

循環器診療・救急診療 update

- NT-proBNPで迫る -

日本医科大学千葉北総病院 内科学(循環器部門)教授・循環器センター長
清野 精彦



日本医科大学千葉北総病院

同病院の上空を飛ぶドクターヘリ



清野 精彦
せいの よしひこ

日本医科大学内科学(循環器部門)教授
日本医科大学千葉北総病院・循環器センター長

略歴

1976年 日本医科大学卒業
1980-1982年 Cedars-Sinai Medical Center (Los Angeles) 留学
1993年 日本医科大学 内科学第一講座講師
2000年 日本医科大学 内科学第一講座助教授
2005年 日本医科大学 内科学第一講座教授
2007年 日本医科大学千葉北総病院
内科学(循環器部門)教授
同 日本医科大学千葉北総病院 循環器センター長の要職に就かれて居られます。

研究テーマ

心不全の病態と治療、急性冠症候群の病態と治療、心筋バイオマーカー臨床開発
冠動脈先端画像と心血管バイオマーカーの融合研究

所属学会

日本循環器学会評議員、日本心臓病学会評議員、日本心不全学会評議員、
日本冠疾患学会評議員、米国心臓協会(AHA)会員、欧州心臓学会(ESC)会員などを歴任されて居られます。

CONTENTS

循環器診療・救急診療 update 1
- NT-proBNPで迫る -

日本医科大学千葉北総病院
内科学(循環器部門)教授・循環器センター長
清野 精彦

FAQ 6

アキュートケア支援サイト 8

QA(Quality Assurance)とは、『常に質(内容)を確認し、継続的な向上を目指す』という意味で、Radiometer™の基本コンセプトです。

循環器診療・救急診療 update

-NT-proBNPで迫る-

血液生化学バイオマーカーの重要性

循環器診療で重要な心血管イベントとして、1)心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群、2)心不全による入院・死亡、3)肺血栓・塞栓症や急性大動脈解離などの血管イベントなどがあげられます。いずれも救急診療において「胸痛」「呼吸困難」「ショック」などを主徴とした症例で、先ず鑑別診断しなければいけない致死的な病態です。

近年、これらの心血管イベントの急性期診断やリスク層別化、治療判断、予後予測などに、診断精度に優れる新しい血液生化学バイオマーカーの活用が注目されています。わが国の各種循環器疾患診療ガイドライン(急性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、高血圧など)でも、血液生化学バイオマーカー測定の重要性が強調されています。最近では現場で迅速に定性判定、または定量測定できるPOCT(point of care testing)が導入・普及しており、今後一層診療の効率化と診療成績の向上が期待されます。

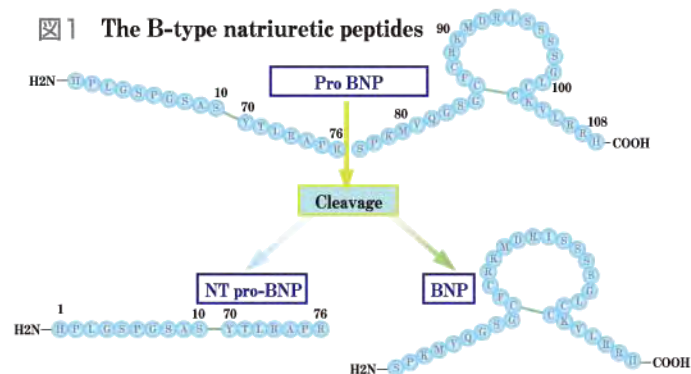
NT-proBNPとは

心不全の診断や病態把握のためにB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の血中濃度を測定することは、すでに実地臨床で頻繁に行われています。BNPはANP(A型ナトリウム利尿ペプチド)に次いで発見されたナトリウム利尿ペプチドファミリー第2のペプチドですが、ANPが主として心房で生合成・貯留・分泌されるのに対して、BNPは心室筋細胞で生合成・分泌されます。そして第3のペプチドが血管平滑筋で生合成されるC型ナトリウム利尿ペプチドです。

図1に、心筋細胞におけるproBNPからのBNP解離と循環血中への分泌を示します。心

筋細胞に対するストレス(左室拡張期圧上昇、左室拡張期容積増大、左室肥大、壁運動異常、心筋虚血など)によりproBNPの生合成は急速に亢進します。このproBNP(1-108)は蛋白分解酵素(furin)により分解され、血管拡張作用、Na利尿作用などの生理活性を有するBNP(77-108)を解離し、BNP(77-108)と生理活性の無いN末端proBNP(NT-proBNP、1-76)が循環血中に分泌されます。また、循環血中には病態によりその比率は異なりますが、ProBNP自体も三量体(36kDa)の形で検出されます。

図1 The B-type natriuretic peptides



BNPとNT-proBNPの相違点

BNPもNT-proBNPも共に心不全の重症度や左室拡張末期圧上昇、左室駆出率低下に伴って血中濃度が上昇します。BNP測定値に比べるとNT-proBNPのほうが上昇比率が大きく、重症度や病態を鋭敏に反映していると考えられます²⁾。

BNPの分子量は3,470、NT-proBNPは8,460であり、BNPは主にクリアランスリセプター(NPR-C)との結合、中性エンドペプチダーゼによる分解などにより血中からクリアランスされますが、NT-proBNPは腎臓で100%クリアランスされます。血中半減期はBNPが約20分であるのに対し、NT-proBNPは約60-120分と約3倍長く、NT-

proBNPは採血後血清中でも安定している特徴があげられます¹⁾。採血後の安定性、血清でも測定可能なこと、重症度をより鋭敏に反映していることなどの特徴から、欧米の心不全の大規模臨床試験では心不全重症度や治療判定の最も有力な代用指標(サロゲート・マーカー)として活用されています。

BNPもNT-proBNP測定値も腎機能の影響を受けますが、NT-proBNPの方が腎機能の影響が大きいので(血中濃度は腎機能GFRに相関)、この点を留意することが重要です。

心不全とNT-proBNP

心不全の診断、重症度評価、予後推測、治療評価に有用な指標としてBNPまたはNT-proBNPの測定があげられます。2008年、ヨーロッパ心臓学会(ESC)は最新の心不全診療ガイドラインを公表しました。この中で、BNP/NT-proBNPによる心不全の診断アルゴリズムを提示しています³⁾。身体所見、胸部レ線、心エコーなどにより心不全が疑われた場合、BNP/NT-proBNPを測定し、BNP<100pg/mL、NT-proBNP<400pg/mLの場合にはunlikely、100<BNP<400pg/mL、400<NT-proBNP<2000pg/mLの場合uncertain diagnosis、BNP>400pg/mL、NT-proBNP>2000pg/mLの場合likelyと識別されます。BNPもNT-proBNPも世界的に汎用されているバイオマーカーであり、この診断アルゴリズムはとても実践的な指針として導入されていくものと期待されます。

さらに治療後の血漿BNP/NT-proBNP濃度が予後および心事故発生の予測因子として有用であることから、血漿BNP/NT-proBNP濃度のモニタリングによる心不全治療(BNP/NT-

proBNP guided therapy)が注目されています。

BNP/NT-proBNP guided therapyとは

丁度10年前、2000年にニュージーランドのTroughtonらは、心不全治療における各種神経内分泌因子に関する一連の研究を背景に、従来の臨床的な判断に基づく治療群と、NT-proBNP<200pmol/Lまで治療を強化するNT-proBNP-guided群に分けて予後を比較するランダム比較試験成績を発表しました⁴⁾。NT-proBNP-guided群では200pmol/L以下(in-house radioimmunoassayによる測定)になるまでACE阻害薬増量、利尿薬増量、硝酸薬併用など薬物治療を強化しました。その結果、NT-proBNP guided群の方が臨床判断群に比べ予後(心血管事故、心不全発症または死亡)の改善に優れることが明らかにされました⁴⁾。

このトピックスの第一報はBNP測定ではなくNT-proBNP測定に基づいた臨床研究であったことは特筆すべきです。その後、BNP/NT-proBNP guided therapyに関して多くの臨床研究(STARS-BNP、TIME-CHF、BATTLE-SCARRED、PRIMA、SIGNAL-HFなど)が報告され、メタアナリシスも発表されています。Porapakkhamらのメタアナリシス⁴⁾では、BNP/NT-proBNP guided therapyにより従来の臨床判断に基づく治療に比べ、全死亡率の低下が証明され(相対リスク 0.76)ました。その理由として、標準的心不全治療薬(利尿薬、アルダクトン、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬)の処方導入率が高く、さらにACE阻害薬と β 遮断薬の投与用量が目標用量に到達している率が高いことが明らかにされています。

循環救急におけるバイオマーカー診断

A) 急性冠症候群

急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死など最も致命的な病態は、粥状動脈硬化の中でも、コレステロールエステルに富んだ核を有し薄い線維性被膜に包まれた不安定プラーク(粥腫)が、内皮傷害や炎症などにより破裂して、周囲に血栓が形成され、急激に冠動脈の閉塞を来す事により発症します。

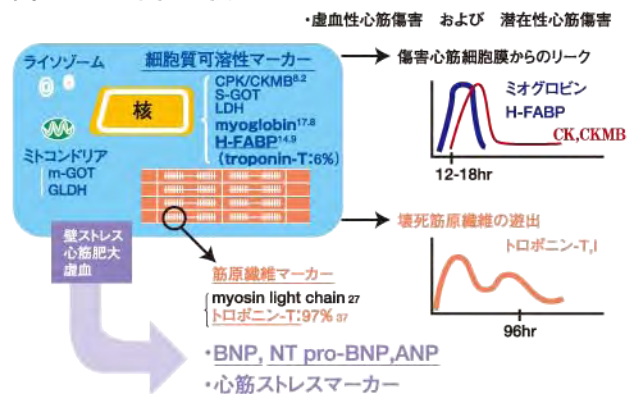
急性心筋梗塞により虚血性の心筋細胞傷害が生じると、まず細胞膜が傷害されCK、CKMB、ミオグロビン、心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)などの細胞質可溶性マーカーが血中に遊出します(図3右上段)⁵⁾。虚血が軽度で短時間の内に解除されれば細胞質マーカーの上昇は軽微かつ短時間であり、心筋細胞傷害は可逆的である可能性が考えられますが、虚血が高度で長時間に及んだ場合には筋原線維が分解され、トロポニンT、トロポニンI、ミオシン軽鎖などの筋原線維マーカーが血中に遊出します(図3右下段)⁵⁾。この過程では、心筋細胞は不可逆的な壊死に陥ったものと判断されます。2007年の心筋梗塞universal definition以来、心筋梗塞の診断は従来のCKやCKMBに代わりトロポニンTまたはトロポニンIの上昇で定義されるようになりました。

また、心不全で活用されているBNPやNT-proBNPは、心筋虚血ストレスマーカーとして発症早期(または発症準備状態時期)から高値を示します(図3左下段)⁵⁾。急性冠症候群におけるBNP、NT-proBNP上昇は、心筋虚血ストレス自体、または虚血による左室拡張末期圧上昇から生じるものと考えられ、心筋梗塞の有無によらず心筋虚血の範囲と程度を反映していると考えられます。

われわれは、急性冠症候群では非ST上昇

型はST上昇型に比べCKMBやトロポニンTなどの心筋壊死マーカーが低値であるにもかかわらず、NT-proBNPは発症3時間以内の超急性期に著しい高値を示すことを示しています⁵⁾。これは、非ST上昇型の方が生存心筋に対する虚血ストレスが大であることを示唆し、その病態として心筋虚血が心内膜下広範散在性であり、非壊死・虚血領域が広範であること、虚血ストレスの時間的反復・蓄積性、遷延性などの可能性が考えられます。そしてさらにNT-proBNPは独立した予後予測因子であることが明らかにされました⁶⁾。

図3 心筋傷害の検出:心筋マーカーの遊出動態



B) D-dimerによる急性大動脈解離の評価(除外診断)

従来、急性大動脈解離の診断はCTやRI、血管造影画像によってなされており、血液生化学マーカーの診断意義はあまり注目されませんでした。しかし近年、各種血液生化学マーカーの有用性に関する報告が相次いでなされ、早期リスク層別化、初期診療判断に活用されています。

D-ダイマーは安定化フィブリンの分解産物であり、血中濃度の上昇は二次線溶、すなわち凝固機序の活性化に際して反応性に線溶機序が亢進していることを意味します。特異度は低

いので、胸痛・背部痛の評価ではむしろ除外診断マーカーとしての意義が大きいと考えられます。急性大動脈解離の場合には、解離腔が形成されると血管壁コラーゲンなどの血管内皮組織が露出することで凝固系が亢進します。一方、大動脈外壁に存在する組織プラスミノゲンアクチベーターの放出により、線溶系が亢進します。すなわち、プラスミンが産生され、安定化フィブリンからD-ダイマーが切り出され、凝固系と二次性の線溶系亢進という病態のなかでD-ダイマーが上昇します。D-ダイマーがカットオフ値以下(<0.5 μg/mL)であるならば急性大動脈解離ではないと除外診断されます。

C) 肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓症に対するD-ダイマーの診断感度は84-100%と高く評価されていますが、特異度は25-80%と低値にとどまります。急性大動脈解離の場合と同様に肺血栓塞栓症の除外診断に有用であり、現場では肺動脈成分第二音(IIP音)亢進、PaO₂低下(<75mmHg)、心エコーによる右室負荷所見などを参考にして確定診断することが重要です。

また肺血栓塞栓症では、塞栓、肺動脈圧上昇、低酸素血症などを反映して右室心筋に急激にストレスがかかることにより右室よりBNPが分泌されます。入院4時間以内にBNPを測定した症例を対象に、予後(死亡、心肺蘇生、人工呼吸管理、経カテーテル的ないしは外科的血栓除去術)を追跡調査した報告によると、これらのイベントを来した症例のBNP測定値は有意に高値であり、BNP90pg/mL未満をcut-off値とした場合、イベント予知の感度は85%、特異度75%、陰性予測値93%、陽性予測値57%と、イベント予測(除外診断的)に有用である成績が示されています。NT-proBNPによる評価がさらに加えられることが期待されます。

文献

- 1) Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2357-68
- 2) Seino Y, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. Eur J Heart Failure 2004; 6: 295-300
- 3) Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-2442
- 4) Porapakkham P, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy. A meta-analysis Arch Intern Med 2010; 170: 507-514
- 5) Ogawa T, et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation versus non-ST elevation acute coronary syndrome. Circ J 2006; 70:1372-8
- 6) Yamashita T, et al. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency. J Cardiol 2010; 55: 377-83

著書

心血管マルチバイオマーカー・ストラテジー (別冊・医学のあゆみ)

医歯薬出版 2009年1月出版

清野精彦 編

周術期におけるβ遮断薬の使い方 内科的使用から超短時間作用型β遮断薬の 応用まで

真興交易医書出版部 2004年9月出版

清野精彦 編/坂本篤裕 編

実地診療に則した心不全診断・治療マニュアル 医薬ジャーナル社 2002年5月出版

高野照夫 著/清野精彦 著

心筋傷害と心筋/血管マーカー心筋梗塞再定義 (ESC/ACC)に基づく迅速生化学診断

メジカルビュー社 2002年1月出版

清野精彦 編著

これでわかる心電図の読み方と心臓病

南江堂 1998年9月出版

清野精彦 著

今日の治療指針 2010年版

医学書院

清野精彦 著(分担執筆)

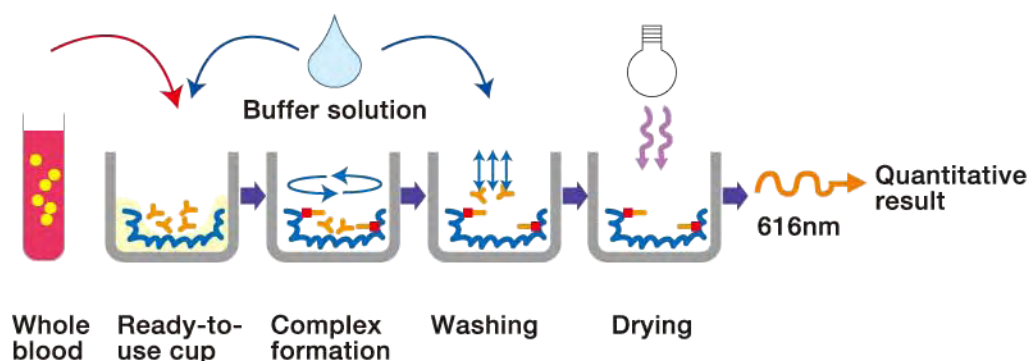
循環器領域において、患者病態を把握する上で動脈血液ガス状態の把握は重要な役割を果たします。ここでは、急性心不全診断等の診断に際して必要な臨床検査、基礎原理等について、そして、CKDに関する基礎的な解説を紹介します。



Q1. NT-proBNP等の血液生化学バイオマーカーの測定方法について教えてください。

A1. 心疾患の診断、モニタリングで広く用いられている血液生化学バイオマーカーの多くは、基本測定原理として“免疫測定法”が用いられています。これは、抗原抗体反応を応用した測定原理であり、標的物質に対する特異性が高く、且つ、高い分析感度を有しており、近年では蛍光物質や化学発光物質を標識した方法が主流となっています。

本測定方法は、専用の分析装置が必要となりますが、項目の緊急性を視野に入れ、全血から約20分で測定できる装置が本邦においても複数販売されています。



Q2. 急性心不全の診断と動脈血液ガスの関係を教えてください。

A2. 急性心不全診断の急性期診断のポイントとして、“今、どのような急性心不全か、心行動態を中心とした心不全の病態および重症度を把握する事”“急性心不全を引き起こした基礎疾患は何か”“この基礎疾患のもとで症状や所見の発現に至らしめた誘導はなにか”¹⁾が有ります。このようなポイントの中で、動脈血液ガス測定による検査情報は、呼吸不全やアシドーシスの把握に非常に有用であり欠かせない検査情報です。急性心不全の診断で用いられる主な臨床検査を表1にまとめます。

表1:急性心不全の診断で用いられる主な臨床検査

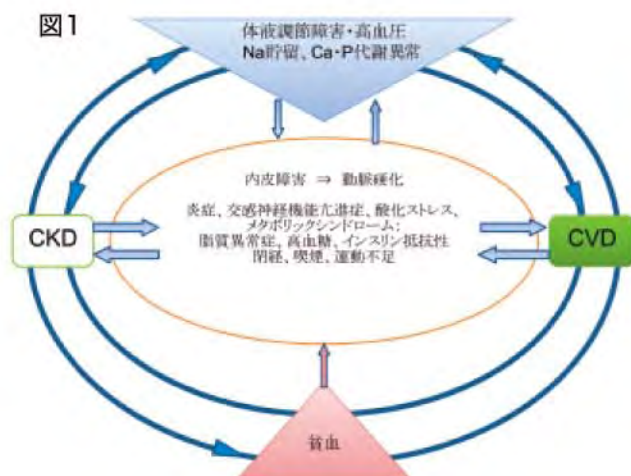
	主な臨床検査
生理機能検査	12誘導心電図 心エコー ドブラ検査 血圧
画像診断	胸部X線写真
血液検査	動脈血液ガス分析 BNP/NT-proBNP

Q3. 心腎連関という言葉を見ますが、具体的にはどういう意味でしょうか？

A3. 1991年に提唱された心血管系疾患 (Cardiovascular Disease : CVD) の連続性については広く知られるようになりました。その後の研究で、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)では心筋梗塞,心不全および脳卒中の発症率および死亡率が高くなること、更にCKDとCVD (心血管疾患) の危険因子の多くは共通であることが明らかにされ、CVDとCKDの関連性を示す言葉として使われています (図1)。

CVDとCKDに共通した危険因子としては喫煙、高血圧、腎臓病、糖尿病、高コレステロール、肥満、ストレスなどがあります。特に、軽度の腎機能低下や尿蛋白が心筋梗塞や脳卒中の大きな危険因子であることが日本でも明らかにされています。一方でCVD患者の腎機能についての報告によると、心筋梗塞をおこした患者のGFR (糸球体濾過率) は約1/3はCKDステージ3とされる60mL/分/1.73m² 以下であり、心筋梗塞発症後3年間に2回目の心血管イベントを起こす可能性もCKDのステージが進む程高くなります。従って、CVDではCKDの有無の確認が必要です。²⁾

救急のCVD治療において短時間に患者の腎機能を判断するには、クレアチニン値から計算するeGFR (推定糸球体濾過率) が有効です。



文献

1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004-2005年度合同研究班報告) 「急性心不全治療ガイドライン (2006年改訂版)」
班長:丸山幸夫

2) 日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2009

Acute-care 支援サイト

「諏訪先生の血液ガス博物館」
を掲載させていただいております

救急処置を支援するラジオメータ公式サイト

アキュート ケア Acute Care 支援サイト



当社では、Acute-care支援サイトを2006年10月1日より開設させて頂いております。

本サイトは、学術資料/文献、ラーニング、製品情報、インフォメーションから構成されており、血液ガス分析及び経皮モニターに携わっておられる方々をご支援させていただくことを目的として製作されております。今回の第2段階のリリースで、「諏訪先生の血液ガス博物館」を掲載させていただいております。今後は内容も順次充実させてまいります。また、学会セミナーのご案内、トレーニングのご案内などのプログラムをお知らせをいたします。皆様のアクセスをお待ちしております。

URL: <http://www.acute-care.jp/>

ラジオメーター株式会社
〒105-0003 東京都港区西新橋3-16-11
Tel: 03-5777-3530 FAX: 03-5777-3541

<http://www.radiometer.co.jp/>
<http://www.radiometer.com/>

●ご意見、ご質問をお寄せください。

RADIOMETER 

RADIOMETER™, TCM™, Red System™は、ラジオメーターメディカル社（デンマーク）の商標です。