

氏名(本籍) 神田 秀幸(千葉県)

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 博士第501号

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位授与年月日 平成17年3月25日

学位論文題目 What factors are associated with high plasma B type natriuretic peptide levels in a general Japanese population?

(日本人地域一般住民における血漿Bタイプナトリウム利尿ペプチドの規定要因に関する検討)

審査委員 主査教授 西山 勝夫

副査教授 西 克治

副査教授 岡村 富夫

## 論文内容要旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                   |               |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| *整理番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 505                                                                                                                                                               | (ふりがな)<br>氏 名 | かんだ ひでゆき<br>神田 秀幸 |
| 学位論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | What factors are associated with high plasma B type natriuretic peptide levels in a general Japanese population?<br>(日本人地域一般住民における血漿 B タイプナトリウム利尿ペプチドの規定要因に関する検討) |               |                   |
| <p><b>【目的】</b></p> <p>日本人の死亡原因の約 15%が心疾患であり、このうち 3 分の 1 が心不全による死亡である。これまで我が国では、冠動脈疾患に関する危険因子についての疫学調査は多く報告されているが、心不全死亡が多いにもかかわらず地域一般住民を対象とした心不全の危険因子に関する疫学調査はあまりない。心不全では、多くの場合長年にわたって無症候性心不全の状態が持続していることが知られている。近年、血漿中の B タイプナトリウム利尿ペプチド (BNP) が慢性心不全の状態を示す指標の一つとして注目されており、臨床上有用とされている。BNP は心不全症状が表れる前に分泌が増加するため無症候性心不全の早期発見に有用であり、心不全の発症予知に適していると考えられる。しかし、これまでに心不全の自覚症状を有しない健常人を主とする集団において BNP 濃度高値の規定因子について検討した研究はほとんどない。そこで、心不全の早期予防に資するため、日本人地域一般住民における血漿 B タイプナトリウム利尿ペプチドの規定要因について検討した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>滋賀県 SA 町における 35-69 歳の地域一般住民健診受診者 957 名のうち、研究参加の同意が得られ、かつ心疾患の既往歴など除外項目に該当しなかった 686 名を分析対象とした。血漿 BNP 濃度測定は、immunoradiometric assay (ビーズ固相法, ShionoRIA BNP kit) を用いて測定した。BNP 測定精度に関する変動係数は同時再現性 1.3%、日差再現性 3.2%であった。本研究では、血圧、ヘモグロビン濃度、血清コレステロール (総コレステロール、HDL コレステロール)、血糖、心電図所見 (左室高電位)、尿中塩分排泄量、生活習慣 (喫煙状況、飲酒状況) と血漿 BNP との関連を検討した。統計解析は、BNP 平均値 (幾何平均) と共分散分析、線形回帰分析、BNP 値 18pg/ml 以上を高 BNP 血症と定義したロジスティック回帰分析によって実施した。</p> |                                                                                                                                                                   |               |                   |

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

**【結果】**

性・年齢を共分散分析で調整すると、高血圧（中等度以上）、尿中塩分排泄量は血漿 BNP 濃度と有意な正の、血中ヘモグロビン濃度は有意な負の関連を認めた。また、心電図の左室高電位は血漿 BNP と有意な正の関連が見られた。また、この結果は、線形回帰分析、ロジスティック回帰分析で危険因子相互の影響を補正しても同様であった。男女別に分析してもほぼ同様な結果を示した。しかしながら、血漿 BNP 濃度と、BMI、DBP、総コレステロール、HDL コレステロール、血糖値などの他の循環器疾患危険因子との関連は認めなかった。

**【考察】**

本研究の結果、日本人地域一般住民における BNP 濃度高値の重要な規定要因として、年齢や性別（女性）の他に、高血圧、尿中塩分排泄量、心電図の左室高電位、ヘモグロビン低値であることが示唆された。

諸外国の先行研究と同様に、日本人集団でも中等度以上の高血圧が無症候性心不全の危険因子である可能性が示唆された。高血圧は、心拍出量や左室駆出率の減少を伴う左室後負荷の増大を引き起こし、結果としてうっ血性心不全の原因になると考えられた。

尿中塩分排泄量はほぼ塩分摂取量に等しいため、一般に塩分排泄量が多い者は摂取量も多いと考えられる。塩分摂取の高値は循環血液量を増大させるため、直接的に血漿 BNP 値を上昇させる可能性がある。また塩分摂取量の高値は高血圧による心筋容量の増大を介して間接的に血漿 BNP 値を上昇させる可能性も考えられる。

また高血圧に伴って生じる左室肥大は、長年の循環血液量や血管抵抗の増大によって引き起こされた臓器障害の一つである。左室高電位などの心電図異常所見を有する心疾患患者において有意な血漿 BNP 高値が見られるという国内での研究があるが、我々は心疾患のない地域一般住民でも左室高電位と血漿 BNP 値の関連を見出した。

本研究で血漿 BNP 高値と関連していた、高血圧、塩分摂取の高値、心電図の左室高電位は、これまでわが国のコホート研究で報告されてきた脳卒中の古典的な危険因子とほぼ一致していた。

貧血は地域在住のうっ血性心不全死亡の独立した予測因子であるという先行研究があるが、我々の結果は、日本人地域一般住民において臨床的に正常範囲内であっても、血中ヘモグロビン濃度の低値は BNP 濃度高値の上昇と関連があることを示唆した。

**【結論】**

地域一般住民において血漿 BNP 濃度高値と、高血圧、尿中塩分排泄量、心電図の左室高電位、年齢、低ヘモグロビン濃度との関連を明らかにした。低ヘモグロビンを除く、これらの要因は我が国における脳卒中の古典的な危険因子と類似していた。

## 学位論文審査の結果の要旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |    |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|
| 整理番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 505 | 氏名 | 神田 秀幸 |
| (学位論文審査の結果の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |    |       |
| <p>日本人一般集団に関する血漿 B タイプナトリウム利尿ペプチドの規定要因について、滋賀県 SA 町における 35-69 歳の一般住民健診受診者 686 名を対象として検討を行った。</p> <p>性・年齢を一元配置共分散分析で調整すると、血漿 BNP 濃度と高血圧 (中等度以上)、尿中塩分排泄量、心電図の左室高電位は有意な正の、血中ヘモグロビン濃度は有意な負の関連を認めた。また、この結果は、線形回帰分析、ロジスティック回帰分析で危険因子相互の影響を補正しても同様であった。男女別に分析してもほぼ同様な結果を示した。しかしながら、血漿 BNP 濃度と、総コレステロールや血糖値などの他の循環器疾患危険因子との関連は認めなかった。</p> <p>以上の研究は、わが国の一般集団における血漿 B タイプナトリウム利尿ペプチドの規定要因を明らかにしたものである。よって本論文は博士 (医学) の学位論文に値する。</p> <p>なお本学位授与申請者は 2005 年 2 月 2 日および 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け合格と認められた。</p> |     |    |       |
| (平成 17 年 2 月 8 日)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |    |       |