〈抄録〉第29回 日本臨床薬理学会年会 2008年12月4~6日 東京
シンポジウム7：臨床試験のサロゲートマーカー

4. 心不全マーカーと心血管リスク予測因子としての ナトリウム利尿ペプチド

薦 本 尚 慶* 堀 江 稔*

1. 心不全における神経液性因子とバイオマーカー

収縮機能の低下した心不全患者において、蓄積された大規模臨床研究の結果、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、 β 遮断薬、抗アルドステロン薬、心室再同期療法（除細動器付）を病態に応じて選択することで予後が改善することが明らかになった（Fig. 1）。これら大規模臨床試験の結果は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAAS）系や交感神経系の経路を遮断することによって、心保護作用を増強させる薬剤が心不全の予後を改善することが示され、神経液性因子のバランスの破綻が重要な因子であることが証明された。したがって、バイオマーカーとして神経液性因子を測定することで心不全重症度—予後—治療効果を評価できる可能性がある。「心臓刺激因子」としてのRAAS系、交感神経系、エンドセリン、「心保護因子」としてANP、BNPがある。BNPに代表されるナトリウム利尿関連ペプチド濃度測定（N端-proBNPなど）は心不全の診断と評価に有用な生化学マーカーであることはほぼ確立されたといえる（Fig. 2）。

2. 大規模臨床試験におけるBNP、N端-proBNP

重症慢性心不全患者における β 遮断薬 carvedilol の有用性を検討したCOPERNICUS研究では、エントリーされた2,289例のうち、1,048名において開始前にN端-proBNP濃度が測定され、プラセボ群、carvedilol群ともにN端-proBNP濃度の高い患者ほど予後が不良であることが報告された¹⁾。さらには、プラセボ群、carvedilol群ともにN端-proBNP濃度が数カ月間にわたり繰り返し測定されており、プラセボ群では経過中変動を認めなかったが、carvedilol群ではN端-proBNP濃度は有意に低下した。したがって、N端-proBNP濃度は重症慢性心不全患者の予後推測因子として有用であり、またこれら重症患者においてcarvedilolの治療効果判定に有用であることが示された²⁾。

Val-HeFT試験においても、valsartan群とプラセボ群で経時的にBNPが測定された。その結果、プラセボ群では、BNPは経時的に上昇したのに比較して、valsartan群ではBNPは経時的に低下し、サロゲートマーカーとしての妥当性が示された（Fig. 3）。またこの試験では、BNPとN

Fig. 1 慢性心不全（EF<40%）に対する内科治療の変遷（死亡率への影響）

（Ellenbogen KA, et al. JACC. 2005; 46: 2201 を改変）

Fig. 2 BNP、N端-proBNPの分泌と代謝

NPR-A：ナトリウム利尿ペプチドA受容体、NPR-C：クリアランス受容体、NEP：neutral endopeptidases、NT-proBNP：N端-proBNP

端-proBNP濃度のどちらが心不全患者の重症度や予後評価として有用かが評価された。その結果によると、総死亡については同等であったが、心不全による死亡や再入院ではN端-proBNP濃度の有用性が示唆された。さらには、日常診療では治療経過で、観察期のBNPとN端-proBNP濃度の値とともに、経過中の変化率が予後と関係することが示された³⁾。

* 滋賀医科大学呼吸循環器内科
〒520-2192 大津市瀬田月輪町

Fig. 3 血中BNP濃度の経時的変化 (Val-HeFT)
(Latini R, et al. [abstract]. Circulation. 2001 より改変)

BNPのサロゲートマーカーとしての可能性は、最近のALOFT研究においても報告されている。レニン阻害薬であるaliskirenの投与前後で、従来治療+プラセボ群に比して、aliskirenの投与群でBNP、N端-proBNPともに改善を認めている。このような結果が、予後改善効果につながる可能性があり現在臨床試験が進行中である。収縮機能の保持された心不全患者の特徴は、高齢、女性が多く、今まで予後改善効果が明らかにされた治療薬はない。最近発表されたIPRESERVE試験でも、irbesartanはプラセボと予後に対する効果は同等であった⁴⁾。この試験でも、試験開始時と6ヵ月後にN端-proBNP濃度が測定されているが、両群間にN端-proBNP濃度に対する効果にも差は認められていない。また、BNPを低下する治療がすべて予後を改善するわけでもない。スタチンにはBNPを低下するとの報告があり、期待されたが現時点で予後を改善したとの報告はない。

3. BNPとN端-proBNPの共通点

心臓からのBNP、N端-proBNP分泌を規定する因子について、血行動態、推定GFR値、年齢、性、BMI、心房細動の有無、ヘモグロビンなどを含めた多変量解析の結果、左室拡張末期圧と左室駆出率の2つが独立した規定因子であった。この結果は、BNP、N端-proBNPともに血行動態指標の客観的指標として有用な心不全のバイオマーカーであること支持している。一方、末梢血中のBNPとN端-proBNPは、左室拡張末期圧、左室駆出率のほかに、左室心筋重量、貧血（ヘモグロビン）、推定GFRが独立した規定因子であった^{5,6)}。したがって、末梢血のBNP、N端-proBNP濃度は、心腎機能の異常を反映するバイオマーカーと言ったほうが正確である (Fig. 4A, B)。

4. 心不全診断（左室拡張末期圧高値）や治療効果判定とBNP、N端-proBNP濃度

BNP、N端-proBNP濃度が心不全診断や重症度評価に有用なバイオマーカーである根拠の1つは、左室拡張末期圧（前負荷）と正相関し侵襲的な検査をしなくても左室拡張末期圧高値（>12 mmHg）をある程度予測可能な点にあ

Fig. 4 NYHA心機能分類と推定GFR値のBNP濃度と分泌に及ぼす影響（文献6）より引用）

AO：大動脈幹，CS：冠状静脈洞，グラフの数字は症例数

る⁶⁾。慢性心不全患者326名による検討では、左室拡張末期圧高値（>12 mmHg）を予測するBNP、N端-proBNP濃度のカットオフ値がCKD合併の有無で異なることが示された。推定GFR値 ≥ 60 mL/minのCKD（-）患者においては、BNP、N端-proBNP濃度のカットオフ値はそれぞれ63 pg/mL、295 pg/mL。推定GFR値<60 mL/minのCKD（+）患者においては、BNP、N端-proBNP濃度のカットオフ値はそれぞれ220 pg/mL、699 pg/mLと上方に設定する必要があると示唆された^{5,6)}。この結果は、MacCulloughらの、腎機能障害を伴う場合に推定GFRが60 mL/min未満の患者においては、心不全診断におけるBNPのカットオフ値を100 pg/mLから200 pg/mL前後に上方修正すべきとの報告を支持している⁷⁾。

重症心不全患者の治療効果判定には、最近ANP、BNP、N端-proBNPなどが左室拡張末期圧の予測指標として使用されることが多くなっている。実際に、nitroglycerinやnicorandil（シグマート[®]）の血行動態的耐性の指標として有用であると報告されている。パンプ治療中の評価にはANPは使用できないのは当然であるが、BNP濃度は受容体との競合のためか約20%見かけ上、上昇する可能性がありN端-proBNP濃度が有用である⁸⁾。

文 献

- Hartmann F, et al. *Eur J Heart Fail* 2004 ; 6 : 343-50.
- Masson S, et al ; Val-HeFT Investigators. *Clin Chem* 2006 ; 52 : 1528-38.
- Masson S, et al ; Val-HeFT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 997-1003.
- Massie BM, et al ; I-PRESERVE Investigators. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2456-67.
- Tsutamoto T, et al. *Eur J Heart Fail* 2007 ; 9 : 667-73.
- Tsutamoto T, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 582-6.
- McCullough PA, et al ; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 571-9.
- Nishiyama K, et al. *Int Heart J* 2009 ; 50 : 183-90.