

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	伊藤 敦巳
学位論文題目			
Association of high-sensitivity cardiac troponin, fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in Japanese patients with reduced renal function (腎機能低下を有する日本人患者における高感度心筋トロポニン、 線維芽細胞増殖因子23および左室肥大の関連)			
共著者名			
新関紀康 佐渡正敏 赤坂和美 藤井 聡			
北海道医学雑誌 94巻第1号 2019年5月 掲載予定			
研究目的			
<p>高感度心筋トロポニンI (以下hs-cTnI) およびT (以下hs-cTnT) は急性心筋梗塞 (以下AMI)、特に非ST上昇型心筋梗塞の診断に有用である。しかし、腎機能低下でも測定値が上昇するため、腎機能障害を有する患者のAMIの診断時に高感度心筋トロポニン (以下hs-cTns) 値を過大評価する可能性がある。本研究では、hs-cTnsに対する腎機能の影響を推定糸球体濾過率 (以下eGFR) 区分毎に評価した。</p> <p>また、腎機能障害患者では、hs-cTnsの上昇と左室肥大 (以下LVH) がしばしば共存し、予後不良の予測因子となる。線維芽細胞増殖因子23 (以下FGF23) は骨細胞より分泌され、血清リン濃度の低下に寄与し、慢性腎臓病の初期より上昇する。またFGF23は血中リン調節作用に非依存的にLVHを直接誘発する可能性が海外で示唆された。日本人患者で腎機能障害の程度毎にhs-cTnsとFGF23との関連を評価した研究はない。本研究では、腎機能障害患者におけるhs-cTns、FGF23および各心臓超音波検査 (以下心エコー) 指標間の関連を評価した。</p>			
材料・方法			
対象および検体測定			
<p>旭川医科大学病院の臨床検査・輸血部に提出された検体二次利用同意のある過去3年以内に急性冠症候群を発症した症例を除く、腎機能低下患者の血清検体 (n=212) を利用した (旭川医科大学倫理委員会承認番号14CL002)。hs-cTnIおよびhs-cTnTの測定には、ARCHITECT®・高感度トロポニンI ST (Abbott) およびエクルーシス®試薬トロポニンT hs STAT (Roche) をそれぞれ使用した。FGF23はELISAキット (カイノス) を用いて2重測定した。</p>			

心エコー

心エコーは上記対象のうち61名で施行した。

統計解析

212名の患者を、eGFRに基づいて6つの区分（G1,G2,G3a,G3b,G4,G5）に分類した。カットオフ値を超えた場合にhs-cTns陽性とし、各eGFR区分毎にhs-cTnsの陽性率を比較した。また、各eGFR区分におけるhs-cTnsとFGF23の相関係数を算出した。また、hs-cTnsを従属変数とし、性別、年齢、eGFR、心疾患の既往、血中ヘモグロビン濃度（以下Hb）、血清カルシウム濃度（以下Ca）、血清リン濃度（以下IP）およびFGF23を独立変数として重回帰分析を行った。同様にFGF23を従属変数とし、eGFR、Hb、IPおよびhs-cTnsを独立変数として重回帰分析を実施した。hs-cTnsおよびFGF23と各心エコー指標との相関係数を算出した。さらに、特定の心エコー指標にて補正したhs-cTnsとFGF23との偏相関係数を算出した。

成 績

各eGFR区分のhs-cTnsおよびFGF23の値

hs-cTnI および hs-cTnT の 陽 性 率 は G3a-G5 に お い て 有 意 差 が 認 め ら れ た (hs-cTnI<hs-cTnT)。また、hs-cTns測定値およびFGF23測定値はeGFRが低下するとともに増加し、両者は正の相関を示した。

hs-cTnsおよびFGF23の重回帰分析

hs-cTnsを従属変数とした場合、性別および心疾患の既往は、hs-cTnIの規定因子として残った。eGFR、HbおよびCaは、hs-cTnTの規定因子として残った。年齢およびFGF23は、hs-cTnsの規定因子として残った。また、FGF23を従属変数とした場合、eGFR、IPおよびhs-cTnsが規定因子として残った。

hs-cTnsおよびFGF23の心エコー指標との相関

左室心筋重量係数（以下LVMI）はhs-cTnsおよびFGF23のいずれとも相関し、LVMIで補正した場合、hs-cTnsとFGF23との偏相関係数は低下した。

考 案

各eGFR区分におけるhs-cTnsの測定値、陽性率の比較および重回帰分析の結果からhs-cTnIよりもhs-cTnTのほうが腎機能低下の影響を受けやすいことが示唆された。AMIの診断時、hs-cTnTはhs-cTnIと比較して偽陽性が多いと考えられ、特にG3a-G5の患者でhs-cTnTを使用する場合は注意を要する。一方、hs-cTnTはhs-cTnIに比べ鋭敏に上昇することで微小な心筋傷害を反映する可能性がある。FGF23はhs-cTnsと相関し、eGFR、IPとともにhs-cTns

はFGF23の規定因子であった。また、心エコー指標の中でLVMIはhs-cTnsおよびFGF23と相関した。FGF23-hs-cTns間において、LVMIで補正した偏相関係数は補正前の相関係数より減少したことより、hs-cTnsとFGF23との関係にLVHは一部関与している可能性が示唆された。

結 論

hs-cTnTはhs-cTnIよりも腎機能障害の影響を受けやすく、腎機能障害患者における心筋トロポニン値の評価ではeGFRに注意を払わなければならない。hs-cTnsはFGF23と関連し、LVHはこれらの関連に関与している可能性がある。

参 考 論 文

- 1) Fujii S, Ito A, Watanabe Y. Biomarkers for Cardiovascular Diseases: Their Clinical Significances and Future Directions. *Annals of Nuclear Cardiology* 2016; 2:94-98.
- 2) Sugiura T, Dohi Y, Takase H, Ito A, Fujii S, Ohte N. Differential effects of brachial and central blood pressures on circulating levels of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population. *Atherosclerosis* 2018; 269: 185-191.

引 用 文 献

- 1) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J ClinInvest* 2011; 121:4393-4408.
- 2) Smith K, deFilippi C, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61:67-73.

平成31年1月30日

大学院博士課程委員会委員長 殿

審査委員長 西條 泰明 

学位論文審査結果の報告について

伊藤 敦巳 氏提出の学位論文審査及び学力の確認を終了しましたので、
下記により提出します。

記

1. 学位論文の要旨 (3,000字以内)
2. 学位論文の審査結果の要旨 (800字以内) 1部
3. 学力確認の結果

審査委員長 西條 泰明 適 否 

審査委員 谷野 美智哉 適 否 

審査委員 長谷部 直幸 適 否 

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	伊藤 敦巳
審査委員長 <u>西條 春明</u>  審査委員 <u>長谷部 直幸</u>  審査委員 <u>谷野 美智枝</u> 			
学 位 論 文 題 目 Association of high-sensitivity cardiac troponin, fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in Japanese patients with reduced renal function (腎機能障害を有する日本人患者における高感度心筋トロポニン, 線維芽細胞増殖因子 23 および左室肥大の関連) 掲載雑誌：北海道医学雑誌 94 巻第 1 号			
<p>高感度心筋トロポニン I および T は腎機能低下でも上昇するため、腎機能障害を有する急性心筋梗塞 (AMI) の診断時に高感度心筋トロポニン値を過大評価する可能性がある。線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) は骨細胞より分泌され、血清リン濃度の低下に寄与し、慢性腎臓病の初期より上昇する。また FGF23 は血中リン調節作用に非依存的に LVH を直接誘発する可能性が海外で示唆されているが、日本人患者で腎機能障害の程度毎に高感度心筋トロポニンと FGF23 との関連を評価した研究はない。本研究では、旭川医科大学病院受診者で検体二次利用同意のある腎機能障害を有する急性間症候群を除く心疾患患者の血清検体 (n=212) を利用し、高感度心筋トロポニン I・T、推定糸球体濾過量(eGFR)、FGF23 および心臓超音波検査指標の関連を評価した。</p> <p>eGFR と高感度心筋トロポニンにおける重回帰分析の結果から、高感度心筋トロポニン I よりも高感度心筋トロポニン T のほうが腎機能低下の影響を受けやすいことが明らかとなった。AMI 時、特に eGFR 60ml/分/m²未満の患者で高感度心筋トロポニン T を使用する場合は注意を要する。また、FGF23 は高感度心筋トロポニン I・T と相関し、eGFR、血清リン濃度とともに高感度心筋トロポニン I・T は FGF23 の規定因子であった。また、心臓超音波検査の左室心筋重量係数(LVMI)の関連の検討では、高感度心筋トロポニン I・T と FGF23 との関係に左室肥大が一部関与している可能性が示唆された。</p>			

本研究では高感度心筋トロポニン T は高感度心筋トロポニン I よりも腎機能障害の影響を受けやすく、腎機能障害患者における心筋トロポニン値の評価では eGFR に注意を払う必要があること、また高感度心筋トロポニン I・T は FGF23 と関連しており、左室肥大がこれらの関連に関与している可能性を示した。

本論文は適切に構成され、適切な考察もなされている。また、本論文で使用する調査票作成についての論文は既に掲載されており、本論文も北海道医学雑誌に掲載予定である。

論文提出者は各審査委員による本論文の内容及び関連領域についての諮問には適切な応答が得られ十分な学力を有することが示された。

以上より、審査委員会は本論文を学位論文として適切なものであると判断した。