

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24590712

研究課題名(和文)生活習慣病における潜在性心筋障害の病態と臨床的意義の解明

研究課題名(英文) Evaluation of pathophysiology and clinical significance of ongoing myocardial damage in life-style related diseases

研究代表者

石井 潤一(11, 11)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：70222940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：高感度トロポニン測定により診断された潜在性心筋障害は、一般住民における心血管イベント、特に心不全発症リスクと相関することが示されている。高血圧症、2型糖尿病または慢性腎臓病により外来通院中の生活習慣病患者1012例における検討では、高感度トロポニンT測定により診断された潜在性心筋障害は約30%に存在し、潜在性心筋障害の程度は年齢、冠動脈因子数、左室負荷、炎症、腎機能障害や尿細管障害の程度と相関すると考えられた。さらに、高感度トロポニンTとN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド濃度はともに心不全発症の有意な独立した予測因子であり、両者の同時測定は心不全発症リスクの層別化に有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have shown that ongoing myocardial damage diagnosed by high-sensitivity troponin measurements may be associated with cardiovascular events, particularly incident heart failure in general population. Ongoing myocardial damage diagnosed by high-sensitivity troponin T measurements was present in approximately 30% in 1012 outpatients with life-style related diseases such as hypertension, type 2 diabetes and/or chronic kidney disease. Also, the severity of ongoing myocardial damage correlated with age, number of coronary risk factors, left ventricular overload, inflammation, renal dysfunction, and renal tubular injury. Furthermore, the combination of high sensitivity-troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration, which are individually independently predictive of heart failure admission, may be useful in the risk stratification of incident heart failure in this population.

研究分野：臨床検査

キーワード：高血圧症 糖尿病 慢性腎臓病 トロポニン 心不全

### 1. 研究開始当初の背景

(1) わが国では、高血圧症、糖尿病や慢性腎臓病などの生活習慣病の罹患率は急速に増加している。高血圧症は3000万人、糖尿病は800万人、慢性腎臓病は1700万人いると推定される。しかも、高血圧症、糖尿病や慢性腎臓病などの生活習慣病患者は健常人に比べて心血管イベント発症のリスクが高い。したがって、医療経済の観点からは高血圧症、糖尿病や慢性腎臓病などの生活習慣病患者の診療では心血管リスクを正確に評価し、リスクに基づいた治療指針により検査や治療介入を行う必要がある。

(2) 心筋トロポニン $\text{I}$ は心筋特異性が高く、異常値を示す期間が長いこと、クレアチンキナーゼや、そのMBアイソザイムなどの既存の心筋マーカーにより検出できなかった不安定狭心症における微小心筋障害を診断できる。しかも、心筋トロポニン $\text{I}$ 値が上昇している不安定狭心症は心臓死や急性心筋梗塞発症のリスクが高い。2000年に急性心筋梗塞の国際定義が改定されてからは、急性冠症候群の診療における第一選択の心筋マーカーはクレアチンキナーゼや、そのMBアイソザイムから心筋トロポニン $\text{I}$ に刷新され、心筋トロポニン $\text{I}$ が上昇している不安定狭心症は急性心筋梗塞に分類される。

(3) 心筋トロポニン $\text{I}$ 測定の最も重要な臨床活用は急性心筋梗塞の診断とリスク層別化である。しかし、標準(従来)測定より10倍程度も検出感度が改善された高感度測定が登場してからは慢性心不全、安定冠動脈疾患、さらには一般住民におけるリスク層別化や治療指針としてのトロポニン $\text{I}$ 測定の重要性が明らかにされている。

(4) 臨床的に明らかな虚血が無くても急性心不全や慢性心不全では、心筋トロポニン $\text{I}$ 測定、特に高感度測定を用いるとトロポニン $\text{I}$ は高率に検出され、その値は重要な予後予測因子である。この血中トロポニン $\text{I}$ の上昇は心筋より逸脱したトロポニン $\text{I}$ 量の増加に相関し、“潜在性心筋障害”の程度(重症度)を反映すると考えられる。

(5) 標準測定では、健常者の大部分において心筋トロポニン $\text{I}$ は検出されない。そのため、高感度測定が登場するまでは一般住民、高血圧症や糖尿病患者における心筋トロポニン $\text{I}$ 測定の意義は不明であった。

(6) 高感度測定では、一般住民、高血圧症や糖尿病患者の50%以上において心筋トロポニン $\text{I}$ は検出される。近年、高感度トロポニン $\text{I}$ 測定により診断された潜在性心筋障害は、一般住民における心血管イベント、特に心不全発症リスクと相関することが示されている。したがって、高感度トロポニン $\text{I}$ 測定は高血圧

症、糖尿病や慢性腎臓病などの生活習慣病患者における心筋障害の評価やリスク層別化に役立つことが推測される。

### 2. 研究の目的

(1) 高血圧症、2型糖尿病や慢性腎臓病により外来通院治療中の生活習慣病患者において、血清高感度トロポニン $\text{I}$ 濃度の測定を行い、潜在性心筋障害の頻度を明らかにする。

(2) 臨床背景、左室負荷の指標であるN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド、慢性炎症の指標である高感度C反応性蛋白、腎機能障害の指標である推定糸球体濾過量、尿細管障害の指標である尿中L型脂肪酸結合蛋白や尿中・血漿白血球ゼラチナーゼ関連リポカリン濃度と、潜在性心筋障害の重症度(高感度トロポニン $\text{I}$ 値)との関連を明らかにする。

(3) 心エコーより算出した左室収縮機能の指標である左室駆出率や左室拡張機能の指標である $E/e'$ と、潜在性心筋障害の重症度(高感度トロポニン $\text{I}$ 値)との関連を明らかにする。

(4) 前向き観察研究を行い、潜在性心筋障害と心不全発症リスクとの関係を明らかにする。さらに、心不全発症のリスクを層別化できる複数のバイオマーカーを組み合わせたモデルの構築を試みる。

### 3. 研究の方法

(1) 当院外来治療中である高血圧症、2型糖尿病または慢性腎臓病(推定糸球体濾過量 $< 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$ )患者1012例を本研究に登録した。なお、心血管疾患の既往を認める症例と透析患者は除外した。平均年齢は65歳、男性は645例(64%)、高血圧症は653例(65%)、糖尿病は538例(52%)、慢性腎臓病は506例(51%)、高脂血症は455例(45%)であった。

(2) 登録時に電子カルテから年齢、性別、冠危険因子、治療薬剤や検査結果をデータベースに入力した。

(3) 登録時に測定用採血と採尿を施行し、血清、血漿と尿を $-70^\circ\text{C}$ で凍結保存した。全症例で高感度トロポニン $\text{I}$ 、N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド、高感度C反応性蛋白と推定糸球体濾過量を測定した。一部の症例では高感度トロポニン $\text{I}$ 、尿中アルブミン、尿中L型脂肪酸結合蛋白と尿中・血漿白血球ゼラチナーゼ関連リポカリン濃度を測定した。

(4) 登録時に心エコー検査を437例(42%)で施行した。左室収縮機能の指標である左室駆出率と、左室拡張機能の指標である $E/e'$ を計測した。

(5) 通常の外来診療を継続しながら心不全発症の前向き観察研究を行った。心不全発症の有無は、当院外来通院継続患者では外来にて問診を行った。転居・転院などの理由により当院通院を中断した患者については、文書と電話などで問い合わせた。

(6) Cox 比例ハザード多変量解析を行い、高感度トロポニン T 濃度が心不全発症の独立した予測因子であるか否かを評価した。次に、他の有意な独立した予測因子であるバイオマーカーを高感度トロポニン T 濃度と組み合わせ、心不全発症リスクを層別化できるモデルの構築を試みた。

#### 4. 研究成果

(1) 血清高感度トロポニン T 濃度が異常値 ( 14 pg/mL ) を示した症例は 302 例 ( 29.8% ) であった。したがって、高感度トロポニン T 濃度により診断された潜在性心筋障害の頻度は約 30% であった。なお、高感度トロポニン I 濃度が異常値 ( 26.2 pg/mL ) を示した症例は 74 例 ( 9.9% ) のみであった。

(2) 血清 N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度が異常値 ( 125 pg/mL ) を示した症例は 425 例 ( 42% ) であった。高感度トロポニン T 濃度と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度の相関係数は 0.67 であった。高感度トロポニン T 濃度と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度の異常値の一致率は 79% であった。

(3) 高感度トロポニン T 濃度は年齢、冠危険因子数、高感度トロポニン I、尿中 L 型脂肪酸結合蛋白、尿中・血漿白血球ゼラチナーゼ関連リポカリン濃度と中等度の正相関関係を認めた。一方、高感度トロポニン T 濃度は推定糸球体濾過量やヘモグロビン濃度と中等度の負の相関関係を認めた。

(4) 高感度トロポニン T 濃度は左室収縮機能の指標である左室駆出率と中等度の負の相関関係を認めた。一方、左室拡張機能の指標である E/e' とは中等度の正の相関関係を認めた。

(5) 平均 942 日の観察期間中に心不全発症は 44 例 ( 4.4% ) であった。

(6) 心不全発症例は非発症例に比べて、年齢、冠危険因子数、高感度トロポニン T、高感度トロポニン I、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド、高感度 C 反応性蛋白、尿中 L 型脂肪酸結合蛋白、尿中・血漿白血球ゼラチナーゼ関連リポカリン濃度は有意に高値であった。一方、推定糸球体濾過量とヘモグロビン濃度は有意に低値であった。

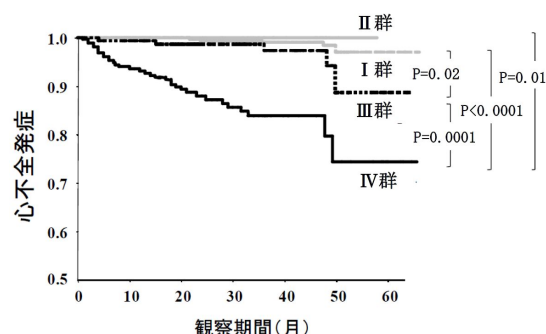
(7) 心不全発症例は非発症例に比べて、左室

収縮機能の指標である左室駆出率は有意に低値であった。一方、左室拡張機能の指標である E/e' は有意に高値であった。

(8) Cox 比例ハザード多変量解析では、高感度トロポニン T 濃度、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度および糖尿病は心不全発症の有意な独立した予測因子であった。

(9) 高感度トロポニン T と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度の基準値以上 ( 異常値 ) であるか否かにより 4 群に分類した。両者ともに低値である I 群は 541 例、高感度トロポニン T 濃度のみが高値である II 群は 46 例、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度のみが高値である III 群は 169 例、両者ともに高値である IV 群は 256 例であった。

(10) II 群の心不全発症リスクは I 群、III 群と IV 群に比べて有意に高かった。一方、IV 群の心不全発症リスクは I 群に比べて有意に高かった ( 図 ) 。



これらの結果から、高血圧症、2 型糖尿病または慢性腎臓病のため外来通院治療中の生活習慣病患者では、高感度トロポニン T 測定により診断された潜在性心筋障害の頻度は約 30% であり、潜在性心筋障害の程度は年齢、冠危険因子数、左室負荷、炎症、腎機能障害や尿管障害の程度と相関すると考えられた。また、高感度トロポニン T と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度はともに心不全発症の独立した予測因子であった。さらに、高感度トロポニン T と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度がともに高い症例における心不全発症リスクは、高感度トロポニン T 濃度のみが高い症例、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度のみが高い症例や両者ともに低い症例に比べて有意に高かった。したがって、高感度トロポニン T と N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度の同時測定は心不全発症リスクの層別化に有用であると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 5 件 )

1. Okuyama R, **Ishii J**, Takahashi H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Naruse H, Sarai M, Hasegawa M, Watanabe E, Suzuki A, Hayashi M, Izawa H, Yuzawa Y, Ozaki Y. Combination of high-sensitivity troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts future hospital admission for heart failure in high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels* 2017 (in press). doi: 10.1007/s00380-017-0948-9. 査読有

2. Hasegawa M, **Ishii J**, Kitagawa F, Takahashi H, Sugiyama K, Tada M, Kanayama K, Takahashi K, Hayashi H, Koide S, Nakai S, Ozaki Y, Yuzawa Y. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int* 2016;8761475. doi: 10.1155/2016/8761475. 査読有

3. Maeda Y, Suzuki A, **Ishii J**, Sekiguchi-Ueda S, Shibata M, Yoshino Y, Asano S, Hayakawa N, Nakamura K, Akiyama Y, Kitagawa F, Sakuishi T, Fujita T, Hashimoto S, Ozaki Y, Itoh M. Level of urinary liver-type fatty acid-binding protein is associated with cardiac markers and electrocardiographic abnormalities in type-2 diabetes with chronic kidney disease stage G1 and G2. *Heart Vessels*. 2015;30(3):362-8. doi: 10.1007/s00380-014-0489-4. 査読有

4. Hasegawa M, **Ishii J**, Kitagawa F, Takahashi K, Hayashi H, Koide S, Tomita M, Takahashi H, Ozaki Y, Yuzawa Y. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2015;30(1):81-8. doi: 10.1007/s00380-013-0454-7. 査読有

5. Hasegawa M, **Ishii J**, Kitagawa F, Kanayama K, Takahashi H, Ozaki Y, Yuzawa Y. Prognostic value of highly sensitive troponin T on cardiac events in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Heart Vessels*. 2013; 28(4): 473-9. doi: 10.1007/s00380-012-0273-2. 査読有

〔学会発表〕(計 14 件)

1. Naruse H, **Ishii J**, Okuyama R, Ohta M, Kawai H, Okumura M, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Hayashi M, Matsui S, Motoyama S, Izawa H, Ozaki Y. Combined Assessment of

High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predicts Future Hospital Admission for Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016 (国際学会), 2016年11月12日~2016年11月16日, New Orleans, Louisiana, USA.

2. Okuyama R, **Ishii J**, Takahashi H, Kawai H, Okumura M, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Naruse H, Hayashi M, Sarai M, Hasegawa M, Watanabe E, Suzuki A, Izawa H, Yuzawa Y, Ozaki Y. Combination of High-Sensitivity Troponin I and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predicts Future Hospital Admission for Heart Failure in High-Risk Hypertensive Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016 (国際学会), 2016年11月12日~2016年11月16日, New Orleans, Louisiana, USA.

3. **Ishii J**, Takahashi H, Hasegawa M, Kawai H, Okumura M, Muramatsu T, Harada M, Motoyama S, Matsui S, Naruse H, Izawa H, Yuzawa Y, Ozaki Y. Combined Assessment of High-Sensitive Troponin I and N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Levels Improve the Prediction of Future Admission for Heart Failure in Outpatients with Chronic Kidney Disease. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2014 (国際学会), 2014年11月15日~2014年11月19日, Chicago, Illinois, USA.

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 石井 潤一(Ishii Junichi)  
藤田保健衛生大学・医学部臨床検査科・教授  
研究者番号: 70222940