九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Plasma B-type natriuretic peptide concentration is independently associated with kidney function decline in Japanese patients with chronic kidney disease

吉冨, 亮太

https://hdl.handle.net/2324/1831409

出版情報：Kyushu University, 2017, 博士（医学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：吉冨　亮太

論 文 名：**Plasma B-type natriuretic peptide concentration is independently associated with kidney function decline in Japanese patients with chronic kidney disease**

（日本人における慢性腎臓病患者において脳性ナトリウム利尿ペプチドは腎予後と関連する）

区　　分：乙

論　文　内　容　の　要　旨

背景：今日、多くの研究が腎疾患と心疾患の相互の関係性に言及しており、腎疾患と心疾患の相互の緊密な関係性は cardio renal syndrome (CRS)として認知されている。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は左心不全、左室肥大(LVH)および心疾患患者での予後を予測する診断的マーカーだけでなく、CRS の代表的なマーカーとして考えられている。BNP 値の上昇は慢性腎臓病(CKD)症例において腎予後の悪化と関連しているとの報告がなされている。しかし、これらの BNP と腎予後の関連を検索した研究では、心臓の形態や機能と独立してこの関連性が認められるのか検証したものは無い。このため、本研究では心臓の形態や機と独立して BNP 値が CKD における腎予後と関連するかを調べた。
対象と方法：本研究は前向き観察研究として 2009 年 6 月から 2014 年 12 月までの期間、国立病院機構九州医療センターへ CKD の教育・評価目的に入院した CKD 患者 372 名を登録した。この 372 名では、悪性腫瘍を合併していた症例、CKD の急性増悪を認めていた症例および eGFR が 8ml/min/1.73mm^2 以下の症例は除外されている。透析導入および血清クレアチニン値の倍化を腎エンドポイントとして定義した。全症例に関して心エコーを実施し左房径(LAD)、左室心筋重量係数(LVMI)、左室駆出率(LVEF)や壁運動異常、弁膜症の評価を行った。古典的・非古典的心血管リスク因子に加えて BNP 値及び心臓パラメーターをリスク因子として評価した。log BNP 値と臨床パラメーターとの間の関係性を評価するために線形回帰分析を用いた。BNP 値を四分位に分け、腎予後の悪化に関わるリスク因子を同定するために COX 比例ハザードモデルを使用した。また、カプラン-マイヤー法を用いて腎予後と BNP 四分位それぞれの生存曲線を描出し、ログランク検定を用いて各分位を比較した。
結果：症例は 372 例(男性 237 例、女性 135 例)であり、年齢の中央値は 70 歳(20-92 歳)であった。原疾患の内訳は慢性糸球体腎炎が 111 例(29.8%)、高血圧性腎硬化症が 105 例(28.2%)、糖尿病性腎症が 99 例(26.6%)、その他の疾患が 47 例(12.6%)、原疾患不明が 10 例(2.7%)であった。重回帰解析では年齢、収縮期血圧、虚血性心疾患の既往、β 遮断薬の使用、BMI、ヘモグロビン値、血清アルブミン値が log BNP 値と有意な関連を認め心

臓パラメーターとしてはLAD、LVEF、LVMIが有意にlog BNP値と関連を認めた一方、eGFRはlog BNP値と有意な関連を認めなかった。カプランマイヤー法で描出した腎生存率のBNP 四分位での各群の比較では BNP 高分位において有意な腎予後の増悪を認めた。BNP四分位毎の腎予後悪化に対するハザード比を示した。年齢、性別、古典的・非古典的心血管因子、免疫抑制剤およびRAS阻害薬、虚血性心疾患、心機能および心形態で調整した結果、BNP第3四分位および第4四分位での症例群は第1四分位と比して有意に腎予後が悪化することが示された(表1)。

考察：今回の研究で、BNP値に影響を与えると考えられるLAD、LVMI、LVHなどの心臓の形態や機能に関係する因子の影響を調整した後もBNP高値が腎予後の悪化と関連していることが示された。BNP 値が上昇することは、腎予後の悪化に影響を与える神経体液性因子の過剰活性を示している可能性や、本研究では観察出来ていない残余交絡として酸化ストレスや血管内皮障害の影響も考えられた。

結語：CKD患者において BNP は心機能・形態と独立して腎予後予測に有用なバイオマーカーである。

表 1

	モデル 1			モデル 2			モデル 3			モデル 4		
	HR	95% CI	p 値	HR	95% CI	p 値	HR	95% CI	p 値	HR	95% CI	p 値
第 1 四分位		(対照)			(対照)			(対照)			(対照)	
第 2 四分位	1.83	0.87-3.91	0.11	1.39	0.66-2.99	0.39	1.43	0.68-3.08	0.35	1.50	0.70-3.30	0.30
第 3 四分位	4.41	2.22-9.20	<0.01	3.06	1.55-6.36	<0.01	2.34	1.15-4.94	0.02	2.29	1.11-4.91	0.02
第 4 四分位	9.60	4.95-19.65	<0.01	7.03	3.52-14.79	<0.01	3.78	1.89-7.92	<0.01	4.29	2.05-9.39	<0.01

表 1. BNP 四分位における腎アウトカムのハザード比

モデル 1: 年齢および性別で調整

モデル 2: モデル 1 に加え喫煙、糖尿病、収縮期血圧および脂質代謝異常症で調整

モデル 3: モデル 2 に加え免疫抑制剤の使用、RAAS 阻害薬の使用、1 日尿たんぱく量、ヘモグロビン値、eGFR、血清アルブミン値および血清リン値で調整

モデル 4: モデル 3 に加え虚血性心疾患、LAD、LVEF、LVMI、求心性左室肥大および遠心性左室肥大で調整

略語: HR, hazard ratio (ハザード比); CI, confidence interval (信頼区間); BNP, B-type natriuretic peptide (脳性ナトリウム利尿ペプチド); RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system (レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系); eGFR, estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量); LAD, left atrial diameter (左房径); LVEF, left ventricular ejection fraction (左室駆出率); LVMI, left ventricular mass index (左室心筋重量係数).