

氏名・(本籍)	佐山晴美(広島県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第341号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成12年3月27日
学位論文題目	Relationship between Left Ventricular Geometry and Brain Natriuretic Peptide Levels in Elderly Subjects (高齢者における左心室形態分類と脳性ナトリウム利尿ペプチドとの関連)
審査委員	主査 教授 三ツ浪 健一 副査 教授 松浦 博 副査 教授 木之下 正彦

## 論文内容の要旨

### 【目的】

心臓機能障害の重症度を反映する脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は、高齢者の予後推定の指標でも注目されている。BNP は心不全、心筋梗塞や肥大型心筋症でも上昇すると報告されているが、高齢者では重症心不全や腎不全のない患者でも BNP 高値が認められる。この研究では高齢者の BNP に対する左室肥大形態の影響を検討した。

### 【方法】

65歳から101歳の洞調律の121人(男性35人、女性86人)は $83.2 \pm 8.2$ 歳(平均±標準偏差)で、心電図上の左室肥大(LVH)は12人であった。脳血管疾患(n=98)、糖尿病(n=16)、高脂血症(n=17)、高血圧症(n=46)、虚血性心疾患(n=17)、陳旧性心筋梗塞(n=9)、NYHA class II以下の心不全(n=10)であった。心臓超音波検査での拡張末期心室中隔厚(IVST)、左室後壁厚(PWT)、左室内径(LVIDd)と収縮末期左室内径(LVIDs)から、左室心筋重量比(LVMI)を左室心筋重量(Devereux・Reichek法)/体表面積で求め、男性 $111 \text{ g/m}^2$ 、女性 $106 \text{ g/m}^2$ 以上をLVHとした。心肥大の患者で相対的左室壁厚(RWT)が0.44以上を求心性肥大群(CH)、0.44未満は遠心性肥大群(EH)とし、非心肥大の患者でRWTが0.4以上をリモデリング群、0.44未満は正常群とした。左室収縮機能障害は駆出率(EF)<50%とした。僧帽弁波比(A/E)と減速時間(DcT)を求め左室拡張機能正常はA/E<1とした。ラジオイムノアッセイ、酵素免疫測定法にてBNPとET-1が測定された。3群以上の比較には分散分析、2群比較にはt-testを、またステップワイズ多変量解析も用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

### 【結果】

121人中57人に軽度大動脈弁閉鎖不全を、32人に軽度僧帽弁閉鎖不全を認めた。収縮機能の軽度低下群と正常群ではBNPやET-1に有意差は認めなかった。正常収縮機能の96人中95人がA/E $\geq 1$ であった。

臨床データでは、4群間で年齢、血圧、クレアチニン、ET-1、ナトリウム、カリウムに差は認めなかった。BNPは、平均が正常値の3倍を越え、CH群とEH群は他の2群より高値を示した。EH群のBNPは他の3群より最も高値だが、CH群との間に有意差はなかった。

心臓超音波検査では、4群間で短縮率、EF、拡張機能の指標に有意差は認められなかった。EH群とCH群はLVMIが他の2群より高値を示し、さらにCH群はIVST、PWTとRWTが他の3群より高値を示した。またEH群は一回拍出量が他の3群より高値を示した。

LVHの有無ではET-1に有意差がなく、BNPは肥大群が非肥大群より高値を示した。さらにEH群はBNPとRWTの間に負相関が、CH群はBNPとPWTの間に正相関が認められた。(EH群、 $r = -0.474$ ; CH群、 $r = 0.396$ 、both  $p < 0.05$ )。しかし、BNPと拡張機能の指標との間に有意な相関

は認められなかった。

全患者 (n=121)、LVH 群 (n=57)、CH 群 (n=32) では、BNP と LVMI の間に有意な相関が認められた。(all、 $r=0.437$  ; LVH 群、 $r=0.467$  ; CH 群、 $r=0.621$  ; all  $p<0.0005$ )。

BNP と年齢の間にも良好な相関が認められた。(  $r=0.319$ 、 $p=0.0005$  )。

BNP に関しステップワイズ多変量回帰分析では、12変数 (年齢、IVST、PWT、一回拍出量、EF、LVMI、RWT、血圧 (収縮期、拡張期)、収縮率、DeT、ET-1) の中で、年齢と LVMI が有意な独立変数であった。

#### 【考 察】

中程度以上の心不全患者の BNP や ET-1 は、正常か軽度心不全患者 (NYHA class II 以下) より増加しているとの報告がある。本研究の BNP は正常の 3 倍で、性差の関与はない。BNP が CH 群、EH 群で高値を示すことより BNP と左室肥大形態の関与が示された。BNP の測定は LVH の検出に有用かもしれない。

CH 群と EH 群の BNP に関与する因子から、心肥大、左室伸展による壁ストレスの増加や壁肥厚の程度が高齢者の BNP 増加に関連していると考えられた。

正常左室形態群でも左室拡張機能低下が存在し BNP が高値であるが、BNP は拡張機能の指標と有意な相関は認めなかった。

ステップワイズ回帰分析を含む上記の結果から高齢者の BNP 上昇に関し加齢と心肥大の両方が関与している事が示された。また心肥大では壁の肥厚だけでなく、左室伸展による壁ストレスの増加も関与している可能性が示された。

昨今 ET-1 と心肥大の関連が指摘されているが今回の研究では LVMI や BNP が心肥大群で有意に高値を示したにも関わらず ET-1 は 4 群で同程度であった。従って、高齢者の心肥大と ET-1 の関連は更なる研究が必要である。

#### 【結 論】

加齢、壁ストレスの増加や心肥大の程度が高齢者の BNP 上昇に寄与している。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は高齢者の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) に対する左室肥大形態の影響を検討したものである。

以下にその結果を示す。

- (1) 左室肥大の形態分類間に血液生化学、血圧、心機能に有意差を認めない。
- (2) BNP は求心性肥大群と遠心性肥大群で増加を認めた。
- (3) 遠心性肥大群は相対的左室壁厚との間に負相関を、求心性肥大群は左室後壁厚との間に正相関を認めた。
- (4) ステップワイズ解析では BNP の上昇に関し、左室心筋重量係数と加齢が独立した因子であった。

以上より高齢者の BNP 上昇は加齢および心肥大が寄与している事が示された。

本研究は、高齢者の BNP 分泌動態を多数例において明らかにしたものである。よって本論文は博士 (医学) 学位授与に値するものと評価される。