

平成19年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所研究部門 老年研究部門

所属 島根大学医学部附属病院循環器内科

氏名 島田俊夫

1. 研究テーマ

急性冠症候群入院患者の予後予測に血漿 BNP レベルは有用か否かの検討

2. 研究者氏名

島田俊夫, 佐藤秀俊, 村上陽, 公受伸之, 坂根健志, 高橋伸幸, 吉富裕之, 石橋豊¹

3. 研究概要

高齢化社会の中で循環器疾患の死因に占める割合の増加が顕著であることは周知の事実である。島根県は全国有数の高齢化県であるため高齢者に関する医学研究はとりわけ重要な研究課題である。本研究では急性冠症候群で島根大学医学部附属病院循環器内科に入院し治療を受けた患者さんの予後の予測に入院時, 退院時の血漿 BNP が有用化否かを検討する。

(目的)

急性冠症候群として入院し、退院できた患者さんについて予後を過去6年(血漿BNPデータの利用が出来るようになった時期)にわたり遡り、その死亡の有無についてテレホンインタビューを行い情報を収集した。この情報を基にして入院時, 退院時の血漿BNPレベルが予後予測に有用か否かを検討しバイオマーカーの予後判断における有用性を検討するために行われた。

(対象・方法)

情報欠損の少ない急性冠症候群の診断で島根大学医学部附属病院入院し、退院できた132名を対象とした。血漿BNPは電気的免疫化学発光により測定した。心筋梗塞の局在の影響についても検討した。統計解析はJMP5.1を用いて行った。生存分析は多変量Coxの比例

¹島根大学医学部附属病院循環器内科

ハザードモデルにて検討し、Kaplan-Meier 法にて表示し、Log Rank テストにて検定した。

(結果)

表 1-2 に示すように、解析対象例は 132 名であった。女性 / 男性は 46 / 86 であった。平均年齢は 75.4 歳と高齢者が多かった。過去 6 年を遡って情報収集を行った結果 19 名がすでに死亡していた。死亡者の平均年齢は 83.5 歳と超高齢であった。生存者の平均年齢は 74 歳であった。全体の入院時の平均血漿 BNP 濃度は 138pg/ml で、退院時の平均血漿 BNP 濃度は 101pg/ml であった。生存者の入院時血漿 BNP 濃度の平均は 121pg/ml で、死亡者の入院時血漿 BNP 濃度の平均は 308pg/ml で有意に死亡例で高い値を示した($p=0.005$)。同様に退院時の血漿 BNP 濃度についても検討を行うと生存者では 81pg/ml で、死亡者では 235pg/ml で有意に死亡例で高かった($p=0.05$)。血圧、HbA1c、TC には両群間で差を認めなかった。表 3 に示すように年齢で調整した Cox の比例ハザードモデルでの解析では退院時の血漿 BNP 濃度は予後の予測に有用であるが、入院時の BNP 濃度もその傾向を認めるが若干弱いと思われた。表 4 に示すように年齢、心筋梗塞の局在を調整した Cox の比例ハザードモデル解析を行うと入院時の血漿 BNP 組み込みモデルでは前壁梗塞の存在が有意な因子として残り、入院時の血漿 BNP 濃度は $p=0.08$ で統計上は有意でなくなった。他方、退院時血漿 BNP 組み込みモデルでは BNP 濃度($p=0.01$)、前壁梗塞の存在($p=0.018$)で統計上有意味な因子として残った。下壁梗塞の存在も生命予後に関与することが示唆された。表 4 に示すように年齢、BNP 濃度、梗塞領域の情報を組み込んだ多変量の Cox の比例ハザードモデル解析を行ったところ、退院時血漿 BNP 組み込みモデルでは退院時血漿 BNP 濃度、前壁梗塞の有無のみが有意な因子として残った。入院時 BNP 組み込みモデルでは BNP は統計上有意味ではなく前壁梗塞の有無のみが有意な因子として残った。下壁梗塞の有無も予後に影響する可能性が示唆された。心臓血管死と退院時、入院時血漿 BNP 濃度の関係を ROC 曲線を用いて解析すると図 1-2 のようになり、それぞれ AUC 0.744、感度 0.923、特異度 0.494、Odds Ratio 110、AUC 0.693、感度 0.625、特異度 0.731、Odds Ratio 40.3 であった。カットオフ値は退院時は 95.2pg/ml で、入院時は 293.2pg/ml であった。各々のカットオフ値を用い 2 群に分類し Kaplan-Meier 表示を行うと図 3-4 のようになり、カットオフ値を超える群の予後が有意に不良であった。

(結語)

退院時の血漿 BNP 濃度は退院後の予後の予測に有用であった。入院時の血漿 BNP 濃度もほぼ同様の傾向を示したが不安定な病態のためかややパワーが劣ると考えられた。心筋梗塞の梗塞部位も前壁梗塞が予後に影響が強いと思われた。薬物に関しては今回の検討では十分な解析が出来ておらず今後の課題としたい。

表 1 Patient Characteristics

表 2 Univariate Cox's Proportional Hazard Model Analysis Based on Cardiovascular Death in ACD patients

表 3 Multivariate Cox's Proportional Hazard Model Analysis Based on Cardiovascular Death in ACS patients

**☒ 1 Receiver Operation Characteristic Curve Analysis of Discharge BNP
Based on Cardiovascular Death**

**☒ 2 Receiver Operation Characteristic Curve Analysis of Admission BNP
Based on Cardiovascular Death**

**☒ 3 Kaplan-Meier Survival Analysis of Discharge BNP Levels
Based on Cardiovascular Death**

**☒ 4 Kaplan-Meier Survival Analysis of Admission BNP Levels
Based on Cardiovascular Death**

(文献)

英語論文

1. Oyake N, Shimada T, Ishibashi et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor of increased aortic stiffness and cardiovascular event in dialysis patients. *Journal of nephrology* 2007(in press)
2. Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, Shido O. Docosahexaenoic acid-induced protective effect Against Impaired learning in amyloid beta-infused rats is associated with increased synaptosomal membrane fluidity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 33:934-9.
3. Ochiai K, Hu Q, Lee J, Mansoor, A, Gong G, Murakami Y, Ishibashi Y, Shimada T, Zhang J. Functional and bioenergetic consequences of AT1 antagonist olmesartan medoxomil in hearts with postinfarction LV remodeling. 2006 47:686-694. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*
4. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and Heart failure associated with hepatitis C virus infection. 2006 12:293-298. *Journal of Cardiac Failure*
5. Ohata S, Ishibashi Y, Shimada T, Takahashi N, Sugamori T, Sakane T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y, Higami T. Effects of oral beraprost sodium, a prostaglandin I2 analogue, on endothelium dependent vasodilatation in the forearm of patients with coronary artery disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:381-7.
6. Fujiwaki T, Tasaka M, Takahashi N, Kobayashi H, Murakami Y, Shimada T, Yamaguchi S. Quantitative evaluation of sphingolipids using delayed extraction matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry with sphingosylphosphorylcholine as an internal standard. Practical application to cardiac valves from a patient with Fabry disease. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006 17;832:97-102. Epub 2006 Jan 20.
7. Ishibashi Y, Takahashi N, Shimada T, Sugamori T, Sakane T, Umeno T, Hirano Y, Oyake N, Murakami Y. Short duration of reactive hyperemia in the forearm of subjects with multiple cardiovascular risk factors. *Circ J.* 2006;70:115-23.

英語症例報告

1. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Yoshitomi H, Oyake N, Murakami Y, Nishino

- I, Nonaka I, Goto YI, Kitamura J. Marked left ventricular hypertrophy in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *nt J Cardiol.* 2007 (in press)
2. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Sugamori T, Hirano Y, Sakane T, Sato H, Yoshitomi H, Oyake N, Murakami Y. Transient elevation of serum tumor markers in a patient with hypothyroidism *Am J Med Sci.* 2007 333(6):387-9
 3. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, Sato H, Sakane T, Yoshitomi H, Oyake N, Murakami Y. Cardiac involvement in Kugelberg-Welander Disease A Case report and Review *Am J Med Sci.* 2006 332(6):354-6. Review

国際学会並びにシンポジウム

1. Shimada T. (proCardio Symposium invited)
Cross sectional data analysis by natriuretic peptide (KSC/JCS Joint Symposium invited)s, BNP and NT-pro-BNP for mass screening of cardiovascular diseases in a local cohort study in Shimane, Japan
proCardio Symposium 4th International Symposium on NT-proBNP
2006.05.12-13 Lyon, France
2. Shimada T.
The Sources of Brain Natriuretic Peptides in A Variety of Cardiovascular Diseases
KSC/JCS Joint Symposium : Heart Failure 2006.4.12-15 Jeju, Korea
3. 島田俊夫, 村上 陽, 小谷暢啓, 吉富裕之, 公受伸之, 佐藤秀俊, 坂根健志, 高橋伸幸, 平野能文, 菅森 峰, 國澤良嗣, 徳丸, 若林景子, 石橋 豊
京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科 松森 昭
地域住民健康診断における心血管疾患スクリーニングとしてのバイオマーカの有用性に関する検討:住民の一部を選択対象とした拡張機能障害の研究を基礎として厚生労働省難治性疾患克服研究事業特発性心筋症に関する調査研究「友池班」2006年度第1回総会 2006.6.8 東京都
4. 島田俊夫 (イブニングセミナー)
ナトリウム利尿ペプチド (BNP と NTproBNP) の新しい展開
第10回日本心不全学会学術集会 平成18年10月13~15日 東京都
5. 島田俊夫(教育セミナー)
心不全管理における心筋障害マーカーの活用法

- 第10回日本心不全学会学術集会 平成18年10月13～15日 東京都
6. 島田俊夫,村上 陽,吉富裕之,小谷暢啓,公受伸之,佐藤秀俊,坂根健志,高橋伸幸,平野能文,菅森 峰,徳丸 睦,國澤良嗣,若林景子,安達和子,石橋 豊
一般住民健康診断受診者を対象とした血漿脳性利尿ペプチド (BNP) と血清 NT-proBNP に影響を与える諸因子の検討(奥出雲臨床疫学研究)シンポジウム
第1回 NT-proBNP 研究会 平成18年10月14日 東京都
 7. Shimada T.(Symposium)
Cross Sectional Data Analysis by Natriuretic Peptides, BNP and NT-pro BNP for Mass Screening of Cardiovascular diseases in General Population
The 2nd china-Japan Cardiovascular Forum (CJCF) 2006.11.4 北京,中国
 8. Oyake N.,Shimada T., Murakami Y.
Kyoto University Graduate School of Medicine Matsumori A.
Hepatitis C Virus Infection, as A Risk Factor of Increased Aortic Stiffness and Cardiovascular Event in Dialysis Patients
The 2nd china-Japan Cardiovascular Forum (CJCF) 2006.11.4 北京,中国
 9. Murakami Y., Yoshitomi H., Kodani N., Takahashi N., Shimada T.
Serum N-terminal pro-BNP Concentration as a Useful Biomarker for Mild Cardiac Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Persons
The 2nd china-Japan Cardiovascular Forum (CJCF) 2006.11.4 北京,中国
 10. Ishibashi Y., Shimada T., Takahashi N., Sakane T., Sugamori T., Hirano Y., Sato H., Oyake N., Murakami Y.
Vascular Responses to Acetylcholine, Nitroglycerin, Non-Selective NOS Inhibitor and Selective iNOS Inhibitor in the Forearm and Outcome in Patients with Heart Failure
79th Scientific Sessions of American Heart Association 2006.11.12-15
Chicago,USA
 - 11.Shimada T., Kwakami K, Tsukihashi H et al
Plasma brain natriuretic peptide levels as a prognostic predictor in elderly population, Shimane Prefecture (Symposium)
The 1st International Congress of Cardiomyopathy 2007.2.23 Kyoto, Japan
 - 12.Oyake N, Shimada T, Ishibashi Y et al
Serum cardiac troponin T levels and left ventricular geometry as pivotal predictors of cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy

- The 1st International Congress of Cardiomyopathy 2007.2.23 Kyoto, Japan
13. Ishibashi Y, Shimada T, Oyake N et al
Plasma asymmetric dimethylarginine levels and outcome in elder patients with severely exacerbated heart failure
The 1st International Congress of Cardiomyopathy 2007.2.23 Kyoto, Japan
14. Sato H, Shimada T, Adachi T et al.
Plasma brain natriuretic peptide levels as a pivotal predictor for the evaluation of prognosis in patients with acute coronary syndrome
The 1st International Congress of Cardiomyopathy 2007.2.23 Kyoto, Japan
15. Murakami Y, Yoshitomi H, Shimada T et al.
Brain natriuretic peptide as a marker of left atrial enlargement in the community.
The 1st International Congress of Cardiomyopathy 2007.2.23 Kyoto, Japan
16. 島田俊夫(ランチョンセミナー)
村上 陽、吉富裕之、公受伸之、小谷暢啓、佐藤秀俊、坂根健志、高橋伸幸、平野能文、菅森峰、國沢良嗣、徳丸 睦、足立和子、伊藤早希、石橋 豊、Hossain Shahadat*、橋本道男*
島根大学医学部附属病院循環器内科、同医学部環境生理学*
メオボリック症候群と住民健康診断(2006年奥出雲臨床研究から)
脂質栄養学会第16回大会 2007.9.1. 出雲市
17. 島田俊夫(シンポジウム)
中沢芳夫*、梅野哲弘*、前田篤慶*、佐藤秀俊、坂根健志、菅森峰、高橋伸之、公受伸之、村上陽、吉富裕之、小谷暢啓、徳丸睦、國沢良嗣、安達和子、伊藤早希、石橋豊、橋本道男**
島根大学医学部附属病院循環器内科
同医学部環境生理学**
江津済生会総合病院*
待機的PTCA患者における心臓カテーテルに伴う血清脂質の経時的変化に関する検討
脂質栄養学会第16回大会 2007.9.1. 出雲市
18. Oyake N, Shimada T, Ishibashi Y et al.
Persistent elevation of serum cardiac troponin T and left ventricular spherical remodeling as pivotal predictors of cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy
ESC Congress 2007.9.1-5, Vienna, Austria
19. Shimada T, Murakami Y, Yoshitomi H et al.
Proposal on an optimal abdominal circumference for the diagnosis of metabolic

syndrome in Japanese women of Okuizumo Cohort(Symposium invited)

The 3rd Shino-Japan Cardiovascular Forum, 2007.10.13-15, Beijing, China

20. Ishibashi Y, Umeno T, Shimada T.

Plasma asymmetric dimethyl(ADMA) levels and short outcome in elderly patients
with severely exacerbated heart failure

AHA Scientific Sessions, 2007 11.4-7, Orlando, FL, USA