

論文内容の要旨

**Clinical significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide ratio in the acute phase of acute heart failure**

急性心不全患者における NTproBNP/BNP 比の臨床的意義

日本医科大学大学院 循環器内科学分野

研究生 澤谷 倫史

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2021, vol.10(9): 1016-1026

## 【背景】

心不全パンデミックと称されるように急性心不全症例は全世界、特に日本においても増加の一途をたどっている。さらに日本は他国と比し著しい高齢化社会を迎えており、低栄養状態、高炎症状態、貧血、フレイル、サルコペニア、認知機能低下など多種多様な併存症を合併した心不全症例が増加し、より不均一な症候群ととらえられるようになってきている。心不全の診断及び治療のためのバイオマーカーとして B-type natriuretic peptide (BNP)値と N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)値の測定は確立し、広く臨床の現場で利用されているが、急性心不全の併存症が BNP 値及び NT-proBNP 値にどのような影響を与えるかは十分に議論されていない。そこで本研究では急性心不全の診断で集中治療室 (ICU) に入院を要し来院直後に NT-proBNP 値と BNP 値の同時採血が施行できた症例を対象に、NT-proBNP/BNP 比を規定する因子及び予後との関連を調査検討した。

## 【方法】

2008年12月から2020年6月に日本医科大学千葉北総病院ICUへ入室し、来院15分以内にNT-proBNP値およびBNP値を同時に評価しえた急性心不全症例1,002名を対象とした。

最初にNT-proBNP値とBNP値の相関関係を検討した。その後、NT-proBNP/BNP比を算出し、その中央値である7.954をカットオフ値として低値群(Group L, n=501)と高値群(Group H, n=501)の2群に分けて検討した。両群間で症例背景、血液検査結果、ICU入院中の治療内容などの違いを検討し、Group Hを規定する因子を同定すべく多変量ロジスティック解析を行った。また、短期予後(ICU滞在期間および入院期間、院内予後)、および中長期予後(180日以内の心不全再入院、全死亡)を両群間で比較検討し、中長期予後に関しては、Kaplan-Meier曲線及び多変量Cox回帰解析で分析した。

さらに、BNP値及び推算糸球体ろ過値(eGFR)値の平均値別にそれぞれ2群に分け、それぞれのグループでサブグループ解析として同様の解析を行った。

## 【結果】

BNP値とNT-proBNP値は互いによく相関した( $r=0.875$ , spearman)が、NT-proBNP値がBNP値と比し極端に高い症例も散見された。Group Hを独立して規定する因子はC-reactive protein (CRP)値(1-mg/dl上がるごと、odds ratio [OR] 1.049, 95% confidence interval [CI] 1.009-1.090)、Controlling Nutrition Status score (CONUT) score(アルブミン値、リンパ球数値、総コレステロール値からなる栄養の指標が1ポイント上がるごと、OR 1.219, 95% CI 1.140-1.304)、eGFR (10-mL/min/1.73m<sup>2</sup>あがるごと、OR 1.219, 95% CI 1.140-1.090)であった。またGroup Hは、Kaplan-Meier曲線で有意に中長期死亡(180日後の死亡)及び心不全イベント(死亡+心不全による再入院)が多く、多変量Cox回帰解析では180日後の死亡(HR 3.084, 95% CI 1.838-5.175)及び心不全イベント(HR 1.963, 95% CI 1.340-2.876)の独立した予後規定因子と

なった。来院時の BNP 値及び eGFR 値の平均値で 2 群に分けたサブグループ解析では high-BNP グループ、low-BNP グループおよび low-eGFR グループにおいて Group H が独立した中長期予後規定因子となり、normal-GFR グループでも同様の傾向が得られた。

#### 【考察】

当研究では、高炎症状態、低栄養状態、腎機能障害が、NT-proBNP/BNP 比高値を規定していると示された。心筋細胞がストレスにさらされると、前駆体である proBNP として合成される。この proBNP が生物学的活性のある BNP と不活性な NT-proBNP に等モルで切断され、血液中に放出される。BNP は脂肪細胞に発現するクリアランス受容体によってクリアランスされ、血管内皮細胞や腎尿細管細胞では中性エンドペプチダーゼによって分解される。一方、NT-proBNP は尿中排泄によってのみクリアランスされる。このような機序から、BNP 値に比べて NT-proBNP 値がより腎機能障害の影響を受けやすいことが示唆される。また、低アルブミン血症と高 NT-proBNP 値が関連するとする報告も散見され、その詳細なメカニズムははっきりしないものの、肝機能障害、サイトカイン誘導による異化亢進などの機序との関連が示唆されている。炎症性サイトカインにより BNP 値の生産が高まることは報告されているが、当研究結果からは炎症性サイトカインによる NT-proBNP 値の生産亢進の方がより活発である可能性が示唆された。

腎機能障害、高炎症状態、低栄養状態はいずれもそれぞれ急性心不全症例の独立した予後悪化因子として過去に多くの報告がなされている。NT-proBNP/BNP 比の上昇はこれらの併存症により規定されることが当研究で証明されたため、NT-proBNP/BNP 比自体が独立した予後規定因子となった可能性が示唆される。低 BNP 群、高 BNP 群それぞれでも独立した予後規定因子になったことから、BNP 値のみでなく NT-proBNP 値を同時に測定する意義がさらに強調された。併存疾患を多数合併する高齢心不全症例が急増している昨今、心不全の併存症を包括して評価できるバイオマーカーとして NT-proBNP/BNP 比の重要性が示された。

#### 【結論】

ICU へ入院を要する急性心不全症例における来院時 NT-proBNP/BNP 比の高値は、高炎症状態、低栄養状態、腎機能障害と関連した。NT-proBNP/BNP 比の高値は、中長期死亡の増加及び心不全入院の増加と関連し、急性心不全における包括的なバイオマーカーとして臨床利用価値が非常に高いものと思われた。