



Title	Use of serum fibroblast growth factor 23 vs. plasma B-type natriuretic peptide levels in assessing the pathophysiology of patients with heart failure
Author(s)	今津, 美樹
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61639
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	今津 美樹
論文題名 Title	Use of serum fibroblast growth factor 23 vs. plasma B-type natriuretic peptide levels in assessing the pathophysiology of patients with heart failure (線維芽細胞増殖因子23とB型ナトリウム利尿ペプチドを用いた心不全患者の病態生理の評価)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23: FGF23)は、染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症や腫瘍性くる病/骨軟化症の原因遺伝子として同定され、リン代謝異常において中心的役割を担う因子として知られている。近年、FGF23は近年心不全患者の腎臓および心血管イベントに関与することが報告され、心血管疾患との関連が注目されている。我々は、心不全の進行が腎機能とは独立して血中FGF23値の上昇に寄与することを報告した。しかし、FGF23値と心不全における血行動態障害との間にいかなる関連があるかは未だ明らかではない。急性代償性心不全を有する患者の約60%で静脈系のうっ血がみられ、中心静脈圧などの心臓の右心系機能障害は、左心系機能障害による心拍出低下と相まって心不全症例の臨床転帰の増悪に深く関連する。つまり、血中FGF23値は、心不全症例において、左心系・右心系障害を反映する可能性を示唆すると考えられる。そこで本研究では、心不全患者における血中FGF23値と血行動態との関連、および左心機能と強く関連する血中B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP) 値との関係について検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>2012年1月から12月までの間に国立循環器病研究センター・心臓血管内科部門・心不全科に入院した連続症例のうち、推定糸球体濾過量(eGFR) 40 ml/min/1.73²以上、および安定期に心臓超音波検査および心臓カテーテル検査を行った154名の患者を対象とし、血清FGF23値と血漿BNP値を測定した。また、心血管死亡および心不全再入院を評価項目とし予後について検討した。</p> <p>登録症例の安定期 New York Heart Association (NYHA) 分類はクラスIまたはIIであった。eGFRは70.7 (IQR, 58.6-80.7) ml/min/1.73m²、血清FGF23値は38.8 (31.0-48.2) pg/ml、血漿BNP値は99 (49-232) pg/mlであった。心臓カテーテル検査および心臓超音波検査では、FGF23値は下大静脈径、右房(RA)圧と相関したが、BNP値は相関しなかった。さらにRA圧を中央値の4mmHg以上を高値群、4mmHg以下を低値群とし比較検討したところ、BNP値は高RA圧群、低RA圧群ともに心係数(CI)、平均肺動脈(PA)圧、平均肺動脈楔入(PCW)圧と相関した。一方FGF23値は、CIは高RA圧群、低RA圧群ともに相関したが、PA圧、PCW圧においては、高RA圧群でのみ相関していた。さらに興味あることに、BNPおよびFGF23値の両者とも心血管死または心不全再入院に関連し (BNP値, Log rank p=0.029, FGF23値, Log rank p=0.039)、FGF23とBNP値にて分類した4群比較では、高BNP値群および高FGF23値群でさらに強く予後悪化に関連することが示された(Log rank p=0.0054)。さらに、多変量解析による検討では、BNP値よりもFGF23値の方が、RA圧およびPA圧などの右心系障害により強く関係していることがわかった。またBNP値はRA圧と関係なくPA圧と関連していたが、FGF23値はRA圧の影響を受けていることが示唆された。BNPとFGF23値による多変量Cox回帰分析では、FGF23値は心血管死亡および心不全再入院の予後の独立した予測因子であることが示された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>血清FGF23値はBNP値と比べ、右心系の圧や心血管イベントとの関連をより強く認めた。FGF23は、特に右心系の心不全において、BNPとは独立して心不全の病態生理や予後を予測することができるバイオマーカーとなる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 今津 美樹

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学連携大学院教授 望月 直樹
	副 査	大阪大学教授 高 島 内二
	副 査	大阪大学教授 坂田 泰史

論文審査の結果の要旨

心不全のバイオマーカーであるB型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は、一部で重症度を反映しない病態が存在することが知られている。近年リン調整因子である線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) は、心血管疾患との関連が注目されている。そのため、本研究ではFGF23が心不全のバイオマーカーとなりうるかを調べることを目的とした。

比較的腎機能が保たれている心不全患者を対象とし、FGF23が心不全のどのような病態生理と関連するかを調べ、BNPと比較することで心不全の指標となるかを検討した。その結果、FGF23は、BNP同様、左心系の指標とも相関したが、一方ではBNPと異なり、下大静脈径および下大静脈の呼吸性変動、右房圧など右心系の指標と強く相関することを明らかにした。さらに、FGF23とBNPはいずれも心血管予後 (心血管死および心不全再入院) と関連しており、FGF23とBNPの両者を組み合わせることにより、より強く予後を予測できることがわかった。

FGF23が心不全の新たなバイオマーカーとなる可能性を報告した論文であり、学位に値するものとする。