




審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2970 号	氏名	鍵 山 慶 之
審査担当者	主 査	福 本 毅 弘	
	副主査	足 達 寿	
	副主査	甲 斐 久 史	
主論文題目： Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker of heart failure in young patients with unrepaired congenital heart disease of left to right shunt (Growth differentiation factor 15 は、未修復の左右短絡性の先天性心疾患を有する若年者における心不全の有用なバイオマーカーである)			

審査結果の要旨（意見）

本研究は新生児～小児における未修復先天性心疾患患者における GDF15 の有用性を検討したものである。GDF15 は心疾患の重症度が増すと増加するとのことであるが、臨床現場ではすでに BNP や NTpro-BNP が使用されており、既存のバイオマーカーよりも優越性が示されるとなると考える。今回はチアノーゼの影響を除外するため、Eisenmenger 症候群を除外したが、今後、Eisenmenger 症候群での検討もされたい。さらに、GDF15 はミトコンドリア病でも上昇することが示されており、他疾患での臨床的有用性も気になることである。心疾患においては、ANP や BNP などの同様に生体防御作用を有するとのことであるが、ANP のようにバイオマーカーのみならず、治療薬としても開発できると臨床的意義がさらに増すため、検討されたい。その際、GDF15 タンパク投与後の排泄経路や半減期などの検討も必要である。本研究結果からは体表面積が増加すると GDF15 が低下することから、年齢とともに GDF15 が低下することが示唆され、今後、小児正常例でのデータの蓄積および年齢とともになぜ変化するのか、さらには男女差があるのか、男女差がある場合、小児と成人で異なるのかなど、さらなる解明が求められる。Limitation として、本研究では予後が明らかにされていないことから、引き続き研究を継続し、縦断的検討を行うべきである。今回の検討では、GDF15 の産生が体循環なのか、肺循環なのか、心臓なのか、明らかにできなかったが、将来的に可能であれば、疾患別・臓器別に GDF15 の産生能が明らかし、種々の疾患での有用性などのさらなる検討が待たれる。

論文要旨

Growth Differentiation Factor 15 (GDF 15) は、Transforming growth factor β スーパーファミリーの一員であり、種々の生体侵襲で上昇することが知られる。GDF 15 の上昇は虚血性心不全の独立した死亡の予測バイオマーカーや、手術によって修復された先天性心疾患の心不全の重症度の有用なバイオマーカーと報告されているが、未修復の先天性心疾患の心不全に関する GDF 15 の動態を評価した報告は存在しない。本研究では、未修復の先天性心疾患小児における GDF 15 の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

対象は 2016 年 3 月から 2017 年 8 月までの期間に当科で心臓カテーテル検査を施行した、未修復の左右短絡性の先天性心疾患を有する 14 歳以下の患者 69 名。診療録より患者属性や従来 of 心不全指標としての臨床的スコア (modified Ross score) や血液検査所見、カテーテル検査による血行動態指標を収集した。GDF 15 の測定は ELISA 法を用いて行い、従来 of 心不全指標と GDF 15 との相関を評価した。

対象者の平均年齢は 71 か月 (1-173) であり、GDF 15 の中央値は 242.1 (13.6-1116.7) pg/ml、肺体血流比 2.0 (1.0-5.6)、NT-pro BNP 162.8 (17.1-8789) pg/ml であった。対象者の疾患の内訳は、心房中隔欠損症が 40 名、動脈管開存症が 14 名、心室中隔欠損症が 11 名、冠動脈瘻が 1 名、両大血管右室起始症が 1 名、部分型房室中隔欠損症が 1 名、部分肺静脈還流異常症が 1 名であった。GDF 15 は modified Ross score、平均肺動脈圧、oxygen extraction rate (OER)、および対数化した NT-pro BNP と正相関を示し、年齢、酸素供給量、および糸球体濾過率 (eGFR) と逆相関した。多重線形回帰分析の結果、GDF 15 の値は modified Ross score、OER、eGFR と有意に相関した。

GDF 15 は左右短絡を有する種々の先天性心疾患患者において、臨床的心不全スコアや酸素需供を反映するような指標と相関しており、未修復の先天性心疾患における心不全の診断マーカーとして有用である。