

血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度測定 of 臨床応用

河邊 博史*

はじめに

慶應義塾では、2005年度生活習慣病健康診断 (健診) から、40歳以上の受診者を対象に、心臓疾患の早期発見目的に血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度測定を導入している。導入にいたった背景の一部は2001年の慶應保健研究に総説としてまとめているが¹⁾、最近では心臓疾患発見以外の臨床応用に関する報告も見られてきている。そこで本稿では、私どものデータも含め、すでに確立しつつある臨床応用とともに、最近の報告から期待される今後の臨床応用についても解説してみたい。

1. ハイリスク者選別における有用性

メタボリックシンドローム (Met S) の定義、特に腹囲の基準値についてはまだ議論のあるところだが²⁾、Met S 関連因子が増えれば増えるほど、虚血性心疾患や脳梗塞の増えることは、日本人のデータでも明確に示されている³⁾。私どもは、明らかな心疾患を有する方を除外した上で、1999年と2003年の両年とも健診時に BNP を測定した194人 (男性142人、女性52人、平均年齢50歳) を対象に、BNP の経年変化と健診での異常項目の関係を検討した⁴⁾。その結

果、1999年には40pg/ml未満だったBNPが4年後には40pg/ml以上に悪化した方が10人 (男性6人、女性4人) いたが、そのうち健診項目での血圧高値 ($\geq 130/85$ mmHg)、血糖高値 (≥ 110 mg/dl)、脂質異常 (トリグリセライド ≥ 150 mg/dl もしくは HDL-コレステロール: 男性 < 40 mg/dl、女性 < 50 mg/dl)、BMI 高値 (≥ 25.0 kg/m²) などの異常の集積を認めた方が、男性では多かったが、女性ではほとんど見られなかった。この傾向は、4人 (男性2人、女性2人) いた高値持続者 (両年とも40pg/ml以上) でも認められた。すなわち、男性で BNP 高値を示す方には同時に Met S 関連因子の集積が見られたが、女性では明らかでなかった。BNP 高値が心臓に対する何らかの負荷を意味していることから、この方たちが同時に動脈硬化進展につながる Met S 関連因子を多く有するということは、臨床的には重要な意味を持つ。すなわち、これらの対象者は心血管系疾患に対するハイリスク者と考えられ、その後のフォローでは厳重な観察が必要となる。

2. 個人での変化の大きさの重要性

前述したように、2005年度から毎年秋の健診で BNP を測定するようになったが、最初の

* 慶應義塾大学保健管理センター

年に 2 例の貴重な症例を経験した。

1 例目は 65 歳の男性大学教員で、1993 年から高血圧を指摘され非薬物療法のみで経過を見ていたが改善せず、1997 年には降圧薬の投与も考慮されたが本人の強い希望もあり非薬物療法のみで経過観察となっていた。2002 年 10 月の健診で心電図上左室肥大所見も認めたことからアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が開始された。2003 年 12 月に行った心エコーで大動脈弁閉鎖不全が発見されたが、血圧は降圧薬服用後安定していた。2005 年 11 月の健診で血漿 BNP 濃度が測定され、76.8 pg/ml と高値を示したため、精査のため大学病院循環器内科に紹介され、以後定期的に通院することになった。2006 年 8 月の大学病院受診時の BNP は 116 pg/ml であったが、特に自覚症状はなかった。ところが、2 か月後の同年 10 月の健診時の BNP は 247 pg/ml とさらに上昇していたため、結果が出た時点ですぐに大学病院を受診するよう指示し、当日入院となった。10 日間の入院で心不全の治療を行い軽快退院した。本症例では、早期の自覚症状のない心不全を BNP レベルの変化で発見し、すぐに入院加療を行ったため、10 日間という短い入院期間で軽快された。

もう 1 例は、60 歳の中学校教員で、1995 年から高血圧に対し、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が投与されていた。コントロールは良好であったが、自己判断で 2004 年 2 月から服薬を中断していた。2005 年 9 月下旬の健診時の BNP は 91.2 pg/ml であったが、後日判明した 1999 年に一度測定されていた BNP は 5.4 pg/ml であった。この症例は健診から数週後に心筋梗塞を発症して入院されたが、軽症であったため現在通常に勤務している。なお、翌 2006 年度の BNP は 22.7 pg/ml に下がっていた。本症例は、まだルーチン化される前の測定値があったため、後日ではあったが個人での BNP の変化と

しては明らかな上昇のあったことがわかった。しかし、健診時点では胸痛等の自覚症状はなく、また 100 pg/ml 未満であったことから即座の対応はできなかった。しかし、現在は毎年測定しているため、今後はこのような症例に対しても早めの対応ができるものと確信している。

3. 心機能マーカーとしての有用性

自治医科大学の荻尾らのグループの行った JMS-1 (The Japan Morning Surge-1) 研究⁵⁾では、日本人の早朝高血圧患者 611 人を対象に、 α_1 遮断薬による厳格な早朝高血圧管理が、高血圧性臓器障害の発症抑制にどのような影響を及ぼすかが検討された。この研究では、主要エンドポイントの 1 つに、心機能を見る血漿 BNP 濃度測定が採用されていた。また、CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) 研究⁶⁾では、降圧薬の ARB とカルシウム拮抗薬が直接比較され、ともに優れた降圧効果を示し、高血圧に関わる合併症もほぼ同等に予防することが示された。その後この研究は、さらに長期間の血圧推移や合併症の発現を検討するため、新規調査項目を追加した上で 3 年間延長されることになった。その際、新たに追加された調査項目の 1 つに、血漿 BNP 濃度が加わったが、これは明らかな心不全と診断できない症例でも、血漿 BNP 濃度は増加する場合があります、心機能の鋭敏な指標と認められたことによる。

4. 今後の臨床応用への期待

1) 血圧日内変動異常者の発見

通常、24 時間自由行動下血圧測定を行うと、夜間の血圧変動は以下の 4 つのタイプに分けられる⁷⁾。正常型 (または dipper) では、夜間の血圧が昼間の血圧レベルより 10~20% 低くなる。これが、0~10% しか夜間の降圧が見ら

れないと夜間非降下型 (または nondipper) と呼ばれる。一方, 夜間に昼間より高い血圧を示すと夜間昇圧型 (または riser), 夜間に昼間と比べて20%以上降圧する場合は夜間過降圧型 (または extreme dipper) に分類される。Nakatsu ら⁸⁾ は, 無症状の本態性高血圧患者 98人を対象に, 血漿 BNP レベルと血圧日内変動の関係を検討した。全員に24時間自由行動下血圧測定を実施し, dippers 29人, nondippers 36人, extreme dippers 19人, risers 14人に分類された。図1に示すように, nondippers と risers の血漿 BNP 濃度は, dippers より有意に高く, また血圧日内変動異常者 (nondippers, extreme dippers, risers) の血漿 BNP 濃度は, 正常者 (dippers) より有意に高値であった。この結果から, 血漿 BNP レベルは, 血圧日内変動の異常を示す高血圧患者の発見に有用である可能性が示唆された。この研究では, カットオフ値として10.5pg/mlを提唱しているが, 感度72%, 特異度69%であった。従って現時点では, 本態性高血圧患者で血漿 BNP 濃度が10.5pg/ml以上を示し, かつ肥満, 耐糖能異常,

脂質異常などの他のリスクを有する人は, 一度は24時間自由行動下血圧測定を行い, 血圧日内変動の異常の有無をチェックすべきと思われる。

2) 早朝高血圧患者の発見

自治医科大学の荻尾らのグループ⁵⁾ は, 家庭血圧測定での朝の収縮期血圧と夜の収縮期血圧の差 (朝の家庭収縮期血圧 - 夜の家庭収縮期血圧: ME dif) が, 高血圧による標的臓器障害の1つのマーカーとなるかどうかを検討した。まず, 611人の高血圧患者 (朝の収縮期血圧が135mmHg以上) を, ME difと朝と夜の家庭収縮期血圧の平均 (ME ave) から4群に分けた。ME difが15mmHg以上で, ME aveが135mmHg以上の早朝高血圧群は, コントロール良好群 (ME dif<15mmHg, ME ave<135mmHg) に比べて高齢で, 高血圧罹病期間や降圧薬使用年数が長く, 心電図での左室肥大所見が高頻度に見られた。しかも, 早朝高血圧群ではコントロール良好群に比べて血漿 BNP 濃度が有意に高く, 推算糸球体濾過値

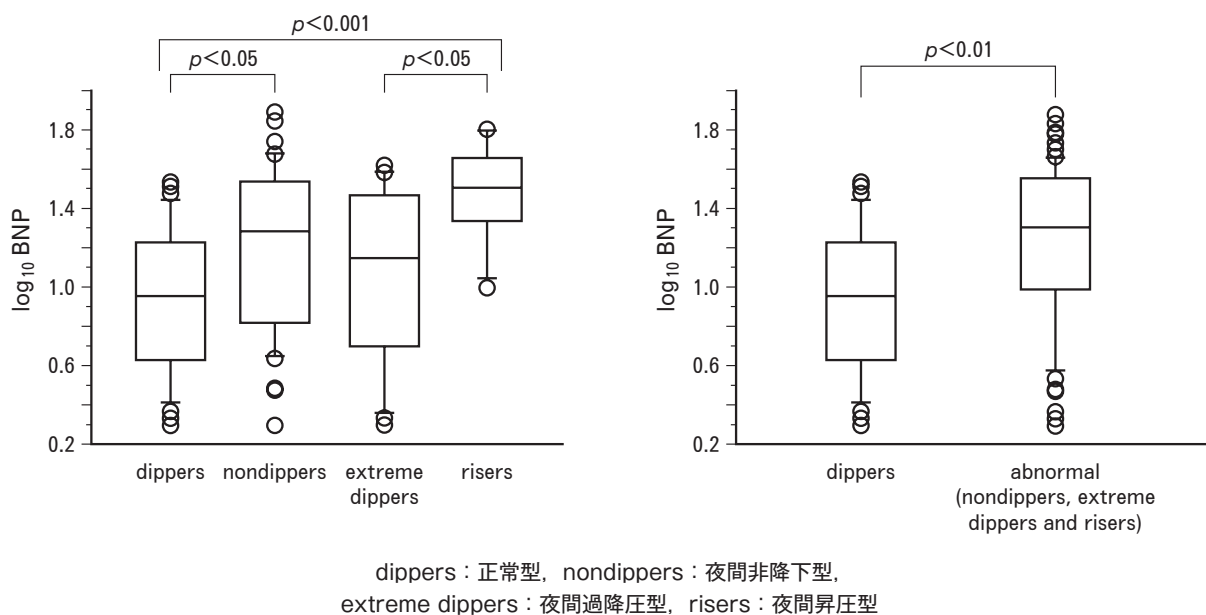


図1 血圧日内変動異常と血漿 BNP レベルの関係

は有意に低値であった (図 2)。以上の結果より、早朝高血圧は高齢者および高血圧罹病期間や降圧薬服用期間が長い患者によく見られ、左室肥大を高頻度で伴い、血漿 BNP 濃度は高い可能性が示された。従ってこの研究からは、健診あるいは診察室での血圧値が同様でも、血漿 BNP 濃度が高値の高血圧患者では積極的に家庭血圧測定を行い、早朝高血圧の有無を確認す

る必要があると思われる。

3) 新たな高血圧発症の予測

名古屋市立大学の木村らのグループ⁹⁾は、正常血圧者において、血漿 BNP 濃度高値が高血圧発症を予測するかどうかを検討した。通常の健診受診者のうち、降圧薬服用中の者、健診で高血圧を示した者、心疾患・貧血・慢性腎不全

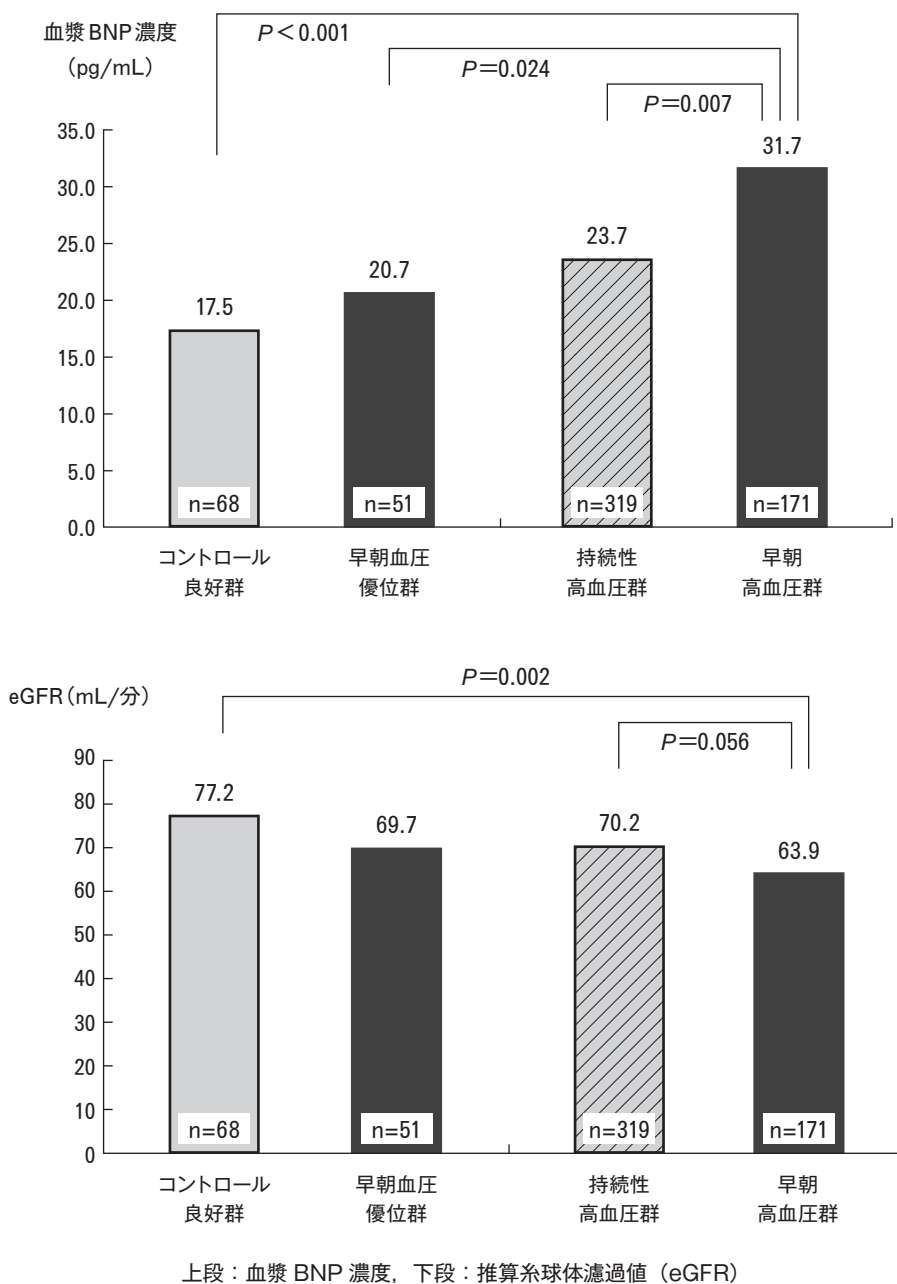


図 2 高血圧患者におけるコントロール良好群と早朝高血圧群の比較

を有する者などを除いた5,026人(男性3,224人,女性1,802人,平均年齢52.7歳)を対象として,基礎データをとった後,5年間の経過観察を行った。高血圧の発症をエンドポイントとして,基礎の血漿BNPレベルと経過観察中の高血圧発症の関係を評価した。この研究では,経過中に男性の23.4%,女性の14.9%に高血圧が発症したが,基礎の血漿BNPレベルが高くなるに従い,高血圧のリスクも上昇することが示された。しかし,基礎の血圧値で補正すると,BNPレベルは高血圧の新規発症を予測しなかった。このように,本研究の結果の解釈は難しいが,少なくとも血漿BNP濃度の測定は,高血圧発症を予測する上での補足的手段となる可能性が示唆された。すなわち,血漿BNP濃度の高い人は,現在正常血圧でも,将来血圧が高くなる可能性が高いと言えそうである。

4) 高血圧のコントロール状況の把握

最近,血漿BNP濃度と降圧薬投与前と投与後の血圧の関係を検討した成績が報告された¹⁰⁾。標的臓器障害のない新規の本態性高血圧患者186人(平均年齢48.7歳)を対象に行われた前向き研究で,降圧薬としてはARBのイルベサルタン150mg/日から開始し,4週時点でコントロール不良の場合は300mg/日に増量した。さらに,もし必要ならその後8週の間には降圧利尿薬(ハイドロクロロサイアザイド12.5mg)の単独あるいはカルシウム拮抗薬のアムロジピン5-10mgと併用して追加投与した。なお,BNPレベルは投与前と投与後3か月で測定した。その結果,投与前では血漿BNP濃度と収縮期血圧の間に年齢,性,喫煙状況,BMI,左室心

筋重量係数(LVMI)とは独立した有意な正相関($r=0.27$, $p<0.001$)を認めた。また,投与前の血漿BNP濃度は,ステージIの高血圧患者(29.9pg/ml:中央値)と比べて,ステージII(38.9pg/ml)では高値であった。さらに,多変量解析では,血漿BNP濃度と収縮期血圧の変動性の間に有意な正相関を認めた。経過観察では,コントロール不良群(変化中央値 -1.3 mmHg: $-9.6\sim 10.9$ mmHg)とは対照的に,コントロール良好群(-14.5 mmHg: $-34.4\sim -44$ mmHg)の64.7%でBNPレベルの低下が見られた。このように,高血圧患者における血漿BNP濃度高値は,血圧高値や収縮期血圧の変動性と関連しており,しかもコントロール良好群で見られたBNPレベルの低下は,BNPが十分な血圧コントロールの達成や標的臓器保護の1つの生化学的マーカーとして応用可能であることを示していた。すなわち,高血圧患者における血漿BNP濃度の低下は,早朝を含めた血圧コントロールの良さを示すとともに,標的臓器保護がなされている1つの生化学的マーカーとなる可能性が示唆されている。

おわりに

以上,今回は現在すでに臨床応用されている血漿BNP濃度測定の有用性を解説するとともに,現時点ではまだデータは少ないが,今後期待される臨床応用についても解説した。慶應義塾では,すでに毎年測定することによって,確実にデータの積み重ねが進んでいる。今後,さらに血漿BNP濃度測定が健診受診者のメリットになるよう検討を重ねていく必要がある。

文 献

- 1) 河邊博史, 他: 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 of 意義と有用性. 慶應保健研究 19: 1-8, 2001
- 2) Matsuzawa Y: Metabolic syndrome - definition and diagnostic criteria in Japan. J Atheroscler Thromb 12: 301, 2005
- 3) Iso H, et al: Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. Stroke 38: 1744-1751, 2007
- 4) 河邊博史, 他: 血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド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 20: 35-41, 2005
- 5) Ishikawa J, et al: Relationship between morning hypertension identified by home blood pressure monitoring and brain natriuretic peptide and estimated glomerular filtration rate: the Japan Morning Surge 1 (JMS-1) study. J Clin Hypertens 10: 34-42, 2008
- 6) Ogihara T, et al: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. Hypertension 51: 393-398, 2008
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2009. 東京, 日本高血圧学会, 2009
- 8) Nakatsu T, et al: Use of plasma B-type natriuretic peptide level to identify asymptomatic hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation profiles: nondippers, extreme dippers, and risers. Hypertens Res 30: 651-658, 2007
- 9) Takase H, et al: Does B-type natriuretic peptide predict the new onset of hypertension? Hypertens Res 31: 1737-1744, 2008
- 10) Andreadis EA, et al: Plasma brain natriuretic peptide: a biochemical marker of effective blood pressure management? J Hypertens 27: 425-432, 2009