別記様式第６号（第 16 条第３項，第 25 条第３項関係）

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	山岡　舞
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第４条第①・２項該当		

論　文　題　目
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）

論文審査担当者

主　　査	教授	堀江　信貴	印
審査委員	教授	中野　由紀子	
審査委員	講師	祢津　智久	

〔論文審査の結果の要旨〕

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との報告がある。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定されている。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。

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、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。

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%、高血圧症 77.0%であった。脳血管疾患の既往のある患者は 16.6%で、最高三分位で割合が多い傾向であったが、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かった。多変量 Cox 比例ハザード解析の結果、虚血性脳卒中の調整済み HR は、最高三分位で高かった。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。
　本研究は、日本人の外来 HD 患者において、一般的な脳血管障害のリスク因子で調整した上でも、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た点が有意義であった。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、NT-proBNP は、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。
　これらの結果から、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と結論づけた。

以上の結果から、本論文は日本人 HD 患者全体と類似したコホートにおいて、NT-proBNP と虚血性脳卒中の関連を示しており、臨床に応用できる可能性が高いといえる。
よって審査委員会委員全員は、本論文が山岡　舞に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。