

令和元年6月23日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19401

研究課題名(和文) コペプチンの心血管疾患に対する診断・予後予測マーカーとしての包括的役割の解明

研究課題名(英文) Role of Copeptin for cardiovascular disease

研究代表者

塩見 紘樹 (Shiomi, Hiroki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50728037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：パソプレッシン前駆体C末端に相当するコペプチンの心血管疾患の急性期における早期診断マーカーとしての有用性と、予後予測マーカーとしての有用性を検討するために急性冠症候群における診断能と急性心不全における長期予後との関連を検討した。急性冠症候群においては、従来のトロポニンTと組み合わせることで急性冠症候群の診断に対する感度が約80%まで上昇した。また、急性心不全においても来院時の血清コペプチン高値は長期の死亡/心不全再入院の独立規定因子となることが明らかとなった。これらの本研究の検討結果から、コペプチンの心血管疾患に対する診断および予後予測マーカーとしての有用性が示唆されたものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、本邦においても新規バイオマーカーであるコペプチンの心血管疾患に対する早期診断および予後予測マーカーとしての有用性が示唆された。このことは、今後のACSの早期診断率の向上や、心不全患者に対する急性期から慢性期を含む至適な薬物療法およびその強度を考える指標になる可能性を秘めており、更なる研究や検討を通じてACSや心不全の予後改善につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：To determine the role of copeptin for diagnosis and predicting cardiovascular outcome, serum copeptin levels were evaluated in patients with acute coronary syndrome (ACS) and acute heart failure (acute HF). In ACS, combination of troponin T and copeptin improved sensitivity for diagnosis of ACS as compared with troponin T alone. In acute HF, high serum copeptin level was significantly associated with high long-term risk for all-cause death or HF readmission.

研究分野：循環器内科学

キーワード：コペプチン 心不全 急性冠症候群

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞 (AMI) の初期診断は、心電図変化に加え、血中心筋トロポニン濃度の上昇が中心的な役割を担っている。しかしながら、心筋逸脱酵素である心筋トロポニンが血中で上昇するには心筋梗塞発症から 3~6 時間を要するため、発症超早期の診断には限界がある。こうした中で、バソプレッシン前駆体 C 末端に相当し、バソプレッシンが分泌される際に同時に分泌されるグリコペプチドであるコペプチンが心筋梗塞発症の超急性期に上昇していることが最近報告され、複数の臨床試験において心筋トロポニンとコペプチンを組み合わせることにより正確な心筋梗塞の診断・除外が発症早期に可能となることが示唆されている。これらの結果を受けて、欧州の心筋梗塞診療ガイドライン (2015 年改定) にも心筋梗塞の初期診断におけるコペプチン測定の意義について記載が追加された。しかしその一方で、同ガイドラインでも言及されているように高感度心筋トロポニンが測定されている場合における血中コペプチン濃度測定の臨床的意義などはいまだに明らかではない。

また、コペプチンは腎での水分再吸収及び血管緊張調節の中心的役割を果たすバソプレッシンの分泌過程において浸透圧低下や低血圧により視床下部から放出されるプレプロバソプレッシンから産生されるため、AMI 以外にも心不全や外傷性ショックなどの疾患で上昇することが知られている。さらに、心不全患者においては長期予後を予測するマーカーとしての有用性の報告もみられるが、予後予測マーカーとしての臨床的意義はいまだ確立されているとは言い難い。

2. 研究の目的

本研究は、バソプレッシンと同時に分泌されるバソプレッシン前駆体 C 末端に相当するコペプチンの心血管疾患の急性期における早期診断マーカーとしての有用性と、予後予測マーカーとしての有用性を検討し、コペプチンの心血管疾患における新規バイオマーカーとしての臨床的意義を包括的に明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

(1) 急性冠症候群 (ACS) におけるコペプチンの診断マーカーとしての有用性の検討

2016 年 11 月から 2017 年 4 月に胸部症状を主訴に救急受診し ACS が疑われた症例を対象として、前向きに来院時の血清コペプチン濃度及び、心筋トロポニン T をはじめとした心筋逸脱酵素を測定した。

トロポニン T > 0.1ng/ml、高感度トロポニン T > 0.014ng/ml、血清コペプチン濃度 > 14pmol/L を陽性と予め定義し、これらの基準を用いた場合の ACS に対する診断能 (感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率) をトロポニン T 単独、トロポニン T + コペプチン、高感度トロポニン T 単独、高感度トロポニン T + コペプチンで比較検討した。また、ACS 症例に対しては、来院時に加えて 6 時間後、12 時間後のコペプチンの経時的な変化を評価した。

(2) 急性心不全におけるコペプチンの予後予測マーカーとしての有用性の検討

2011 年 4 月から 2012 年 6 月に急性心不全で入院加療を要した症例のうち、維持透析症例などの除外症例を除いた連続 107 症例に対して、入院時の血清コペプチン濃度と長期予後の関連を検討した。

過去の文献から、血清コペプチン濃度 $\geq 18\text{pmol/L}$ を高コペプチングループ、 $< 18\text{pmol/L}$ を低コペプチングループと定義した。主要エンドポイントを死亡または心不全再入院とし、来院時コペプチン濃度と長期予後の関連を評価した。また、コックス比例ハザードモデルを用いてコペプチン濃度が長期死亡/心不全再入院の独立規定因子であるか否かを検討した。

4. 研究成果

(1) 急性冠症候群 (ACS) におけるコペプチンの診断マーカーとしての有用性の検討

2016 年 11 月から 2017 年 4 月の間に胸部症状を主訴に救急受診し、ACS が疑われた症例のうち、同意取得のうえ来院時に検体を採取できた連続 82 例を評価対象とした。

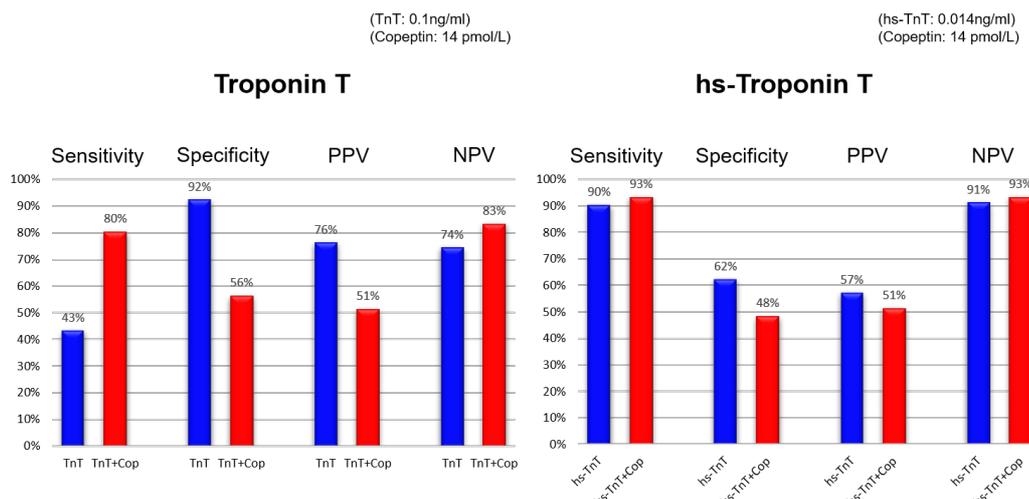
対象患者の平均年齢は 71.3 歳で、男性が 66% を占めた。発症から来院までの時間は、中央値 3.8 (1.2-12) 時間であり、冠動脈造影検査は 44% で施行され、最終的に ACS と診断された症例は 37% (N=30) であった。

対象症例における来院時の血清コペプチン濃度の中央値は 18.0pmol/L であった。ACS 診断に対するトロポニン T (>0.1ng/ml を陽性) の感度は 43%、特異度は 92% であっ

たが、これにコペプチン(>14pmol/Lを陽性)を加えると感度は80%、特異度は56%となり、感度の上昇がみられた(図1)。一方で、高感度トロポニンT(>0.014ng/mlを陽性)単独の感度は90%、特異度は62%であるのに対して、コペプチンを組み合わせた際の感度は93%、特異度は48%であり、その効果は限定的であった(図1)。以上から、高感度トロポニンTが測定できない環境では、トロポニンTに加えてコペプチンを測定することにより、感度の上昇が期待できることが明らかとなった。

図1

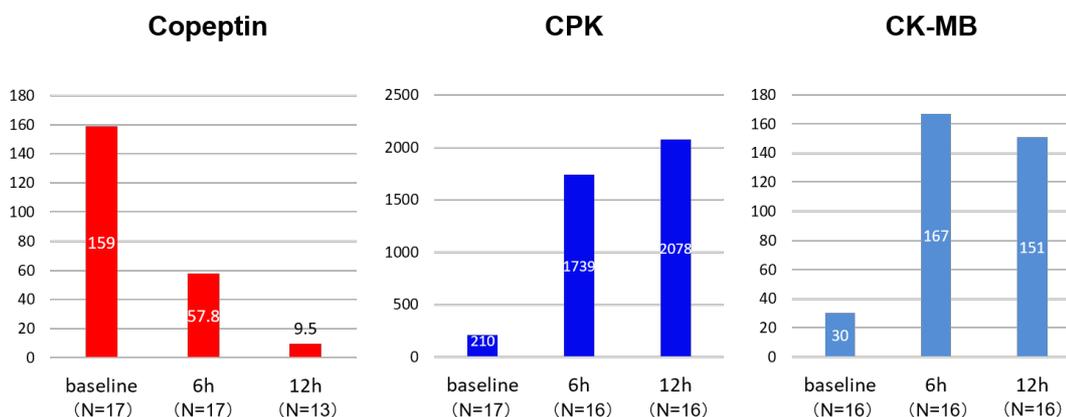
Diagnostic Accuracy of Combined Troponin T and Copeptin for ACS



また、ACS 症例に対するコペプチンの経時的変化については、CPK や CK-MB といった従来の心筋逸脱酵素が来院時から 12 時間後にかけて上昇していくのに対して、コペプチンでは来院時にピークがみられ、その後経時的に低下していくことが確認された(図2)。このことから ACS の早期診断におけるコペプチンの有用性が示唆された。

図2

Time Course of Copeptin, CPK, and CK-MB in Patients with AMI



(2) 急性心不全におけるコペプチンの予後予測マーカーとしての有用性の検討

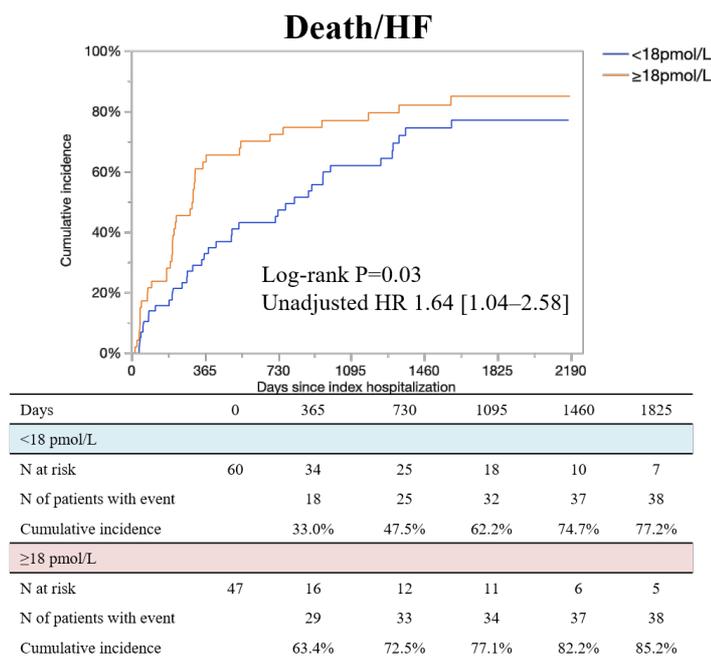
2011年4月から2012年6月に急性心不全で入院加療を要した症例のうち、維持透析症例などの除外症例を除いた連続107症例を評価対象とした。

対象症例の入院時血清コペプチン濃度の中央値は15.5pmol/Lであった。低コペプチングループ(<18 pmol/L, N=60)に比較して、高コペプチングループ(≥18 pmol/L,

N=47)には有意に男性、心筋梗塞の既往、心不全の既往、低左心機能、慢性腎臓病が多く含まれていた。中央値 4.5 年の追跡のなかで、高コペプチングループは低コペプチングループに比べて有意に死亡/心不全の発症率が高かった (85.2% versus 77.2% at 5 years, log-rank P=0.03 : 図 3)。多変量解析で背景因子を補正した結果、血清高コペプチン濃度 (≥ 18 pmol/L)は死亡/心不全の独立危険因子であることが示唆された。

図3

Copeptin and Long-term Risk for Death/HF Readmission



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yoshikawa Y, Shiomi H(責任著者), et al. Utility of copeptin for predicting long-term clinical outcomes in patients with heart failure. J Cardiol. 2019 May;73(5):379-385. doi: 10.1016/j.jcc.2018.11.008. Epub 2018 Dec 24(査読有).

〔学会発表〕(計 1 件)

芳川裕亮、塩見紘樹他. コペプチンの心不全入院患者における予後予測因子としての有用性 第 21 回心不全学会学術集会 YIA 審査講演 (臨床) 2017 年 10 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。