

氏 名	河原 千穂
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 第651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24年 3月9日
学位論文題目	Prognostic value of serial measurements of highly sensitive cardiac troponin I in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure (安定非虚血性慢性心不全患者における高感度心臓トロポニン I の繰り返し測定の予後予測効果)
審査委員	主査 教授 寺田 智 祐 副査 教授 三ツ浪 健一 副査 教授 大 路 正 人

論文内容要旨

*整理番号	656	(ふりがな) 氏 名	かわはら ちほ 河原 千穂
学位論文題目	Prognostic value of serial measurements of highly sensitive cardiac troponin I in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure (安定非虚血性慢性心不全患者における高感度心臓トロポニン I の繰り返し測定の予後予測効果)		
<p>【目的】</p> <p>心臓トロポニン¹は心筋細胞に特異的に存在し、急性心筋梗塞の診断やリスク層別化に有用である。心筋虚血を伴わない非虚血性急性心不全患者においても予後予測因子として有用であることが報告されている。慢性心不全患者でも同様に心臓トロポニンが高値を示す患者で予後が不良であることが近年相次いで報告されている。しかし、従来の心臓トロポニンアッセイは感度が低く慢性心不全患者の 20~40%程度しか検出できず、予後予測因子として限界があつた。最近高感度アッセイが商用として普及してきた。</p> <p>心臓トロポニンには I、T、C のサブユニットがあり、臨床的にはトロポニン I とトロポニン T が利用されている。大規模臨床試験により従来アッセイによる血清トロポニン T 値よりも高感度アッセイによる血清トロポニン T 値のほうがより有用な予後予測因子であることが報告された。以前我々は収縮性心不全患者で高感度トロポニン I (hs-cTnI) 値が予後の指標として有用であると報告した。しかし、hs-cTnI を繰り返し測定した場合の予後に関する検討はされていない。本研究で我々は臨床的に安定した慢性心不全の外来患者において hs-cTnI を繰り返し測定することの有用性を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>当院呼吸循環器内科にて心不全にて入院加療を行い、退院後 6 ヶ月以上経過し、体重、NYHA 分類、左室駆出率 (LVEF) に変化がなく心不全治療薬に変更のない安定した非虚血性慢性心不全の外来患者 128 名を対象とした。hs-cTnI 濃度を比較するため検出感度の 0.006ng/mL 以上であつた 95 人について、開始時と 6 カ月後に hs-cTnI (Centaur TnI-Ultra/Siemens Medical Solution Diagnostics)、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) 濃度、LVEF を測定した後、平均 4.25 年の長期間にわたって追跡した。追跡期間中に 27 人の患者が心疾患により死亡した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

対象患者においてLVEF, NT-proBNP, hs-cTnI濃度に6ヶ月間で有意な変化は認めなかったが、その後平均4.25年の追跡期間中に27人が心疾患により死亡した。Kaplan-Meier曲線ではhs-cTnI高値群(≥ 0.03 ng/mL)と同様に6ヶ月間でhs-cTnIが増加した群(Δ hs-cTnI ≥ 0 ng/mL)でも死亡リスクが高かった。Cox比例ハザード多変量解析では、NT-proBNP高値(>711 pg/mL, $p=0.0008$)、hs-cTnI高値(≥ 0.03 ng/mL, $p=0.0011$)とhs-cTnI増加(Δ hs-cTnI ≥ 0 ng/mL, $p=0.022$)が死亡に関する独立した予後予測因子であった。hs-cTnI高値(≥ 0.03 ng/mL)かつhs-cTnI増加(Δ hs-cTnI ≥ 0 ng/mL)した患者では、hs-cTnI高値(≥ 0.03 ng/mL)かつhs-cTnI減少(Δ hs-cTnI < 0 ng/mL)した患者に比べて死亡に関するハザード比は3.59(95%信頼区間1.3-9.9, $p=0.014$)であった。

【考察】

血清トロポニン α は心筋細胞の壊死によって筋原線維から血流中へ、または膜透過性亢進によって細胞質内プールから血流中へ放出されると考えられており、血清トロポニン α 高値は心筋の潜在的障害を示唆している。本研究で我々は慢性心不全患者でも、心不全重症度や体重、LVEFに変化が見られない非常に安定している患者群でhs-cTnIを繰り返し測定し、心疾患の予後との関連を検討した。開始時のhs-cTnI高値は独立した予後予測因子であり、6ヶ月後に増加した群でも同様であった。臨床的に安定しているように見えても開始時に高値であり経時的にトロポニン α 値が増加する患者は、より死亡に関するリスクが高かった。これは持続的な潜在的な心筋障害がある可能性を示唆している。

本研究でトロポニン α 値の絶対値の変化は、ごくわずかな変化量であるために比較できなかった。トロポニン α アッセイの感度が改善されればさらに詳しく検討できる可能性がある。また、心不全は進行性疾患であるので時間的に後の値がより強い予測因子であることが多いが、本研究ではCox比例ハザード多変量解析においてhs-cTnI値およびNT-proBNP値が6ヶ月後ではなく開始時の値が予後予測因子として有意であった。我々は心不全が悪化した患者を予め除外しており、この患者群が結果に影響を与えている可能性がある。

【結論】

非虚血性慢性心不全患者では、NT-proBNPとは独立してhs-cTnIを繰り返し測定することの有用性が示唆された。hs-cTnI絶対値とともにhs-cTnIの増加も予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	656	氏名	河原 千穂
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>心臓トロポニンは、心筋細胞に特異的に存在している。これまで、心筋細胞から血中に放出されたトロポニンは心不全患者における予後予測因子として有用であることが報告されている。本論文は、外来慢性心不全患者を対象にして、血清トロポニン値を繰り返し測定することの有用性を、最近開発された高感度アッセイ法を用いて検証したものである。その結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 慢性心不全患者において、血清トロポニン値が高値であることと、血清トロポニン値の増加率の大きいことが予後予測因子である。 2) 開始時に血清トロポニン値高値の患者では、血清トロポニン値の増加率が大きいと死亡に関するリスクが高くなる。 3) 高齢で NT-proBNP 高値で心不全症状がより重症である患者では、血清トロポニン値を繰り返し測定することは有用である。 <p>これら結果から、慢性心不全患者で臨床的に安定しているように見えても、開始時に高値であり経時的に血清トロポニン値が増加する患者では、持続的な潜在的な心筋障害が起こっている可能性があると考えられている。</p> <p>本論文は、非虚血性慢性心不全患者における血清トロポニン値を繰り返し測定することの臨床的意義を初めて明らかにしたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 562 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 24 年 1 月 24 日)</p>			

最終試験の結果の要旨

整理番号	656	氏名	河原 千穂
論文審査委員			
<p>(最終試験の結果の要旨)</p> <p>最終試験において以下の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 血清トロポニンの半減期と6ヶ月後に血清トロポニン値を測定する妥当性について2. 安定した患者さんの死亡原因について3. 血清トロポニン値の大きい患者さんへの介入について4. CRT介入患者の有無と、CRT介入した場合の効果について5. 血清トロポニン値増加率の予後予測因子としての limitation について6. トロポニンの心筋細胞からの放出機序について7. 血清トロポニン値に及ぼす LV mass の影響について8. 血清トロポニン値の大きい患者さんへの介入について9. 採血のタイミング時間について10. トロポニンの biological variation について11. トロポニンIとトロポニンTの差について12. 今回の研究結果の急性期への応用について13. 6ヶ月間トロポニン値が安定している患者さんの予後について <p>上記いずれの質問に対しても的確な解答が得られた。</p> <p style="text-align: right;">(平成24年1月24日)</p>			