

学 位 論 文 の 要 旨

学 位 の 種 類	博 士	氏 名	杉 本 昌 也
学 位 論 文 題 目			
The role of N-terminal pro B type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children: Correlation with the heart failure score and comparison with BNP			
(小児心不全の診断におけるNT-proBNPの有用性：小児心機能分類とBNPとの比較)			
共 著 者 名			
真鍋博美、中右弘一、古谷曜子、奥島華純、藤保洋明 角谷不二雄、郷一知、梶野浩樹、藤枝憲二			
Circulation Journal 2010, Vol.74, 998-1005			
研 究 目 的			
<p>N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) は心筋細胞が種々のストレスを受けた際に血中に放出される蛋白で、心不全の指標として用いられている。BNPに比べ血中半減期が長く、常温で保存しても安定しており、血漿でも血清でも測定できることから近年、BNPに代わる簡便な心臓バイオマーカーとして注目されている。小児では先天性心疾患の解剖学的異常に伴い、容量負荷や圧負荷などの血行動態による心不全を経験するが、NT-proBNPを用いた心不全の評価についての報告は少ない。今回小児における血中BNP値とNT-proBNP値を測定し、小児における基準値を検討するとともに、小児の心不全診断における有用性を検討した。</p>			
材 料 ・ 方 法			
I. 対象			
<p>2005年11月から2008年9月の間に旭川医科大学小児科に入院した先天性心疾患を持つ小児181名 (CHD group) と一般小児病院にて募集した健康小児ボランティア232名 (Healthy group) を対象とした。すべての対象児の採血時の他覚症状をmodified Ross and Reithmann score (Ross' score) を用いて各主治医が記載した。このscoreが0～2点の場合をCHF grade I とし、3～6点をCHF grade II、7～9点をCHF grade III、10～12点をCHF grade IVとして分類した。</p>			

II. Laboratory Analyses

血清NT-proBNP値と血漿BNP値を測定した。採取後速やかに遠心分離し、得られた血清および血漿を-21°Cで保存した。血清NT-proBNPはモノクローナル抗体を用いelectrochemi-luminescence immunoassay (ECLIA)にて測定した (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)。血漿BNPは、モノクローナル抗体を用い化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA)にて測定した (Shionogi, Osaka, Japan)。

成 績

Healthy group 232名のBNP値は年齢変化による一定の傾向は認めなかったが、NT-proBNPは、加齢と共に低下していく傾向が認められた ($R=0.275$, $p<0.05$)。血中BNP値とNT-proBNP値の関係は良い相関を示した ($R=0.856$, $p<0.005$)。対象を3歳未満と3歳以上に分けてRoss'scoreの採点をもとに分類したCHF gradeとBNP、NT-proBNP値を比較すると、BNP値は3歳未満の小児でCHF grade I とgrade II の間で、3歳以上の小児でCHF grade II とgrade III の間で有意差を認めた。一方NT-proBNPでは3歳未満の小児ではCHF grade I からgrade IV に進行するにつれてすべてのgrade間で有意に値の上昇がみられ、3歳以上ではCHF grade I と II、II と III との間で有意差を認めた。特にNT-proBNPはBNPに比べ四分位範囲が小さく、各grade間のオーバーラップが少なかった。BNPとNT-proBNPの各CHF gradeにおけるROCを求めると、3歳未満および3歳以上どちらの対象でもNT-proBNPのAUCはBNPのそれより大きかった。さらに、CHF grade II 以上となる場合のNT-proBNPのcut-off値は3歳未満、3歳以上それぞれ438.4、295.0 pg/mlであった。CHF grade III 以上のcut-off値は同様に1677.5、1544.5 pg/ml、CHF grade IV では7733.5、3617.0 pg/mlであった。

考 案

近年、ANPやBNPなどの心臓バイオマーカーは、日常診療での心不全評価に不可欠である。さらに、心筋障害や心筋線維化の程度を知る新たなバイオマーカーも多数登場してきている。2007年アメリカ心臓協会は、心不全を評価するバイオマーカーとしてBNPとNT-proBNPを採用し、そのガイドラインを発表した。今回我々はNT-proBNPをBNPに変わる新たなバイオマーカーとして小児で用いるために、健康小児の基準値を求めるとともに、小児の心不全重症度の評価における有用性を検討した。

BNPとNT-proBNPの相関係数は $R=0.856$ と非常によく相関していたが、本来は一つのproBNP分子が一つのBNP分子と一つのNTproBNP分子に分離して生じるものなので、血中BNPとNT-proBNP値の間の相関係数はもっと高値となるべきである。そうならない原因として

①NT-proBNPはBNPよりも腎機能の影響を受けやすく、小児では腎機能の成熟と関係してより若年ほど高値となる傾向にあること。②BNPはNT-proBNPよりも不安定で、検体採取から測定までのタイムラグが測定結果に反映される可能性があること。③NT-proBNPは半減期が長いに対し、BNPは半減期が数分と短いため、採血の直近の状況による影響を受けやすいこと。特に小児では安静に採血できないことが影響している可能性があることが考えられた。

成人の分野では心不全の重症度をその活動性から分類したNYHA機能分類が広く用いられているが、小児ではそれを用いることが難しく、今回Ross' scoreをNYHA機能分類の代わりに用いた。CHF gradeとBNP、NT-proBNPの関係では、CHF gradeの進行とともにBNPもNT-proBNPのどちらも、値が有意に上昇していた。このことは、BNP、NT-proBNPのどちらも、心不全の重症度とよく相関することを示唆している。さらにNT-proBNPはBNPに比べCHF gradeの進行とともに有意に値の上昇を認め、各CHF grade間で四分位範囲がオーバーラップしていなかった。このことからNT-proBNPの方がBNPよりも各CHF gradeを特異的に検出する精度が高いと考えられた。ROC曲線からは、CHF grade II以上となるNT-proBNP値のcut-off値は3歳未満の小児で438.4 pg/ml、3歳以上の小児で295.2pg/mlであった。この値は成人の報告と比べるとやや高いが、加齢とともに低下することを考慮すると妥当な値といえる。どのCHF gradeを判別する場合においてもはNT-proBNPの方がAUCは大きかった。このことはすなわち、NT-proBNPの方がBNPよりも心不全の検出手段として優れていると考えられた。

結 論

血中BNP、NT-proBNP値のどちらも小児の心不全の重症度を反映する。特にNT-proBNPはBNPに比べ心不全の重症度の検出精度に優れ、小児の心不全評価のバイオマーカーとして有用である。




引 用 文 献

- (1) Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 72-75.
- (2) Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Pilz G, Welz A et al. A post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease. *Eur J Pharmacol* 1997; 330: 79-86.
- (3) Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007; 116: e99-109.

参 考 論 文

- (1) M Sugimoto, S Masutani, M Seki, H Kajino, K Fujieda, H Senzaki. High serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide in patients with congenital heart disease. *Heart* 2009; 95: 2023-2028.
- (2) 杉本昌也, 梶野浩樹, 津田尚也, 真鍋博美, 森喜子, 小久保雅代, 鈴木豊, 藤枝憲二. Cine MRIが確定診断に有用であった無名動脈圧迫症候群の1例. *日本小児科学会雑誌* 2004; 108: 882-886.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士（医学）	氏 名	杉本 昌也
審査委員長 長谷部 直幸 			
審査委員 川村 祐一郎 			
審査委員 伊藤 喜久 			
<h3 style="margin: 0;">学 位 論 文 題 目</h3> <p style="margin: 10px 0 0 40px;"> The role of N-terminal pro B type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children: Correlation with the heart failure score and comparison with BNP </p> <p style="margin: 10px 0 0 40px;"> (小児心不全の診断における NT-proBNP の有用性： 小児心機能分類と BNP との比較) </p>			
<p>BNP および NT-proBNP は、心臓のストレス応答の結果、主に心室筋細胞より分泌されることから、心不全の病態把握のバイオマーカーとして用いられている。本論文は、小児において、両指標の特性と心不全の臨床的重症度との関連を明らかにした初めての報告である。</p> <p>研究は 3 歳から 14 歳までの健常ボランティア 232 例と先天性心疾患を持つ小児 181 例を対象に行われた。</p> <p>Ross's score を用いて心不全の臨床的重症度評価を行い、BNP 値・NT-proBNP 値との関連を比較検討した。</p>			

その結果、BNP 値は小児期を通じて大きな変動を示さないが、腎機能の影響を受ける NT-proBNP 値は、加齢と共に低下傾向のあることが示された。BNP 値と NT-proBNP 値は、極めて良好な相関性を示したが、特に NT-proBNP は、心不全の重症度分類の各グレードごとに有意な上昇を示し、BNP に比し臨床的重症度の弁別能に優れていることが明らかとなった。心不全重症度ごとに ROC を求めると、いずれの年代でも NT-proBNP の AUC は BNP のそれより大きく、特に 3 歳未満では、感度・特異度ともに優れていることが示された。BNP に比べ NT-proBNP は、血中半減期が長くかつ安定である。また、血清でも測定可能であることから、特に血液採取量が問題となる小児では、採血量を削減できる利点も有ることが示された。

本研究では健常ボランティア 232 例を解析することにより、NT-proBNP の基準 cut-off 値を設定することにも成功しており、今後の小児心不全診療における、バイオマーカーとしての意義を確立した論文である。

各審査委員の査問にも適切な回答が得られ、申請者は関連領域に十分な知識を有していることが確認された。以上より、本審査委員会は本論文が学位授与に値するものであると判断する。

— 以上 —