



Title	Non-linear Equation using Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure
Author(s)	福田, 弘毅
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69458
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 福田 弘毅		
論文審査担当者	主 査	(職) 大阪大学教授 氏名 <u>寺川直樹</u>
	副 査	大阪大学教授 <u>高島大二</u>
	副 査	大阪大学教授 <u>坂田泰史</u>
論文審査の結果の要旨		
<p>慢性心不全は、高齢化、食生活の欧米化、生活習慣病罹患率の増加等に伴い近年増加傾向であり、予後不良な症候群である。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は、心室の応力に応じて分泌され、心臓に対して保護的に働くタンパク質であり、慢性心不全患者において、血中BNP値が増加すれば、心不全に起因する死亡や再入院などの転帰が悪化する傾向にあることが知られている。しかしこれまで、BNP値により具体的な再入院や死亡といった心血管イベントの発生までの期間の予測はなされていない。そのため、今回数学的手法を用い、慢性心不全患者の予後と血中BNP値との関係性のモデル化を試みた。慢性心不全増悪のため入院し、心不全による再入院歴のある患者113例の退院時の血中BNP値及び再入院までの期間のデータを用いて、BNP値による再入院確率を表現する数学的モデルを作成した。さらに、別の患者60人の慢性心不全患者の実際のイベントまでの期間とモデルから予測される期間とを比較し、モデルの妥当性の検証を行った。その結果、退院時血中BNPレベルを数式に代入して求めた再入院・死亡確率の実測値と計算値は良好な関係を認め、血中BNP値を用いた数学的モデルによる予後予測の妥当性が示された。これまで感覚的に使用してきた臨床データを、数学的手法を用いて解析することにより、より客観的な指標として用いるという新しい手法を提案しており学位論文に値する。</p>		

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	福田 弘毅
論文題名 Title	Non-linear Equation using Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure (心不全患者における脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値を用いた予後予測モデルの構築と検証)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>心血管疾患は、日本人の死因の第2位を占め、その共通した終末像は、慢性心不全として知られている。この慢性心不全は、高齢化、食生活の欧米化、生活習慣病罹患率の増加等に伴い近年増加傾向にあり、予後不良な症候群である。さらにこれらはそれぞれ基礎疾患や背景が異なり個別の予後予測は困難である。</p> <p>脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は、心室の壁応力の負荷に応じて分泌され、また心臓に対して保護的に働くタンパク質であり、血液中のBNP値は一般臨床の場でCHFにおけるバイオマーカーとして広く用いられている。しかしこれまで、BNP値によって具体的に心不全による再入院や死亡といったイベントが発生するまでの期間が予測可能であるかは明らかでない。そこでCHF患者において退院時BNP値を用いた予後予測モデルを構築し、その妥当性を検証することを目的に検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>予後予測モデルの作成と妥当性の検討のため2つの患者集団を用いた。①まずモデルの作成のため、2007年から2008年の期間に国立循環器病研究センターの心不全科に入院歴があり退院後、心不全による再入院もしくは死亡歴のあるCHF患者113人を抽出し、それらの患者のイベントまでの期間と退院時BNP値の関係を求めるモデルの作成を行った。患者背景は平均年齢64歳、男性が約62%、基礎疾患として心筋症40%、弁膜症23%が多く含まれ、退院時BNP=244pg/mlであった。CHF患者において退院時BNP値とイベント発生の関係性をモデル化するにあたり仮定の設定を行い、$p = \alpha X^\beta$ (p:イベント(再入院 or 死亡)発生確率、X: 退院時BNP値、α、β: 定数)の式で関連付けた。さらに定数α及びβを、実際の患者のイベントまでの期間及び退院時BNP値のデータより成り立つようシンプルレックス法を用いて探索した。結果 $\alpha = 0.00048$、$\beta = 0.24788$で収束しモデル $p = 0.00048X^{0.24788}$を得た。②このモデルの妥当性の検証を検証するために、2013年から2015年の期間に同院に入院した、60人のCHF患者を前向きに登録しその予後を追跡し実際のイベントまでの期間とモデルを使用しBNP値から予測されるイベントまでの期間と比較した。患者背景は平均年齢66歳、男性が約63%、基礎疾患は心筋症43%、弁膜症17%であり、退院時BNP=377pg/mlであった。この60人の患者の退院時BNP値をモデルに代入することでより得られたイベント発生期待値と実際のイベント発生期間の関係は良好であり、この患者集団での非イベント発生率をモデルより計算し実際のカプランマイヤー曲線と比較したところ一致した($R^2 = 0.92$)</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>CHF患者において退院時BNP値を用い、予後予測モデルを作成した。BNP値は非線形的にイベントを予測しBNP値の約0.25乗に比例した。モデルを別の患者集団に当てはめ妥当性の検証を行ったところ、良好な関係を示した。循環器領域においてこのような、臨床データより将来の予測モデルを作成し使用するという概念は新しく、今後のビッグデータの活用方法の一つとして期待される。</p>	