

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

栗田 真吾

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩 教授

主論文の題目：

Impact of Body Mass Index on C-reactive Protein and Brain Natriuretic Peptide Levels and Adverse Outcomes after Diagnostic Coronary Artery Angiography
(肥満度指数が予後とBNP値と炎症に与える影響)

共著者：

Shingo Kuwata, Kihei Yoneyama, Masaki Izumo, Keisuke Kida, Kohei Ashikaga, Ryo Kamijima, Yasuhiro Tanabe, Ken Kongoji, Tomoo Harada, Yoshihiro J. Akashi.

緒言

肥満は冠動脈疾患の危険因子であり、適正な体重減少は冠動脈疾患発症リスクを軽減させることが知られている一方で、肥満の心疾患患者は長期予後が良いという報告がある。そのような中で、冠動脈疾患が疑われて心臓カテーテル検査を施行した患者において、肥満度指数（BMI）が予後に影響を与えているか明らかになっていない。今回我々は、冠動脈疾患が疑われて当院で心臓カテーテル検査を施行した患者のうち、左室駆出率が保たれた心疾患患者において、BMIが心臓血管死複合イベントの発症に影響を与えているかを検討した。

方法・対象

当院の心臓カテーテル検査レポート計 1095 例より画質解析不良例

(15 例)、左室駆出率低下例 (297 例) を除外し、計 783 例を後ろ向きに解析した (平均追跡期間 3.1 年)。全死亡、心不全入院、心筋梗塞の発症、冠動脈血行再建術の施行を心臓血管死複合イベントとして、そのイベント発症リスクについて解析した。イベントのうち冠動脈血行再建術は心臓カテーテル検査後 90 日以内に予定された冠動脈治療を除外した。身長・体重測定は検査入院日に行い、その結果から BMI を算出した。血液検査は検査施行前 24 時間以内に行った。年齢、性別、血圧、総コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、喫煙歴、糖尿病の有無から、フラミンガムリスクスコアを算出した。

統計は Wilcoxon 検定、トレンド傾向解析、線形回帰分析、Cox 回帰分析を用いた。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 3107 号) の承認を得たものである。

結果

追跡期間中に 30 人が死亡し、12 人が心不全で入院、30 人が冠動脈治療を施行され、2 人が急性心筋梗塞を発症した。

患者の基礎的特徴として、BMI が高くなるほど若く、高血圧・糖尿病・喫煙歴を有しており、BNP 値が低い傾向があった。フラミンガムリスクスコアと左室駆出率には差がなかった。

Cox 回帰分析では、フラミンガムリスクスコア、冠動脈病変数、心不全歴、冠動脈血行再建歴、左室拡張末期圧での調整後、低 BMI 群 ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$) は正常 BMI 群 ($18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$) に比べて 2.53 倍、心臓血管死複合イベントのハザード比が独立して高かった ($p < 0.05$)。

心臓血管死複合イベント発症リスクについて BMI と Log ハザード比の関係は J 型を示し、BMI 25 kg/m^2 以下では、脈拍数、フラミンガムリスクスコア、冠動脈病変の有無、心不全歴、冠動脈治療歴、左室拡張末期圧、BNP 値での調整後、BMI の上昇に伴いハザード比が低下した

(0.9/kg/m², p < 0.05)。BMI 値 25 kg/m² 超では、ハザード比が上昇傾向を示した (1.04/kg/m², p ≥ 0.05)。また心臓血管死複合イベントのうち、全死亡は BMI 25 kg/m² 以下で BMI の上昇に伴いハザード比が低下した (0.82/kg/m², p < 0.05)。

BMI はフラミンガムリスクスコア (0.13/kg/m², p < 0.05)、CRP 値 (0.04 mg/dL/kg/m², p < 0.01) と独立して正の相関関係を示した (多変量線形回帰分析)。一方で、BNP 値とは独立して負の相関関係 (-0.07 pg/dL/kg/m², p < 0.01) を示した (多変量線形回帰分析)。

考察

体重減少は心臓血管死複合イベント、特に全死亡のハザード比が高かったが、BMI 値 25kg/m² 超では高くなかった。過去の報告では、正常体重と比較して痩せと肥満の死亡率が高かった。心不全患者において肥満合併例は死亡率が低く、また冠動脈バイパス施行例では、肥満合併患者は正常体重患者と比較して入院後経過が良く、術後の生存率が良いという報告もある。一方、経皮的冠動脈形成術を施行した冠動脈疾患患者において、痩せていることは入院後の合併症や心臓死発症リスクが高いという報告もある。本研究では、痩せが心臓血管死複合イベントを起こしやすいこと、BMI と心臓血管死複合イベントの関係が非線形であることは過去の研究と一致していた。本研究では、過去の報告に加えて心臓カテーテル検査を施行した患者でも BMI が心臓血管死複合イベントと関連することを報告した。

また BMI と心臓血管死複合イベントとの関係に BNP 値は強く交絡していた。

我々の研究では、BMI と BNP 値は逆相関していた。脂肪組織では BNP クリアランスを増加させる受容体 (NPR-C) の発現が多く、このことが肥満での BNP 低値に関与していると考えられる。また、高 BMI 群はフラミンガムリスクスコアおよび CRP 値が高値であった。過去の大規模試験

で CRP 値が高値であることは、その後の心血管イベント発症、不安定プラークの予測因子であると報告されている。過去の報告と同様に、本研究では BMI と CRP は相関関係にあり、生体の炎症が BMI 高値および心血管イベントに関連していると考えられた。

結論

痩せは、心臓血管死複合イベントのハザード比と BNP 値が高かったが、肥満では高くなかった。一方で、肥満は冠血管リスクと炎症反応が高かった。冠疾患を疑われた患者においても obesity paradox が存在する可能性が示唆された。