



Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during β -blocker therapy : a potential of hormone-guided treatment

河合, 恵介

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-01-15

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2659

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002659>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 151 】

氏 名 ・ (本 籍) 河 合 恵 介 (兵 庫 県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博ろ第1859号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の 日 付 平成15年1月15日

【 学位論文題目 】

Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator
in idiopathic dilated cardiomyopathy during β -blocker therapy
: a potential of hormone-guided treatment

(拡張型心筋症での β 遮断薬投与中の新しい治療指標としての
血清脳性ナトリウム利尿ペプチド:ホルモンガイド下治療の可能性)

審 査 委 員

主 査 教 授 横 山 光 宏

教 授 大 北 裕

教 授 尾 原 秀 史

【緒言】

心不全患者の増加を考えると心不全のリスクを同定し治療に役立つ（心エコー以外の）新しく有効な診断手段の開発が求められている。血清脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は慢性心不全の左心室機能および予後の有力な指標である。また近年の大規模臨床試験により慢性心不全の治療においてβ遮断薬は強力な戦略的手段として確立されてきた。またごく最近、BNP濃度ガイド下での心不全治療（アンギオテンシン変換酵素阻害薬等を含む）の有効性が示された。しかし、β遮断薬投与中のBNP濃度の変化および、β遮断薬治療のガイドとしてのBNPの有用性についてはコンセンサスが得られていない。そこで本研究の目的は、拡張型心筋症患者におけるβ遮断薬投与中のBNP濃度の変化と左心室機能の変化との間の関係を解析し、BNP濃度が左心室機能評価に有用かどうかを確かめることである。

【対象】

1996年から1999年にかけて神戸大学医学部付属病院で拡張型心筋症と診断され外来あるいは入院にて経過観察し、少なくとも4週間のジギタリス、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬の投与にても十分な左心室機能の改善が得られなかった30例を対象とした。

【方法】

1. 患者背景

患者背景として年齢、性別、内服薬、収縮期血圧、心拍数、心筋生検での線維化度を評価した。

2. β遮断薬治療

β遮断薬カルベジロールを臨床症状を見ながら少量から開始し、徐々に増加した。心不全の悪化、低血圧、徐脈、高度心ブロック、あるいは高血糖により、β遮断薬の中止を余儀なくされた患者、および喘息患者はアンギオテンシン変換酵素阻害薬のみの投与を受け、β遮断薬不耐患者群として経過観察された。

3. 血清BNPおよびノルエピネフリン濃度と心エコー指標の測定

21例において血清BNPおよびノルエピネフリン濃度と心エコー指標の測定をβ遮断薬カルベジロール投与前、投与後2および6ヶ月で行った。前腕静脈より静脈血を採取し血清BNPおよびノルエピネフリン濃度を測定した。血清BNP濃度は塩野義のimmunoradiometric assayにより決定した。心エコー指標として左室拡張末期径、左室収縮末期径、拡張末期中隔壁厚および後壁厚、左室駆出

率、左室重量、左室重量指標、相対的左室壁厚を測定した。

またカルベジロールの投与を受けなかった9例において血清BNPおよびノルエピネフリン濃度と心エコー指標の測定をベースラインと6ヶ月後で行った。

4. 統計学的検討

各数値は平均±標準偏差で表した。P<0.05を有意差の判定とした。心エコー指標等の変化は反復測定ANOVAを用いて比較した。交互作用を認めた場合、群内の差はBonferroni補正を用いたPaired Student t検定にて調べられた。

BNP濃度と生理学的指標との関係を評価するために直線回帰分析を用いた。左室リモデリングおよび収縮不全を検出するためのBNP濃度の感度と特異度を評価するために受信者動作特性曲線を構築した。これにより左室拡張末期径>60mm、左室駆出率<35%を同定するためのBNPの相対的能力を評価した。感度と特異度が至適となるBNP値は、感度、特異度共に100%の点に最も近いこの曲線上の点を見つけることにより評価された。

【結果】

1. 患者特性

6ヶ月間のβ遮断薬治療中に30例中5例が脱落した。さらに1例がβ遮断薬治療を拒絶し、3例が気管支喘息のためにβ遮断薬を投与できなかった。ゆえに21例のカルベジロール投与群と9例のβ遮断薬不耐群のデータが解析された。NYHAクラス以外に両群に差を認めなかった。

2. 6ヶ月間の治療期間における心エコー指標、BNP、ノルエピネフリン濃度等の変化

β遮断薬カルベジロール投与後6ヶ月で、左室拡張末期径が 65 ± 8 mm から 61 ± 8 mm へ、左室駆出率が $34 \pm 13\%$ から $43 \pm 12\%$ へと群間差を伴って有意に改善した。また群間差は認めなかったがBNP濃度も 127 ± 113 pg/mL から 69 ± 92 pg/mL へと有意に低下した。しかし、ノルエピネフリン濃度は低下しなかった。

3. 血清BNP濃度と左心室機能との相関

カルベジロールで治療された患者群においてBNP濃度は左室収縮および拡張末期径、左室駆出率および左室重量指標と治療前後で強く相関した。カルベジロール投与前後6ヶ月でのBNP濃度の変化度は左室拡張末期径や左室駆出率の変化度と相関した。さらにカルベジロール投与後6ヶ月でのBNP濃度が減少あるいは不変であった14例全てが左室駆出率の増加を示した。BNP濃度が上昇し

た 7 例中 4 例で左室駆出率が減少あるいは不変であった。(陽性予測率 57%、陰性予測率 100%、正確度 86%)

4. 受信者動作特性分析

受信者動作特性分析により、左室拡張末期径 60 mm 以上、左室駆出率 35%未満を検出するための至適な BNP 濃度はカルベジロール投与前後でそれぞれ、75.5 pg/mL と 69 pg/mL であった。

【考察】

1. 左心室機能不全患者における BNP 濃度の意義

これまでに BNP 濃度の上昇は心臓由来あるいは非心臓由来の呼吸困難の鑑別、急性心筋梗塞後の収縮不全の検出に有用で、左室拡張末期圧等の負荷状態よりもむしろ左室駆出率等の左室の機能構造異常をよりよく反映すると報告されているが、慢性心不全特に拡張型心筋症患者のβ遮断薬投与前後の血清 BNP 濃度の変化についての報告はほとんどない。

2. 拡張型心筋症でのβ遮断薬投与中の血清 BNP 濃度の変化

ブタを用いた研究ではβ交感神経刺激により心房ナトリウム利尿ペプチドが抑制され、またラットを用いた研究では 4 週間のβ遮断薬投与によりナトリウム利尿ペプチド系の活性が増強されると報告されている。臨床例において高血圧患者におけるβ遮断薬投与は BNP やサイクリック GMP 濃度を上昇させると報告されている。

我々の知る限り、今回の報告は拡張型心筋症患者のβ遮断薬投与前後の血清 BNP 濃度の変化と心機能の変化との関係を解析した最初の報告である。今回β遮断薬投与により血清 BNP 濃度は有意に減少した。これは長期β遮断薬投与に伴う左室充満圧および容量負荷の軽減が、β遮断薬による BNP 濃度の上昇を打ち消したためと思われる。この考察を支持する所見として、β遮断薬投与による左室機能の改善が軽微であった症例においては BNP 濃度は不変であったこと、また BNP 濃度の減少を示したほぼ全ての症例が左室機能の改善を示したことがあげられる。

一般に心不全治療は BNP 濃度を下げたため、BNP 濃度の増強はβ遮断薬に特異的なものと考えられる。カルベジロール治療に伴う効果の一部はナトリウム利尿ペプチド系の増強を介したナトリウム利尿、血管拡張、交感神経およびレニン・アルドステロン系の抑制に由来するのかもしれない。

3. 受信者動作特性分析による左室リモデリングおよび収縮不全の検出

今回の研究で上昇した BNP 濃度は良好な感度および特異度で左室リモデリングおよび収縮不全を検出した。葛本らは BNP 濃度が 73 pg/mL 以上の慢性心不全患者は予後不良であると報告した。今回の研究で約 75 pg/mL という BNP 値がβ遮断薬治療中の拡張型心筋症患者における左室リモデリングおよび収縮不全検出のよい目安であった。

4. 今回の研究の限界

サイクリック GMP を測定していないこと、β遮断薬不耐群はコントロール群と同等でないことがあげられる。ホルモン (特に BNP) 濃度ガイド下治療の意義を確固たるものにするために更なる大規模の研究が必要である。

【まとめ】

血清 BNP 濃度はβ遮断薬投与後、左心室機能の改善と平行して有意に低下し、また 6 ヶ月間のβ遮断薬治療中、左室拡張末期径および左室駆出率と強く相関した。末梢血清 BNP 濃度測定は非侵襲的で安価であり、左心室機能と構造の変化を正確に反映し、β遮断薬投与を受ける拡張型心筋症患者におけるリスク層別化のための有用な治療指標として用いられうる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第1861号	氏 名	河合 恵介
論文題目	Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment 拡張型心筋症でのβ遮断薬投与中の新しい治療指標としての血清脳性ナトリウム利尿ペプチド：ホルモンガイド下治療の可能性		
審査委員	主 査 内山 光夫 副 査 大北 聡 副 査 尾崎 秀史		
審査終了日	平成14年12月24日		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

心不全のリスクを同定し治療に役立つ（心エコー以外の）新しく有効な診断手段の開発が求められている。血清脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は慢性心不全の左室機能および予後の有力な指標である。また近年の大規模臨床試験により慢性心不全の治療においてβ遮断薬は強力な戦略的手段として確立されてきた。β遮断薬治療のガイドとしてのBNPの有用性を明らかにするため、本研究では拡張型心筋症患者におけるβ遮断薬投与中のBNP濃度の変化と左室機能の変化との間の関係を解析した。

神戸大学医学部附属病院で拡張型心筋症と診断され、少なくとも4週間のジギタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与にても十分な左室機能の改善が得られなかった30例を対象とした。患者背景として年齢、性別、内服薬、収縮期血圧、心拍数、心筋生検での線維化度を評価した。

β遮断薬カルベジロールを臨床症状を見ながら少量から開始し、徐々に増加し、21例で6ヶ月以上投与を継続した。心不全の悪化、低血圧、徐脈、高度心ブロック、あるいは高血糖によりβ遮断薬の中止を余儀なくされた患者および喘息患者はアンジオテンシン変換酵素阻害薬のみの投与を受け、β遮断薬不耐患者群（9例）として経過観察された。

血清BNPおよびノルエピネフリン濃度と心エコー指標の測定をベースラインと（2および）6ヶ月後で行った。心エコー指標として左室拡張末期径、左室収縮末期径、拡張末期中隔壁厚および後壁厚、左室駆出率、左室重量、左室重量指標、相対的左室壁厚を測定した。

各数値は平均±標準偏差で表した。心エコー指標等の変化は反復測定ANOVAを用いて比較した。交互作用を認めた場合、群内の差はBonferroni補正を用いたPaired Student t検定にて調べられた。BNP濃度と生理学的指標との関係を評価するために直線回帰分析を用いた。左室リモデリングおよび収縮不全を検出するためのBNP濃度の感度と特異度を評価するために受信者動作特性曲線を構築した。

以下の結果を得た

- 1, ベースラインではカルベジロール投与群とβ遮断薬不耐群の間でNYHAクラス以外に患者背景、心エコー指標、BNPとノルエピネフリン濃度に差を認めなかった。
- 2, β遮断薬カルベジロール投与後6ヵ月で、左室拡張末期径が 65 ± 8 mm から 61 ± 8 mm へ、左室駆出率が $34 \pm 13\%$ から $43 \pm 12\%$ へと群間差を伴って有意に改善した。また群間差は認めなかったがBNP濃度も 127 ± 113 pg/mL から 69 ± 92 pg/mL へと有意に低下した。しかし、ノルエピネフリン濃度は低下しなかった。

- 3, カルベジロールで治療された患者群において BNP 濃度は左室収縮および拡張末期径、左室駆出率および左室重量指標と治療前後で強く相関した。カルベジロール投与前後 6 ヶ月での BNP 濃度の変化度は左室拡張末期径や左室駆出率の変化度と相関した。さらにカルベジロール投与後 6 ヶ月での BNP 濃度が減少あるいは不変であった 14 例全てが左室駆出率の増加を示した。BNP 濃度が上昇した 7 例中 4 例で左室駆出率が減少あるいは不変であった（陽性予測率 57%、陰性予測率 100%、正確度 86%）。
- 4, 受信者動作特性分析により、左室拡張末期径 60 mm 以上、左室駆出率 35% 未満を検出するための至適な BNP 濃度はカルベジロール投与前後でそれぞれ、75.5 pg/mL と 69 pg/mL であった。

我々の知る限り、今回の報告は拡張型心筋症患者のβ遮断薬投与前後での血清 BNP 濃度の変化と心機能の変化との関係を解析した最初の報告である。今回の検討ではβ遮断薬投与により血清 BNP 濃度は有意に減少した。一方、ラットを用いた研究のみならずヒトの場合においても、β遮断薬投与は BNP やサイクリック GMP 濃度を上昇させると報告されている。今回の結果は長期β遮断薬投与に伴う左室充満圧および容量負荷の軽減が、β遮断薬による BNP 濃度の上昇を打ち消したためと思われる。この考察を支持する所見として、β遮断薬投与による左室機能の改善が軽微であった症例においては BNP 濃度は不変であったこと、また BNP 濃度の減少を示したほぼ全ての症例が左室機能の改善を示したことがあげられる。

今回の研究で上昇した BNP 濃度は良好な感度および特異度で左室リモデリングおよび収縮不全を検出した。受信者動作特性分析で約 75 pg/mL という BNP 値がβ遮断薬治療中の拡張型心筋症患者における左室リモデリングおよび収縮不全検出のよい目安であった。ホルモン（特に BNP）濃度ガイド下治療の意義を確固たるものにするために更なる大規模の研究が必要である。

本研究は拡張型心筋症のβ遮断薬治療のガイドとしての BNP の有効性を研究したものであるが、従来殆どが行われなかった血清 BNP 濃度はβ遮断薬治療によって、左心室機能の改善と平行して低下し、左室拡張末期径および左室駆出率と強く相関した。すなわち、血清 BNP 濃度測定は非侵襲的で安価であり、左心室機能と構造の変化を正確に反映し、β遮断薬投与を受ける拡張型心筋症患者におけるリスク層別化のための有用な治療指標となりうるという重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。