

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

山岡 舞

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

血液透析(HD)患者は、一般人に比較して心血管疾患を発症しやすい。治療の進歩に伴って、脳卒中による死亡率は低下しているものの、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。1990年代は HD 患者では脳出血が主要な合併症であった。しかし、この20年の間で糖尿病を有し、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。虚血性脳卒中は HD 導入期に好発する。頸動脈エコー検査による頸動脈の内膜、中膜肥厚および頭部 MRI 検査で検出される、無症候性虚血性変化や T2\*微小出血のような変化は、将来の脳卒中発症を予測することができる。しかし、無症状の患者にこのような高額で時間を要するスクリーニング検査を行うことは、現実的ではない。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

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ものの、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うえで、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。一方、出血性脳卒中による入院とは関連を認めなかった。これらの結果により、NT-proBNP は HD 患者において、虚血性脳卒中による入院を予測する有用なバイオマーカーであることが示された。

本研究は先行研究と異なる点はいくつかある。例えば、小規模な単施設前向き観察研究は、NT-proBNP 高値と将来の虚血性脳卒中の発症の関連を示した。しかし、タイプ I エラーを考慮すると、バイアスのリスクを減らすために、ある程度のサンプルサイズが望ましい。さらに、the Die Deutsche Diabetes Dialyse Studies (4D Study) は大規模な観察研究で、NT-proBNP 高値と全脳卒中の関連を示した。しかし、4D Study は虚血性脳卒中と出血性脳卒中を区別しておらず、対象患者は全例糖尿病を有し、透析歴が 2 年未満の患者であった。糖尿病患者や HD 導入期の患者は脳卒中を発症しやすく、この結果を解釈する際に考慮する必要がある。一方で本研究は、糖尿患者 36.5% を含み、透析期間の中央値は 70 か月と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。

HD 患者のヘモグロビン濃度と脳卒中の関係を調査した、大規模な日本のコホート研究である Q コホート研究は、本研究の患者背景と類似している。全国規模研究における、脳卒中の罹患率はアメリカ合衆国 33 人/1000 人年、スコットランド 21.2 人/1000 人年、オーストラリア/ニュージーランド 12.9 人/1000 人年、台湾 17.7 人/1000 人年と報告されている。本研究の脳卒中の罹患率は 22 人/1000 人年であった。これらの全国規模研究は、本研究の患者背景とはわずかに異なるものの、罹患率は大きくは異なっていなかった。虚血性および出血性脳卒中の頻度は、日本の大規模な Q コホート研究において 4.0%、2.2%、台湾の全国規模研究において 4.3%、3.1% と報告されている。本研究は虚血性脳卒中の頻度は 5.9%、出血性脳卒中の頻度は 2.5% と、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。

NT-proBNP 高値と脳卒中の発症リスク上昇が関連する機序は、まだ十分解明されていない。左心室のリモデリングは単独で生じることは稀であり、左室肥大とともに全身性動脈硬化も随伴していることが多いと考えられる。また左心室のリモデリングにおいて、左心房の拡大や収縮障害が随伴し、機能障害を起こした左心房内に血栓を形成し、虚血性脳卒中を発症した症例が一部含まれる可能性がある。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考察した。

#### 【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。