

氏 名 (本 籍)	酒 井 宏 (奈良県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 4 9 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 9 年 3 月 2 6 日
学 位 論 文 題 目	Direct Comparison of Brain Natriuretic Peptide(BNP) and N-terminal Pro-BNP Secretion and Extent of Coronary Artery Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease  (安定冠動脈疾患患者における冠動脈狭窄度と、BNP および N 端 proBNP 分泌の比較検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 浅 井 徹 副 査 教 授 三 ツ 浪 健 一 副 査 教 授 松 浦 博

## 論文内容要旨

*整理番号	555	(ふりがな) 氏名	さかい ひろし 酒井 宏
学位論文題目	Direct Comparison of Brain Natriuretic Peptide(BNP) and N-terminal Pro-BNP Secretion and Extent of Coronary Artery Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease (安定冠動脈疾患患者における冠動脈狭窄度と、BNP および N 端 proBNP 分泌の比較検討)		
<p><b>【目的】</b>近年 BNP および N 端 proBNP (NT-proBNP) はうっ血性心不全患者のみならず安定冠動脈心疾患患者の予後予測因子であり、また安定冠動脈疾患患者における心筋虚血の診断や評価にも有用であるという報告がある。しかし血中濃度の上昇が血行動態に伴うものだけでなく、冠動脈狭窄による心筋虚血の関与もあるのかは明らかではない。加えて、BNP (77-108) と NT-proBNP (1-76) はその前駆体である proBNP (1-108) がプロテアーゼにより分解され心臓から冠循環に分泌されると考えられているが、その分泌や代謝メカニズムは不明な点も多く、両者を同時に比較した報告は少ない。今回我々は虚血性心疾患患者において、同時に BNP と NT-proBNP の心臓からの分泌と血行動態を測定し、冠動脈狭窄度との関係を検討した。</p> <p><b>【方法】</b>虚血性心疾患のために当院に入院して両心臓カテーテル検査を行い、同意を得られた患者において血行動態を測定し冠循環の入り口である大動脈 (AO) と出口である冠状静脈洞 (CS) で採血を行った。そのうち冠動脈-大動脈バイパス手術の既往、重症心不全、急性冠症候群、腎不全 (血清クレアチニン 2.0mg/dl 以下) の患者を除外した 251 名に対し検討をおこなった。対象患者を冠動脈の狭窄度により 3 群に分類し (75%以上の狭窄を認めない群: 有意狭窄なし群 1 枝に 75%以上の狭窄を認める群: 1 枝病変群 2 枝以上に 75%以上の狭窄を認める群: 2 枝病変以上群) 比較検討をおこなった。神経体液性因子の測定方法として BNP はイムノラジオメトリックアッセイ (免疫放射分析測定法) を NT-proBNP はエレクトロケミルミネッセンスイムノアッセイ (電気化学発光免疫測定法) を使用した。</p> <p><b>【結果】</b>① BNP、NT-proBNP どちらも AO より CS での有意な上昇を認め心臓からの分泌を認めた (いずれも <math>p &lt; 0.0001</math>)。② CS と AO 間の濃度較差 (CS-AO) において、(CS-AO)NT-proBNP は冠動脈狭窄の重症度に伴って有意に上昇していた (<math>p = 0.012</math>)。しかし、(CS-AO)BNP では有意な上昇は認められなかった (<math>p = 0.116</math>)。③ 冠動脈狭窄による BNP、NT-proBNP の分泌に対する相対的な影響を見るためにモル比 [(CS-AO)NT-proBNP/(CS-AO)BNP] を測定した。(CS-AO)NT-proBNP/(CS-AO)BNP は冠動脈狭窄の重症度にもなって有意に上昇していた (<math>p = 0.019</math>)。少数例 (<math>n = 36</math>) の検討ではあるが、冠動脈形成術後では前と比較して有意にモル比が減少していた (前 <math>0.58 \pm 0.06</math> → 後 <math>0.42 \pm 0.04</math> <math>p = 0.018</math>)。</p>			

⑤ BNP および NT-proBNP の CS と AO 間濃度較差を規定する因子を明らかにするため多変量解析をおこなった。NT-proBNP においては左室駆出率 (LVEF) ( $p < 0.0001$ )、左室拡張末期圧 (LVEDP) ( $p = 0.003$ ) に加え冠動脈狭窄度の指標である Gensini スコア ( $p = 0.008$ ) も独立した規定因子であったが、BNP においては LVEF ( $p < 0.0001$ )、LVEDP ( $p = 0.0005$ ) のみが規定因子であった。

【考察】 CS と AO 間の濃度較差が NT-proBNP においては冠動脈狭窄の重症度にしたがって上昇していたが BNP では統計学的差異は認められなかった。また分泌のモル比においても冠動脈狭窄の重症度にしたがって上昇しており、冠動脈形成術前後ではモル比の減少を認めた。以上から相対的に BNP よりも NT-proBNP の分泌が増加していると考えられ、安定冠動脈疾患患者の重症度を評価する際 NT-proBNP が BNP より優れている可能性が示された。また多変量解析にて、NT-proBNP の CS と AO 間濃度較差を規定する因子として LVEF、LVEDP、冠動脈狭窄度があげられた。このことから NT-proBNP の分泌には LVEF や LVEDP といった血行動態とは独立して冠動脈狭窄度が関与することが示された。我々の検討においても臨床の現場で NT-proBNP を測定することは、血行動態の評価としてだけでなく冠動脈狭窄の診断や重症度の評価にも有用であると考えられた。

【結論】 NT-proBNP の心臓からの分泌 (CS と AO 間濃度較差) は血行動態とは独立して冠動脈狭窄の重症度により上昇しており、安定冠動脈疾患患者の重症度を評価する際 NT-proBNP が BNP より優れている可能性が示された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	555	氏名	酒井 宏
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>近年、BNP および NT-proBNP は安定冠動脈心疾患患者の心筋虚血の診断やリスク評価に有用であるという報告がある。しかし両者を同時に比較した報告は少なく、血中濃度の上昇が血行動態に伴うものだけでなく、冠動脈狭窄による心筋虚血の関与は明らかではない。本研究では、安定冠動脈疾患患者において、同時に BNP と NT-proBNP の心臓からの分泌と血行動態を測定し、冠動脈狭窄度との関係を検討した。</p> <p>その結果、心臓からの分泌が NT-proBNP においては冠動脈狭窄の重症度にしたがって上昇していたが BNP では統計学的差異は認められなかった。また多変量解析にて、NT-proBNP の分泌を規定する因子として血行動態とは独立して狭窄度が関与していた。</p> <p>本研究は NT-proBNP の分泌が血行動態とは独立して冠動脈狭窄の重症度により上昇しており、安定冠動脈疾患患者の重症度を評価する際 NT-proBNP が BNP より優れている可能性を初めて明らかにした。臨床的にも虚血性心疾患患者の診断や評価をおこなうにあたって重要な情報と問題点を提供したといえる。よって博士 (医学) の学位を授与するに値すると評価された。</p>			
(平成 19 年 2 月 14 日)			