

## 学位論文審査結果の要旨

氏 名	岡田 陽子
審 査 委 員	主査 大西 丘倫 副査 相引 眞幸 副査 土手 健太郎 副査 大木元 明義 副査 流郷 昌裕

論 文 名 血漿 BNP は入院時に洞調律である虚血性脳血管障害患者の心房細動の予測指標となる

### 審査結果の要旨

#### 【背景と目的】

心房細動は、脳梗塞や一過性脳虚血発作の重要な原因のひとつである。また、心房細動が原因である場合には抗凝固療法の適応となり、脳梗塞患者の治療方針を決定する上で、心房細動の有無を早期に診断することは重要である。一方で心房細動には発作性のものがあり、入院時に心房細動の有無を判断出来ないことも多い。血漿 BNP(brain natriuretic peptide)は、うっ血性心不全の指標として臨床的に使用されているが、心房細動患者で高値となることが知られている。

本研究では、血漿 BNP が心房細動のバイオマーカーとなり得るか、急性期虚血性脳血管障害患者（脳梗塞または一過性脳虚血性発作）に対して、心房細動の有無と血漿 BNP 値の関係を検討した。

#### 【対象と方法】

2006年3月から2007年5月までに来院した発症24時間以内の虚血性脳血管障害患者を対象とした。心筋梗塞、透析、心筋症、弁置換術の既往を有する患者ではこれらにより血漿 BNP が上昇しうるため除外した。最終的に237名を登録した（一過性脳虚血発作47名、女性91名、平均年齢71.9歳）。

入院時の心電図で心房細動を認めたもの、および心房細動の既往があるものを心房細動群とし、それ以外を洞調律群とした。洞調律群はさらに、入院後のモニター心電図やホルター心電図検査により心房細動の有無を検索し、心房細動が発見された新規心房細動群と、心房細動を認めなかった非心房細動群に分類した。入院時に血液検査を施行し血漿 BNP 値を測定した。

#### 【結果】

入院時に心房細動を有していた(心房細動群)のは72名(30.4%)で、血漿 BNP 値は、

洞調律群の 92.1pg/ml に対して心房細動群では 401.7pg/ml と有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。洞調律群と比較して、心房細動群では、女性の頻度が高く (32.7% vs. 51.4%,  $P = 0.010$ )、高血圧 (55.2% vs. 70.8%,  $P = 0.024$ ) や心不全の既往 (1.8% vs. 25.0%,  $P < 0.001$ ) が多く、より重症で (入院時 NIH stroke scale score : NIHSS score  $5.5 \pm 6.4$  vs.  $10.1 \pm 8.7$ ,  $P < 0.001$ 、退院時 modified Rankin Scale score: mRS score  $2.1 \pm 1.9$  vs.  $3.2 \pm 2.1$ ,  $P < 0.001$ )、心胸郭比 : CTR が大きく ( $54.3 \pm 6.7$  vs.  $61.1 \pm 6.7\%$ ,  $P < 0.001$ )、D-dimer が高値であった ( $2.3 \pm 6.8$  vs.  $2.9 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.001$ )。

洞調律群 165 名のうち、入院後に心房細動が判明した新規心房細動群は 13 名で、全体の 5.5% であった。非心房細動群と比較して、新規心房細動群では、より重症で (入院時 NIHSS score  $5.1 \pm 6.2$  vs.  $9.5 \pm 6.9$ ,  $P = 0.010$ 、退院時 mRS score  $2.0 \pm 1.9$  vs.  $3.2 \pm 1.8$ ,  $P = 0.031$ )、CTR が大きく ( $53.8 \pm 6.4\%$  vs.  $59.7 \pm 8.1\%$ ,  $P = 0.007$ )、D-dimer が高い傾向を認めた ( $2.2 \pm 7.1$  vs.  $2.5 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ ,  $P = 0.079$ )。血漿 BNP 値は、新規心房細動群で有意に高値であった ( $84.1$  vs.  $184.7 \text{ pg/ml}$ ,  $p < 0.0001$ )。

洞調律群において、新規心房細動を検出するための因子と至適カットオフ値を、ROC (receiver operating characteristics) 曲線を用いて検討した。年齢 75 歳以上では感度 69.2%、特異度 67.0%、NIHSS6 以上では感度 61.5%、特異度 69.7%、D-dimer  $0.8 \mu\text{g/ml}$  以上では感度 69.2%、特異度 60.9%、血漿 BNP 値  $85.0 \text{ pg/ml}$  以上では感度 83.3%、特異度 76.2 であった。多変量解析では、血漿 BNP 値  $85 \text{ pg/ml}$  以上のみが新規心房細動に対する有意な因子であった (OR, 7.20; 95% CI, 1.71 to 30.43,  $P = 0.007$ )。

## 【結論】

血漿 BNP は、虚血性脳血管障害患者における心房細動の有無を予測する有用なバイオマーカーである。

本論文に対する公開審査会は平成 26 年 1 月 10 日に開催された。申請者による本研究ならびに本研究と関連の深い参考論文についての口頭発表の後、審査員との質疑応答を行った。審査員からは以下のような質問がなされた。

①入院時、洞調律であり、かつ BNP 値が高値を示した患者において急性期の治療はどのようにしたか。②新規に発生した AF の患者では、脳梗塞発症によるストレスにより BNP 値が上昇することはないか。③BNP 値と脳梗塞の重症度との間に相関はないか。④心不全では BNP 値が高値となるが、患者の除外項目に心不全が含まれているか。⑤BNP 値により脳梗塞発症の予想が可能か。⑥BNP 値に基づいた AF の診断において、偽陽性となる原因で最も多いものは何か。

申請者はこれらの質問に対して的確に回答し、本研究および関連領域の病態について十分の見識を有することを示した。本論文は、脳梗塞患者における心原性脳塞栓症の主原因である心房細動の早期診断を非侵襲的に行えるバイオマーカーを同定し、今後の診断・治療に直ちに应用することが可能な内容を含んでおり、審査員は全員一致して本論文が博士(医学)の学位授与に値すると判断した。