

脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) を 上昇させる要因の検討

—健康診断結果の分析より—

Consideration of factor to raise brain-type natriuretic peptide; BNP
—from analysis of health checkup result—

清 奈帆美* 和井内由充子* 牧野 伸司* 小原 慶子*
當仲 香* 森 正明*

慶應保健研究, 37(1), 059-063, 2019

要旨: 40歳以上の定期健康診断受診者1,739名 (51.6 ± 7.2歳) を対象として, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) を従属変数とし, その他の法廷項目をはじめとした検査値を独立変数として, BNPに影響を与えている項目を検討するために重回帰分析を行った。性別ごとの分析では男性に比べ女性の方がBNPの平均値が高く, 男女ともにヘモグロビン, アルブミン値が影響を与えていた。年代別では全ての年代でヘモグロビンが影響を与えていたことに加え, 40歳代, 50歳代ではアルブミン値が低いことも影響を与えていた。一方, BNPが高値で二次検査を行っても必ずしも心疾患があるわけではなかった。このためBNPだけを心不全の指標として判断することは難しいが, 健康診断におけるBNPの測定意義は心疾患の発見のみにとどまらず, 他の健康を害するリスク因子の活用を視野に入れ, 費用対効果やカットオフ値の設定を再度検討することで, 検査結果をより活用できると考えられる。

keywords: BNP, 健康診断
BNP, Health checkup

はじめに

当センターでは健康保険組合と協力し, 2005年度教職員定期健康診断より40歳以上の受診者を対象とし法定項目に加え, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain-type natriuretic peptide; BNP) の測定を行い心不全のスクリーニングを行ってきた。BNPは長時間心臓に負荷がかかると心室から分泌されるホルモンで, 心負荷の増大や, 心筋肥大によりその血中濃度が増加することから, 心不全の診断および治療効果や予後

の判断に有用であることが知られている。過去には, 当大学の教職員を対象とした定期健康診断時のBNP計測により, 心疾患を発見した例も報告している¹⁾。しかしながら, 定期健康診断時に測定したBNPが高値だったために心エコーなどの二次検査を行っても, 実際には病的な異常のないケースも散見される。このため, BNPに影響を与える未知の要因はないのか, 健康診断の結果より検討したので報告する。

*慶應義塾大学保健管理センター
(著者連絡先) 清 奈帆美 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

対象と方法

2017年度定期教職員健康診断を受診した者のうち、包括同意のあった40歳以上の男性1,147名、女性592名、計1,739名(51.6±7.2歳)を対象とした。なお、当センターではBNPの計測は年度末年齢が40歳以上の者のみを対象として実施している。対象者のBNPをはじめ、法定健診項目である計測値、血液検査項目のヘモグロビン(Hb)、総蛋白、空腹時血糖値(BS)、中性脂肪、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ GTP、HDLコレステロール、LDLコレステロールおよびヘモグロビンA1c(HbA1c)、アルブミン(ALB)、尿酸(UA)、血清クレアチニン(Cr)を加えBNPに影響を与えている因子についてステップワイズ法を用いてBNPを従属変数、そのほかの項目を独立変数として重回帰分析を行った。解析にはSPSS25.0(IBM, Inc)を使用した。

結果

1. 全体の検査結果の平均

検査結果の平均値を全体、男性、女性に分類し表1に示す。BNPは男性よりも女性の

方が高かった。その他の結果に関しても、男女差を認めた(表1)。

2. 年代別の検査結果の平均

検査結果の平均値を年代ごとに分類し表2に示す。BNPは60歳代で一番高かった。一方、総蛋白、Albは年代があがると若干低下していた。血糖値、ヘモグロビンA1c、腹囲、血圧は年代が上がるごとに上昇していた(表1)。

3. 重回帰分析の結果

BNPを従属変数、前述のそのほかの血液検査項目を独立変数として回帰分析を行った結果、以下の回帰式を得ることができた(式1)。

$$BNP = 100.913 (\text{定数}) + (-2.967) * X_1 + (-7.305) * X_2 + (-1.043) * X_3 + 0.174 * X_4 + (-3.075) * X_5$$

$X_1 : Hb, X_2 : Alb, X_3 : UA,$
 $X_4 : BS, X_5 : HbA1c$
(式1)

決定変数は0.100であった(表2)。回帰式より栄養状態に影響を受けていることを予測して、腹囲、BMIを独立変数に加えて解析を行ったが、有意な回帰式は得られなかった。

表1 検査結果の平均値

	全 体	性別の平均値		年代別の平均値		
		男 性	女 性	40歳代	50歳代	60歳代
BNP (pg/mL)	17.09 (±18.59)	14.23 (± 18.45)	22.62 (±17.61)	15.95 (±15.74)	16.41 (±19.00)	21.45 (±23.09)
ヘモグロビン (g/dL)	14.49 (± 1.37)	15.13 (± 0.97)	13.25 (± 1.15)	14.27 (± 1.55)	14.64 (± 1.22)	14.72 (± 1.10)
総蛋白 (g/dL)	7.49 (± 0.37)	7.51 (± 0.36)	7.46 (± 0.38)	7.56 (± 0.38)	7.49 (± 0.34)	7.42 (± 0.38)
Alb (g/dL)	4.66 (± 0.27)	4.71 (± 0.26)	4.56 (± 0.25)	4.69 (± 0.29)	4.67 (± 0.27)	4.59 (± 0.26)
AST (GOT) (U/l)	24.41 (±11.18)	25.64 (± 12.19)	22.04 (± 8.40)	23.08 (± 8.88)	25.87 (±14.05)	24.46 (± 8.16)
ALT (GPT) (U/l)	18.64 (±14.04)	28.87 (± 20.97)	18.64 (±14.04)	23.95 (±17.56)	27.36 (±22.90)	24.50 (±14.87)
GGTP (U/l)	41.38 (±46.02)	48.95 (± 51.66)	26.72 (±26.98)	37.33 (±45.82)	45.48 (±49.18)	42.16 (±37.65)
CRTNN (mg/dL)	0.80 (± 0.39)	0.87 (± 0.46)	0.64 (± 0.09)	0.75 (± 0.15)	0.85 (± 0.59)	0.84 (± 0.16)
UA (mg/dL)	5.64 (± 1.37)	6.21 (± 1.17)	4.55 (± 0.99)	5.36 (± 1.41)	5.85 (± 1.31)	5.89 (± 1.23)
空腹時血糖 (mg/dL)	92.34 (±13.68)	94.49 (± 15.09)	88.19 (± 9.09)	89.15 (±10.28)	93.35 (±14.07)	98.00 (±17.49)
HbA1c (%)	5.51 (± 0.49)	5.55 (± 0.52)	5.43 (± 0.40)	5.37 (± 0.35)	5.57 (± 0.51)	5.71 (± 0.61)
中性脂肪 (mg/dL)	113.19 (±91.41)	128.29 (±103.03)	83.93 (±51.85)	108.21 (±97.73)	117.23 (±87.24)	116.36 (±83.80)
HDLC (mg/dL)	67.45 (±17.13)	63.24 (± 16.05)	75.63 (±16.20)	67.78 (±16.41)	67.59 (±17.90)	66.34 (±17.14)
LDLC (mg/dL)	129.80 (±30.84)	130.94 (± 29.09)	127.58 (±33.88)	124.28 (±30.44)	135.33 (±31.43)	130.96 (±28.05)
腹囲 (cm)	82.94 (± 9.78)	85.50 (± 8.80)	77.97 (± 9.69)	80.93 (± 9.89)	84.13 (± 9.70)	85.22 (± 8.72)
BMI (kg/m ²)	23.15 (± 3.45)	23.99 (± 3.16)	21.54 (± 3.43)	22.65 (± 3.50)	23.47 (± 3.50)	23.68 (± 3.04)
収縮期血圧 (mmHg)	121.34 (±17.75)	125.14 (± 16.75)	113.97 (±17.31)	116.82 (±16.04)	123.90 (±18.50)	126.76 (±17.33)
拡張期血圧 (mmHg)	75.25 (±12.13)	78.50 (± 11.27)	68.95 (±11.22)	71.76 (±11.35)	77.73 (±12.55)	78.27 (±10.80)

平均値 (±SD)

表2 性別ごとの重回帰分析の結果

	全 体			男 性			女 性		
	β	標準化係数 ベータ	有意確率	β	標準化係数 ベータ	有意確率	β	標準化係数 ベータ	有意確率
定数	100.913		0.000	83.024			75.91		
ヘモグロビン	-2.967	-0.219	0.000	-2.714	-0.143	0.000	-2.518	-0.165	0.000
アルブミン	-7.305	-0.106	0.000	-7.125	-0.101	0.001	-6.967	-0.102	0.016
尿酸	-1.043	-0.077	0.004	-1.014	-0.065	0.028	—	—	—
血糖値	0.174	0.128	0.000	0.151	0.123	0.000	—	—	—
HbA1c	-3.075	-0.081	0.009	—	—	—	—	—	—
ALT	—	—	—	-0.072	-0.081	0.008	—	—	—
HDLコレステロール	—	—	—	—	—	—	0.155	0.143	0.000
R2乗		0.100			0.071			0.065	

〈男性のみの結果〉

同様に男性のみの健康診断結果から以下の回帰式を得ることができた (式2)。

$$BNP = 83.024 (\text{定数}) + (-2.714) * X_1 + (-7.125) * X_2 + (-1.014) * X_3 + 0.151 * X_4 + (-0.072) * X_5$$

X_1 : Hb, X_2 : Alb, X_3 : UA, X_4 : BS, X_5 : ALT

(式2)

決定変数は0.071であった (表2)。

〈女性のみの結果〉

女性のみの健康診断の結果から、以下の回帰式を得ることができた (式3)。

$$BNP = 75.91 (\text{定数}) + (-2.518) * X_1 + (-6.967) * X_2 + 0.155 * X_3$$

X_1 : Hb, X_2 : Alb, X_3 : HDLコレステロール

(式3)

決定変数は0.065であった (表2)。

女性の場合はHb, Albに加え, HDLコレステロールがBNPに影響を与えているという回帰式を得ることができた。特にHb, Albが低いことがBNPの上昇に影響していた。

4. 年代別の重回帰分析の結果

40歳代, 50歳代, 60歳代の3段階に分け, 年代によってBNPに影響を与えている検査項目に違いがあるのか検討した。

〈40歳代〉

40歳代の健康診断結果より, 以下の回帰式を得ることができた。

$$BNP = 79.625 (\text{定数}) + (-2.379) * X_1 + (-6.950) * X_2 + 0.137 * X_3 + (-8.682) * X_4$$

X_1 : Hb, X_2 : Alb, X_3 : HDLコレステロール, X_4 : Cr

(式4)

決定変数は0.192であった (表3)。

〈50歳代〉

50歳代の健康診断結果より以下の回帰式を得ることができた (式5)。

$$BNP = 77.268 (\text{定数}) + (-2.657) * X_1 + (-7.275) * X_2 + 0.78 * X_3 + 0.12 * X_4 + (-0.13) * X_5 + 0.137 * X_6 + (-0.032) * X_7$$

X_1 : Hb, X_2 : Alb, X_3 : HDLコレステロール, X_4 : BS, X_5 : ALT, X_6 : AST,

X_7 : LDLコレステロール

(式5)

決定変数は0.11であった (表3)。

〈60歳代〉

60歳代でも他の年代と同様に解析した結果, 以下の回帰式を得ることができた (式6)。

$$BNP = 93.565 (\text{定数}) + (-4.9) * X_1$$

X_1 : Hb

(式6)

決定変数は0.055と低かった (表3)。

表3 年代別重回帰分析の結果

	40 歳代			50 歳代			60 歳代		
	β	標準化係数 ベータ	有意確率	β	標準化係数 ベータ	有意確率	β	標準化係数 ベータ	有意確率
定数	79.625			77.268			93.565		
ヘモグロビン	-2.379	-0.235	0.000	-2.657	-0.196	0.000	-4.9	-0.234	0.000
アルブミン	-6.950	-0.125	0.001	-7.275	-0.105	0.000	—	—	—
HDLコレステロール	0.137	0.034	0.000	0.78	0.072	0.004	—	—	—
クレアチニン	-8.682	-0.081	0.048	—	—	—	—	—	—
尿酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血糖値	—	—	—	0.12	0.088	0.000	—	—	—
HbA1c	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ALT	—	—	—	-0.13	-0.137	0.001	—	—	—
AST	—	—	—	0.137	0.082	0.043	—	—	—
LDLコレステロール	—	—	—	-0.032	-0.053	0.022	—	—	—
R2乗		0.192			0.11			0.055	

考察

いずれの場合も回帰式を得ることはできたが、決定変数が低く当てはまりがよいとは言いがたい。一方ですべての場合分けに共通してHbが回帰式の項目として上がってきた。一般的にHbの不足による貧血が進むと心拍出量が増加することで心臓への負荷がかかることが知られている。今回調査した対象者のうち、BNPが高値であった者のHbが全員基準値よりも低かったわけではないが、正常範囲内であっても、同様の傾向を認め、少なからず影響を与えていたことが考えられる。

さらに、年代別の場合わけによる分析では、40歳代、50歳代の回帰式の項目にAlbが含まれ、Albが低いことがBNPの上昇に影響を与えていた。Gopalらの調査では、血清アルブミン低値は高齢者における心不全リスク増加と関連していて、高齢者の低アルブミン血症は心不全のリスク因子であるとされている²⁾。

特に高齢の心不全患者は低栄養状態であることで浮腫や全身状態の悪化、心不全が悪化するとされているが、今回の対象は高齢者には含まれない。しかし、今回の結果から高齢者でなくとも、低Alb血症がBNPを上昇させる要因のひとつとして考えられることがわかった。

一方、BNPが高値であっても、実際に面談

を行い心エコーなどの二次検査を実施したのは対象者のうち9名で全体の0.52%、BNPカットオフ値以上だったもののうち9.47%だった。そのうち、継続してフォローアップが必要なものは2名だった。BNPカットオフ値以上だったが二次検査を実施しなかった者のなかには、毎年健康診断でBNPがカットオフ値を超えるが、検査値や心電図には大きな変化がなく、循環器医師が総合的に病的ではないと判断した者が含まれている。このことから、多くの心疾患を持たない者を対象とする健康診断結果からBNPだけを心不全の指標として判断することは難しい。

古川らによれば採血検体の保管方法によるBNPの値の変化は少なく、比較的安定していたとされる一方で、採血直前に対象者が10分間の早め歩行を行うことで平均75% BNPが上昇したとし、採血前20～30分の安静が必要であると報告されていて³⁾BNPは採血条件により値が変動しやすいことも指摘されている。

また、末梢血のBNPは心機能のほかに推算糸球体濾過量（eGFR）が規定因子であることが明らかとなっており⁴⁾、心機能のみの状態を反映するとは必ずしもいえない。今回の調査でも、回帰式中の標準化係数は他の項目に比べ小さかったが、40歳代では回帰式の項目にCrが

含まれていた。

さらにBNPは男性よりも女性、若年者よりも高齢者で高くなる傾向が報告されている。特に佐山らは、洞調律で左室肥大がなく、腎機能正常群であっても加齢によるBNPの上昇が認められることを指摘している⁵⁾。当大学では女性と男性でカットオフ値に差を設けているが、年齢による差は設けていない。一般に加齢に伴い高血圧、動脈硬化が進むことから、心負荷が高くなり、このような傾向が現れていると考えられる。

実際にBNPに影響を与える値として、今回の回帰式に含まれていたHbやAlbも結果に影響を与えることがわかった。BNPは心疾患を有している者ではその値が、治療や心負荷の状態を表す指標として有効に働くことは周知の事実である。しかし、一般的な健康診断においては他の要因からの影響を受けることに加え、検体採取前の対象者の状況や性別、年齢に影響を受けることがわかっている。このようにBNPに影響を与える要因は本人の健康状態に加え、検査前の外的要因によっても左右されるといえる。このことから、一般的な健康診断でのBNP値の測定のみによる心疾患の発見は困難だといえる。一方で、BNPの計測は他の検査項目の測定時に同時に採血検査として行うことができ、受診者への負担が少ない。また、心疾患の早期発見は受診者のみならずその後の医療費抑制にもつながり社会的な効果も大きいと考えられる。さらに、河邊らは男性でBNP高値を示すとメタボリックシンドローム関連因子の集積が見られたことを報告している⁶⁾。TakaseらはBNP濃度測定が高血圧発症の将来的な補足手段となる可能性を示唆しており⁷⁾、健康診断におけるBNPの計測は将来的な高血圧の予測に役立つ可能性を指摘している。今後、健康診断におけるBNPの測定意義は心疾患の発見のみにとどまらず、高血圧やメタボリックシンドロームといった他の健康を害するリスク因子の活用を視野に入れ、費用対効果やカット

オフ値の設定を再度検討する必要があるといえるのではないだろうか。

結語

Hb、低Alb血症はBNPに影響を与えていた。

BNPが高値でも必ずしも心疾患を有しているということはない。

BNPは心疾患を有している患者では指標として有用だが、一般には他の影響を受け、BNPのみでの一次スクリーニングとしての活用は難しい。

文献

- 1) 田中由紀子, 和井内由充子, 高山昌子, 他. 血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度測定への健康診断への活用. 慶應保健研究 2007 ; 25 (1) : 71-75.
- 2) Deepa M. Gopal, Andreas P. Kalogeropoulos, Vasiliki V. Georgiopoulou, et al. Serum albumin concentration and heart failure risk : The Health, Aging, and Body Composition Study. Am Heart J 2010 ; 160 : 279-285.
- 3) 古川聡子, 河口勝憲, 市原清志, 他. 血中BNP測定における変動要因の解析. 医学検査 2012 ; 61 (6) : 1026-1031.
- 4) Takayoshi Tsutamoto MD, Atsuyuki Wada MD, Hiroshi Sakai MD, et al. Relationship Between Renal Function and Plasma Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2006 ; 47 (3) : 582-586.
- 5) 佐山晴美, 中村保幸, 齊藤昇, 他. 血漿 ANP, BNP 濃度に影響を与える因子についての検討<老年者に特異的なものがあるのか?>. 日本老年医学会雑誌 1998 ; 35 (11) : 851-857.
- 6) 河邊博史, 和井内由充子, 齊藤郁夫. 血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチドの濃度の経年変化とメタボリックシンドローム関連因子の関係—生活習慣病定期健康診断での検討—. 人間ドック 2005 ; 20 (4) : 35-41.
- 7) Takase H, et al. Does B-type natriuretic peptide predict the new onset of hypertension? Hypertens Res 2008 ; 31 : 1737-1744.