従って高値を示し、うっ血の有無による NTpro-BNP の Receiver-Operator characteristic (ROC) 曲線における Cut-off 値は 1050 pg/ml であった。一方、cTnT は NYHA 分類とは相関を認めなかった。cTnT 値が 0.01 ng/ml 以上の患者を cTnT 高値群とすると cTnT 高値は71例中20例に認めた。心事故率は cTnT 高値群で低値群に比して有意に高く ($P < 0.05$)、同様に NT-proBNP が 1357 pg/ml (中央値) 以上の高値群は低値群35例に比して有意に高かった ($P < 0.01$)。さらに cTnT、NT-proBNP とともに高値群 (16例) はともに低値群 (31例) に比して有意に有害心事故率は高かった ($P < 0.005$)。

以上より、血中 cTnT と NT-proBNP は慢性心不全患者において異なった意味を持つ指標であり、観察開始時に同時測定することで、NT-proBNP 単独指標よりも、さらに予後不良群を検出可能なことが判明した。

また cTnT と BNP の同時採血の検討を平行して行っており、1) すべての慢性心不全の原因疾患で cTnT 高値患者がみられること、2) 経時的採血により cTnT と BNP は乖離する症例があること、3) cTnT と BNP は多変量解析で独立していることを投稿中である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性心不全は心疾患の終末像である。その予後は不良だが、従来の評価法では判定に知識と経験を要し、専門医以外には

普及し難い。一方、生化学指標は簡便に測定でき、客観的評価が可能である。

慢性心不全の生化学指標である brain natriuretic peptide (BNP) や N 末端 BNP (NT-proBNP) は早期診断、予後推定、治療効果判定に有用であることが報告されてきた。また、慢性心不全の増悪する機序の一つで心筋リモデリングする過程に心筋傷害の関与が推定されている。今回、慢性心不全患者に対して、急性冠症候群などの虚血性心疾患における（微小）心筋傷害の生化学指標である心筋トロポニン T (cTnT) と NT-proBNP の同時測定の意義を検討した。

NTpro-BNP 値は NYHA 心機能分類の悪化に従って高値を示すが、cTnT 値は相関を認めなかった。cTnT 値が 0.01ng/ml 以上の患者を cTnT 高値群とすると心事故率は cTnT 高値群で低値群に比して有意に高く、同様に NT-proBNP が中央値以上の高値群は低値群に比して有意に高かった。さらに cTnT, NT-proBNP 共に高値群は共に低値群に比して有意に心事故率は高かった。

以上より cTnT と NT-proBNP は慢性心不全患者にて異なる意味を持つ指標で、観察開始時の同時測定にて NT-proBNP 単独指標より、cTnT を同時測定することで、さらに予後不良群を検出可能なことが判明した。

以上の研究は急性冠症候群の生化学指標である心筋トロポニン T が慢性心不全患者の予後推定因子となることの解明に貢献し、その早期診断、早期治療を可能とすることに寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成18年2月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。