

ABSTRACT 2495

うっ血性心不全患者の予後マーカーとしての IGF axis と アディポネクチン

IGF axis and adiponectin as prognostic markers of patients with congestive heart failure.



渡邊 真 (京都大学循環器内科)

インスリン抵抗性は、糖代謝を低下させ心筋エネルギーの維持を障害して、心筋の炎症や肥大、線維化を引き起こし、心不全の発症や進展に関与することが考えられ、肥満や糖尿病症例におけるインスリン抵抗性は心不全の増悪因子となり得る。IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) やアディポネクチンは、インスリン抵抗性を改善することにより、これらの心不全の病態を改善できる可能性が示唆されている。実際に IGF-1 は IGF-1 受容体を介して Akt をリン酸化し、一方、アディポネクチンは AMPK をリン酸化することで糖代謝の改善やエネルギーの産生につながるこれがこれまでの研究で明らかとなっている。渡邊真氏は IGF-1 やアディポネクチンが心不全の予後にどのように関与するか、血清 IGF axis という新しい指標を用いて検討した結果を報告した。

IGF の活性の指標としての血清 IGF axis (血清 IGF/血清 IGFBP-3)

試験方法はまず、左室駆出率 (LVEF) の低下した (LVEF < 50%) うっ血性心不全 (CHF) 群 135 例 (CHF 群：虚血性心不全 66 例、非虚血性心不全 69 例)、および年齢と性別をマッチさせた対照群 55 例において血清 IGF-1、血清 IGFBP-3、および血清アディポネクチン濃度の測定を行った。同時に CHF 群では臨床症状、血漿 BNP 濃度の測定とともに予後調査も行った。IGF は、血中で IGFBP-3 と結合して存在し、IGF としての作用は減弱している (IGF 受容体への結合は IGFBP-3 と離れてから起きる)。このため IGF の活性の指標として血清 IGF axis (血清 IGF/血清 IGFBP-3) を用いた。

CHF の患者では血清アディポネクチン濃度が有意に高い

CHF 群の患者背景を表に示した。登録時の血清 IGF axis、血漿 BNP 濃度、血清アディポネクチン濃度と他の臨床的および生化学的マーカーを、CHF 群と対照群で比較したところ、血清アディポネクチン濃度が CHF 群では対照群に比べて有意に高いことが示された ($14.88 \pm 0.78 \mu\text{g/mL}$ vs. $9.44 \pm 1.25 \mu\text{g/mL}$, $p < 0.0003$)。また、CHF 群において、血清アディポネクチン濃度を中央値で二分して Kaplan-Meier 累積生存率曲線を比較した

ところ、アディポネクチン高値群 ($> 12.8 \mu\text{g/mL}$) では有意な生存率の低下が示された (図 1)。また、CHF 群において血漿 BNP 濃度は血清アディポネクチン濃度とは正の相関 ($r = 0.333$, $p < 0.0001$)、血清 IGF axis とは負の相関を示した ($r = -0.212$, $p = 0.0157$, 図 2)。

非虚血性心不全では血清 IGF axis 低値が、虚血性心不全においては血清アディポネクチン高値が予後悪化を予測

さらに、これらのバイオマーカーの意義を探るために、虚血性心不全症例と非虚血性心不全症例に分類して生存率の比較を行った。Kaplan-Meier 累積生存率曲線

■ 表 患者背景

	CHF 群 (n = 135)
年齢、歳	66.9 ± 12.8
NYHA 心機能分類 III/IV、n (%)	59 (44)
男性、n (%)	104 (77)
BMI、kg/m ²	22.0 ± 3.8
高血圧既往、n (%)	76 (56)
HbA _{1c} 、%	6.1 ± 1.2
総コレステロール (TC)、mg/dL	171.8 ± 40.5
トリグリセリド、mg/dL	107.6 ± 54.8
血清アディポネクチン、μg/dL	14.8 ± 9.9
血清 IGF axis (血清 IGF-1/血清 IGFBP-3)	0.034 ± 0.046

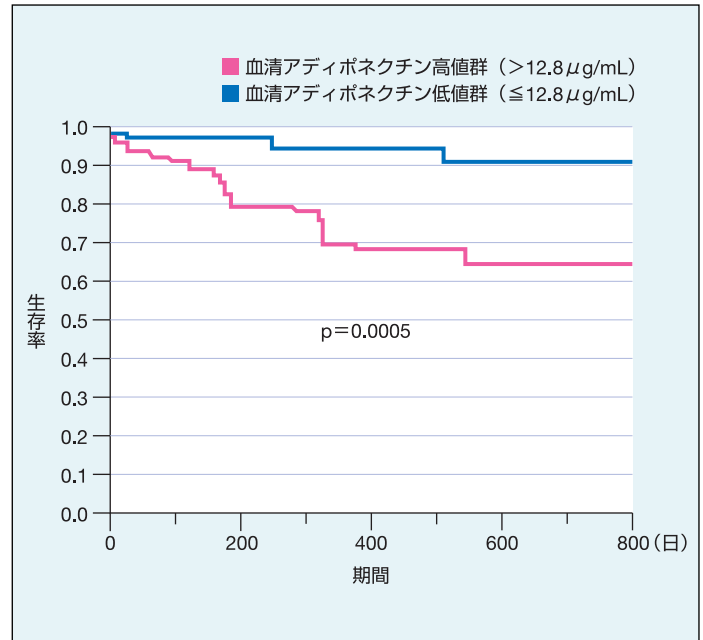
数値は平均値 ± SD として記載



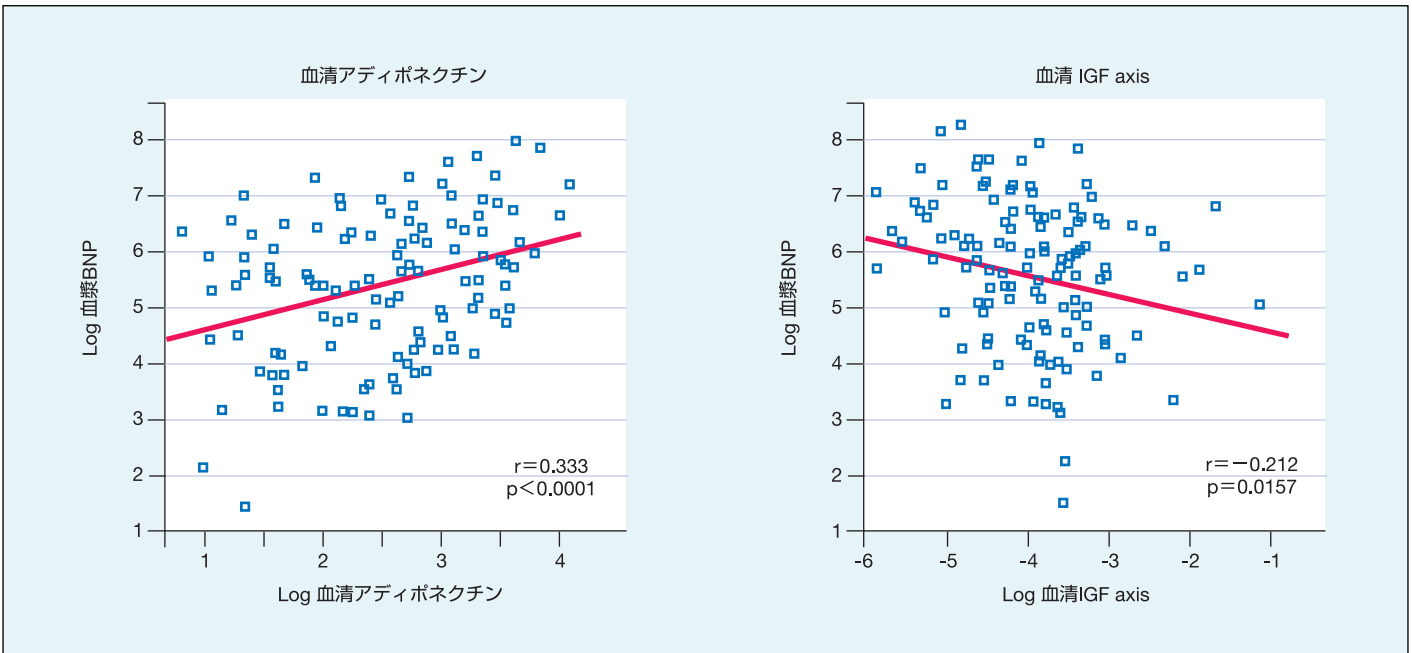
においては、非虚血性心不全症例では血清 IGF axis 低値群が生存率の低下を示し(図3)、虚血性心不全症例に関しては血清アディポネクチン高値群が生存率の低下を示した(図4)。Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析においては、血清アディポネクチン濃度と血清 IGF axis が生命予後の独立した予測因子であることが示された。一方、血清アディポネクチン濃度、血漿 BNP 濃度、年齢、BMI を含めた多変量解析からは、年齢と血清アディポネクチン濃度が生命予後の独立した予測因子であった。

これらの結果より、IGF/IGFBP システムとアディポネクチンは心不全の発症と進展にかかわり、予後の予測に用いることができることが示唆された。すなわち「血清 IGF axis 低値は非虚血性心不全症例における予後を、一方、血清アディポネクチン高値は虚血性心不全症例における予後を予測するためのマーカーとなり得る」と渡邊氏は述べ、それぞれの病態生理学的意義の解明には今後の詳細な検討が必要である。

■ 図1 CHF 患者における Kaplan-Meier 累積生存率曲線

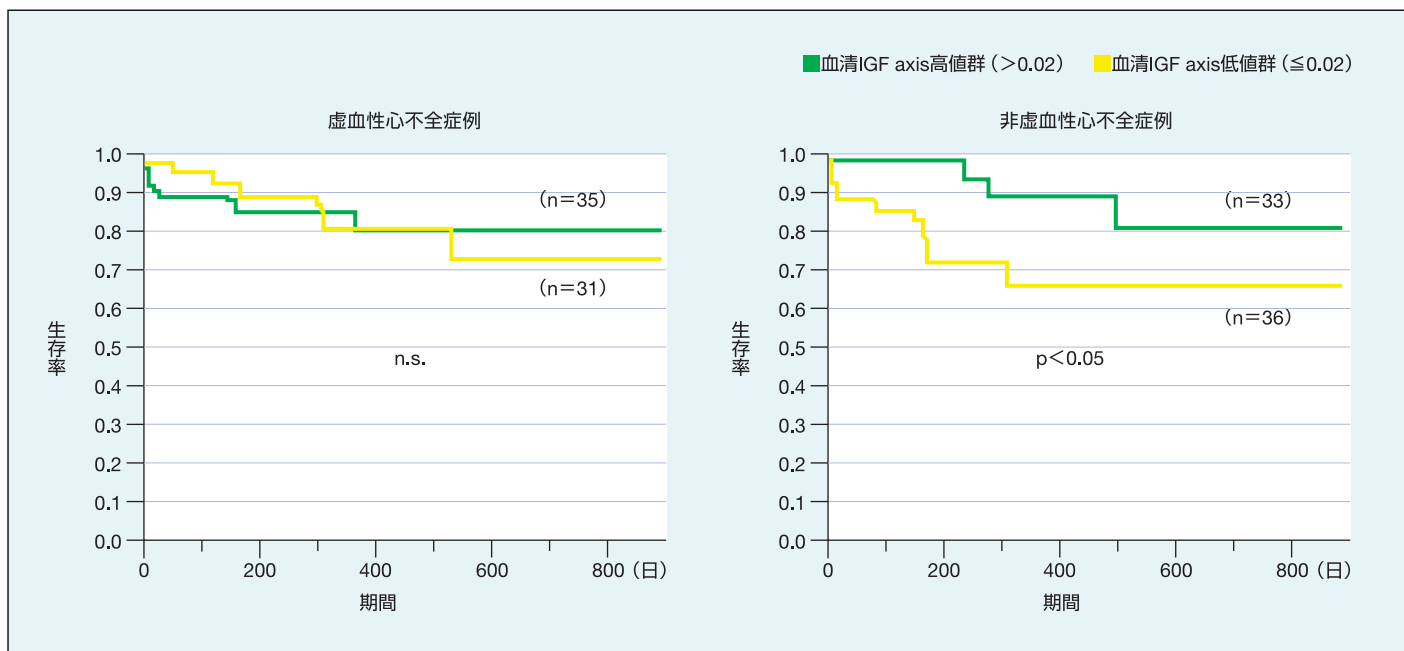


■ 図2 血漿 BNP 濃度と血清アディポネクチン濃度および血清 IGF axis との関係

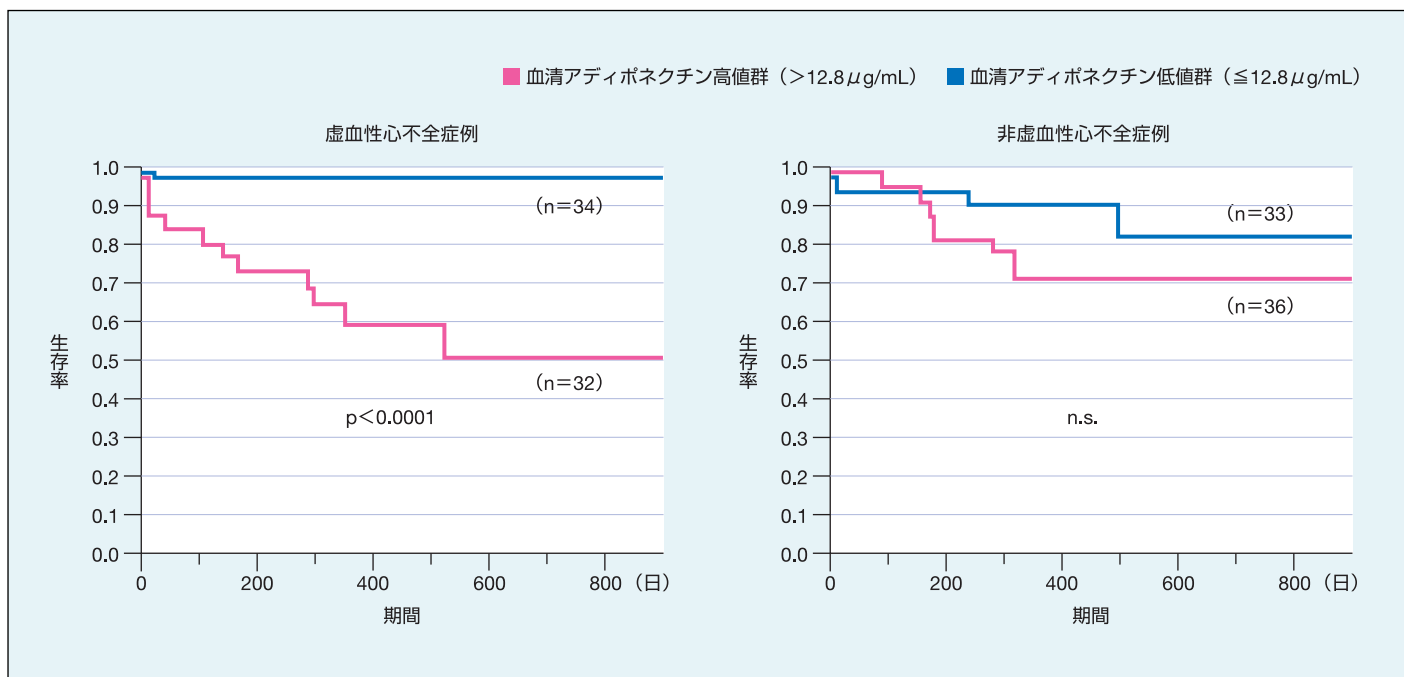




■ 図3 虚血性および非虚血性心不全症例における血清IGF axisによる Kaplan-Meier 累積生存率曲線



■ 図4 虚血性および非虚血性心不全症例における血清アディポネクチン濃度による Kaplan-Meier 累積生存率曲線



レポート ■ 京都大学循環器内科 尾野 亘



(1) LEGAL NOTICE

TTMed-Cardiology 日本語版における、第 30 回欧州心臓学会議 (30th European Society of Cardiology Congress 2008) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A.U. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみの利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありませんが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 30 回欧州心臓学会議において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は欧州心臓学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。© Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

30th European Society of Cardiology Congress 2008 (ESC Congress 2008) Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ("Express Reports") is governed by the following terms and conditions ("Terms and Conditions"):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A.U. ("Prous Science"), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of ESC Congress 2008. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the European Society of Cardiology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. © Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.