



Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure

渡邊, 哲史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2006-03-20

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2876

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002876>

※ 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。



【 1 7 3 】

氏 名・（本 籍） 渡邊 哲史 （ 新潟県 ）
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博ろ第1972号
学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当
学位授与の 日 付 平成18年3月20日

【 学位論文題目 】

Myocardial Stiffness is an Important Determinant of the Plasma
Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients with Both
Diastolic and Systolic Heart Failure
（拡張心不全・収縮心不全患者における血漿脳性ナトリウム利尿
ペプチド（Brain Natriuretic Peptide; BNP）濃度の規定因子に関する
検討 ―左室心筋 stiffnessの重要性についての考察―）

審 査 委 員

主 査 教 授 石井 昇
教 授 大北 裕
教 授 久野 高義

【背景と目的】

脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) は 17 個の環状構造を有する 32 個のアミノ酸ポリペプチドであり、1988 年にブタ脳から単離され、後にヒトの心室で発現することが見いだされた。BNP は心室容量・圧負荷の結果として生じる壁張力の増加に反応して心室から分泌される心臓神経ホルモンであり、うっ血性心不全患者において上昇することが示され、その血漿濃度は心不全の重症度を反映すると考えられている。血管拡張薬・利尿薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与により心不全患者の心室容量および圧負荷が減少し、血漿 BNP 濃度は一定の値にまで低下する。しかし、個々の患者の BNP 基礎値は左室サイズや左室壁運動の程度に依存せず、その規定因子については一定の見解が得られていない。

最近の研究により、血漿 BNP 濃度は心室拡張障害と密接な関連を持つことが明らかにされた。今回我々は、血行動態の影響を受けない心室拡張障害の程度を反映する左室心筋 stiffness が血漿 BNP 濃度の主要な決定因子であると仮定した。本仮説を検討すべく断層心エコー図法と左室圧の同時測定により

stress-strain 関係を分析し、左室心筋 stiffness を求め、他の血行動態諸量とともに

血漿 BNP 濃度の主要規定因子について比較検討した。

本研究の目的は、心不全改善後の血漿 BNP 濃度の規定因子の解明によって、心不全患者における BNP ガイド下の治療戦略に有用な情報を得ることである。

【方法】

当院へ急性心不全で入院治療後、確定診断目的で心臓カテーテル検査を施行され、以下の判定基準を満たした患者を登録した。1) 初回急性うっ血性心不全により入院、2) 利尿薬・血管拡張薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬を含む適切な内科治療に反応し、心不全症状が改善し血行動態が安定した状態、3) 陳旧性Q波心筋梗塞・腎機能障害・重症弁膜症・心房細動・有意な冠動脈狭窄病変をそれぞれ有さない57人の患者を登録した。うち12人は検査に対する同意を得られず、8人は検査中正確なデータを得ることが出来ずに除外した。

最終的に37人(平均年齢63歳、男性27人、女性10人)を対象とし、解析を行った。患者群を心機能により2群に分けた。すなわち、高血圧性心疾患により左室拡張不全を呈する19人(DHF群; 平均年齢64歳、左室駆出率 $\geq 45\%$)と、非虚血性拡張型心筋症により左室収縮不全を呈する18人(SHF群; 平均年齢61歳、左室駆出率 $< 45\%$)に分類し、また、非典型的胸痛の評価のために心臓カテーテル検査を施行された12人(平均年齢60歳)を、正常対照群(CONT群)とした。CONT群は心血管疾患の既往がなく、血管造影上も冠動脈疾患を認

めず、左室壁運動・容積も正常範囲内であった。

心臓カテーテル検査時に定常状態で血漿BNP濃度を測定した後、通常の左右診断カテーテル検査後に左室内に高精度マイクロマノメーターカテーテルを留置し、左室拡張末期圧と収縮末期圧を測定し、同時に断層心エコー図を用いて左室壁厚・左室内径をそれぞれ拡張末期・収縮末期において計測した。塩酸フェニレフリンを静注し、左室圧を上昇させ、同様の計測を繰り返した。

得られた測定値をもとに stress-strain 解析を各々の患者につき行った。左室を楕円球状モデルと仮定し、mid-wall stress (σ) = PD_m/h 、natural strain (ϵ) = $\ln(D_m/D_{0m})$ として算出した (P は左室圧、 D_m は左室短軸内径、 D_{0m} は zero stress 時の左室短軸内径、 h は左室壁厚)。受動的な左室心筋 stiffness を反映する左室拡張末期心筋 stiffness 係数 (K_m) は、拡張期における stress-strain の関係から得られ、任意の strain において拡張末期 stiffness は $d\sigma/d\epsilon$ により得られ、 K_m は $d\sigma/d\epsilon$ と stress から得られる直線の傾きに相当する。こうして得られた各種血行動態諸量と血漿BNP濃度を各患者において比較検討した。

【結果】

CONT、DHF、SHF の 3 群間で年齢・性別に有意差は認めなかった。定常時における血行動態諸量は、左室拡張末期・収縮末期内径、容積がそれぞれ SHF 群において他の 2 群に比し有意に高値を示した。左室拡張末期・収縮末期壁厚はそれぞれ DHF 群において他の 2 群に比し有意に高値を示した。左室内径短縮率・駆出率はともに SHF 群において他の 2 群に比し有意に低値を示した。左室心筋重量係数は SHF 群で CONT 群に比し高値を示した。肺動脈楔入圧・左室拡張末期圧はそれぞれ DHF 群において他の 2 群に比し有意に高値を示した。また左室の能動的な拡張能の指標である tau は DHF 群と SHF 群においてそれぞれ CONT 群に比し高値を示した。

血漿 BNP 濃度は、SHF 群で他の 2 群に比して有意に高値を示した [CONT 群; 20 (IQR 17-23) pg/ml、DHF 群; 179 (IQR 27-254) pg/ml、SHF 群; 230 (IQR 90-330) pg/ml]。

Stress-strain 関係より得られた諸量の 3 群間での比較は、左室拡張末期・収縮末期 stress は SHF 群で有意に高値を示し、また心臓の chamber としての固さ

を反映するとされる左室拡張末期 chamber stiffness 係数 (K_c) は DHF 群で SHF 群より有意に高値を示した。受動的な左室心筋 stiffness を反映する左室拡張末期心筋 stiffness 係数 (K_m) は、DHF 群と SHF 群においてそれぞれ CONT 群に比し有意に高値を示した (CONT 群; 1.943 ± 0.320 、DHF 群; 3.263 ± 0.813 、SHF 群; 3.549 ± 1.400)。

血漿 BNP 濃度の規定因子を明らかにするために、各種血行動態諸量と血漿 BNP 濃度との相関関係を Spearman の単変量解析を用いて検討したところ、DHF 群では左室内径短縮率 (相関係数 $r = -0.609$)、肺動脈楔入圧 ($r = 0.511$)、左室拡張末期圧 ($r = 0.654$)、tau ($r = 0.464$)、拡張末期 stress ($r = 0.592$) と K_m ($r = 0.684$) が、SHF 群では拡張末期 stress ($r = 0.508$)、 K_c ($r = 0.480$) と K_m ($r = 0.726$) がそれぞれ血漿 BNP 濃度と有意な相関関係を認めた。

【考察】

本研究の結果、拡張心不全または収縮心不全患者において受動的な左室心筋 stiffness と血漿 BNP 濃度の強い相関が明らかとなった。拡張心不全と収縮心不全では、その病因・病態が異なるにもかかわらず、左室心筋 stiffness と拡張末期 stress は両者において血漿 BNP 濃度の主要な規定因子であった。左室内径短縮率・肺動脈楔入圧・左室拡張末期圧は過去の報告と同様、血漿 BNP 濃度と相関関係を示したが、拡張心不全においてのみ相関が認められ、収縮心不全では認められなかった。以上のごとく、心不全における血漿 BNP 濃度の規定因子として左室心筋 stiffness が重要な役割を果たしていることが示唆された。

うっ血性心不全の治療戦略における血漿 BNP 濃度測定の意義・有用性は確立されており、適切な治療により心室容量および圧負荷が減少し、血漿 BNP 濃度は一定の値にまで低下する。しかしながら、その基礎値は個々の心不全患者で大きく異なり、また既知の規定因子である左室拡張末期圧や左室拡張末期容積を反映しないことも少なからず見受けられ、それ以外の因子の関与が示唆された。

増加した左室心筋 stiffness は左室肥大の程度を反映しており、その結果として血漿 BNP 濃度の上昇をきたすとの指摘もあり、実際、過去の研究では、高血圧性心疾患や大動脈弁狭窄症などの左室肥大をきたす疾患群において血漿 BNP 濃度の上昇を示すとの報告が多くなされてきた。一方、血漿 BNP 濃度の上昇は左室肥大の程度に影響されないとの報告もあり、現時点では確証は得られていない。また、左室心筋 stiffness の上昇は左室拡張末期圧上昇に由来し、その結果として血漿 BNP 濃度の上昇をきたしている可能性も否定できない。本研究においては、左室拡張末期圧は血漿 BNP 濃度と DHF 群で弱い相関を示したものの、SHF 群では相関関係を認めなかった。この理由として、SHF 群では血漿 BNP 濃度が高値を示すにもかかわらず、左室拡張末期圧が正常範囲内である例が相当数存在することがあげられる。左室拡張末期圧は左室拡張末期 chamber stiffness を含む種々の因子によって影響され、収縮心不全においては左室拡張末期 chamber stiffness が低値を示し、その結果として左室拡張末期圧が低いことが考えられた。したがって左室拡張末期圧は、定常状態における血漿 BNP 濃度の主要な規定因子にはなりえないと考えられた。

in vitro の研究では、BNP 遺伝子発現は心筋細胞の機械的伸展や張力の増

加・肥大によって制御されると報告されている。また、心筋間質繊維化が強い領域における局所 BNP 産生が亢進するという報告もある。故に、BNP は心筋の高度繊維化の存在を反映しているのではないかと推察される。BNP が培養心筋線維芽細胞で生産され、心肥大から非代償性心不全へ移行する過程で重要な役割を担うマトリックス・メタロプロテナーゼを誘導するとの報告もあり、これら最近の知見と我々の研究結果をあわせ、線維化の程度が左室心筋 stiffness を反映し、定常状態における BNP 産生の機序となりうる可能性が示唆された。

【結論】

本研究により、左室心筋 stiffness が慢性心不全患者における血漿 BNP 濃度の主要な規定因子である可能性が示された。慢性拡張心不全または収縮心不全患者においては心不全改善後も血漿 BNP 濃度が高値を示すが、その値は心筋繊維化の程度を反映し、左室心筋 stiffness が高値を示すほど、心不全が惹起されやすい可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

受付番号	乙 第 1974 号	氏 名	渡 邊 哲 史
論文題目 Title of Dissertation	Myocardial Stiffness is an Important Determinant of the Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients with Both Diastolic and Systolic Heart Failure 拡張心不全・収縮心不全患者における血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain Natriuretic Peptide;BNP）濃度の規定因子に関する検討—左室心筋 stiffness の重要性についての考察—		
審査委員 Examiner	主 査 石 井 昇 副 査 大 地 裕 副 査 久 野 高 義 Vice-examiner		
審査終了日	平成 18 年 3 月 1 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP) は 17 個の環状構造を有する 32 個のアミノ酸ポリペプチドであり、1988 年にブタ脳から単離され、後にヒトの心室で発現することが見いだされた。BNP は心室容量・圧負荷の結果として生じる壁張力の増加に反応して心室から分泌される心臓神経ホルモンであり、うっ血性心不全患者において上昇することが示され、その血漿濃度は心不全の重症度を反映すると考えられている。血管拡張薬・利尿薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与により心不全患者の心室容量および圧負荷が減少し、血漿 BNP 濃度は一定の値にまで低下する。しかし、個々の患者の BNP 基礎値は左室サイズや左室壁運動の程度に依存せず、その規定因子については一定の見解が得られていない。

最近の研究により、血漿 BNP 濃度は心室拡張障害と密接な関連を持つことが明らかにされた。今回我々は、血行動態の影響を受けずに心室拡張障害の程度を反映する左室心筋 stiffness が血漿 BNP 濃度の主要な決定因子であると仮定した。本仮説を検討すべく断層心エコー図法と左室圧の同時測定により stress-strain 関係を分析し、左室心筋 stiffness を求め、他の血行動態諸量とともに血漿 BNP 濃度の主要規定因子について比較検討した。本研究は、心不全改善後の血漿 BNP 濃度の規定因子の解明によって、心不全患者における BNP ガイド下の治療戦略に有用な情報を得ることを目的とした最初の研究である。

初回急性うっ血性心不全により入院し、適切な内科治療に反応し心不全症状が改善し血行動態が安定した状態であり、陳旧性Q波心筋梗塞・腎機能障害・重症弁膜症・心房細動・有意な冠動脈狭窄病変をそれぞれ有さない 37 人を対象とし、解析を行った。患者群を心機能により 2 群に分けた。高血圧性心疾患により左室拡張不全を呈する 19 人 (DHF 群; 左室駆出率 $\geq 45\%$) と、非虚血性拡張型心筋症により左室収縮不全を呈する 18 人 (SHF 群; 左室駆出率 $< 45\%$) に分類し、また 12 人を正常対照群 (CONT 群) とした。心臓カテーテル検査時に定常状態で血漿 BNP 濃度を測定した後、左室内に高精度マイクロマノメーターカテーテルを留置し、左室拡張末期圧と収縮末期圧を測定し、同時に断層心エコー図を用いて左室壁厚・左室内径をそれぞれ拡張末期・収縮末期において計測した。塩酸フェニレフリンを静注し左室圧を上昇させ、同様の計測を繰り返した。得られた測定値をもとに、左室を楕円球状モデルと仮定し、stress-strain 解析を各々の患者につき行い、受動的な左室心筋 stiffness を反映する左室拡張末期心筋 stiffness 係数 (K_m) とその他の各種血行動態諸量を求め、各患者群に

において比較検討した。CONT、DHF、SHF の 3 群間で年齢・性別に有意差は認めなかった。血漿 BNP 濃度は、SHF 群で他の 2 群に比して有意に高値を示した (平均値: CONT 群; 20 pg/ml、DHF 群; 179 pg/ml、SHF 群; 230 pg/ml)。左室拡張末期心筋 stiffness 係数 (K_m) は、DHF 群と SHF 群においてそれぞれ CONT 群に比し有意に高値を示した (CONT 群; 1.943 ± 0.320 、DHF 群; 3.263 ± 0.813 、SHF 群; 3.549 ± 1.400)。血漿 BNP 濃度の規定因子を明らかにするために、各種血行動態諸量と血漿 BNP 濃度との相関関係を検討したところ、DHF 群と SHF 群でともに K_m がそれぞれ血漿 BNP 濃度と最も有意な相関関係を認めた。

本研究の結果、拡張心不全と収縮心不全では、その病因・病態が異なるにもかかわらず、左室心筋 stiffness が血漿 BNP 濃度の主要な規定因子であり、心不全における血漿 BNP 濃度の規定因子として左室心筋 stiffness が重要な役割を果たしていることが示唆された。in vitro の研究では、BNP 遺伝子発現は心筋細胞の機械的伸展や張力の増加・肥大によって制御されると報告されている。また、心筋間質繊維化が強い領域における局所 BNP 産生が亢進するという報告もある。故に、BNP は心筋の高度繊維化の存在を反映しているのではないかと推察される。BNP が培養心筋線維芽細胞で生産され、心肥大から非代償性心不全へ移行する過程で重要な役割を担うマトリックス・メタロプロテナーゼを誘導するとの報告もあり、これら最近の知見と我々の研究結果をあわせ、線維化の程度が左室心筋 stiffness を反映し、定常状態における BNP 産生の機序となりうる可能性が示唆された。

本研究により、左室心筋 stiffness が慢性心不全患者における血漿 BNP 濃度の主要な規定因子である可能性が示された。慢性拡張心不全または収縮心不全患者においては心不全改善後も血漿 BNP 濃度が高値を示すが、その値は心筋繊維化の程度を反映し、左室心筋 stiffness が高値を示すほど、心不全が惹起されやすい可能性が示唆された。

本研究は拡張心不全・収縮心不全患者における血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度の規定因子について、その左室心筋 stiffness の重要性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった心不全改善後の血漿 BNP 濃度の規定因子の解明によって、心不全患者における BNP ガイド下の治療戦略に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。