

大学生長距離ランナーにおける 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)

辻岡三南子* 河邊 博史* 齊藤 郁夫*

千住 泰之** 大林千代美** 山崎 元**

脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) は、主として心室から分泌されるホルモンである。BNP は心室負荷や病的肥大がある場合に血中濃度が高値となり、心不全、拡張型心筋症、肥大型心筋症、心筋梗塞、大動脈弁狭窄症、高血圧などの種々の疾患において上昇することが知られている。一方、スポーツ競技者の心臓には肥大がみられることが多い、スポーツ心臓と呼ばれ運動に対する生理的適応で病的なものではないと考えられている。本研究では、スポーツ心臓という生理的な心肥大が BNP に与える影響を明らかにする目的で、長距離ランナーを対象に安静時および運動負荷後の血漿 BNP 濃度の変化と心形態について検討した。

対象と方法

1. 対 象

長距離走のトレーニングを専門的に行ってい る男子大学生 15 名（年齢 20.3±1.2 歳）を対象とした。15 名のうち 11 名は継続的に週 6 日 のトレーニングを行っており、距離にして 150-180 km/週のランニングを行っていた。また、残りの 4 名は整形外科的障害のため、長期にわたりトレーニングを中断していた。全対象者にインフォームドコンセントにより同意を得た上で、諸検査を施行した。

1. 方 法

1) 心エコー検査

心エコー検査には超音波診断装置 (HP SONOS 5500, HEWLET PACKARD 社製) を用いた。心臓の形態評価の指標として左室心筋重量係数 (LVM index), (中隔厚+後壁厚) /左室拡張末期径 [(IVS+PW)/Dd] を求めた。LVM index は左室心筋重量 (LVM) を体表面積 (BSA) で除して算出した。本研究において、心臓の遠心性肥大の評価基準は、LVM index が 125 g/m² 以上かつ (IVS+PW)/Dd が 0.45 未満とした。

2) 安静時血漿 BNP 濃度

早朝安静時に肘静脈より採血し、血漿 BNP 濃度を測定した。測定には、シオノリア BNP 測定用キット（塩野義製薬）を用いた。なお、基準値は 18.4 pg/ml 以下とした。

3) 漸増負荷テスト

15 名の対象者のうち 9 名に、フィールドにおける漸増負荷テストを実施し、その直後に肘静脈より採血し血漿 BNP 濃度を測定した。漸増負荷テストはフィールド (400 m トラック) にて行い、1 ステージは 800 m (400 m トラックを 2 周) とした。96 秒/400 m (250 m/分) から開始し、第 5 ステージまでは 4 秒/400 m ずつ、第 6 ステージ以降は 2 秒/400 m ずつタ

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應義塾大学スポーツ医学研究センター

イムを短縮させる設定で、対象者には設定タイム通り走るように指示した。漸増負荷テストは、被験者が exhaustion に達するまで行った。

各ステージ終了後に指先より採血し、簡易型自動乳酸濃度測定器 (Lactate Pro, 京都第一科学社製) を用い、血中乳酸濃度を測定した。漸増負荷テスト中、水分は各ステージ間に自由に補給させた。

4) 30 km ランニング

対象者のうち 4 名では、30 km ランニング直後の血漿 BNP 濃度を測定した。また 30 km ランニングの 1, 2, 3 日後の早朝空腹時にも採血し、血漿 BNP 濃度を測定した。30 km ランニングの 1 日後、3 日後には、トレッドミルを用いた漸増負荷テストを行い、その直後の血漿 BNP 濃度を測定した。30 km ランニング中、水分は自由に補給できるようにした。漸増負荷テストには間歇的負荷漸増法を用い、180 m/分より開始し、各ステージごとに 20 m/分ずつ速度を漸増させ、被験者が exhaustion に達

するまで行った。1 ステージは 3 分間、休息時間は 1 分間、斜度は 3 % に設定した。4 名のうち 3 名はフィールドでの漸増負荷テストに参加していたが、30 km ランニングはフィールドでの漸増負荷テストによる疲労を考慮に入れ、十分な日数を空けた後に行った。

3. 統 計

数値は平均±標準偏差で表した。統計解析は Stat View 5.0J (Abacus 社、米国) を用いて行った。2 群間の比較には paired t-test を、相関分析にはピアソンの相関分析を用いた。P < 0.05 を統計学的に有意差ありとした。

成 績

1. 心エコー検査

表 1 に対象者 15 名の身長、体重、Body mass index (BMI), BSA, 心エコー検査の結果を示した。LVM index は 97.41–177.56 g/m² の範囲であった。対象者の 60 % (15 名中 9 名) は LVM index が 125 g/m² 以上で、

表 1 長距離ランナーの心形態と血漿 BNP 濃度

症例	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	BSA (m ²)	IVS	PW	LVDd	LVDs	IVS+PW/Dd	LVM	LVM index (g/m ²)	血漿 BNP 濃度 (pg/ml)
1	21	174.0	64.2	21.2	1.774	8	8	53	34	0.30	172.82	97.41	0.1
2	20	180.1	67.0	20.7	1.852	9	9	54	40	0.33	210.42	113.60	0.1
3	19	167.9	52.5	18.6	1.587	10	10	54	33	0.37	243.67	153.53	4.8
4	22	169.5	57.0	19.8	1.655	10	10	60	40	0.33	293.84	177.56	0.1
5	21	165.6	58.7	21.4	1.648	10	10	50	38	0.40	212.72	129.11	8.8
6	21	181.9	61.7	18.7	1.801	8	10	57	38	0.32	232.15	128.87	4.2
7	20	180.4	68.5	21.1	1.872	10	10	58	37	0.34	276.62	147.77	4.5
8	19	172.2	53.8	18.1	1.633	8	8	54	33	0.30	178.96	109.57	2.4
9	19	166.6	60.6	21.8	1.677	10	10	58	36	0.34	276.62	164.91	0.2
10	20	168.2	56.0	19.8	1.633	9	9	57	39	0.32	232.15	142.13	4.6
11	22	164.6	61.0	22.5	1.667	9	10	56	35	0.34	242.11	145.20	3.7
12	20	173.0	53.2	17.8	1.631	8	9	52	38	0.33	181.42	111.23	4.7
13	21	170.9	55.6	19.0	1.647	8	8	50	30	0.32	155.00	94.09	7.4
14	21	175.0	60.0	19.6	1.731	10	10	58	44	0.34	276.62	159.81	2.3
15	18	170.2	53.0	18.3	1.609	8	8	52	33	0.31	166.78	103.64	4.2
全体	20.3±1.2	172.0±5.4	58.9±5.1	19.9±1.5	1.695±0.090	9±1	9±1	55±3	37±4	0.33±0.03	223.46±45.4	131.90±26.25	3.5±2.6
(平均±標準偏差)													

BMI = body mass index, BSA = 体表面積, IVS = 中隔厚, PW = 後壁厚, LVDd = 左室拡張終末期径, LVDs = 左室収縮終末期径, LVM = 左室心筋重量, LVM index = 左室心筋重量係数

125 g/m² 未満であった 6 名のうち 4 名は、下肢の整形外科的障害により長期にわたりトレーニングを中断していた。また、(IVS+PW)/Dd は全例で 0.45 未満 (0.30–0.40) であった。

2. 安静時血漿 BNP 濃度

15 名の安静時血漿 BNP 濃度は 3.5 ± 2.6 pg/ml (0.1–8.8 pg/ml) であり(表1)，基準値 (18.4 pg/ml 以下) を超える例はなかった。

3. 減増負荷テスト

表2 にフィールドでの減増負荷テスト結果を示した。整形外科的障害によりトレーニングを中断していた 4 名は、減増負荷テストの対象者には含まれていない。安静時血漿 BNP 濃度は 3.0 ± 1.8 pg/ml (0.1–4.7 pg/ml) であった。減増負荷テスト終了直後の血漿 BNP 濃度は 10.1 ± 7.5 pg/ml (1.2–24.0 pg/ml) で、安静時と比較して有意に増加した ($P < 0.05$)。減増負荷テスト後の最高値は 24.0 pg/ml であり、この 1 例のみが基準値を超えていた。減増負荷テスト終了直後の血中乳酸濃度は 10.3–15.8 mmol/l (13.7 ± 1.9 mmol/l) で、血中乳酸濃度と血漿 BNP 濃度に有意な相関はみられなかった ($r = 0.121$, $P = 0.77$)。また血漿 BNP 濃度と LVM index にも有意な相関はみ

られなかった ($r = 0.352$, $P = 0.37$)。

4. 30 km ランニング後の血漿 BNP 濃度(表3)

被験者 4 名中 1 名 (K. Y.) は、26 km で exhaustion に達しリタイアしたが、他の 3 名は 1 時間 49 分から 1 時間 58 分で完走した。30 km ランニング終了前 20 分間の平均心拍数は 172–180/分で、これは各被験者の最高心拍数の 88.7–92.0 % に相当した。

30 km ランニング直後、1 日後の安静時(早

表3 30 km 走後の血漿 BNP 濃度の変化

症例	30 km 走	1 日後	2 日後	3 日後
	直後			
安静時 (pg/ml)	K. S. K. Y. T. H. Y. K.	0.1 2.4 0.1 0.5	0.1 0.1 0.1 0.1	0.1 4.2 0.1 0.1
減増負荷テスト後 (pg/ml)	K. S. K. Y. T. H. Y. K.	0.1 4.9 0.1 2.6	0.1 13.0 0.1 0.1	0.1 0.1 0.1 0.1
30 km 走直後 (pg/ml)	K. S. K. Y. T. H. Y. K.	0.1 0.1 0.7 0.1	0.1 0.1 0.7 0.1	0.1 0.1 0.1 0.1

表2 減増負荷テスト時の血漿 BNP 濃度

症例	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	安静時血漿 BNP 濃度 (pg/ml)	負荷後血漿 BNP 濃度 (pg/ml)	終了時血中乳酸値 (mmol/l)
1	22	169.5	57.0	0.1	18.0	15.3
2	21	181.9	61.7	4.2	15.0	15.2
3	20	180.4	68.5	4.5	1.2	12.6
4	19	172.2	53.8	2.4	10.0	14.9
5	19	166.6	60.6	0.2	4.8	14.9
6	20	168.2	56.0	4.6	4.2	15.8
7	22	164.6	61.0	3.7	9.2	11.9
8	20	173.0	53.2	4.7	24.0	12.7
9	21	175.0	60.0	2.3	5.2	10.3
全体	20.4 ± 1.1	172.4 ± 5.9	59.1 ± 4.7	3.0 ± 1.8	10.1 ± 7.5	13.7 ± 1.9 (平均 ± 標準偏差)

朝空腹時) および漸増負荷後, 2 日後の安静時, 3 日後の安静時および漸増負荷後の血漿 BNP 濃度を表 3 に示した。30 km ランニング直後, 1 日後の安静時に高値を示した例はなかった。また, 1 日後, 3 日後の漸増負荷後の血漿 BNP 濃度については, 症例 K. Y. で軽度の上昇がみられたが, 30 km ランニング後, 安静時, 漸増負荷後のいずれにも, 基準値を超える例はなかった。

考 察

BNP はブタの脳から単離同定されたホルモンで, ヒトでは主に心室で合成・分泌される¹⁾。血漿 BNP 濃度が高値を呈する疾患は多数報告されているが, 特に心不全, 心筋梗塞, 心肥大など, 心室負荷に対し顕著に増加することが知られている²⁻⁵⁾。血漿 BNP 濃度の測定は, 心不全, 心筋梗塞などの診断, 無症候性症例のスクリーニング, 心疾患の予後判定などに利用されている^{6, 7)}。

健常者における血漿 BNP 濃度は, ナトリウム利尿ペプチドファミリーの心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) の濃度の 1/6 程度であるが, 慢性心不全では ANP より顕著に血中濃度が上昇し, 正常の 100 倍以上にも達する^{5, 8)}。このような病的な心肥大を呈する状態では血漿 BNP 濃度の上昇がみられるが, 生理的な変化であるスポーツ心臓の心肥大の際の血漿 BNP 濃度の変化に関する報告はほとんどない。今回, 等張性運動である長距離走のトレーニングを専門的に行っている男子大学生 15 名で検討した結果, トレーニングを継続している例の大半で遠心性心肥大を認めた。しかし, 安静時血漿 BNP 濃度は全員で基準値以下で, 病的心肥大にみられるような血漿 BNP 濃度の上昇はみられず, 生理的心肥大では血漿 BNP 濃度が正常範囲に保たれる

ことが確認された。

運動負荷時の血漿 BNP 濃度について, 心不全, 高血压などの病的状態での報告がある⁹⁻¹²⁾。このような疾患では, 運動負荷に対して健常者に比べて著しい増加を認める。一方, 健常者における検討では, 血漿 BNP 濃度は有意に増加しないとする報告も増加するという報告もある¹⁰⁻¹⁴⁾。しかし, 増加しても ANP などと比較してその程度ははるかに低いとされている¹⁴⁾。このような報告から, 安静時, 運動後ともに, 血漿 BNP 濃度は心機能に異常を呈する疾患では著しく増加することが特徴であると考えられている。今回の長距離ランナーにおける検討では, 漸増負荷テスト後に血漿 BNP 濃度は有意に増加しているものの, 1 例を除いて正常範囲内にとどまった。急性心筋梗塞の場合では, BNP の上昇のピークは発症後約 20 時間で, 約半数の症例では 3-5 日目に再び上昇する二峰性のパターンをとることが知られている⁵⁾。そこで, 今回の研究では 30 km ランニングの 3 日後まで BNP の経過をみたが, 30 km ランニングにおいても, 走行直後から 3 日後まで血漿 BNP 濃度の著明な増加はみられなかつた。病的心臓と異なりスポーツ心臓では, 安静時に加えて運動負荷後も正常範囲を超えた変動は稀であると推測される。しかし, 今回の研究で漸増負荷テスト後に 1 例のみにみられたような正常域を外れた増加については, 今後さらに検討を重ねる必要があると考える。

長距離ランナーを対象とした今回の研究では, スポーツ心臓における心肥大状態では安静時の血漿 BNP 濃度は正常範囲にあり, 運動負荷後は軽度の上昇を示した。この結果は, 従来より多数報告されている病的肥大例における著しい高値とは異なっていた。スポーツ心臓と鑑別すべき重要な疾患として, 肥大型心筋症, 高血压に伴う心肥大などがある。典型例では鑑別が容

易であるものの、鑑別に苦慮する症例もみられる。今回の結果から、血漿BNP濃度の測定が病的心肥大とスポーツ心臓との鑑別の一助となる可能性が期待される¹⁵⁾。今後は、さらに症例を重ねて検討することに加えて、今回の研究のようなランニングのみに限らず、他のスポーツにおいても検討する必要があると考える。

総 括

1. 長距離走のトレーニングを継続的に行っている男子大学生15名を対象に、安静時血漿BNP濃度および心エコー所見を検討した。
2. 9名に対して漸増負荷テストを実施し、運動負荷による血中乳酸濃度、血漿BNP濃度などの変化について検討した。また、4名には30kmのランニングを行わせ、その後3日間のBNPの変化を観察した。1, 3日後には漸増負荷テストも実施し、その影響も検討した。
3. トレーニングを継続している症例(9名/11名)では、心エコー検査において遠心性の肥大が認められた。
4. 安静時の血漿BNP濃度は全例で正常範囲であった。
5. 漸増負荷テスト直後の血漿BNP濃度は、負荷テスト前に比して有意に増加したが、ほぼ正常範囲内の変動にとどまった。血中乳酸濃度、LVM indexなどとの有意な相関はみられなかった。
6. 30kmランニング直後、1~3日の安静時の血漿BNP濃度は基準値以下であり、著明な増加はみられなかった。30kmランニング後1, 3日後の漸増負荷テストでも、1例で3日目のテスト後に軽度の増加がみられた以外は大きな変動は認めなかった。
7. 血漿BNP濃度は、病的心肥大とスポーツ心臓の鑑別に使用できる可能性がある。

文 献

- 1) Mukoyama M, et al : Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 87: 1402-1412, 1991
- 2) Yasue H, et al : Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90: 195-203, 1994
- 3) Yoshimura M, et al : Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 87: 464-469, 1993
- 4) Kohno M, et al : Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 92: 29-34, 1992
- 5) Morita E, et al : Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88: 82-91, 1993
- 6) 泰江弘文, 他 : ANP と BNP の臨床的意義. 最新医学, 47: 93-101, 1992
- 7) 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: 37-41, 1999
- 8) Mukoyama M, et al : Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 180: 431-436, 1991
- 9) Marumoto K, et al : Augmented secretion of atrial and brain natriuretic peptides during dynamic exercise in patients with old myocardial infarction. *Jpn Circ J* 59: 715-724, 1995
- 10) Steele IC, et al : Response of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. *Eur J Clin Invest* 27: 270-276, 1997
- 11) Nishikimi T, et al : Different secretion patterns of adrenomedullin, brain natriuretic peptide, and atrial natriuretic peptide during exercise in hypertensive and normotensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 19: 503-518, 1997
- 12) Tanaka M, et al : Exercise-induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects. *Hypertens Res* 18: 159-166, 1995
- 13) 長谷川勝俊, 他 : 健常者運動負荷における血漿ANPおよびBNPの変動. 医学検査, 46: 716-719, 1997

大学生長距離ランナーにおける脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)

- 14) Barletta G, et al: Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. Int J Cardiol 65: 217-225, 1998
- 15) Yamazaki H, et al :Plasma brain natriuretic peptide in athletes. Am J Cardiol 85: 1393-1394, 2000