

## 論文の内容の要旨

論文題目 2型糖尿病合併症のマーカーとしての  
N-terminal pro-brain natriuretic peptide  
の有用性に関する検討

指導教員 門脇孝 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成18年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

熊谷 真義

### 〔背景〕

2型糖尿病患者は虚血性心疾患や糖尿病性心筋症といった心血管疾患発症の高危険群であり、これらが糖尿病患者の死因の多くを占める。無症候性心筋虚血を含む虚血性心疾患や糖尿病性心筋症といった心血管疾患の早期診断が簡便な指標により可能となれば、これら疾患への早期介入によって糖尿病患者の予後改善につながると思われるが、そのためにも日常診療での早期診断を可能に

する生化学的指標の確立が望まれる。このような背景から、近年測定可能となった N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) に注目した。NTproBNP は左心不全のスクリーニングにおいて有用であると同時に、心血管疾患の発生や予後の予知因子として近年注目を集めており、心臓の構造的・機能的異常の把握のみならず、将来の心血管疾患発症の高危険群のスクリーニングに際してもその有効性が認められている。しかしながら、現在までのところ、2 型糖尿病患者での心血管合併症のスクリーニングや予測因子としての NTproBNP の評価は確立していない。

### 〔目的〕

血清 NTproBNP 値と 2 型糖尿病患者の臨床背景、合併症、心機能との関連を検討し、2 型糖尿病患者において血清 NTproBNP 値と合併症との間に何らかの相関関係があるか、NTproBNP が 2 型糖尿病患者の虚血性心疾患のスクリーニング指標となりうるか、また、2 型糖尿病患者の初期の心機能障害のスクリーニングにおいて NTproBNP が有用であるかどうか、更には、2 型糖尿病患者において NTproBNP が無症候性心筋虚血のスクリーニング指標となりうるかを考察することを目的とした。その目的のため、以下の 3 通りの試験を行った。

試験 1: 虚血性心疾患非合併 2 型糖尿病患者における血清 NTproBNP 値と糖尿病合併症に関する検討

試験 2: 無作為抽出 2 型糖尿病患者における血清 NTproBNP 値と糖尿病合併症及び心機能との関連に関する検討

試験 3: 2 型糖尿病患者における血清 NTproBNP 値と無症候性心筋虚血との関連に関する MSCT を用いた検討

#### [対象及び方法]

試験 1: 虚血性心疾患を合併しない 2 型糖尿病患者 90 名を対象として、血清 NTproBNP 値と各臨床的指標との関連を検討した。また、大血管障害及び細小血管障害の合併と血清 NTproBNP 値との関連についても評価した。試験参加時の血清を即座に -80°C に凍結保存し、ECLusys pro BNP (Roche diagnostics) によって NTproBNP の測定を行った。同時に臨床背景、理学所見、各種生化学的指標も評価した。

試験 2: 虚血性心疾患合併患者を含む 2 型糖尿病患者 101 名を対象として、試験 1 と同様に血清 NTproBNP 値と各種臨床的指標との関連を検討し、合併症との関係も考察した。更に、全例に M モードおよび二次元心臓超音波検査を施行し、心機能の与える影響を補正し、かつ心機能ないし構造障害の形式と血清

NTproBNP 値との関連を検討した。NTproBNP 測定及び臨床背景、理学所見、各種生化学的指標の評価を試験 1 と同様に行った。

試験 3：試験 1 及び 2 の 2 型糖尿病患者のうち、明らかな虚血性心疾患の既往の無い 40 例を対象として、multislice CT を施行し、冠動脈有意狭窄の有無を評価した。有意狭窄の有無と NTproBNP 値及び臨床所見との関連を比較し、ROC 解析により NTproBNP の診断価値を評価した。NTproBNP 測定及び臨床背景、理学所見、各種生化学的指標の評価を試験 1 と同様に行った。

### 〔結果〕

試験 1：参加者は  $62.1 \pm 11.4$  歳(平均 $\pm$ SD)で、67.8%は男性であった。糖尿病の平均罹病期間は  $9.0 \pm 9.7$  年で、HbA1c 値は  $8.4 \pm 2.4\%$  であった。血清 NTproBNP 値は  $118.9 \pm 231.1$  pg/mL であり、NTproBNP の対数変換値( $\log(\text{NTproBNP})$ )がほぼ正規分布を示した。 $\log(\text{NTproBNP})$ は年齢( $p < 0.0001$ )、血清クレアチニン( $p = 0.0049$ )と正の相関を示し、eGFR (modified MDRD 式) ( $p = 0.0006$ )と負の相関を示した。また、 $\log(\text{NTproBNP})$ は尿中アルブミン/クレアチニン比の対数変換値( $\log(\text{alb/Cre})$ )とも正の相関を示した( $p = 0.026$ )。また、 $\log(\text{NTproBNP})$ 値は大血管合併症(脳血管障害及び末梢動脈疾患)の保有数に応じて上昇する傾向が見られた。

試験 2：参加者は  $64.5 \pm 10.2$  (平均  $\pm$  SD) 歳で、71.3% は男性であった。糖尿病の平均罹病期間は  $10.2 \pm 8.8$  年で、HbA1c 値は  $8.1 \pm 1.8\%$  であった。血清 NTproBNP 値は  $238.5 \pm 387.9$  pg/mL で、NTproBNP の対数変換値( $\log(\text{NTproBNP})$ ) がほぼ正規分布を示した。 $\log(\text{NTproBNP})$  は年齢、血清クレアチニン値と正の相関を示し(共に  $p < 0.0001$ )、eGFR と負の相関を示した( $p < 0.0001$ )。また、 $\log(\text{NTproBNP})$  値は虚血性心疾患を合併する 39 例で著明に高値を示し( $p < 0.0001$ )、合併症を持たない群に比べ、合併症保有数が 1 ないし 2 つの群で有意に高値を示した。心臓超音波検査結果との関連では、 $\log(\text{NTproBNP})$  値は左室心筋重量 ( $p = 0.0005$ ) 及び左室心筋重量係数 ( $p = 0.0011$ ) と正の相関を示した。また、 $\log(\text{NTproBNP})$  値は左房径及び左室拡張期径、左室収縮期径と正の相関を示した(各  $p < 0.0001$ ,  $= 0.0001$ ,  $< 0.0001$ )。一方で、 $\log(\text{NTproBNP})$  値は左室駆出率と負の相関を示した( $p = 0.0006$ )。相対的壁厚との間には有意な相関は見られなかった。左室駆出率  $> 40\%$  で定義された明らかな心不全のない群についての検討でも、全ての解析結果において同様の結果が得られた。また虚血性心疾患の無い群( $n = 62$ ) についての検討でも、左室駆出率を除く全ての心臓超音波検査結果と NTproBNP 値との間に同様の結果が得られた。更に、ロジスティック回帰分析により、eGFR 及び年齢、HbA1c 値による補正を加えたのちも、 $\log(\text{NTproBNP})$  は虚血性心疾患合併の独立した指標となった(オッズ比( $\log(\text{NTproBNP})$ ): +1) = 3.111、95% 信頼区

間：1.096-8.831、 $p=0.0329$ ）。男女別の解析では、男性患者( $n=72$ )に関しては全ての解析において同様の結果が得られた。一方で、女性患者( $n=29$ )においては虚血性心疾患合併とともに NTproBNP 値が上昇する傾向が見られなかった。

試験 3：参加者の年齢は  $64.9 \pm 10.8$  (平均  $\pm$  SD) 歳であり、糖尿病の平均罹病期間は  $10.3 \pm 10.1$  年であった。全体の 65% (26 例) は男性で、HbA1c 値は  $8.36 \pm 2.34\%$  であった。MSCT から得られた冠動脈の CT 血管造影より主要血管における有意狭窄の有無を評価した結果、14 例 (35%) に有意な冠動脈狭窄が認められ、これらを受症候性心筋虚血 (SMI) 群と定義した。SMI 群と、有意狭窄の無い群 (非 SMI 群) との比較では、SMI 群は高齢 ( $p=0.005$ ) で、有意に糖尿病罹病期間が長かった ( $p=0.001$ )。また、非 SMI 群に比べ、SMI 群で血清 NTproBNP 値は有意に高値を示した ( $p=0.005$ )。更に、 $\log(\text{NTproBNP})$  を独立変数、SMI の有無を従属変数として ROC 解析を行った結果、AUC は 0.853 と比較的高値を示し、ROC 曲線から求めた NTproBNP のカットオフ値は 56.02 pg/mL であり、その際の感度は 0.928、特異度は 0.690 であった。

### 〔結論〕

2 型糖尿病患者において、心血管疾患は主要な致死合併症の一つであり、これらの早期発見及び治療的介入が糖尿病患者の予後改善に大きく寄与すること

は明らかであるが、日常糖尿病臨床において簡便なスクリーニング手法が確立していないことから、本試験では NTproBNP の可能性に着目し、その有用性を検討した。

まず、血清 NTproBNP 値は血清クレアチニン及び eGFR と、更には尿中アルブミン/クレアチニン比の対数変換値とも強い相関を示し、NTproBNP が心腎連関の一つの指標となる可能性が示唆された。また、血清 NTproBNP 値は虚血性心疾患合併群で著明に高値を示し、2 型糖尿病患者において NTproBNP が虚血性心疾患の独立した指標となることが示唆された。更には血清 NTproBNP 値が大血管合併症の保有数に応じて上昇し、合併症リスクの評価に有用な指標となり得ることが示された。一方で心臓超音波検査の結果からは、2 型糖尿病患者において血清 NTproBNP 値は遠心性肥大に伴って上昇する可能性が示唆され、潜在的な糖尿病性心筋症のスクリーニング指標となる可能性が考えられた。更に MSCT を用いた検討では、無症候性心筋虚血が指摘された群では NTproBNP 値は有意に高値を示し、ROC 解析では高い AUC 値をもって、NTproBNP の無症候性心筋虚血に対するスクリーニングマーカーとしての有用性が示唆された。

これらの結果から、NTproBNP は 2 型糖尿病患者において有用な、かつ簡便な合併症マーカーとなる可能性が示された。今後更に検討を重ね、潜在的な心血管合併症のスクリーニング手段として確立することが期待される。