

総説

健康診断における血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度測定の意義と有用性

河邊 博史* 和井内由充子* 柴田 洋孝*

太田 敦美** 竹下 栄子** 齊藤 郁夫*

私どもは1996年度の信濃町地区での教職員定期健康診断において、初めて血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) 測定を行った¹⁾。当初、その測定のための血液は、アプロチニン 1,000 KIU/ml・EDTA-2 Na 1 mg/ml 含有の冷却したガラス採血管に採取後、ただちに混和氷冷し、1時間以内に冷却遠心分離しなければならなかった。したがって、大学病院中央臨床検査部の協力が得られる信濃町地区のみでしか行うことができなかつた。しかし、その後ポリエチレン・テレフタレート (PET) 製採血管 (EDTA-2 Na 1.5 mg/ml 含有) を使用することにより、血液を採取混和後、遠心分離まで全血・冷蔵保存で検体を運搬することが可能となり、1999年度には三田地区でも実施可能となった。

そこで今回、信濃町地区、三田地区で行った血漿 BNP 濃度測定の結果をふまえて、今後健康診断の一項目として採用する価値があるかどうかを中心に述べてみたい。

血漿 BNP 濃度測定を行った背景

私どもは毎年秋に塾教職員を対象に生活習慣病定期健康診断を行い、尿・血液検査、胸部 X 線撮影、心電図などを実施している。肝疾患や

腎疾患などは、血液検査項目の AST (GOT), ALT (GPT), クレアチニンや尿所見などを参考にすれば早期発見が可能だが、心疾患に関してはそのようなマーカーがない。現状では、既往歴、自覚症状を参考に、聴診所見、胸部 X 線・安静時心電図所見で異常者をピックアップしているが、これにはどうしても医師の診断能力が反映されてくる。

BNP は、心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) に引き続き発見された第二のナトリウム利尿ペプチドで²⁾、主として心臓から分泌されるホルモンである^{3,4)}。作用としては、血管拡張作用、利尿作用、ナトリウム利尿作用のほか、交感神経系およびレニン-アンジオテンシン系を抑制して、それらのホルモンと拮抗的に働き、心不全などの病態を改善させることができると報告されている⁵⁾。この血漿 BNP 濃度の測定は、現在専用のキットを用いることにより可能となり⁶⁾、心筋が傷害されたり、心筋の血流が障害されるなどの病態でその分泌量の増加することが知られている。

そこで、私どもは通常の健康診断の一項目に血漿 BNP 濃度測定を加えることにより、自覚症状のない隠れた心疾患を早期に発見できないか、すなわち血漿 BNP 濃度高値が心疾患の

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学病院中央臨床検査部

1つのマーカーとなるかどうかについて検討することにした。

測定用キットの基礎的検討

測定にはシオノギ製薬のシオノリア[®]BNP測定用キットを用いた⁶⁾。測定原理についてはすでに泰江ら⁶⁾により報告されているが、簡単に述べると二種類のモノクローナル抗体を用いる immunoradiometric assay (IRMA) 法で、標識抗体として BNP の環状構造部分を認識する抗体と固相抗体としての C 端部分を認識する抗体でサンドイッチする方法である(図 1)。したがって、生理学的活性構造を特異的に測定することが可能な方法である。

まず、共同研究者の慶應義塾大学病院中央臨床検査部(内分泌)で、アプロチニン 1,000 KIU/ml・EDTA-2Na 1 mg/ml 含有のガラス採血管を用いた検体で、測定用キットの基礎的検討を行った。10症例において、3濃度の同時再現性は変動係数 (coefficient of variation: CV) 4.0 ~ 5.1 %、日差再現性は CV 4.8 ~ 5.4 %であった⁷⁾。最小検出感度は、標準液を段階的に希釈して作成した試料について5重測定を行い、ゼロ濃度の cpm の平均 ± 2 標準偏差と重ならない濃度を求めたところ 2.0 pg/ml であった⁷⁾。希釈試験、添加回収試験もほぼ良好であった。従来より、溶血の影響が知られているので、洗浄血球溶血液を血漿に 1:9 になるように添加しその影響をみたが、溶血液の濃度に応じた負の干渉が認められた(図 2)。

図 3 には、全血のままの検体と、血漿に分離後、氷冷にて保存した検体を経時的に測定した保存安定性の結果を示した。どちらの場合も BNP 濃度は時間とともに低下

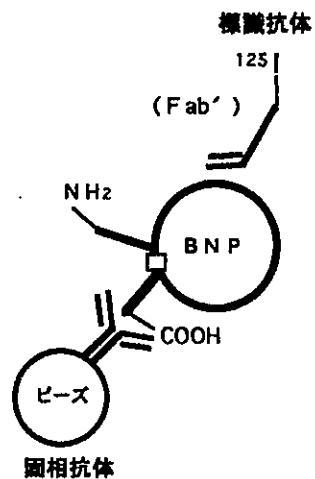


図 1 血漿 BNP 濃度測定キットの測定原理

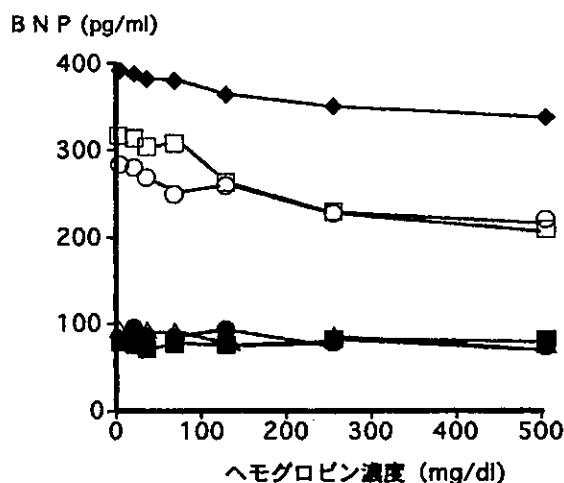


図 2 血漿 BNP 濃度に及ぼす溶血の影響

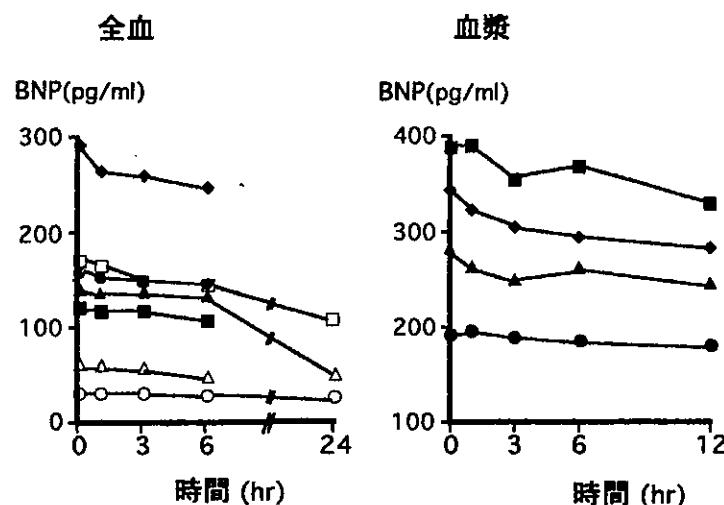


図 3 血漿 BNP 濃度の保存安定性

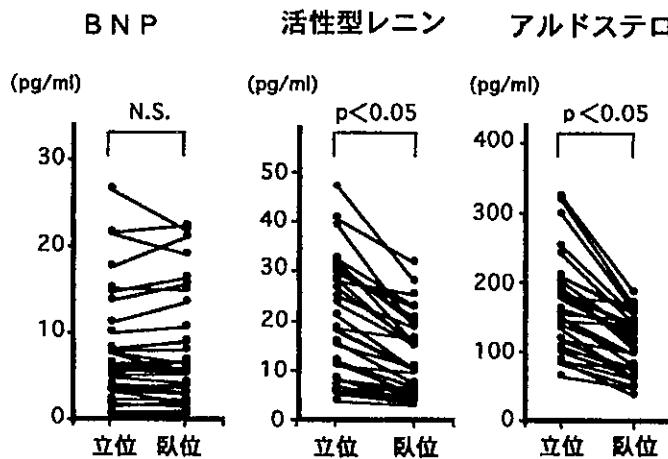


図4 血漿 BNP 濃度に及ぼす体位の影響

したが、血漿に分離後も1時間以内の凍結が必要と思われた。また、室温での保存はより急激な低下傾向を示した。なお、血漿の凍結融解では有意差を認めなかった。

通常、血漿 BNP 濃度は安静臥床にて採血するが、健康診断での検査の場合座位にて採血するため、体位による血漿 BNP 濃度の変化を検討した。健常者33名（男性19名、平均年齢33歳；女性14名、平均年齢41歳）で、午前8時30分から10時30分の間に空腹時で検査を行った。30分以上の立位を保った後、座位にて採血したものと立位での検査、その後安静臥床を30分以上行った後に臥位にて採血したものと臥位での検査としたが、血漿 BNP 濃度には体位による有意な変化を認めなかった（図4）。なお、コントロールとして血漿活性型レニン濃度およびアルドステロン濃度を測定したが、この両者は立位から臥位になることで有意に低下した（図4）。

健康診断での採血条件と検体の保存

上記基礎的検討結果から、健康診断時に採血する場合、通常の午前中空腹時に座位で採血する方法で特に問題はない。アプロチニン1,000 KIU/ml・EDTA-2Na 1mg/ml 含有のガラス採血管を使用する場合には、氷冷後1時間以内

に冷却遠心分離し、その血漿をすみやかに凍結保存（-20°C以下）する必要があるが、PET 製採血管（EDTA-2Na 1.5mg/ml 含有）を使用する場合には、採血後すみやかに冷蔵保存し、遠心分離後その血漿を凍結保存すればよい。したがって、後者の PET 製採血管を用いた方が、一般健康診断でははるかに実施しやすいといえる。なお、一部の同一検体での検討では、どちらの採血管を用いて測定しても、その値に有意差を認めなかった。

健常者における血漿 BNP 濃度の分布と基準範囲の設定

図5には、1996年度の検査で作成した健常者における血漿 BNP 濃度の分布を示した¹⁾。健常者の基準範囲設定ということで、高血圧、耐糖能異常、腎機能障害、心電図異常、胸部X線で心拡大を認めた者はあらかじめ対象から除外し、さらに貧血を認めた者、すべての溶血検体も除外した。歪度および尖度の検討より、男女とも対数正規分布に近似され、これに従うと1996年度の全対象者746名での基準範囲（平均±2標準偏差）は、1.7～50.1 pg/ml（平均値：9.2 pg/ml）となり、男女別では男性1.2～32.4 pg/ml（平均値：6.3 pg/ml, n=255）に対し、女性では2.2～55.0 pg/ml（平均値：11.1 pg/ml, n=491）で性差がみられた（P<0.001）¹⁾。性差のほかには年齢の影響があり、私どもの検討では図6に示すとおり、男女とも加齢により血漿 BNP 濃度の高値傾向が認められた¹⁾。その他、血清カルシウム濃度、血漿ヘモグロビン濃度は、全体でも、男女別に分けても血漿 BNP 濃度と有意な相関を認めた。以上より、私どもは健康診断時に測定した検体から、健常者男女別、年代別の血漿 BNP 濃度

基準範囲を表1のように算出した¹⁾。

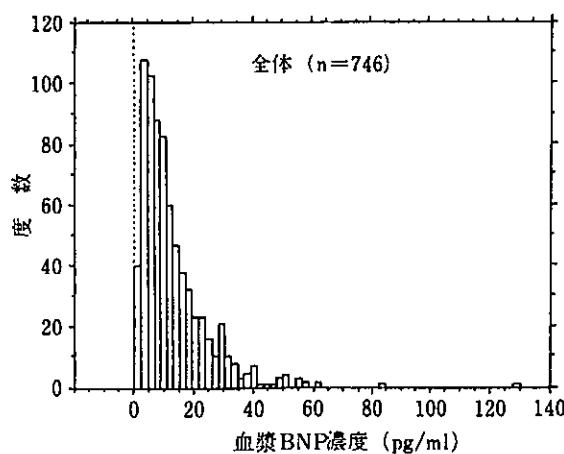
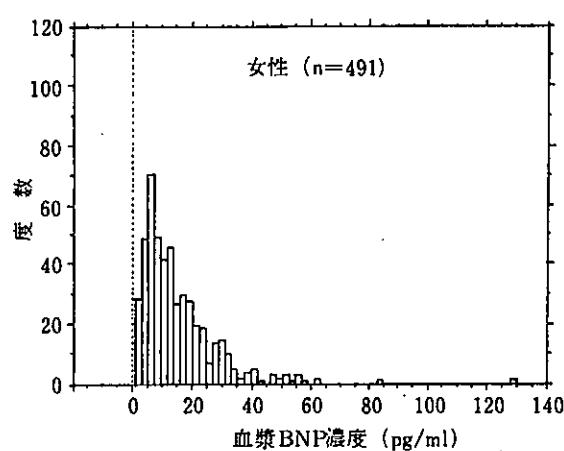
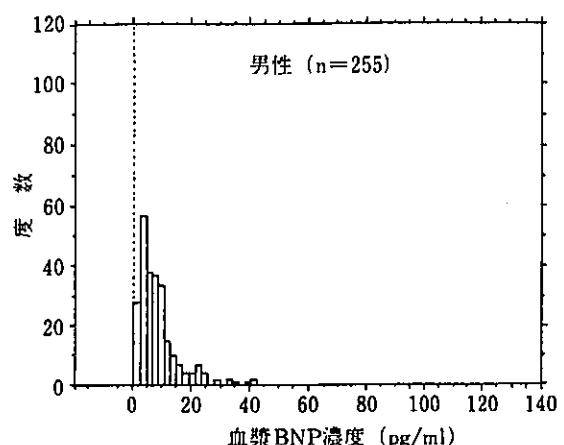


図5 健常者における血漿BNP濃度の分布

血漿BNP濃度高値例の追跡

次に、私どもは自分で設定した基準範囲(表1)を逸脱した高値例について、1年後に再測定を行い、その再現性とともに隠れている心疾患の有無について検討した⁸⁾。1996年度の健

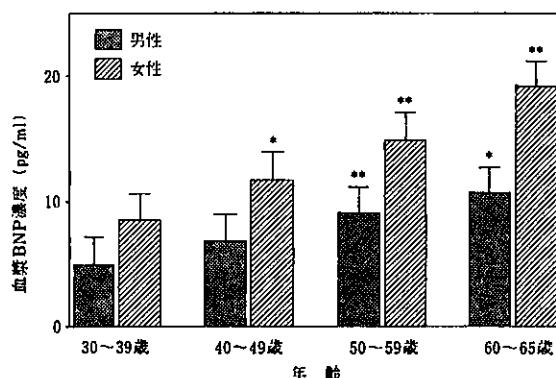


図6 血漿BNP濃度に及ぼす年齢の影響

*P < 0.05, **P < 0.01 対 30歳代

表1 健常者における血漿BNP濃度(pg/ml)の男女別、年代別基準範囲¹⁾

	男 性	女 性
30歳代	0.9～25.7	1.9～38.8
40歳代	1.5～31.7	2.4～58.3
50歳代	2.0～39.7	3.2～69.1
60歳代	2.5～45.0	5.4～67.9

康診断で基準範囲を超えていた17名のうち、協力の得られた12名（男性4名、女性8名）について、1997年度にも同様の方法で血漿BNP濃度測定を行った（表2）。また、12名中検査を拒否した1名を除く11名（男性4名、女性7名）は、大学病院で心エコー検査を行った。図7に示すとおり、心電図異常（左室肥大、心筋虚血、心房細動など）を示した5例中4例で高値が続き、高血圧を有する6例中5例でも高値が続いた。貧血の2例では、一方は治療を受けて貧血が改善し、他方は治療を受けずに再検したが、どちらも基準範囲内に低下していた。心エコー検査では、心電図異常を認めた5例中4例に心筋症2例を含む何らかの慎重な経過観察の必要な所見を認めた（表3）。しかも、この4例中3例には、心疾患に対する本人の認識がほとんどなく、今回2年続けて血漿BNP濃度が高値を示したことで心エコー検査を行い、はじめて経過観察あるいは治療が必要な心疾患

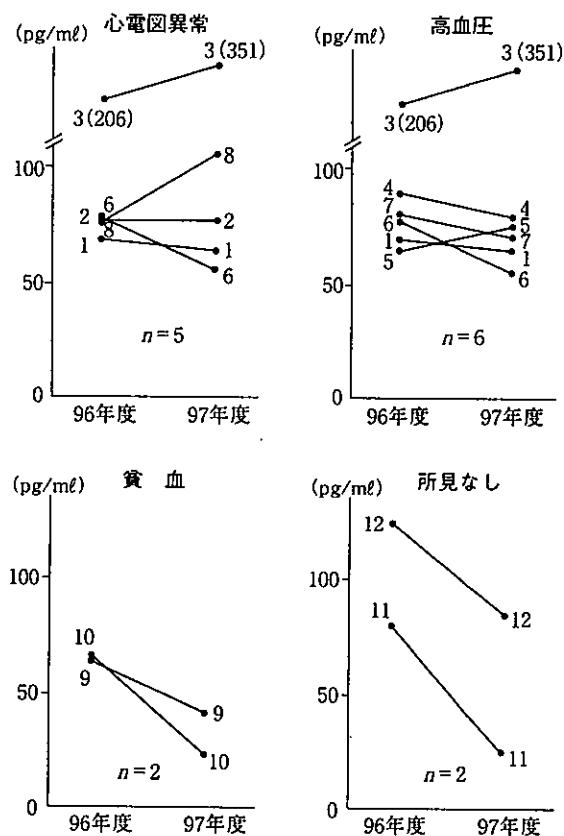


図7 血漿 BNP 濃度の変化

図中の数字は症例番号を示す

症例3の()内の数値は実際の値を示す

が発見されたことになる。さらに、通常の健康診断項目では高値の原因が明らかでなかった2例のうち、息切れの自覚症状を時に認めた症例12では、大動脈弁の硬化性変化が認められ、血漿 BNP 濃度も高値が続いた(表2, 表3, 図7)。

カットオフ値の設定

今後、血漿 BNP 濃度測定を健康診断の一項目として採用する場合、私どもが設定した男女別、年代別基準範囲に一検体ずつ照らし合わせていくのは現実的でない。したがって、心エコーなどの二次検査に進むべきカットオフ値の設定が必要となる。この場合、血漿 BNP 濃度に性差があるので、男女別のカットオフ値の設定が必要であるが、1999年度三田地区での検討(男性406名、平均年齢48±10歳; 女性138名、平均年齢41±11歳)では、以前から心疾患が明らかだった12名全員が男性であり、また基準範囲を逸脱していた高値例17名のなかの女性4名とも、心エコー検査で心疾患を認めなかつた。したがって、今回女性の心疾患患者は1名

表2 1996年度の健康診断で血漿 BNP 濃度高値を示した症例の異常所見⁸⁾

症例 No	性	年齢 (歳)	血漿 BNP 濃度 (pg/ml)	異常所見
1	男	36	70.5	心電図(左室肥大、心室性期外収縮), 高血圧(156/85 mmHg)
2	男	52	77.8	心電図(左室肥大、心筋虚血)
3	男	54	205.5	心電図(心房細動), 高血圧(147/95 mmHg)
4	男	63	91.1	高血圧(175/101 mmHg)
5	女	49	65.9	高血圧(140/95 mmHg)
6	女	52	79.3	心電図(左室肥大), 高血圧(167/112 mmHg)
7	女	61	82.4	高血圧(160/106 mmHg)
8	女	55	76.3	心電図(左室肥大、心筋虚血)
9	女	39	65.0	貧血(ヘモグロビン濃度 9.5 g/dl)
10	女	44	68.3	貧血(ヘモグロビン濃度 7.8 g/dl)
11	女	36	83.3	なし
12	女	64	129.6	なし(ただし、息切れの自覚症状あり)

健康診断における血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度測定の意義と有用性

表3 心エコー検査所見⁸⁾

症例 No	所見
1	diffuse な akinesis あるいは hypokinesis を伴う左室拡張
2	後中隔を中心とした心筋肥大
3	diffuse な hypokinesis を伴う左室拡大, 左房拡大
4	大動脈弁肥厚, 左房拡大
5	正常
6	正常
7	正常
8	心尖部を中心とした hypokinesis あるいは akinesis, 軽度の左室求心性肥大
9	正常
10	正常
11	施行せず
12	大動脈弁の硬化性変化

表4 男性心疾患患者13名の臨床所見

年齢 (歳)	血漿BNP濃度 (pg/ml)	血圧 (mmHg)	心電図	心エコー	その他の
<陳旧性心筋梗塞>					
62	43.1	127/75	W.N.L.	—	51歳時にMI(バイパス手術) 内服治療中(他院)
64	42.6	95/63	W.N.L.	—	62歳時にMI(バイパス手術) bufferin 81mg, ACE阻害薬服用中
62	90.0	130/73	非特異性ST-T変化	虚血性心疾患 (後壁基部の壁運動低下)	59歳時にMI(バイパス手術) bufferin 81mg服用中
<心筋症>					
57	106.8	154/84	af, LVH	LV, LA, RA拡大	digoxin, warfarin服用中
53	150.0	121/83	LVH, LA肥大 心筋虚血	肥大型心筋症	降圧薬服用中(他院)
<弁膜症>					
63	57.5	134/86	非特異性ST-T変化	AR 大動脈弁肥厚	digoxin, bufferin 81mg, β遮断薬服用中
61	130.0	93/63	非特異性ST-T変化	リウマチ性弁膜疾患 (MS+AR)	digoxin, bufferin 81mg服用中
<高血圧性心疾患>					
61	53.0	154/84	非特異性ST-T変化	求心性左室肥大	Ca拮抗薬服用中
55	86.5	140/99	af 非特異性ST-T変化	LV, LA拡大所見 全体的に壁運動低下	digoxin, ACE阻害薬服用中
<狭心症>					
59	15.0	110/56	非特異性ST-T変化	—	pacemaker使用中 Ca拮抗薬服用中
55	16.9	105/69	W.N.L.	—	PTA施行 bufferin 81mg, β遮断薬服用中
65	30.0	150/98	W.N.L.	ほぼ正常	Wマスター:V ₅ , V ₆ 軽度ST低下 bufferin 81mg, β遮断薬服用中
<発作性心房細動>					
60	10.7	110/59	反時計方向回転	—	digoxin, bufferin 81mg服用中

W.N.L.=正常範囲内, MI=心筋梗塞, af=心房細動, LVH=左室肥大, LV=左室, LA=左房, RA=右房, AR=大動脈弁閉鎖不全症,
MS=僧帽弁狭窄症, PTA=経皮的血管形成術

も含まれず、男性のみのカットオフ値設定を試みた。心疾患患者としては、前述した12名のほか、今回血漿BNP濃度の高値を認め、心エコー検査で新たに発見された1名を加えた13名であった。それぞれの患者の疾患名、年齢、血漿BNP濃度、血圧、心電図・心エコー所見などについては表4に示した。これら心疾患患者 (64.0 ± 45.1 pg/ml) と心疾患のない男性受診者 (12.5 ± 8.5 pg/ml, n = 273) の血漿BNP濃度には有意差 ($P < 0.0001$) を認めた。さらに、血漿BNP濃度の各カットオフ値での感度 (sensitivity) と偽陽性率 (1-specificity) を表5に示した。このカットオフ値の比較から、一般健康診断受診者を対象とした場合、もっとも適切な血漿BNP濃度は30 pg/mlと思われ、感度 76.9%，特異度 95.6% であった。同じ測定キットを用い、病院を受診した対象者（男女）

で検討した以前の報告では 40 pg/ml (感度 85 %, 特異度 92 %) が適切とされているが⁹⁾、一般健康診断の男性受診者では 30 pg/ml を一つの目安とすべきであろう。

まとめおよび今後の展望

私どものこれまでの検討により、従来胸部X線撮影、心電図以外に有効な方法がなかった心疾患のスクリーニング検査として、今後新たに血漿BNP濃度測定が加わる可能性が示唆された。すなわち、1996年度の健康診断時、1997年度の再検査時とも血漿BNP濃度高値を示した12症例のなかで、心電図異常や高血圧はあったが、心疾患に対する本人の認識がなかった5例において、心筋症、先天的な大動脈二尖弁などの心臓の異常を発見できた。このことから、自覚症状がなくても、左室肥大、心筋虚血など

表5 血漿BNP濃度の各カットオフ値での感度(sensitivity)と偽陽性率(1-specificity)(男性)

カットオフ値	Positive		Sensitivity (%)	1-specificity (%)
	心疾患あり	心疾患なし		
150	1	0	7.7	0
140	1	0	7.7	0
130	2	0	15.4	0
120	2	0	15.4	0
110	2	0	15.4	0
100	3	0	23.1	0
90	4	0	30.1	0
80	5	0	38.5	0
70	5	0	38.5	0
60	5	0	38.5	0
50	7	2	53.8	0.7
40	9	4	69.2	1.5
30	10	12	76.9	4.4
20	10	45	76.9	16.5
10	13	138	100.0	50.5
0	13	273	100.0	100.0

の心電図異常が続いている症例には、血漿BNP濃度を測定し、その高値が続く場合には積極的に心エコー検査を勧めるべきである。一方、高血圧のみであった3例中2例では心エコー検査が正常であったが、1例では偶然にも先天的な大動脈二尖弁が発見された。本態性高血圧症患者の血漿BNP濃度は、臓器障害を伴ったり、左室肥大を合併すると有意に増加することが報告されている¹⁰⁾。したがって、血漿BNP濃度の増加あるいは心電図異常を認めれば、早めに心エコー検査を行うべきであろう。

健康診断で測定した場合のカットオフ値として、私どもの結果からは男性に関しては30 pg/mlを用いるのが妥当と考えられた。それ以上の場合には、詳しい問診の上、早めに心エコー検査までは行うべきである。

1999年度の検体では、さらに簡便、迅速なBNP-32クロマト(開発品名称)の有用性も検討し、感度にはやや問題が残るもの、今後の改善では臨床応用も可能と考えられた。私どもは若年者を対象とすることが多く、運動に伴う突然死予防は重要な課題である。現在、問診、心電図などでスクリーニングしているが、今後血漿BNP濃度測定がより安価で、簡便に、迅速に行えれば、若い世代への適応拡大も考えられるのではないかと考えている。

文 献

- 1) 河邊博史、他：成人病定期健康診断における健常者での血漿BNP濃度—Immunoradiometric assay(IRMA)法による検討—. ホと臨床, 45: 71-77, 1997
- 2) Sudoh T, et al:A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 332: 78-81, 1988
- 3) Saito Y, et al:Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. Biochem Biophys Res Commun 158: 360-368, 1989
- 4) Mukoyama M, et al:Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. Lancet 335: 801-802, 1990
- 5) Yoshimura M, et al:Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. Circulation 84: 1581-1588, 1991
- 6) 泰江弘文、他：健常者および心不全症例における血漿BNP濃度の検討—Immunoradiometric assay(IRMA)法による測定—. ホと臨床, 41: 397-403, 1993
- 7) 太田敦美、他：健康診断時に測定した血漿BNP濃度の検討. 臨床病理, 45(総会号): 170, 1997
- 8) 河邊博史、他：生活習慣病定期健康診断での血漿BNP濃度高値例の追跡. 日本医事新報, 3935号: 37-41, 1999
- 9) Niinuma H, et al:Plasma B-type natriuretic peptide measurement in a multiphasic health screening program. Cardiology 90: 89-94, 1998
- 10) Kohno M, et al:Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. Am J Med 92: 29-34, 1992