トピックス

II. 診断の進歩

2. バイオマーカー

篤本 尚慶¹⁾ 和田 直人¹⁾ 山川 高哉¹⁾ 伊部 邦宏²⁾
酒井 宏³⁾ 河原 千穂³⁾ 堀江 稔³⁾

要 旨

心不全診断・重症度評価・治療効果判定にバイオマーカーの果たす役割は大きい。今後、人口の高齢化に伴い心不全患者が増加し的確な診断と評価が重要になる。心不全は重症化すると予後不良であり、早期診断と治療が重要である。循環器疾患バイオマーカーの中でも、BNP、NT-proBNPは、慢性心不全ガイドラインにも述べられているように心不全の診断と評価に有用な心筋バイオマーカーであるが、腎機能など影響を及ぼす因子も考慮する必要がある。

[日内会誌 101 : 345~353, 2012]

Key words BNP, NT-proBNP, CKD

はじめに

バイオマーカーとは、尿や血中に含まれる遺伝子・蛋白質・細胞や組織など生体由来の物質で、生体内の生物学的変化を定量的に把握するための指標となる。バイオマーカーはある特定の疾病や体の状態に相関して量的に変化するために、その量を測定することで疾病の診断や効率的な治療法の確立等が可能となる。心不全診断・重症度評価にバイオマーカーの果たす役割は大きく、神経体液因子はとくに重要である。

心筋は虚血、高血圧、炎症などの種々の負荷がかかると、心機能を保持するために種々の代

償機序が働く。この代償機序には神経体液因子の亢進と心肥大がある。神経体液因子は心筋のみならず全身の血管、臓器に作用して、運動耐容能低下、不整脈、突然死等のいわゆる心不全症候群の形成に関与する。循環器系に限らず、生体は様々な神経体液性因子によって巧妙かつ複雑に制御されホメオスターシスを保っている。これらの神経体液性因子は大きく分けて、陽性変力作用、陽性変時作用とともに、血管収縮作用を有し、心筋細胞にとっては肥大を惹起する方向に働く「心臓刺激因子」と、変力作用、変時作用はほとんど認められないか、少し陰性に働き、血管拡張作用を有すると共に心筋細胞肥大抑制作用や線維化抑制作用を有している、い

¹⁾ 豊郷病院循環器内科, ²⁾ 同 呼吸器内科, ³⁾ 滋賀医科大学呼吸循環器内科

Chronic heart failure : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : II. Progress in diagnosis ; 2. Biomarker.

Takayoshi Tsutamoto¹⁾, Naoto Wada¹⁾, Takaya Yamakawa¹⁾, Kunihiro Ibe²⁾, Hiroshi Sakai³⁾, Chiho Kawahara³⁾ and Minoru Horie³⁾ : ¹⁾ Cardiovascular Medicine, Toyosato Hospital, Japan, ²⁾ Respiratory Medicine, Toyosato Hospital, Japan and ³⁾ Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Japan.

トピックス

いわゆる「心保護因子」の2つに大別できる。正常状態ではこれらの相反する作用の神経体液性因子のバランスが保たれているが、一度心不全に陥ると、初期には心拍出量を増加させ重要臓器への灌流圧を維持する為に、心臓刺激因子が活性化され、心不全を代償している。しかし液性因子の活性化が過度に続くと、悪循環が始まり顕性心不全に陥る。

慢性心不全を対象にした大規模臨床試験の結果、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)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慢性心不全の予後を改善することが証明されるに至り、慢性心不全の発症進展には、代償機転である神経体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。その結果、バイオマーカーとしての立場も確立された。心臓刺激因子には、ノルエピネフリン、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン、バソプレシン、エンドセリン、種々のサイトカインがあり、心保護因子の代表は、心房性(A型)ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド(BNP)がある。アドレノメデュリン、内皮由来弛緩因子、アデノシン、アディポネクチンも心保護因子に属する。

1. 慢性心不全と神経体液因子

1) 交感神経系

慢性心不全では、全身の交感神経活性の亢進が持続し、病態の進展に深く関与することが指摘されてきた。脳内血管運動中枢に抑制的に働く、求心性の心肺圧受容体の感度が低下することがその原因の一つとされてきたが、最近の研究によると、循環中や脳内のアンジオテンシンIIなどの神経体液因子が神経調節とは別に、心臓交感神経活性亢進に関与するとの報告もあり、病態解明が期待される。心不全においては筋交

感神経活動も亢進するが、これは血管運動中枢自体の亢進を反映している。慢性心不全患者にしばしばみられるCheyne-Stokes呼吸時には、無呼吸時に一致して交感神経活動の亢進がみられる。このような交感神経の亢進は急性心不全時には重要な代償機転として働くが、慢性に亢進すると心臓の負荷を増大し、不整脈を誘発し、心筋を直接的に障害して心機能を悪化させる。

慢性心不全患者では心不全の重症度に比例して血漿ノルエピネフリン濃度が増加し、生命予後の指標になるが、血漿ノルエピネフリン濃度は全身の交感神経指標であり、心不全では、心臓交感神経活性が有用である可能性が指摘されている。この指標として、ノルエピネフリンのアナログを用いたMIBGシンチが有用である。

2) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

心不全ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)が賦活され、アンジオテンシンIIが過剰に産生される。軽度の心機能障害でも血漿レニン活性値が上昇している例があり、また重症心不全症例のすべてに血漿レニン活性値が上昇しているとは限らない。それにもかかわらず、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が心不全患者の症状、心機能、生存率を改善する。このことは循環RAASとは独立に組織RAASが賦活化され、心筋のリモデリングに関与していることを示唆している。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬投与にもかかわらず、投与初期には低下していたアルドステロンの血中濃度が再び増加してくるブレークスルー現象が指摘されている。

アルドステロン自体も腎臓でのナトリウム貯留、マグネシウムやカリウム喪失を惹起する古典的な作用の他、交感神経亢進、副交感神経抑制、圧受容器の機能異常などを引き起こすことが指摘されるとともに、心臓特に不全心や血管

に働いて、心筋の線維化、血管障害に直接関与しているとの臨床的実験的知見が集積されている。RALES試験においてアルドステロン拮抗薬のスピロノラクトンは重症心不全で、死亡率を30%減少させ、さらにEPESUS試験では、ACE阻害薬や β 遮断薬などの標準治療を受けた急性心筋梗塞患者において、エブレレノンが死亡率を15%減少させたことが報告された。さらにEMPHASIS-HF試験で、NYHA II度の心不全中等症患者においてエブレレノンが予後を改善することが明らかになった。これら大規模研究の結果、慢性心不全や急性心筋梗塞患者においてACE阻害薬/ARBや β 遮断薬などの標準治療薬に抗アルドステロン薬を併用することが生命予後の改善につながることを証明された。抗アルドステロン薬が予後改善効果を示した理由の一つに、左室リモデリング改善効果が考えられる。ACE阻害薬やARB投与下においてもアルドステロンブレイクスルーが認められること、アルドステロンはACTH、エンドセリン、K、ANP、BNPなどによっても制御されていることなどから、従来の心不全治療薬にアルドステロンの分泌を抑制する薬剤やミネラルコルチコイド受容体阻害薬の併用が有用である。RALES、EPESUS、EMPHASIS-HF試験の結果をふまえて、抗アルドステロン薬の作用機序の検討により、心筋線維化の指標としてI型、III型プロコラーゲン濃度や、ミネラルコルチコイド受容体刺激作用を有するコルチゾール濃度などのバイオマーカーの有用性も報告されている。

3) ナトリウム利尿ペプチド

(1) ナトリウム利尿ペプチドの概要

ナトリウム利尿ペプチドは、松尾壽之先生、寒川賢治先生らにより発見され、心不全の診断から治療効果判定、予後予測のみならず治療薬としても用いられるようになった。ANPは主として心房でBNPは主として心室で合成され、心臓から全身へ分泌される心臓ホルモンであり、

血中を循環しているANP、BNPはほぼ100%心臓由来である。ANPは心房の伸展刺激により、BNPは主として心室の負荷により分泌が亢進し、血中濃度が上昇するが心房由来のBNPも関与する。つまり、ANPやBNP、特にBNPは心室への負荷（拡張末期圧など）を鋭敏に反映するバイオマーカーである。血中のANP・BNP濃度の上昇の重要な原因は、心臓での産生亢進である。BNPの遺伝子発現は、心室へのあらゆる負荷で産生増加する。従って、左室負荷、右室負荷、前負荷、後負荷、収縮障害、拡張障害の如何に問わず、負荷のかかっている心室でBNP産生が亢進しその結果血中BNP濃度が上昇している。つまり、ANPやBNP、特にBNPは心室への負荷の程度に鋭敏に反映するバイオマーカーである^{1,2)}。血中BNP濃度が上昇している時には、逆に細胞レベルで考えると、心臓局所で伸展刺激や液性因子による刺激が活性化していると考えられる。

(2) BNP、NT-proBNPを利用した慢性心不全の診断と重症度評価

心不全の適切な治療の為には、迅速かつ正確な診断が不可避であるが、慢性心不全、特に代償期の心不全や、プライマリーケアにおける心不全の診断は必ずしも容易でない。呼吸器疾患、肥満、静脈瘤患者も心不全患者と誤診されることがある。慢性心不全の補助診断法として、BNPとBNP前駆体のN端側フラグメント（NT-proBNP）の有用性を示す論文が多く報告されている。BNPが心不全の補助診断法として特に優れているのは、①心不全の存在診断、②心不全の重症度診断、③心不全の予後診断である。2010年に改訂された、慢性心不全治療ガイドラインでは³⁾、BNP>100 pg/mlまたはNT-proBNP>400 pg/mlの時、心不全を想定して検査をすすめることが推奨されている（図1）。

BNP分泌を規定する因子についての検討によると、血行動態、推定GFR値、年齢、性、Body

トピックス

図 1. 心不全診断のフローチャート

循環器病の診断と治療に関するガイドライン。慢性心不全治療ガイドライン (2010改訂版より)

図2. NYHA心機能分類と腎機能（推定GFR）がBNP分泌と濃度に及ぼす影響（文献2より引用改変）

心臓カテーテル検査時に冠状静脈と大動脈基部でBNPを測定。冠状静脈と大動脈基部）BNP濃度較差は、心臓からのBNP分泌を反映するが、左図に示されたように対象患者では、NYHA心機能分類に伴いBNP分泌は増加するが推定糸球体濾過値（eGFR）による影響は受けていない。同じ対象患者で、右図に示すように大動脈基部BNP濃度（末梢BNPに相当する）は、NYHA心機能分類のみならず、推定GFRの低下に伴い上昇することが明らかである。

mass index, 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⁴⁾。この結果は, BNPは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を支持している。一方, 末梢血中のBNPは, 左室拡張末期圧, 左室駆出率の他に, 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⁴⁾。したがって, 末梢血のBNP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方が正確である。末梢血BNP濃度は, NYHA心機能分類や, 血行動態, 心臓からの分泌量が同程度でも, 推定GFR値の低下にともない上昇する（図2）。さらに, 心臓からの分泌量と推定GFR値が相関を認めなかった患者群において, 血中BNP濃度は推定GFR値と負の相関関係を認めた（図3）。

BNP, NT-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一つは, 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る。実際にBNP濃度は左室拡張末期圧と相関が認められている（図4）²⁾。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, NT-proBNP濃度のカットオフ値が慢性腎臓病（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, NT-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, NT-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。呼吸困難を主訴で救急外来を受診した患者（腎不全除外）の心不全診断のカットオフ値は, 100 pg/mlと報告されているが⁵⁾,

トピックス

図3. 腎機能（推定GFR）とBNP濃度の関係（文献2より引用改変）

図4. 心臓カテーテル検査時に測定したBNP濃度と左室拡張末期圧（LVEDP）との相関関係（文献4より引用改変）

この報告は²⁾、腎機能障害をともなう場合に推定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⁶⁾。

腎機能、血漿BNP並びにNT-proBNPを測定した患者においてBNPとNT-proBNPの相関性を確認したところ、正常腎機能患者（推定GFR値が

90 ml/min以上の患者）43例を対象とした場合、BNP値とNT-proBNP値には非常に良好な相関関係が認められた($y=3.179x+12.42$ $r=0.955$)が、推定GFR値が90 ml/min以下の患者においては、相関係数は小さくなり相対的にNT-proBNPは高値を示し、腎機能がBNPとNT-proBNPの相関性に影響を及ぼすことが考えられる。

一般集団を対象にした健診におけるBNPの有用性に関する報告は多いがカットオフ値については未だ結論が出ていない。Framingham Studyでは集団の80パーセンタイル値(約20 pg/ml：シオノリアで測定)以上の群では以下の群より有意に心事故の発生率が高いことが示されている。従って、BNP値の心疾患一般に対するカットオフ値は未だ決定されていないが、低いほど心疾患を有している可能性が低くなることは確かであり、特に心不全の場合陰性的中率が高いので、呼吸困難等で心不全を疑うべき症例において、その症例のBNP値が正常値であれば、その症例が心不全である可能性は極めて低い。

我が国では主にBNPの血中濃度が測定されているが、欧米ではBNP前駆体のN端側フラグメント（NT-proBNP）の測定系もよく利用されており、心不全の診断・予後診断にBNPとほぼ遜色

表. BNPとNT-proBNPの比較

	BNP	NT-proBNP
分子量	約 3,500	約 8,500
ホルモン活性	+	—
交叉性	proBNP, BNP	proBNP, NT-proBNP
半減期	約 20 分	約 120 分
クリアランス	NPR-A, NPR-C, NEP, 腎臓	腎臓
採血法	EDTA加血漿	血清/ヘパリン加/EDTA加血漿
添付文書記載基準値	≤18.4 pg/ml	≤55 pg/ml

循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 慢性心不全治療ガイドライン (2010 改訂版より引用)

ない結果が報告されている⁷⁾. 両者の特徴を示すが(表)³⁾, 使い分ける際には注意が必要である. BNPには生理活性があり, NT-proBNPには生理活性がないこと, NT-proBNPが半減期が長いこと, NT-proBNPの方が腎機能の影響をより受けやすいことなどが特徴である. BNPやNT-proBNPを利用した慢性心不全の診断と重症度(予後)評価と, BNPやNT-proBNPガイド下治療は, 次元の異なった概念である点に留意する必要がある. BNPやNT-proBNPの値にかかわらず, ガイドラインに基づいた心不全標準治療が必要なのは当然である. BNPやNT-proBNPを利用した心不全診断と重症度評価をする上での問題点は, 1. 年齢, 性別, 肥満, 腎機能などが患者間の変動に関与すること. 2. 患者内変動(日, 周, 月)の評価・解釈が困難であることである. 患者内変動において, どの程度の変化を異常変動としてとらえるべきかについては, まだ検討の余地はあるが, 繰り返し測定した場合, 最近の値の絶対値が高いとその後の心事故頻度が高いとの報告が多い. 外来安定非虚血性心不全患者(n=133)で, BNPの変動を検討した報告によると, 2カ月間でBNPの変動係数は約22%であった⁸⁾. その後の外来追跡中に, 42カ月間に26例で心事故が発生した. 興味深いことに, BNP変化率が絶対値とは独立して, 心事故の予測因子となることが明らかになった. BNPが2カ月

間で15%以上上昇することは, 2カ月後のBNP絶対値とは別に心事故予測因子となることが判明した⁸⁾.

4) その他のバイオマーカー

(1) 心筋傷害マーカー

心筋梗塞のバイオマーカーでもある心筋特異的トロポニン(I, T)濃度が, 虚血性心疾患でのリスク指標としての有用性は確立されているが, 非虚血性心筋疾患でも上昇することが指摘され, 持続的な上昇が予後不良の指標となる可能性が指摘されている. 最近, 高感度トロポニン濃度測定系が, 従来の測定系に比べて, 急性冠症候群の診断に有用であるとの報告もあり, 高感度トロポニン濃度測定系の慢性心不全のリスク評価をする上で有用性が期待される^{9,10)}. 心筋特異的トロポニン(I, T)は, BNPやNT-proBNP同様に, 心筋由来の指標である点が特徴である.

(2) 炎症性マーカー

心不全の発症に免疫細胞, およびそれらが産生するサイトカインの関与が指摘されている. 実際, 心不全患者においてtumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6)が血中に増加し, 予後とも関係する. これらのサイトカインは直接的な陰性変力作用, β 受容体に対する反応抑制, 一酸化窒素の産生を介する心筋細胞障害によって心機能を抑制する. さらに筋肉の疲弊をきたし心臓悪液質にも関与する. また血管の

トピックス

透過性、末梢血管抵抗、心不全症状に特徴的な運動耐容能にも関与する。TNF- α 、IL-6などのサイトカイン以外にも可溶性サイトカイン受容体ならびに可溶性接着分子も増加している。中でも、高感度CRP濃度測定が基礎疾患の有無にかかわらず予後と関連しているとの報告がなされている。高感度CRP測定は、サイトカインより簡便で、安価であるが特異性に欠けることが欠点である。

(3) 酸化ストレスマーカー

心不全では、酸化ストレスが亢進し、内皮障害や心機能障害増悪の要因とされる。その指標として、血中酸化LDL濃度、血中-尿中 8-isoprostaglandin PGF2 α (isoprostane) や 8-OH-deoxyguanosineなどが報告されている。酸化ストレス亢進は、交感神経系やRAAS、炎症性反応などの経路の下流に位置すると考えられるが、多臓器不全を合併する心不全では、その由来細胞や臓器が特定できない点が問題である。尿酸高値は、非特異的な指標ではあるが、簡便な指標として有用である可能性がある。

(4) アディポサイトカイン

メタボリック症候群は、虚血性心疾患の危険因子であり心不全のリスクでもある。メタボリック症候群関連アディポサイトカインの一つであるアディポネクチン濃度は心不全で上昇し、予後と関連すると報告されている。アディポネクチンには、抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用があり、心不全のない患者においてはアディポネクチン低値が心筋梗塞発症のリスクとされる。一方、心筋梗塞や心不全を発症するとアディポネクチン濃度は上昇し、予後不良の指標となる。この現象は、肥満が心不全のリスクであるが、心不全患者において肥満患者の予後は比較的良好で、やせ（悪液質）患者で予後不良である（オベシティパラドックス）のと同様の現象である。心不全は循環不全、神経体液因子異常に代謝異常も伴う病態で、心不全でTNF-

α が初めて注目されたのは、心臓悪液質との関連であったことから、代謝異常関連指標が有用である可能性があり今後の検討が必要である。

今後の展望

今後、新たなバイオマーカーの発見が期待される。心不全におけるバイオマーカーは2種に大別できる。一つは、トロポニンなどの心筋特異的構造蛋白(hs-cTnI, cTnT) (non-functional)であり、もう一つは、ANP、BNPに代表されるfunctionalな心臓由来hormoneである。両者を総合的に評価することは、心不全のみならず、循環器疾患患者の診断・重症度評価・治療効果判定に重要な位置を占めるようになることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Tsutamoto T, et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96:509-516, 1997.
- 2) Maeda K, et al: Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135:825-832, 1998.
- 3) 慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf.
- 4) Tsutamoto T, et al: Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 47:582-586, 2006.
- 5) Maisel AS, et al: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161-167, 2002.
- 6) McCullough PA, et al: B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 41:571-579, 2003.
- 7) Tsutamoto T, et al: Direct Comparison of Transcardiac

- Increase in Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal ProBNP and Prognosis in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J* 71 : 1873–1878, 2007.
- 8) Nishiyama K, et al : Biological variation of brain natriuretic peptide and cardiac events in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure. *Circ J* 75 : 341–347, 2011.
- 9) Tsutamoto T, et al : Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 159 : 63–67, 2010.
- 10) Kawahara C, et al : Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *75* : 656–661, 2011.
-