

第59回 日本医学検査学会  
ランチオンセミナー

# 『心腎連関とバイオマーカー』

講演者

平田 恭信 先生

(東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座・循環器内科 准教授)



東ソー株式会社

TOSOH



## 平田 恭信

(ひらた やすのぶ)

東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発  
講座・循環器内科 准教授

所属学会：

認定 / 専門医 日本内科学会、日本循環器学会、日本腎臓学  
会、日本高血圧学会

評議員 日本循環器学会、日本循環器学会関東甲信  
越地方会、日本高血圧学会、日本腎臓学会、  
日本内分泌学会、日本心血管内分泌代謝学会

理事 日本NO学会

### ご略歴

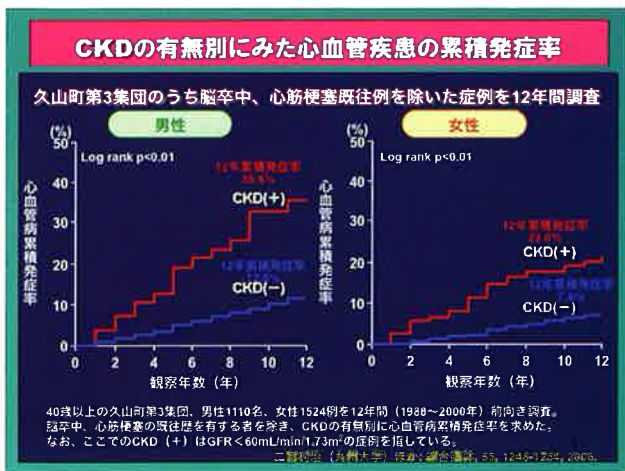
昭和 49年	東京大学医学部医学科 卒業
52年	東大第二内科入局
56年 6月	米国ミネソタ州立大 内科に留学(Dr. Tobian)
58年 11月	東大第二内科助手
平成 4年 4月	東大第二内科医局長
7年 4月	東大第二内科講師
10年 4月	東大循環器内科講師
15年 7月	東大循環器内科副科長
16年 4月	東大循環器内科診療科長
16年 5月	東大循環器内科助教授
19年 4月	東大循環器内科准教授
21年 4月	東大循環器内科先端 臨床医学開発講座准教授

## 「はじめに」

近年、心腎連関という言葉は非常によく耳にするようになったが、本概念は重要な疾患領域を含んでおり、かつこれからの高齢化社会において臨床検査の役割が重要視されてくる分野でもあったと考えられる。

## 「心腎連関のあらまし」

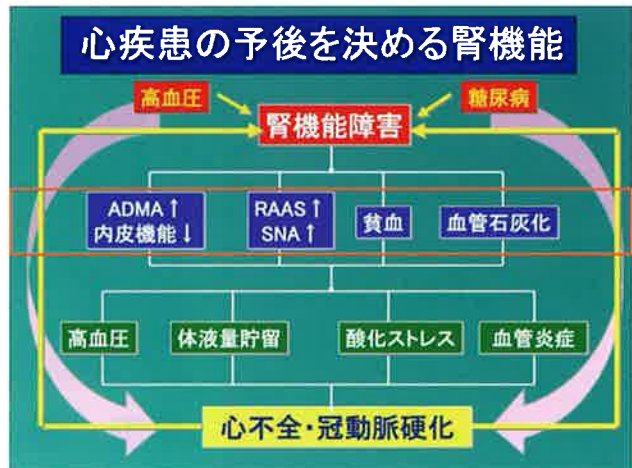
腎機能が悪くなるにつれて心血管イベントが増加する。透析患者で心臓が悪くなる方が多いことは現場で実感されているが、より早期の腎機能低下でも心臓に悪影響を及ぼし得ることが示されている。フラミンガム研究からは、尿蛋白の陽性陰性を分けるだけでも予後(生存率)が全く違うことが示されており、欧米だけでなく日本の久山町研究においても、慢性腎臓病(CKD)があると性別を問わず心血管病の発症率が上昇することが報告されている。



CKDの定義は、糸球体濾過率(GFR)が60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満であること、あるいは蛋白尿出現など腎臓に障害があるということである。最近、クレアチニンと年齢だけでGFR値を推定できる換算式が提唱され、実地医家は重宝している。

なぜ腎臓が悪いと心臓が悪くなるのか。一番考えやすいのは腎機能が低下すると内皮機能低下、あるいはレニン-アンジオテンシン系の亢進、貧血、血管炎症などにより血管が硬くなり、さらに心不全、狭心症や

動脈硬化になる経路である。加えて、高血圧や糖尿病という病態は直接腎機能低下、心機能低下の両者を誘導する。

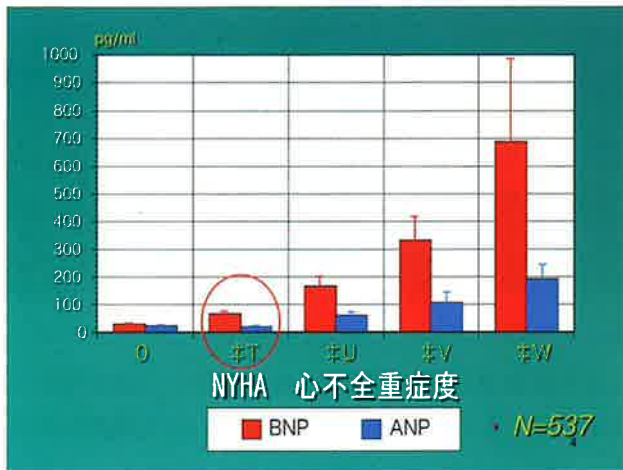


病態を的確につかむために、現在バイオマーカーの開発がさかんである。心筋壊死マーカーとしてトロポニン、炎症マーカーとして高感度CRP、血管に特異的とされるPTX3、粥状硬化でHbA1c、腎障害はシスタチンCなど、血管障害はクレアチンクリアランスや微量アルブミン、心臓の血行動態、負荷の評価にはBNPが良いマーカーと考えられる。



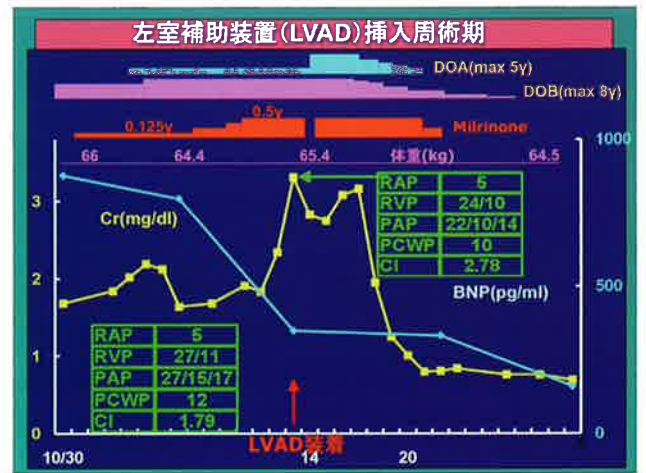
## 「ナトリウム利尿ペプチド」

BNPは、日本の松尾先生、寒川先生が発見された。心臓から特異的に分泌され、cGMPを増やして血管拡張を促す非常に重要なホルモンで、その血中濃度を測定することで心不全の重症度が把握できる。ANP、BNPとも重症度が上がるにつれて上昇するが、その程度はBNPの方が大きいことがよく知られている。NYHA分類I度は無症候状態であるが、このような人たちだけをとってもBNPが100pg/mLを超えることもある。なぜなら心不全以外のBNP上昇の原因として、心肥大、心房細動、腎機能低下などがあるからである。

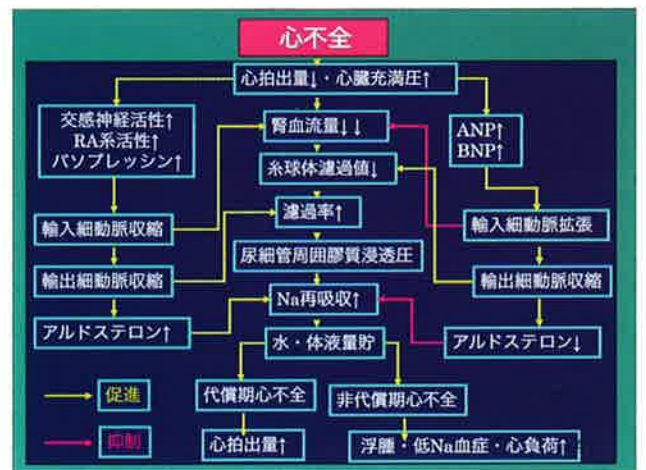


心腎連関には、心不全から二次的に腎機能が低下する、腎障害から心機能が低下する、両者同時に不全となる病態などがある。

心不全から腎機能悪化をたどった例を示す。43歳男性、拡張型心筋症の人でクレアチニンが1.79mg/dL、BNPは930pg/mLまで上昇したが、薬剤で治療してもクレアチニンはさらに上昇し、BNPも低下しなかった。補助心臓(VAD)を装着したところ、その後急激にクレアチニンが下がってきたという典型的な“心不全による腎機能悪化”の症例である。



心機能低下により、腎臓に行く血流量が減って糸球体濾過が減り、その間に代償的な反応がおきて、最終的には体液量調節ができなくなり、さらに心臓に負担がかかっていくというのが心腎連関の1つの経路である。

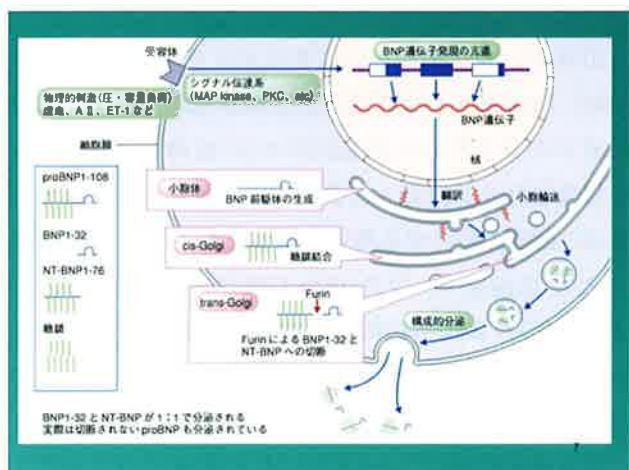


20年前に東大の渥美和彦先生がヤギにVADを取り付け、当時最長の400日以上生存させた実験中、私は血液中のナトリウム利尿ペプチド(当時はANP)測定を担当した。2006年から東大でも心臓移植を行っているが、900日を経ても補助心臓から離脱できない例ではBNPは高値で、数百pg/mLのレベルで上下する。他方、VAD装着で心臓の状態が良くなった患者ではBNPがどんどん下がり、BNPが低値で維持できたのでVADから離脱した。直後に一時的にBNPが上昇したものの、その後のBNPは低値のままであった。

VAD 装着前後で GFR の変化を追跡できた人たち 16 名を見てみると、VAD 装着前は GFR が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> より低い、VAD 装着後は腎機能が改善する。BNP も VAD 装着後劇的に低下し、BNP が正常化した 3 名は最終的に人工心臓から離脱することができた。

## 「BNP と NT-proBNP」

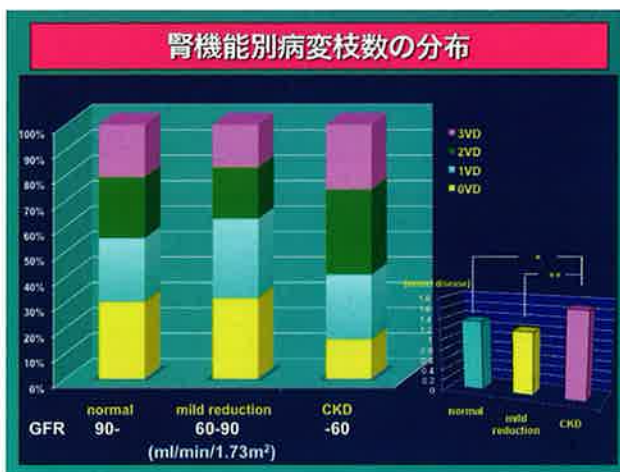
BNP は前駆体である proBNP が切断されて生成するが、その際 BNP と NT-proBNP が 1:1 の比率で血中に放出される。生物活性を有するのは BNP だけである。BNP の代謝は受容体を介するものと腎臓の中性エンドペプチダーゼ (NEP) によるものが主であり、受容体は腎臓にたくさんあるので、腎機能が悪くなると BNP の値は上がる。一方 NT-proBNP はもっぱら腎臓で代謝されるので、腎機能が落ちると血中濃度が上昇する。腎機能と BNP、NT-proBNP の関係については非常に多くのデータがあるが、意見が一致していない点も残っている。安定狭心症患者でクレアチニンクリアランスが低下すると、BNP も NT-proBNP も同じく上昇するという報告もあるが、腎障害患者で GFR が低下すると NT-proBNP は増加するが BNP への影響は軽度であるという論文もある。proBNP に関する最近の知見として、前駆体である pro 体も血中に出ること、また NT-proBNP 部分だけに糖鎖が結合すること、糖鎖が結合する部分によっては測定系で使用する抗体の結合に影響し、NT-proBNP 測定値が修飾を受ける場合があることが明らかとなってきた。NT-proBNP は心機能だ



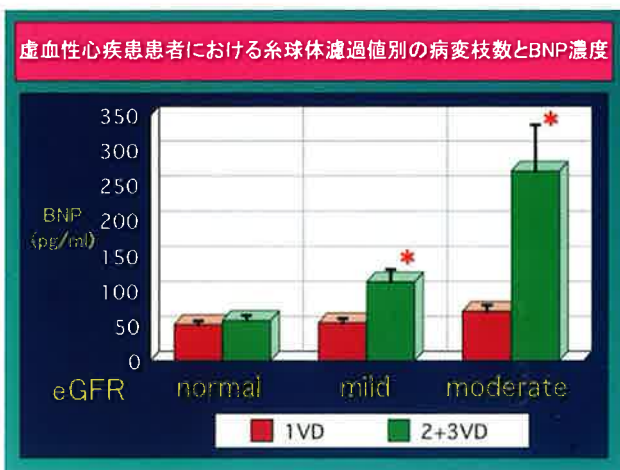
けでなく腎機能も含めて情報が得られて便利という考え方もあるが、心臓、腎臓別々に状態を把握することの方が重要と考えられる。

## 「腎機能低下と血中 BNP 濃度」

下図は当科における 526 例における冠動脈疾患の病変枝数と腎機能との関係を見たものである。GFR が低下すると共に冠動脈病変枝数が増加しているのがわかる。すなわちより重症な多枝病変症例が増えてくる。



この時の血中 BNP 濃度を示したのが、下図である。この図に示すように腎障害が軽度に低下した段階であっても BNP は上昇し始める。しかしその内容をよく見ると、一枝病変例では腎機能低下によっても BNP の上昇はほとんどなく、多枝病変例でその増加が多いことがわ

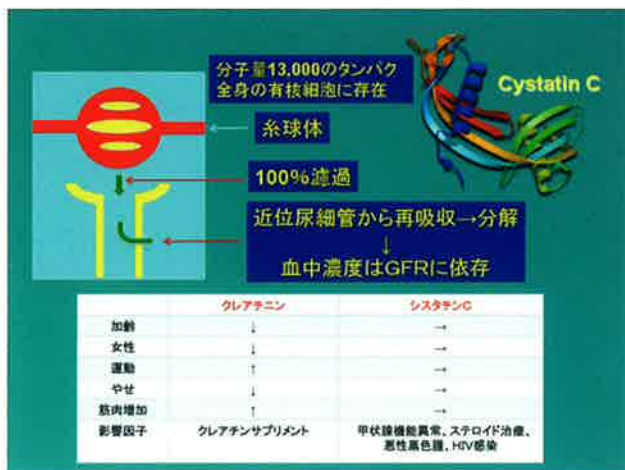


かる。末期腎不全例でもBNPが正常にとどまる例も少なからず経験する。つまり腎機能低下によってBNPは上昇することが多いが、その最も重要な機序は心負荷の増加を反映していると考えられる。すなわち腎機能が低下した状態で心負荷の結果、BNPの分泌が増加すると、血中BNPは増幅された濃度として表されることになる。したがって腎機能低下状態にあっても血中BNPの心負荷マーカーとしての有用性は変わらない。

## 「腎機能マーカー： シスタチンCの有用性」

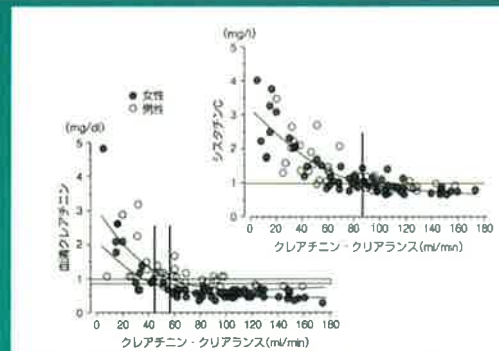
CKDの基準として現在は60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下で考えられていて、先述のようにCKD患者は冠動脈病変が重症になりやすい。しかしGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>よりも軽度の腎機能低下でこのような病態は進行し始めている可能性がある。それを検出するにはどうしたらよいかと考えた場合、血清クレアチニンによるGFRの軽度低下の検出力は十分でない。すなわち、クレアチニンは基本的には筋肉由来なので、高齢者、女性、やせている人は低値傾向となり、軽度の腎機能低下が発見しにくいということが知られている。

シスタチンCは分子量13,000のタンパク質で、全身の有核細胞に存在し、腎糸球体から100%濾過され、近位尿細管から100%吸収され分解される。従って、シスタチンCの血中濃度はGFRをよく反映する。一部病態(甲状腺機能異常、HIV感染など)でも上昇することがあるが、年齢、性、肥満の影響を受けない。



標準法のインスリンクリアランスに比べクレアチニンクリアランスは高めに出る上、男性ではクレアチニンクリアランス55mL/minくらい、女性では45mL/minくらいまで低下しないと血清クレアチニン上昇が見られない。これにひきかえシスタチンCは、男女差なくクレアチニンクリアランス85 mL/minという初期腎機能低下状態から上昇し始め病態の検出が可能であり、腎機能低下のより鋭敏なマーカーとなる。

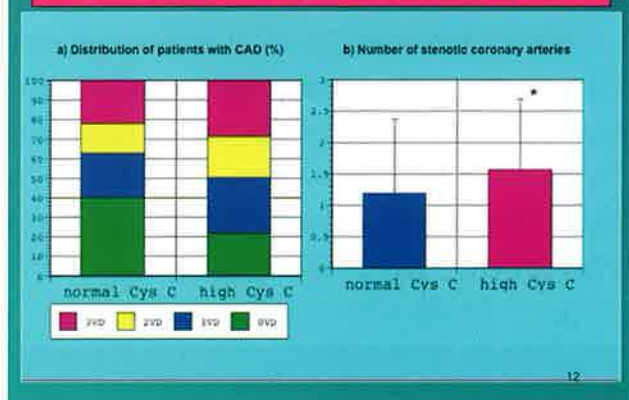
クレアチニンクリアランスと血清クレアチニンおよびシスタチンCとの比較



高橋 伯夫: 分子心血管病 6:461-468, 2007

欧米のデータで推定GFRと死亡率を見ると、血清クレアチニン上昇を指標とした場合、死亡率上昇が認められるのはかなり進行した段階からであるが、シスタチンCは腎不全初期段階から直線的に増えるので、より鋭敏な指標となる。われわれも、冠動脈疾患の患者について、Eテスト「T O S O H」II(シスタチンC)を用いてシスタチンCを測定してみたところ、シスタチンCが高い患者ほど冠動脈病変枝数が多いことが判明した。非CKDの中でシスタチンCが正常の群と0.9mg/Lをこえる群を比較したところ、シスタチンCが0.9 mg/Lを超えている患者では、3枝病変、2枝病変が多いことが明らかとなった。推定GFRが60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>という値で腎機能を評価するより、シスタチンCが上昇開始する70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>とか75 mL/min/1.73m<sup>2</sup>から危険度を評価していくことが必要であるといえる。

### 非CKD群におけるCysC高値群と正常群との比較

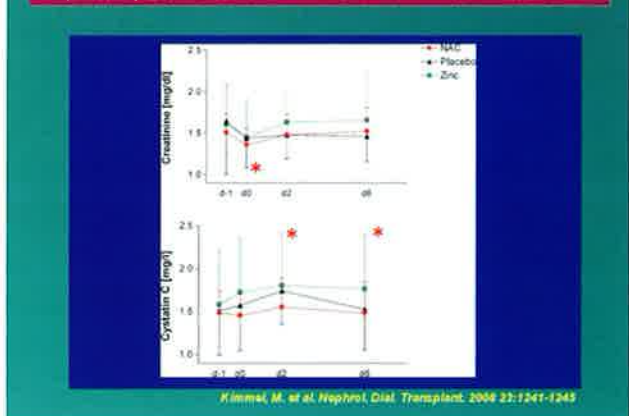


40pg/mLであれば、CKDであっても従来治療で良い。100pg/mL以上なら注意が必要であり、40pg/mLから100pg/mLでも虚血性心疾患に関してはかなり重篤な病変があり得る。シスタチンCとBNPを両方測定してともに高値であれば、厳格な危険因子の管理、例えば、血圧を下げる(130/80mmHg以下)、LDL-コレステロールを下げる(100mg/dL以下)、などの対応が必要である。腎症があると治療薬の投与を躊躇しがちだが、必要な薬をしっかり使うことが重要である。

### 「腎障害と治療薬」

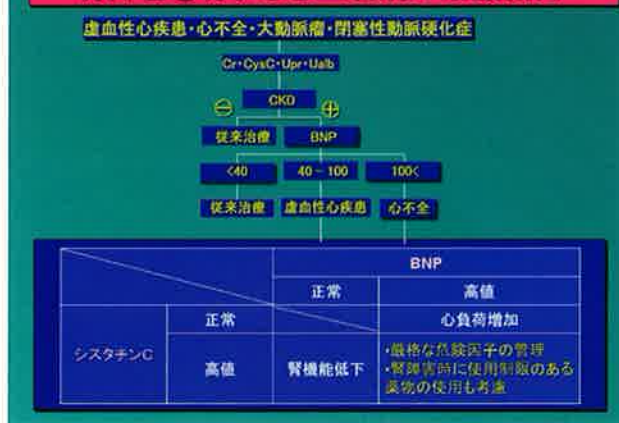
腎障害があると心保護作用がある薬剤でも腎機能に影響する場合は使用を控えてしまうが、検査用の造影剤も腎臓が悪いと使いにくく、結果として診断の遅れにつながる。造影剤腎症は予防法がわかってきており、最近ではアセチルシステインの事前投与の成績が良好である。血清クレアチニンは造影剤腎症の良い指標にならないが、シスタチンCは造影剤腎症予防のための補液でも影響されず、急性期の腎機能変化において鋭敏な指標となる。

### 造影剤投与後の血清クレアチニンおよびシスタチンC濃度の変化



腎障害を有する心血管病の治療指針としては、現病の評価だけでなく腎機能の評価をきちんと行うことが重要で、CKDの評価を行い、CKDがあるのであれば必ずBNPを測定していただきたい。BNPがく

### 腎障害を有する心血管病の治療指針



### 「血漿BNP濃度測定の有用性」

BNP上昇の主体は心負荷であり、腎機能はBNPに軽度の影響を与えるがその程度は小さい。血中BNP濃度はCKDにおいても生命予後あるいは心血管事故の予後の指標となる。またCKD時にBNP濃度の増加を認めた場合は心合併症に対して厳格な対策が必要であると考えられる。

(2010/5/22 神戸国際会議場におけるご講演から)

## 参考文献

1. 二宮利治、清原裕:久山町研究からみた慢性腎臓病 総合臨床55:1248-1254, 2006
2. 平田恭信:慢性腎臓病と心血管疾患。循環器病学-基礎と臨床-, 川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎力、山下武志編、西村書店、東京、p. 1120-1131, 2010
3. Hirata Y, Matsumoto A, Aoyagi T, Yamaoki K, Komuro I, Suzuki T, Ashida T, Sugiyama T, Hada Y, Kuwajima I, Nishinaga M, Akioka H, Nakajima O, Nagai R, Yazaki Y: Measurement of plasma brain natriuretic peptide level as a guide for cardiac overload. *Cardiovasc Res* 51:585-591, 2001
4. Hirata Y: Significance of B-type natriuretic peptide measurement in patients with chronic kidney disease. *Circ J* 74: 632-633, 2010
5. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R: Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients. *Circ J* 74: 786-791, 2010
6. 錦見俊雄:BNP 医学 26: 24-32, 2009
7. 高橋伯夫:臨床検査(バイオマーカー)からみた心腎相関 分子心血管病 8: 461-468, 2007
8. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Iwata H, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R: Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *Circ J*, in press.
9. Kimmel M, Butscheid M, Brenner S, Kuhlmann U, Klotz U, Alschner D: Improved estimation of glomerular filtration rate by serum cystatin C in preventing contrast induced nephropathy by N-acetylcysteine or zinc - preliminary results. *Nephrol Dial Transplant* 23:1241-1245, 2008





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)6209-1948 〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-4-9  
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  
山口営業所 ☎(0834)63-9888 〒746-8501 山口県周南市開成町4560  
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/>

