

第57回日本医学検査学会  
ランチョンセミナー

『心不全の診断・治療における  
BNPの有用性について』

講演者

岡本 洋先生

独立行政法人国立病院機構  
西札幌病院(北海道医療センター) 循環器科診療部長



TOSOH

東ソー株式会社





## 岡本 洋

(おかもと ひろし)

国立病院機構 西札幌病院（北海道医療センター）  
循環器科診療部長兼臨床検査科長

所属学会：

日本循環器学会（評議員）、日本心臓病学会（評議員、FJCC）、  
日本心不全学会（評議員）、日本内科学会（指導医）、  
米国心臓協会（AHA）特別会員、国際心臓研究会議 ISHR（評議員）、  
日本心筋生検研究会（幹事）

### 略歴

昭和 54年 国立旭川医科大学医学部 卒業  
北海道大学医学部循環器内科 入局  
平成元年 フランス国立衛生研究所 (INSERM)  
留学  
平成 5年 北海道大学助手  
(循環器内科、病棟医長)  
平成 12年 北海道大学講師  
(循環器内科、外来医長)  
平成 19年 北海道大学大学院医学研究科准教授  
(循環器内科、外来医長)  
平成 20年 国立病院機構 西札幌病院  
(北海道医療センター)  
循環器科診療部長兼臨床検査科長

## 【心不全とは何か？】

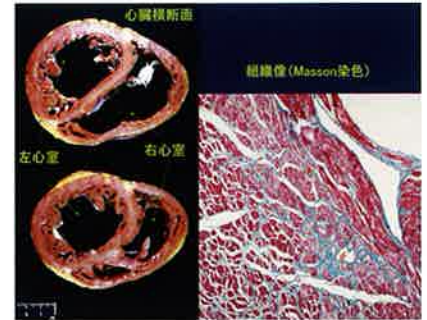
心臓は一日に10万回収縮と弛緩を繰り返し、のべ10トンもの血液を全身へと送り出しています。もし、何らかの原因で、心臓のポンプとしての働きが弱くなると、脳・肝臓・腎臓などの臓器や組織に必要なだけの血液を送ることができなくなります。心臓のポンプとしての働きが低下し、全身の臓器に十分な血液が流れなくなることによって引き起こされる一連の病態を「心不全」と言います。心不全は心臓や血行動態の急激な変化を伴うかどうかで急性あるいは慢性心不全に分けられます。また、心臓から血液が出るところの異常か血液が心臓に戻るところの異常によって左心不全と右心不全に分けられます。下図のスライドは米国の教科書からとってきたものですが、左心不全の状態では、胸部写真では肺水腫、肺うっ血が生じ、肺に水がたまって酸素摂取がうまくできず息をするのも苦しく座ってしのいでいる状態、この状態を起坐呼吸といいます。息切れ、呼吸困難、倦怠感なども伴い、お年寄りの場合は意識障害や冷感、乏尿を伴うこともあります。右心不全の場合は、一見して肝臓（下図点線部）がはれ腹が膨れ、足がむくんでいる状態で、全身に水分が貯留しています。浮腫、胸水、腹水の生成、体重増加、食欲低下などの症状が生じます。このように、心不全は、基本的に心臓が何らか

の原因で悪くなり、呼吸困難やむくみなどの症状や徴候が生ずる状態をいいます。

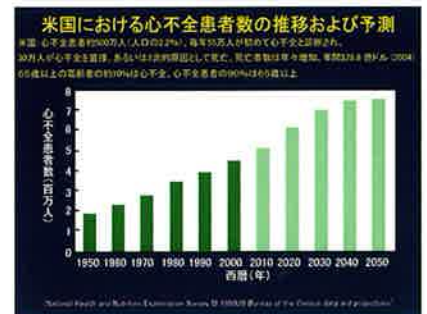


これは私が研修医時代に経験した例ですが、動悸を訴えて来院された患者さんがいました。肺はそれほど悪くない、心電図をとるとV1-V4まで広範な心筋障害の心電図と心房細動という不整脈状態を示しています。拡張末期径が大きく、心臓の動きが悪い、結果として拡張型心筋症という診断となりました。2年後心房細動で脈が遅くなりペースメーカを植え込みました。さらにその2年後、起坐呼吸の状態で救急病棟に入院しました。胸部写真をとると、心臓の陰影が大きく胸水がたまっている、一見して肺の空気が少なく、非常に息がしづらい状態でした。残念ながらお亡くなりになり解剖を行ったところ、心臓の線維化が著明で、左心室も右心室も拡大し、心臓の筋肉細胞が鳥のように取り残され、コラーゲン線維が増え固くなっているという組織像を示していました。典型的な心不全例であり、当時はこのような拡張型心筋症で亡くなることが多く残念な思いをしましたが、現在はこういう心不全例は少なくなり、うまく

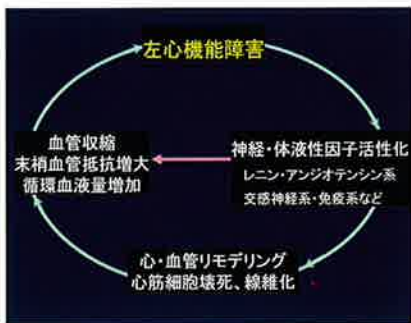
助けることができるような時代となりました。



下図は心不全患者数の推移及び予測です。米国では心不全患者が約500万人（人口の2.2%）であり、毎年55万人が初めて心不全と診断され、死亡者数も年々増加し医療コストも増えています。日本の統計資料はないのですが、日本でもやはり100-200万人が心不全で、アメリカと人口比では同じくらいの患者がいらっしゃいます。また65歳以上の高齢者の10人に1人は心不全の経験があり、心不全患者の90%以上は65歳以上であることもわかりました。年々心不全は増加しているだけでなく、心不全は高齢者に多く、生命予後は欧米では10人に1-3人死亡するといわれ、がんと診断されると同じくらい悪い病気ということになります。

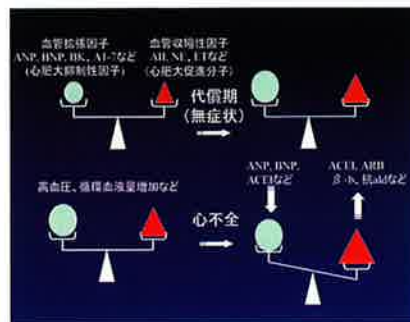


なぜ心不全が進展するのかというのですが、左心機能障害の場合、全身的には心臓が悪い状態を補おうとします。その一つが神経体液性因子の活性化で、交感神経系、レニンアンジオテンシン系の活性化が生じ、このカウンターバランス系として利尿ペプチド系が働きます。短期的には血管を収縮させて重要な臓器に血液を分配しようとするため、筋肉の末梢血管は収縮し、重要な臓器である脳や腎臓などに血液が送られます。また循環血液量を保持して心臓から血液駆出が少ないことを代償しようとしています。慢性的になると、心臓や血管の構造を固くする、これは長期に続くと負担になり心臓自身が悪くなる方向へ働きます。まとめますと、心不全は神経体液性因子や免疫系も含め全身が心臓の機能を補おうと働いている状態で、一時しのぎをしますが、慢性的に持続すると良くないということが出来ます。



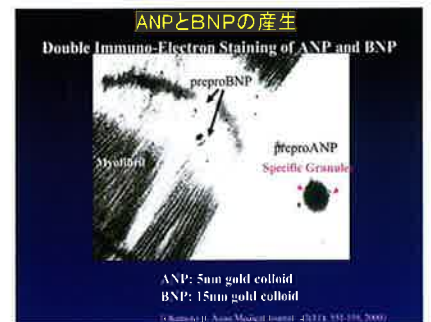
## 【心不全における利尿ペプチドの意義】

心不全の中で利尿ペプチドがどのように作用しているかについてですが、下図のように、血管収縮因子と ANP、BNP などの血管拡張因子（肥大抑制性因子）で通常はバランスが取れています。無症状の代償期ではどちらも増量しても、まだバランスをとっていますが、血圧が上がるとか、塩分をたくさん取るなどでバランスが崩れると心不全を引き起こすと考えられます。これを抑制するために、ACE 阻害薬やβブロッカー、ANP、BNP を補う治療が行われ大きな効果があることが分かってきました。活性化した神経体液性因子は長期的には悪化させる方向に働き、拡張性因子である利尿ペプチドはこれを補う方に働いています。



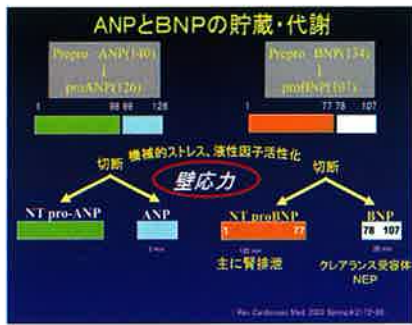
ANP と BNP が心臓でどのように作用されているかという話に進みます。ナトリウム利尿ペプチドは、日本で発見された“心臓から出るホルモン系”といえます。心臓は動くだけの臓器と考えられていましたが、ANP や BNP の発見によって、心臓は内分泌臓器で

あると理解されるようになりました。ANP と BNP の金コロイド標識免疫電顕を行うと、局在の違いが観察できます。BNP は心筋の中にありますが、ANP は特殊な顆粒の中に蓄えられています。通常 ANP は心房で産生されますが、負荷が増えると心房、心室ともに産生します。BNP はもともと脳で発見されたものですが、名称とは異なり、心臓で産生分泌される心臓特異的なホルモンです。ANP よりも左心室に特異的であり、かつ病的な状態でより産生されます。心不全では左心室の機能が非常に問題になりますので、ANP よりも BNP が臨床状態をより反映するということができます。



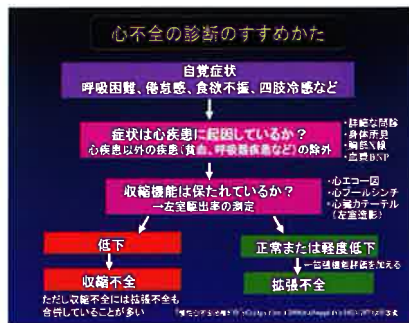
これら利尿ペプチドの産生については、preproANP, preproBNP から proANP, proBNP が生じ、機械的ストレス、液性因子の活性化などで心臓に負担がかかると、切断が誘導されて、proBNP からは活性型の BNP と不活性型の NT-proBNP に分かれます。BNP の分解系としては、受容体に結合して取り込まれサイクリック GMP（これ自体が血管拡張作用を持ちます）を産生し、生理活性を示すとともに、クリアランス受容体で

細胞外へ出されます。また、血中のBNPは中性エンドペプチダーゼで分解されます。NT-proBNPはこの過程で生成し腎排泄されるということになります。



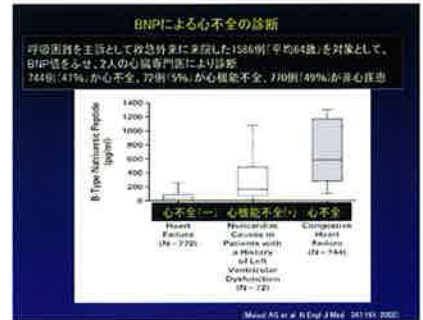
## [心不全の診断とBNP]

実際に利尿ペプチドが臨床でどのように使われているかBNPを主体にお話します。心不全を診断する場合には、まず症状をお聞きします。呼吸困難が心臓を原因としておきているのか、心不全以外の原因でおきているのかという見極め、貧血とか肺疾患の除外診断においてはBNPが重要な役割を果たします。その次に、心臓が収縮不全か拡張不全か、血圧が高くて心肥大なのか、心筋梗塞で心不全が起きてくるのか、拡張不全から生じるのかなどの原因を調べます。この間にさまざまな検査が使われます。BNPは心不全の最初の診断に重要であり、いまや心不全疾患には必須の診断項目であります。

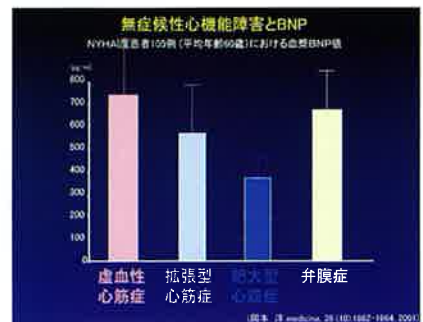


BNPは除外診断に有用とお話しましたが、2002年のN.Eng.J.Med.にレポートされておりますように、呼吸困難の半数は肺疾患で半数が心臓疾患です。実際は各4割くらいで、残り2割の中にはそれ以外の例えば精神的な原因もあります。このレポートにあるように、BNPの値を伏せて二人の医師が診断したとき、心不全と診断した場合はBNP値が明らかに高くなっ

ていたところから、BNP値による心不全診断が可能であること、心不全診断をする上でBNPが重要であるということが出来ます。

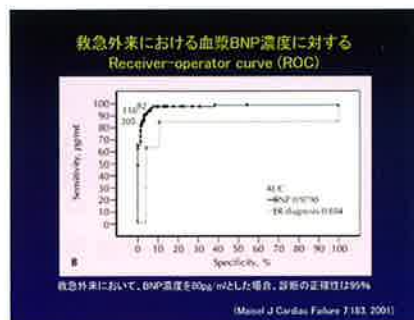


次に、無症候性の心不全の場合ですが、心臓が悪いだけでまだ心不全症状が出ていないNYHA分類Iの人を集めて基礎疾患別にBNPを見た場合、症状がない段階でも心臓が悪ければBNPが高い、ということがわかります。基礎疾患が何かという診断には使えませんが、症状がなくても心機能が悪ければ上昇するというので、心臓が悪いのではないかと診断ではBNPが有用であるということがわかります。

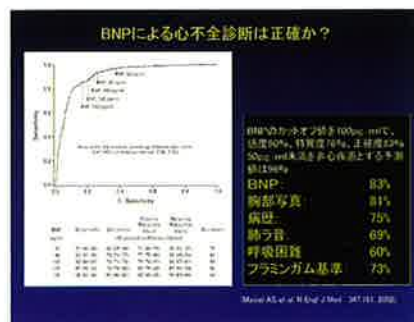


これは救急外来でのROC (Receiver Operating Curve) カーブですが、この報告では80pg/mLという値を基準として診断したときに、正確性95%という値が出ており、

BNPによる心不全の診断は非常に正確だということになります。

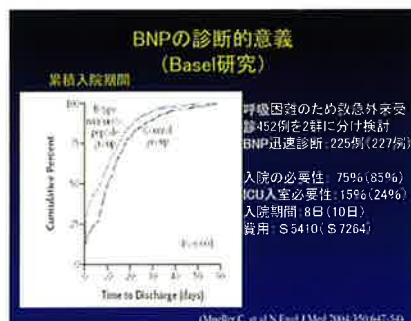


BNPの診断の精度は他の方法と比べてどうなのかということですが、このレポートではBNPのカットオフ値を100pg/mLとした場合に、BNPによる診断の正確度は83%であり、他の指標として、胸の写真では81%、問診病歴で75%、肺の音（ラ音）を聞いて69%ということ、BNPはいろいろな指標の中で単一の指標としてはもっとも精度が高いことがわかります。通常は1つの検査方法だけを行うことはないので、BNPに他の診断方法、例えば胸の写真、病歴、ラ音を加えれば、さらに精度が増しますし、実際に組み合わせで診療しています。

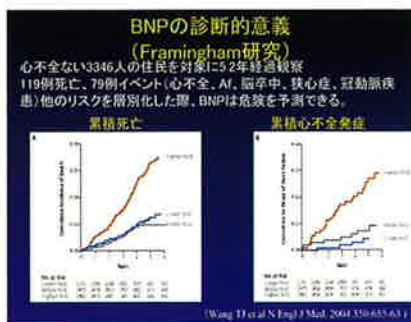


次のスライドは入院に関するBasel研究と言われるもので、呼吸困難で緊急外来を受診した場合の

スタディの結果ですが、BNPの迅速診断を行うことによって、行わなかった方と比べて、心不全による入院の必要性が減り、入院日数が短縮され、医療コストも軽減していることが報告されています。



また、これはフラミンガム研究ですが、一般の住民を対象にして、BNP値によってリスクの層別化を測れるかどうか検討したもので2004年のN.Eng.J.Med.に報告されています。BNPの値を高中低3群に分けたときに、一般住民で心血管の発症リスクを層別化できることが示された報告です。

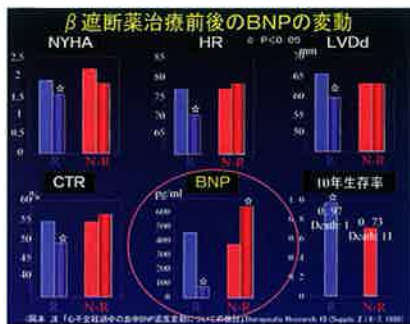


心臓が悪い場合、収縮機能と拡張機能のどちらが悪いのか、つまり縮むのが悪いのか広がるのが悪いのかということになりますが、これについてはBNP値からは見当がつきません。疾患別の値を見た東大の2001年の報告からは、心

筋梗塞、拡張型心筋症で高いが、弁膜症、心房細動でも高くなることから、特にこの病気だから高いというように、BNPの値によって心不全の基礎疾患の診断はできない、原因まではわからないということ、

また、BNP値の高低によって心不全患者さんが長生きできるかどうか見てみますと、BNP値の低い人はかなり長生きする、少し高くなると長生きできづらくなる、というようにBNP値によって心不全患者さんの予後がわかります。

さらに、この図はβ遮断薬の投与前後でBNPを比較したものです。β遮断薬は長生きできるようにするために最も効果がある薬です。薬でも効く人効かない人がいますが、β遮断薬の投与によって効く人効かない人ごとに、症状がどうなったか、心拍数はどうなったか、左室拡張末期径はどうなったか、心エコーでどうなったか、胸部写真でどうなったか、BNP値がどうなったか、実際長生きしたかどうかを見たものです。薬が効く人はBNP値が大幅に下がっていますが、治療効果が出なかった方ではBNP値がむしろ上昇しており、他の検査所見に比べて非常にメリハリがあります。実際に薬が効かない人は早く亡くなってしまうので、BNPの値が上がる、下がるということ、その後どうなるかということ、及び心不全治療の良し悪しが判定できます。



他方、高周波による不整脈治療、電氣的焼却術によって不整脈を治療する前後での ANP、BNP を見ましたが、このくらいの処置では値は変わりません。

BNP の値に影響を与える因子についてたくさん知られていますが、ここでまとめてみますと、加齢、妊娠、出産、運動で少し上がる、腎機能によっても少し上がる、高血圧、心肥大、虚血では大して上がらない、心房細動、不整脈で 50pg/ml くらい上昇、肥満では減る、などがあります。

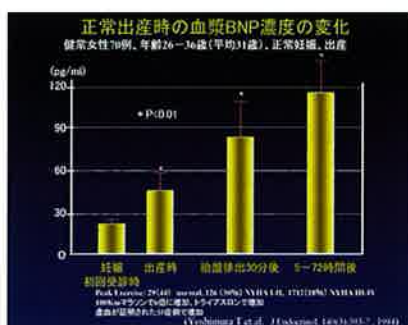
### BNPに影響を与える因子

- ・ 加齢—70-80歳以上
- ・ 妊娠・出産・運動
- ・ 腎機能—Cr>1.5mg/dlでは200pg/ml
- ・ 高血圧・心肥大—せいぜい50pg/ml、HCMとの鑑別
- ・ 虚血—わずかに上昇する
- ・ 心房細動—除細動後50pg/ml程度低下
- ・ 肥満—C型クレアチン受容体により50pg/ml程度低下

加齢についてですが、70歳を超えると BNP の値が高くなります。ただし、加齢で上がる中身はさまざまな因子が含まれています。年をとると心臓自身が固くなり拡張機能不全となる、腎臓機能が落ちてくる、貧血、不整脈も合併してくるなど、加齢という中身にはさまざまな因子が含まれている、こ

れらを理解した上で、加齢とともに見られる BNP の上昇を考えることが必要です。

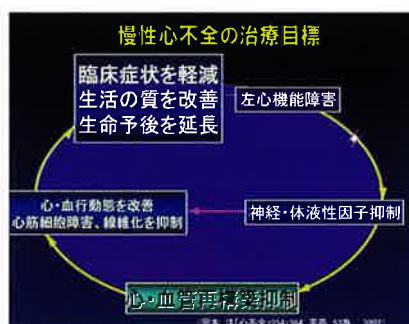
また興味深いデータですが、健康女性 70 例の正常妊娠出産過程でどうなるかについてですが、妊娠初回値は正常、出産時に少し上昇して胎盤排出でさらに上がり、出産 2-3 日で戻るという挙動を呈します。フルマラソンでは上がってこない、100km マラソンで上がる、トライアスロンで上がる、と考えると、女性の出産時に BNP は増加するのですが、出産は心臓にはトライアスロンなみの負担をもたらすと理解することができます。



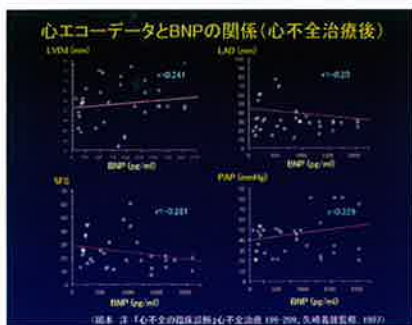
肥満と BNP についてですが、肥満で脂肪変性がおきると、各種サイトカインが分泌され、他方 BNP はクリアランスが上昇し、産生が障害されるため、値が下がってきます。従って健康者でも心不全患者でも肥満では値が少し下がることがわかっています。

## [心不全の治療と BNP]

慢性心不全は心臓が悪いことで神経体液性因子が活性化し、これらが短期的、長期的に作用し悪さをします。この悪性サイクルをブロックするために ACE 阻害薬、β遮断薬などが開発されております。この効果により長生きできることがわかってきました。



心臓を超音波で検査すると、心不全急性期には確かに BNP 数値と心エコー各指標、すなわち拡張末期径、左房径、肺動脈圧、心臓の動く力などは相関します。しかし、ある程度良くなった段階で BNP 値との相関を見ると、ほとんど相関がなくなっているのがわかります。治療直後の心エコーはまだ悪いままですが、BNP 値はいち早く下がってきていて、治療後は相関が崩れているのです。つまり BNP はより鋭敏に治療効果を反映します。BNP は“生もの”であるということであり、値の変動も大きいですが、そういうものを使って心臓、全身の状態を把握しているわけです。



方針を決めていくことができます。

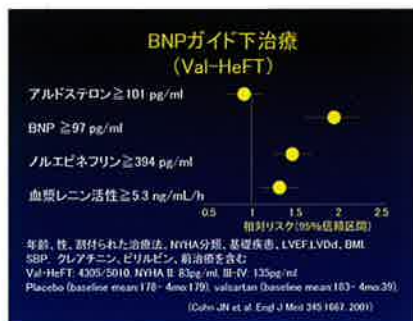


**[心不全の診断、治療における BNP  
—将来展望—]**

BNP の診断治療における展望について私の見解を述べます。

BNP の臨床応用として心不全の診断と予後予測、治療効果の判定、及び BNP ガイド下治療についてはお話ししましたが、他にも薬剤の副作用判定などに使われます。他科の先生から悪性腫瘍で抗がん剤を用いたい、向精神薬を使いたい、手術をしたいが心臓の状態はどうでしょうか、大丈夫でしょうか、と問い合わせがありますが、私の方では BNP 値をとってください、とお願いし、他の検査と合わせて診断をしましょう、とお話しています。また経過を見る際には、BNP 値が上がってきたら教えてください、とお願いしています。健康診断で使うのはまだちょっと難しいかもしれませんが、臨床現場では BNP をこのように使っています。

BNP は心不全治療に有用ということで、BNP ガイド下治療が行われるようになってきました。他の神経体液性因子とリスクの評価率を比較したところ、リスクを評価するのに BNP はもっともふさわしいことがわかりました。BNP の登場によって、診断方法が変わりました。その上、治療方法の変化をもたらしており、神経・体液性因子の指標の中で BNP は最も鋭敏に治療効果を反映できております。



**BNPの臨床応用**

- 心不全
  - 診断・病態把握・予後予測
  - 治療効果の判定 (BNPガイド下治療)
- 心機能障害のスクリーニング
  - 薬剤の副作用判定 (抗腫瘍薬、抗精神薬など)
  - 一般手術 (含む出産) での心機能不全のスクリーニング
  - 健康診断 (人間ドック・職場検診・住民検診など)

BNP の数字については大雑把にいうと、40pg/mLだと注意、70pg/mLだと心疾患の疑いがある、100pg/mLこえると専門医での検査をしたほうがいい、200pg/mLはそれより高かった人が200pg/mLを切って退院する場合は再入院リスクが減るという退院指標になり、逆に言えば200pg/mLが入院指標になるといえます。このように BNP 値をもとに治療の

BNP のアッセイ系について、大きく2つあります。BNP と NT-proBNP です。いずれも proBNP が分断されたものですが、非活性型で腎排泄性の NT-proBNP と、生理活性のある BNP に切断され



ます。NT-proBNP は生理活性がないから分解もされず安定です。これが使えるかどうかについてはこれからといった状況ですが、簡単に両者の違いについて説明しておきます。

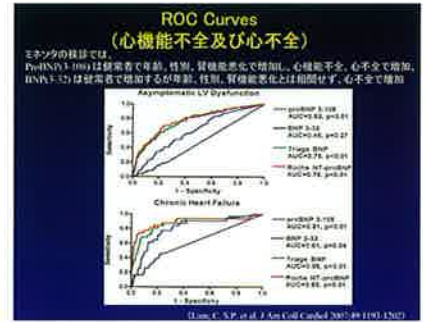


BNP と NT-proBNP は大きさが違います。生理活性の有無が違い、排泄が違います。半減期も違います。NT-proBNP は加齢による上昇がより大きく、腎機能の影響がより大きく、GFR と関連させた報告がありますが、腎機能の変化によって変動幅が大きくなっています。基準値も両者で異なります。アメリカでは BNP が先行して BNP は 2000 年、NT-proBNP は 2002 年から使用されておりますが、文献数は圧倒的に BNP が多い状況です。もともと BNP 検査が行われている病院が多いので、他院と情報交換をするうえで NT-proBNP では比較がしにくいという実情があります。NT-proBNP は年齢で値を区切って使っています。BNP も NT-proBNP も心不全の診断、治療効果の判定には非常に有用であり、メタアナリシスの結果をみただけでは、ほぼ同程度の臨床的有用性であるといえます。

	BNP	NT-proBNP
アミノ酸数・分子重	32残基・35KD	76残基・95KD
生理活性	あり(受容体に結合する)	なし(受容体に結合しない)
代謝・排泄	クレアチニン受容体・NEP	腎排泄
半減期	20分	120分
加齢による上昇	+	++++
腎機能の影響(creatininとの相関)	+	++++
2000年までの実数値	1700	20
基準値	100 pg/mL	100 pg/mL
適用	米国では1999年から 二次性腎不全患者 450 pg/mL 原発性腎不全 100 pg/mL	米国では2002年から 心不全患者 900 pg/mL Age < 75: 125 pg/mL Age > 75: 450 pg/mL

(Kragakou C. et al. N Engl J Med 2005;352:666-75(改変))

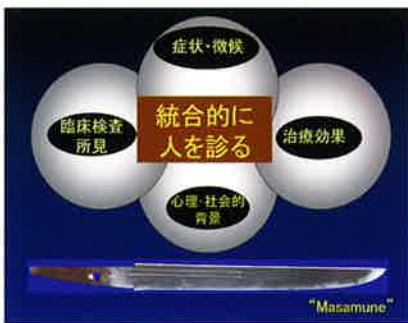
昨年報告された論文ですが、左室機能不全、心不全状態での BNP、NT-proBNP を比較したのですが、NT-proBNP は健常でも年齢、性別で増加し、心機能不全でも増えてきます。一方、BNP は健常人では年齢性別による増加があまりなく、心不全になると大幅に増えます。血清で測定可能ということから、住民検診では NT-proBNP が安定でいいのではないかと、遠隔地など病院で検査ができない場合、あるいは開業医で検査を外注する場合には NT-proBNP に利点があるのかもしれませんが。NT-proBNP の場合、感度は良いものの値がばらつくため、高齢者、腎機能不全患者では運用が複雑になります。PRIDE 試験 600 例の結果から、NT-proBNP 値の使用には年齢と腎機能で区切ったほうがいいのではないかとされています。50 歳以前ではカットオフ値 450pg/mL、50 歳をこえると 900pg/mL というカットオフ値を使い、腎臓が悪ければカットオフ値として 1,200 pg/mL という値を使ったほうがいいのか、複雑なので臨床で運用されるのにはちょっと問題なのではないかと思えます。



ただ BNP と NT-proBNP のどちらが良いかという議論は不毛であると私自身は思っています。心不全での心機能の低下に対しては、全身が何とかしなくてははいけなとリンクして動いています。心不全では神経体液性因子は全身で活性化します。免疫機能も活性化します。肝臓機能が落ちます。胃腸障害など全身が影響を受けます。その中で、心機能障害マーカーの BNP、NT-proBNP だけで判断することなしに、トロポニン I、炎症マーカーである高感度 CRP、あるいは腎臓マーカーシスタチン C などを用いて、心血管リスク評価を複合的に行うことが必要です。実際にこれらの 4 指標を用いた報告が最近の報文に掲載されています。単一の指標ではなく指標を統合してリスクを評価することの合理性が問われるものと考えられます。



心不全の患者さんは肝臓がはれる、足がむくむなどいろいろな症状でご本人が困っています。投薬、カテーテルなど治療効果も異なり、心理的、身体的に患者さん一人一人のバックグラウンドが異なっています。従って単一の指標だけで判断するのではなく、これらを統合して評価していくことが必要です。ここに正宗という刀剣がありますが、正宗という刀剣は、構成成分をいくら検討してもできるものではなく、また一人の手ではできないものです。いろいろな人の手が入ってこういう有名な刀剣ができる。一人の患者を診る場合にも、さまざまな指標を統合的に判断して見ていくことが必要です。コメディカルの方との協力が必須だと思います。スキルミックスの輪を広げるためにもよろしくお願い申し上げます。



(2008/5/30 札幌コンベンション  
センターにおけるご講演より)

#### 参考文献

1. National Health and Nutrition Survey III 1980 US Bureau of the Census data and projections.
2. Okamoto, H., Asian Medical Journal 43(11): 551-559, 2000.
3. McCullough PA., et al., Rev. Cardiovasc. Med. 2003 Spring, 4(2): 72-80, 2003.
4. 慢性心不全治療ガイドライン、Jpn.Circ.J. 64(Suppl IV): 1023-1079, 2000.
5. Maisel, AS, et al., N. Engl. J. Med. 347(3) :161-167, 2002.
6. 岡本 洋, medicina, 38(10) : 1662-1664, 2001.
7. Maisel, AS, J. Cardiac. Failure 7(2) :183-193, 2001.
8. Mueller, C., et al., N. Engl. J.Med. 350(7) : 647-654, 2004.
9. Wang, TJ, et al., N.Engl. J. Med. 350(7): 655-663, 2004.
10. 岡本 洋, Therapeutic Research 19 (Supple.2) 6-7, 1998.
11. Yoshimura T., et al, J.Endocrinol. 140(3) : 393-397, 1994.
12. 岡本 洋, 薬局, 53: 354-364, 2002.
13. 岡本 洋, 「心不全の臨床診断」、心不全治療 :199-209, 1997
14. Cohn, JN., et al. N. Engl.J. Med. 345(23) : 1667-1675, 2001.
15. Kragelund C., et al, N. Engl. J. Med.352(7): 666-675, 2005.
16. Lam C.S.P. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 49(11) : 1193-1202, 2007.



TOSOH

## 東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部

東京本社 営業部 ☎(03)5427-5181 〒105-8623 東京都港区芝3-8-2  
大阪支店 バイオサイエンス ☎(06)6344-3857 〒530-0004 大阪市北区堂島浜1-2-6  
名古屋支店 バイオサイエンス ☎(052)211-5730 〒460-0003 名古屋市中区錦1-17-13  
福岡支店 ☎(092)781-0481 〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2  
仙台支店 ☎(022)266-2341 〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1  
カスタマーサポートセンター ☎(0467)76-5384 〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川12743-1  
バイオサイエンス事業部ホームページ <http://www.tosoh.co.jp/science/>