

論文内容要旨

N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts
hospitalization for ischemic stroke in Japanese
hemodialysis patients

(日本人維持血液透析患者において脳性ナトリウム
利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント値は
虚血性脳卒中の入院を予測する)

Clinical and Experimental Nephrology,
26(11): 1111-1118, 2022.

主指導教員：正木 崇生教授
(広島大学病院 腎臓内科学)

副指導教員：中島 歩教授
(医系科学研究科 幹細胞応用医科学)

副指導教員：土井 俊樹教授
(広島大学病院 腎臓病地域医療学)

山岡 舞

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

血液透析(HD)患者において脳卒中は、生活の質の低下に繋がる深刻な合併症である。近年、糖尿病を有し、高齢で HD を開始する患者が増加し、脳出血よりも脳梗塞がより一般的な合併症となった。その為、脳梗塞の発症を予測する簡便で安価な発症予測マーカーが求められている。脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント(NT-proBNP)は心筋の伸展に反応して心臓から放出されるホルモンで、心不全のマーカーとして American College of Cardiology/ American Heart Association guidelines ガイドラインに用いられ、その有用性は確立されている。腎機能障害で NT-proBNP 値は上昇するが、HD 患者の心機能障害の検出、総死亡または心血管死の予測に有用である。一般集団および 2 型糖尿病患者では、NT-proBNP 高値と脳卒中の発症との関連が示されているが、HD 患者における研究は限られている。よって本研究では、日本人 HD 患者における NT-proBNP 値と脳卒中による入院の関連を、多施設前向き観察研究の事後解析を用いて検討した。

【方法】

2011 年 12 月 1 日から 1 年間、広島大学病院腎臓内科の関連する 14 施設で、週 3 回外来 HD 中の 1,430 人を登録し、5 年間追跡した。ベースラインの NT-proBNP は、週初めの HD の血液サンプルを採取し、NT-proBNP は電気化学発光免疫測定法(Roche Diagnostics, Tokyo, Japan)を用いて測定した。主要アウトカムは全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性脳卒中による入院とした。NT-proBNP 値は、三分位を用いて群別した(最低三分位 T1: < 2,255 pg/mL; 中間三分位 T2: ≥ 2,255, < 5,657 pg/mL; 最高三分位 T3: ≥ 5,657 pg/mL)。NT-proBNP と無イベント入院生存率の関係は Kaplan-Meier 法を用いて、入院イベントの発生との関係は Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。

【結果】

1,430 人のうち、除外基準に該当した患者 1 人、参加を拒否した患者 1 人、心房細動の既往がある患者 71 人、心房細動の既往が不明な患者 14 人、データ欠損のある患者 114 人を除外し、最終的に 1,229 人を解析した。患者背景は、年齢中央値 66(59.0–75.0)歳、男性 61.7%、透析期間の中央値 70(28–136)か月、合併症は心血管疾患 41.8%、糖尿病 36.5%、高血圧 77.0%であった。脳血管疾患の既往のある患者は 16.6%で、わずかに最高三分位で割合が多かったが、有意差は認めなかった。103 人(8.4%)が脳卒中のため入院し、23 人(1.9%)が脳卒中により死亡した。無入院生存率は全脳卒中 88.4%、虚血性脳卒中 91.7%、出血性脳卒中 96.5%であった。虚血性脳卒中の無入院生存率は、最高三分位で最も低かった($p < 0.01$)。入院の粗ハザード比(HR)は、虚血性脳卒中(HR: 3.92, 95%信頼区間[CI]: 2.08–7.37, $p < 0.01$)および出血性脳卒中(HR: 3.75, 95%CI: 1.35–10.43; $p = 0.01$)のいずれにおいても、最低三分位と比較して最高三分位で高くなった。多変量 Cox ハザード解析の結果、虚血性脳卒中の調整済み HR は、最高三分位で高くなった。一方、出血性脳卒中の無入院生存率および調整済み HR は、統計学的有意差を認めなかった。

【考察】

本研究は日本人の外来 HD 患者において、脳血管障害のリスクを考慮した上でも、NT-proBNP 高値は虚血性脳卒中による入院を予測するバイオマーカーであることを示した。本研究は、2 型糖尿病患者 36.5%を含み、透析期間は先行研究よりも長く、わが国の HD 患者全体と患者背景が似たコホートである。この集団において、NT-proBNP 高値と虚血性脳卒中による入院の増加に関連を認め、有意義であった。更に、脳卒中の頻度は先行研究と類似しており、結果の妥当性に大きく懸念を抱くことなく臨床応用することが可能である。この関連が生じる機序はまだ十分解明されていないが、脳卒中リスクの高い患者でよく認められる潜在的な心機能障害を反映していると考えられる。また本研究では慢性心房細動の患者は除外したが、発作性心房細動の患者が潜在すると考えられる。更に HD 患者ではないが、NT-proBNP 高値が末梢性動脈疾患と関連したとの報告があり、NT-proBNP 高値は全身性動脈硬化の進行も評価できる可能性が示唆され、その一部をとらえた と推察した。

【結語】

日本人 HD 患者において、NT-proBNP 高値は虚血性脳卒中による入院の増加を予測する有効なバイオマーカーである。