

授与番号	甲第 1901 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and incident stroke in the elderly Japanese general population: Results from the Iwate Tohoku Medical Megabank community-based participatory cohort study

(本邦の高齢者一般集団における高感度心筋トロポニン T と脳卒中発症の関連：  
いわて東北メディカル・メガバンクコホート研究より)

(小林 敬正, 那須 崇人, 佐藤 衛, 事崎 由佳, 丹野 高三, 旭 浩一, 大桃 秀樹, 清水 厚志, 大間々 真一, 菊池 熙人, 田口 智, 森野 禎浩, 祖父江 憲治, 佐々木 真理)  
(American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice 22 (2022) 100212  
令和 4 年 10 月掲載)

### I. 研究目的

脳卒中は、治療の進歩にもかかわらず、依然として生命を脅かす疾患の一つであり、その発症予測・予防は急務である。しかし、日本人の一般集団における脳卒中の予測バイオマーカーは不明である。

高感度心筋トロポニン T (High-sensitivity cardiac troponin (hs-cTnT)) は、心筋トロポニン T の高感度測定法であり、急性冠症候群の診断マーカーとして用いられている。いくつかの先行研究では、hs-cTnT 値の上昇は、将来の Cardiovascular disease (CVD) のリスクと関連することが示されている。さらに近年、hs-cTnT と脳卒中との関連も報告されている。海外の研究では、65 歳未満の一般集団において cTnT 値の上昇は心原性脳塞栓症やその他の非ラクナ型虚血性脳卒中のリスクと関連することが報告されている。

本邦の高齢者一般集団において、hs-cTnT 値が脳卒中発症と関連するか検討する。

### II. 研究対象ならびに方法

本研究は、いわて東北メディカル・メガバンクデータを用いた前向きコホート研究である。本研究の対象者は、岩手県在住の高齢者 (65 歳以上) とし m 心筋梗塞、狭心症、大動脈瘤、大動脈解離、心不全、心房細動、心室細動、脳卒中、ペースメーカー移植後等の自己申告による心血管疾患既往歴がある場合、または持続透析を受けている患者は除外した。

一次調査として、多肢選択式回答や自記式質問、生理検査、検体検査を行った。hs-cTnT アッセイの検出下限は 3pg/mL であり、健常者における 99 パーセンタイル値は 14pg/mL である。hs-cTnT アッセイの検出下限は 3pg/mL である。

ベースライン調査の後、全死亡および脳卒中の発生率を評価する追跡調査を行った。全死亡は、住民票データで確認した。脳卒中は、岩手県脳卒中登録データから確認した。すべての脳卒中は、神経画像と医療記録の所見に基づいて、虚血性脳卒中、出血性脳卒中としてさらに分類された。

全データは IBM SPSS Statistics ver. を用いて解析し、 $p < 0.05$  を統計的有意差とした。

### III. 研究結果

全体で 15,145 人を募集し、心血管疾患既往、透析例の 82 人を除外し、15,063 人を対象

とした。

15,063人をhs-cTnTの四分位数により4群に分類した(Q1 $\leq$ 4 ng/L、Q2: 5-6 ng/L、Q3: 7-9 ng/L、Q4 > 9 ng/L)。喫煙、糖尿病、高血圧の有病率、検査値(NT-proBNP、尿酸、HbA1c)、収縮期血圧は、hs-cTnT最高四分位値の群(Q4 > 9 ng/L)で高かった(すべて $p < 0.001$ )。

平均追跡期間は $5.23 \pm 2.01$ 年(範囲0.6~6.6年)であった。追跡調査の結果、全死亡178例、虚血性脳卒中215例、出血性脳卒中101例であった。215例の虚血性脳卒中患者のうちアテローム血栓性脳卒中、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞は、それぞれ98人、54人、63人であった。虚血性脳卒中のサブグループは症例数が少ないため、補足として記述した。

hs-cTnT値による全死亡率と脳卒中発症率を示すKaplan-Meier曲線では、全脳卒中、虚血性脳卒中は、hs-cTnT最高四分位値の群(Q4 > 9 ng/L)で有意に低かった(いずれもlog-rank検定で $p < 0.05$ )。出血性脳梗塞では、4群間に有意差はなかった。

さらに、hs-cTnTと全死亡、脳卒中発症との関連についての解析結果を行った。非調整モデルではhs-cTnTを用いた単変量Cox回帰分析を行い、調整モデルでは性別、年齢、喫煙、飲酒、収縮期血圧、low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)、estimated glomerular filtration rate(eGFR)、N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP)、HbA1cで調整し多変量Cox解析を行った。調整モデルでは、hs-cTnT最高四分位値の群(Q4 > 9 ng/L)は全脳卒中、虚血性脳卒中と関連するが、全死亡とは関連がないことが示された。調整モデルでは、hs-cTnT最高四分位値の群(Q4 > 9 ng/L)は虚血性脳卒中と関連していた。ロジスティック解析の結果、hs-cTnT値が9ng/Lを超えると、脳卒中発症と強く関連することが示された(hs-cTnT > 9 ng/dL odds ratio [OR] 1.52, 95%CI = 1.35-1.82)

標準的なcTnT測定法と比較して、cTnTの高感度測定法は、はるかに低いレベルの心筋損傷を検出でき、一般集団における潜在性CVDの検出と将来のCVDリスクの評価に有用であると考えられる。以前の同コホートを用いた研究では、日本人一般集団におけるhs-cTnT値の新規分布とhs-cTnT値とCVDパラメータ間の関連性が報告された。また本研究では、高血圧、糖尿病、喫煙などの従来CVD危険因子を持つ参加者のhs-cTnT値は、それらを持たない参加者に比べて有意に高いことが示された。hs-cTnT値上昇は動脈硬化進行を反映している可能性が示唆された。

本研究では、心房細動またはCVDを有する参加者を研究対象から除外したため、hs-cTnT値の上昇は虚血性脳卒中の発生と強く関連していたが、心原性脳塞栓症とは関連していなかった。本研究では、hs-cTnT値の上昇だけでなく、hs-cTnT検出群も虚血性脳卒中の発生と関連することが示された。これより、hs-cTnTは、日本の一般高齢者における虚血性脳卒中発症の予測に有用である可能性が示唆された。

本研究では、hs-cTnT値の上昇と出血性脳卒中発症との間に統計的な関連は認められなかった。脳動脈瘤はくも膜下出血の最も一般的な原因であり、出血性脳卒中は脳アミロイド血管障害や高血圧によっても引き起こされる。脳卒中と脳出血の病態には違いがあることが理由と考える。

#### IV. 結 語

hs-cTnT上昇は、日本人一般高齢者における虚血性脳卒中と関連し、その発症予測に有用である。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 板橋 亮 (内科学講座：脳神経内科・老年科分野)  
副査 特任准教授 房崎 哲也 (内科学講座：循環器内科分野)  
副査 准教授 田代 敦 (臨床検査医学講座)

高感度心筋トロポニン T (hs-cTnT) は急性冠症候群の診断マーカーとして用いられているが、先行研究において hs-cTnT 値上昇は心血管イベントとの関連が示唆され、脳血管疾患においては、cTnT 上昇が心原性脳塞栓症や非ラクナ型虚血性脳卒中発症と関連することが報告されている。本研究はいわて東北メディカルメガバンクを用いた前向きコホート研究であり、岩手県在住の 65 歳以上高齢者を対象とした。心血管疾患既往、透析例を除外し 15063 人において、hs-cTnT と脳卒中発症の関連を病型別に検討している。平均追跡期間は 5.23 年であり、脳卒中は 326 例であり、虚血性脳卒中は 215 例であった。hs-cTnT 値より未検出 (3pg/mL 未満)、検出可能 (3pg/mL 以上, 14pg/mL 未満)、上昇 (14pg/mL 以上) の 3 群に分類した。年齢、性別、収縮期血圧、HbA1c、脂質を調整した多変量 Cox 解析において、hs-cTnT 上昇は虚血性脳卒中発症と関連した (ハザード比 2.31, 95%信頼区間 1.24-5.01)。

岩手県における脳卒中死亡率はいまだに国内ワースト上位であり、本研究の結果は効果的かつ効率的な脳卒中発症予防手段の開発に大きなインパクトを持つものと考えられる。以上、学位に値する論文と考えられた。

### 試験・試問の結果の要旨

hs-cTnT と虚血性脳卒中中の病態との関連、脳卒中中の病型、他マーカーとの関連等について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えた。また、学位論文の作成にあたって、倫理的配慮も適正であり、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

### 参考論文

- 1). Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity Is Associated with a High Risk of Cardiovascular Disease in a General Japanese Population. (事崎由佳, 他 13 名と共著) Int J Environ Res Public Health 2021 Feb 16;18(4):1894.
- 2). A genome-wide association study for highly sensitive cardiac troponin T levels identified a novel genetic variation near a RBAK-ZNF890P locus in the Japanese general population. (那須崇人, 他 13 人と共著) Int J Cardiol 2021 Apr 15;329:186-191.