

表 題 心血管リスクを有する患者における
BNP と NT-proBNP の予後予測

論文の区分 論文博士

著 者 名 滝 瑞里

所 属 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

2020年 2月 15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 循環器・呼吸器疾患学心血
管病学 専攻科
職名・氏名 教授 荻尾七臣

目次

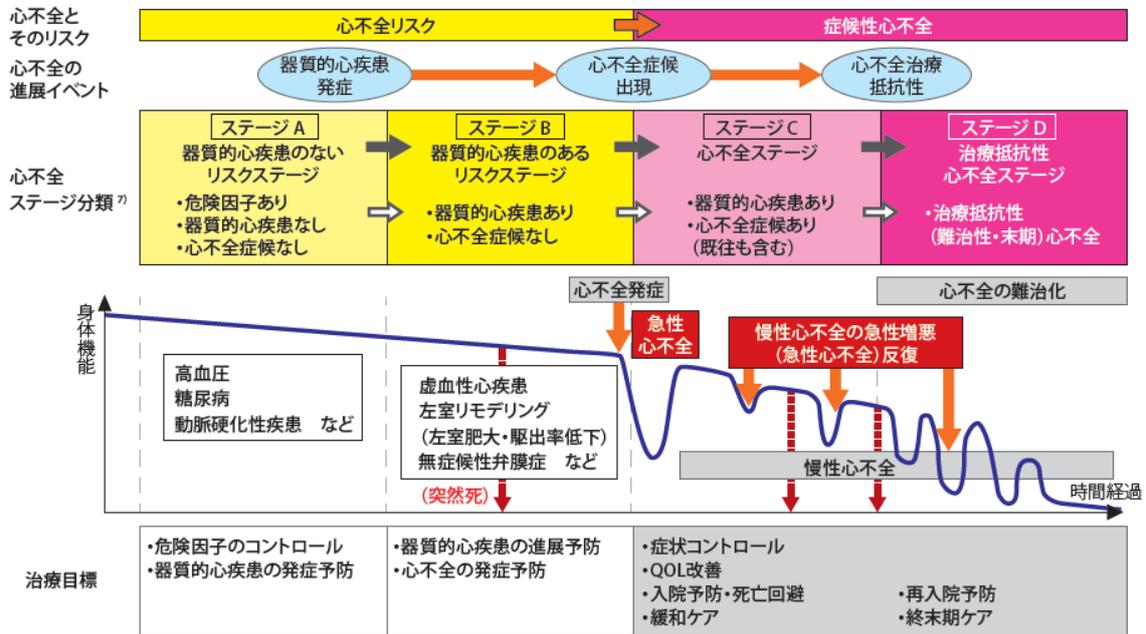
1. はじめに	3
2. 方法	
(1) 概要	7
(2) 対象者	7
(3) ナトリウム利尿ペプチドの測定	8
(4) 予後調査	8
(5) 統計解析	9
3. 研究結果	
研究 1. 1 つ以上心血管リスクを有する大規模日本人臨床患者集団における BNP と NT-proBNP の相関関係についての検討	10
研究 2. BNP と NT-proBNP における心血管イベントの予後予測能の差、及び 性差についての検討	17
4. 考察	
BNP と NT-proBNP の関係	29
BNP と NT-proBNP の心血管イベントの予後予測能	30
BNP と NT-proBNP の性差	31
BNP と NT-proBNP の予後予測能の性差	32
5. 本研究の限界	34
6. 今後の展望	35
7. おわりに	36
8. 引用文献	37

1. はじめに

現在、日本は平均寿命世界第1位の超高齢化社会を迎え、今年2020年には65歳以上の高齢者が全人口の29%を超えると予想されている。高齢者の増加に伴い、高齢心不全患者は増加しており、年間の新規心不全患者は37万人、総心不全患者数は120万人を超え、近年、心不全パンデミックとして危惧されている(1)。

心不全パンデミックに対し、心不全発症予防が重要視されている(2、3)。2017年に日本循環器学会・心不全学会より改訂されたガイドラインでは、心不全がステージ分類され、既に症候性心不全を発症した段階であるStage C・Dの前に、心不全リスクを有するが発症していない段階であるStage A・Bを新たに定義し(図1)、Stage A・Bの段階で治療介入することを推奨している。Stage A・Bの患者の中から早期に高リスクの患者を診断する点において、バイオマーカーは非常に重要である。

図1. 心不全とそのリスクの進展ステージ (文献3)



日本循環器学会発行の急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）において、B-type natriuretic peptide (BNP) や N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) の測定は心不全の存在診断や重症度診断、予後予測に有用であると明記されている (3)。また心不全の集団だけでなく、一般集団、高血圧集団といった心不全でない集団においても BNP・NT-proBNP の測定は両者とも心血管イベントの予後予測に有用であることが報告されている (4-6)。かつては BNP のみが測定可能で、心不全の病態把握として保険適用が認められていたため、臨床及び臨床領域で使用されていた。しかしその後、NT-proBNP が測定可能となり、NT-proBNP が BNP と同様に心不全のバイオマーカーとして有用であることが分かっている (7-11)。

BNP と NT-proBNP はいずれも前駆物質となる proBNP が分解されることによって生じるが、両者には生物学的活性の有無や半減期、代謝経路などの違いがある (12, 13)。NT-proBNP の測定が BNP の測定よりも良いと考えられる点が2つある。1つは測定の安定性である。BNP の測定は、血漿から測定するため採血時に EDTA 添加が必要であり、また半減期が 20 分と短いため速やかな測定が必要である。一方、血中 NT-proBNP は血漿のほか血清からも測定可能で、半減期も約 120 分と長いことから、BNP よりも安定して測定できる (14)。2つ目は、新規心不全治療薬として期待されているネプリライシン阻害薬とアンギオテンシン受容体拮抗薬の合剤 Sacubitril/Valsartan の登場である。欧米では既に臨床応用され、左室収縮能が低下した心不全に対する予後改善の有効性が報告されており (15)、日本でも近い将来臨床使用が可能となる。ネプリライシンはナトリウム利尿ペプチドの分解酵素であり、ネプリライシンを阻害することで BNP の分解を抑制し心保護作用を強化すると考えられている。そのため、既に臨床で使用されている欧米では Sacubitril/Valsartan 投与中は BNP ではなく、NT-proBNP での治療効果判定が推奨されている (16-19)。最近の研究にて Sacubitril/Valsartan 投与下でも BNP と NT-proBNP の予後予測能に関しては有意差がないことが示されたが、Sacubitril/Valsartan 治療開始後に心不全の病態は改善しているにも関わらず BNP は上昇することから、臨床的困難を避ける意味で BNP よりも NT-proBNP が推奨されている (20)。これらを理由に、将来的には BNP よりも NT-proBNP が臨床及び研究の領域でより有用になる可能性がある。

BNP と NT-proBNP には相関関係があると報告されている一方で (21)、BNP と NT-proBNP はいずれも年齢や性別、肥満、腎機能等の様々な患者背景要因に影響を受ける (21-25)。BNP の代謝経路は腎代謝の他に、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体を介するクリアランス経路と中性エンドペプチダーゼを介するクリアランス経路があることが知られているが、NT-proBNP の代謝経路

は主に腎代謝しかないことから、特に腎機能障害時では BNP に比べ NT-proBNP が高値を示し、両者が乖離することは知られている (26、27)。しかしながら、これまでに患者背景要因が及ぼす BNP と NT-proBNP の関係への影響を大規模な同一集団で比較した報告はない。加えて、前述したようにこれまでの臨床現場においては BNP が汎用されていたが、近年では NT-proBNP を用いる傾向にある。しかし BNP と NT-proBNP は代謝の違いや患者背景要因に受ける影響の大きさの違いから、産生の段階では 1:1 の量であるが血中濃度で測定すると 1:1 ではない。実際、臨床現場において、これまで BNP を用いて病態評価を行っていた症例に対し、NT-proBNP を用いると絶対値が異なるため、容易に比較できないのが現状である。本邦の急性・慢性心不全診療ガイドラインにおいては BNP 200 pg/ml が NT-proBNP 900 pg/ml に相当、欧米の心不全ガイドラインにおいては BNP 38 pg/ml が NT-proBNP 125 pg/ml に相当、とおおよその目安はあるものの、この根拠も明確ではなく、実際に検証された報告はない。従って、BNP と NT-proBNP の関係を検討し、その関係が様々な背景要因によって修飾されるかどうかを検討し、BNP と NT-proBNP の換算式・換算表を明確化することは、極めて臨床的意義のあることである。

そこで研究 1 として、1 つ以上心血管リスクを有し、心不全症状を有していない Stage A に分類される 3643 名の臨床患者集団のデータを用い、BNP と NT-proBNP の相関性を検証するとともに、その関連性が患者背景要因によって修飾されるか否かを検証した。

上述したようにベースラインで測定された BNP と NT-proBNP が将来的な心血管イベントに関連するということは、心不全集団だけではなく一般住民においても報告されている (4)。BNP と NT-proBNP の違いによって心血管イベントの予後予測能が異なるかどうかについては、同様であるとされる報告が多いが (10-11)、その大部分が心不全を呈する集団で検討されており、心不全徴候はまだ呈してはいないものの心不全発症リスクが高いとされる Stage A に分類される大規模な日本人集団における検討はまだ無い。

心血管リスクや心血管イベント発症に性差があることは知られている。例えば、高血圧症は男女で罹患率が年齢毎に異なり、男性においては 30 歳代から加齢とともに増加し、70 歳頃にピークとなり以後は一定となるのに対し、女性においては 40 歳頃までは頻度は低いですが 50 歳代になって急速に増加し始め、70 歳代では男性と同様の有病率となる。また虚血性心疾患に関しては女性の罹患率・死亡率は男性の 1/3~1/5 程度である (28)。心不全の領域においては、近年、心機能が低下した心不全 (HFrEF) だけでなく、心機能が保たれた心不全 (HFpEF) に対するマネジメントが注目されており、HFpEF は男性よりも女性の罹患が

多いことが知られている。また、BNP、NT-proBNP ともに一般集団において、年齢や健康状態によらず、男性よりも女性で明らかに高いという性差があることが報告されており (22、29-31)、その理由の一つに性ホルモンが影響していると考えられている (32、33)。

心不全の病態に性差があるということ、性ホルモンの影響で一般的に男性よりも女性の方が BNP・NT-proBNP は高値であるということが判明している一方で、BNP・NT-proBNP の予後予測能における性差はまだ分かっていない。これまでに、BNP と NT-proBNP の予後予測能の性差を検討した報告は散見されるが、性差があるという報告がある (34、35) 一方で、性差がないという報告もあり (36、37)、結果に一貫性は得られていない。

そこで研究 2 として、研究 1 と同一集団の 1 つ以上の心血管リスクを有する集団において BNP と NT-proBNP の心血管イベントの予後予測能に対する違いについて検討し、更に性差による違いも検討した。

2. 方法

(1) 概要

本研究は、当科が中心に行った日本人における家庭血圧の心血管予後予測に関する前向き観察研究 Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) 研究のデータベースを用いておこなった (38)。J-HOP 研究は、心血管リスクを一つ以上もつ外来通院患者の家庭血圧をベースラインで 2 週間測定し、その予後を検証した、血圧と予後の前向き観察研究である。日本全国 71 施設が参加し、全死亡、心血管死、突然死、虚血性心疾患、脳卒中をエンドポイントとした。平均追跡期間は 4.0 ± 2.1 年だった。心血管リスクは、糖尿病あるいは耐糖能異常、高脂血症、高血圧症、喫煙、慢性腎障害、心房細動、メタボリックシンドローム、COPD、睡眠時無呼吸症候群と定義した。

本研究は J-HOP 研究のサブ解析である。当科で有するデータベースを利用し、今回私は、ベースライン時に測定された BNP と NT-proBNP の関係について検討し、さらにベースライン時の BNP 及び NT-proBNP の心血管イベントの予後予測能がこれらの 2 つのバイオマーカーで異なるのかどうか、さらに性差はその予後予測能に影響を与えるのかを検討した。

(2) 対象者

2005 年 1 月～2012 年 5 月に、心血管リスク（高血圧症、脂質異常症、糖尿病・耐糖能異常、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病、心血管疾患の既往、心房細動、喫煙者、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸症候群）のうち少なくとも 1 つ以上有していた日本人外来患者 4310 名が J-HOP 研究では登録された。本研究は自治医科大学倫理委員会にて承認を受けた（疫 04-17 号）。登録された全ての患者からインフォームドコンセントを得た。

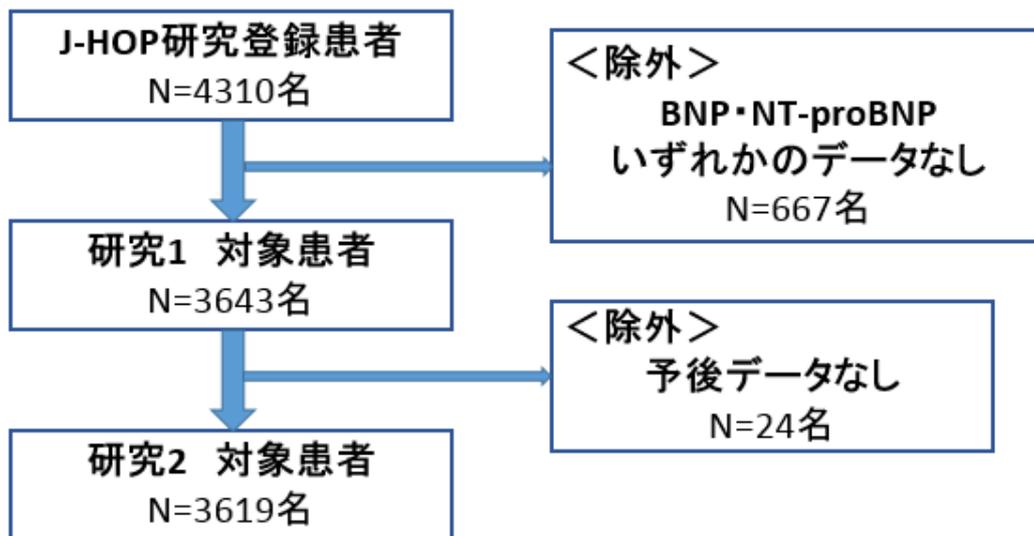
図 2 に本研究の対象となった症例数を示す。4310 名のうち、BNP と NT-proBNP のいずれかのデータが欠けている 667 名を除外した 3643 名を研究 1 の対象とし、更に予後のデータが欠けている 24 名を除外した 3619 名を研究 2 の対象とした。

糖尿病・耐糖能異常は空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL もしくは随時血糖 ≥ 200 mg/dl もしくは糖尿病の治療を受けていることで定義した。脂質異常症は総コレステロール値 ≥ 240 mg/dl もしくは脂質コントロールの治療を受けていることで定義した。慢性腎臓病は蛋白尿の存在もしくは推定糸球体濾過量 (eGFR) < 60 ml/min/1.73m² で定義した。心血管疾患の既往は狭心症、心筋梗塞、脳卒中の既往とした。

外来血圧は自動血圧計 (HEM-5001、オムロン社製) を用いて測定した。この

血圧計では 15 秒の間隔を置いて、3 回の自動血圧・脈拍測定が行われる。外来血圧・脈拍は 5 分の安静の後に座位で医師もしくは看護師によって上腕で測定された。それぞれの患者で、2 度の診察で測定を行い、その平均値を外来血圧・脈拍とした。

図 2 本研究の対象者



(3) ナトリウム利尿ペプチドの測定

研究登録時に絶食時の血液及び随時尿を採取し、同日のうちに外部検査機関 (SRL) に送付し測定した。血漿 BNP は全自動化学発光免疫測定装置 (MI02 シオノギ BNP) で測定した。血清 NT-proBNP は電気化学発光イムノアッセイ (ロシュ・ダイアグノスティックス社) を用いて迅速検査システム Cobas で測定した。BNP と NT-proBNP の測定検体の検体採取日は同じである。

(4) 予後調査

予後調査は 2015 年 3 月まで行った。平均経過観察期間は 4.0 ± 2.1 年であった。予後調査の方法は、当院に通院中の場合は診療録を参照し、他院通院中の場合は手紙・電話での調査とした。調査内容は、致命的・非致命的な脳卒中もしくは冠動脈疾患の発症で、冠動脈疾患は急性心筋梗塞、カテーテル治療を要する狭心症、突然の症状出現後 24 時間以内の突然死と定義した。これらを合わせたイベントを心血管イベント発症として定義した。解析には初回の心血管イベント発症を用いて、経過観察期間中に 2 回以上イベントが発症した場合には初回のイベントを用いて解析した。

(5) 統計解析

数値は平均±標準偏差、百分率で示した。BNP と NT-proBNP は正規分布しないことから、統計分析の前に底が 10 の常用対数に対数変換した。連続変数は Student t 検定を用いて比較し、カテゴリー変数はカイ二乗検定を用いて比較した。

研究 1 については、BNP と NT-proBNP の単変量の相関はピアソンの相関を用いて評価した。続いて、患者背景を層別化し、BNP と NT-proBNP の関連を重回帰分析にておこなった。層別化は、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性)、Body mass index (25 kg/m²未満、25 kg/m²以上)、喫煙 (なし、あり)、飲酒 (なし、あり)、糖尿病 (なし、あり)、脂質異常症 (なし、あり)、降圧薬の服用 (なし、あり)、心血管疾患の既往 (なし、あり)、慢性腎臓病 (なし、あり) でおこなった。補正因子としては、層別化に用いた要因を全て用いた。

研究 2 においては、まず全体集団において BNP および NT-proBNP と心血管イベントとの関連を見るために、BNP 及び NT-proBNP をそれぞれ四分位し、心血管イベントの累積発生率は、群全体および性別によって層別化し、Kaplan-Meier 曲線としてプロットし、ログランク検定を用いて評価した。また、補正因子を用いずに、心血管イベントに対する Cox 回帰分析を行い、BNP 及び NT-proBNP それぞれの第 1 四分位を基準として、第 2～第 4 四分位のハザード比及び 95%信頼区間を算出した。続いて、年齢、性別、Body mass index、喫煙歴、心血管疾患の既往の有無、総コレステロール値、HDL コレステロール値、糖尿病の有無、降圧薬もしくはスタチン服用の有無、eGFR、診察時収縮期血圧を補正因子とした Cox 回帰分析を行い、BNP 及び NT-proBNP それぞれの第 1 四分位を基準として、第 2～第 4 四分位のハザード比及び 95%信頼区間を算出した。次に、性差による BNP および NT-proBNP と心血管イベントとの関連を見るために、男性、女性別にそれぞれ BNP 及び NT-proBNP を四分位し、Kaplan-Meier 曲線としてプロットし、ログランク検定を用いて評価した。続いて、年齢、Body mass index、喫煙歴、糖尿病の有無、総コレステロール値、HDL コレステロール値、降圧薬服用の有無、スタチン服用の有無、心血管疾患の既往の有無、eGFR、診察時収縮期血圧を補正因子とした心血管イベントに対する Cox 回帰分析を行い、男性、女性別に BNP 及び NT-proBNP それぞれの第 1 四分位を基準として、第 2～第 4 のハザード比及び 95%信頼区間を算出した。有意水準は P 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。解析ソフトは STATA ver. 13.0 を用いた。

3. 研究結果

研究 1. 1 つ以上心血管リスクを有する大規模日本人臨床患者集団における **BNP** と **NT-proBNP** の相関関係についての検討

まず、1つ以上の心血管リスクを有する日本人外来患者において、BNPとNT-proBNPに相関関係があることを検討するためにデータ解析を行った。

2005年1月から2012年5月の間でJ-HOP研究に登録された患者4310名のうち、BNPとNT-proBNPのデータが欠けていた667名を除いた3643名を対象とした。

表1に患者背景を示す。平均年齢は65歳で比較的高齢者の割合が多く、男性が1683名(46.2%)であった。

表1. 【研究1】患者背景 (N=3643)

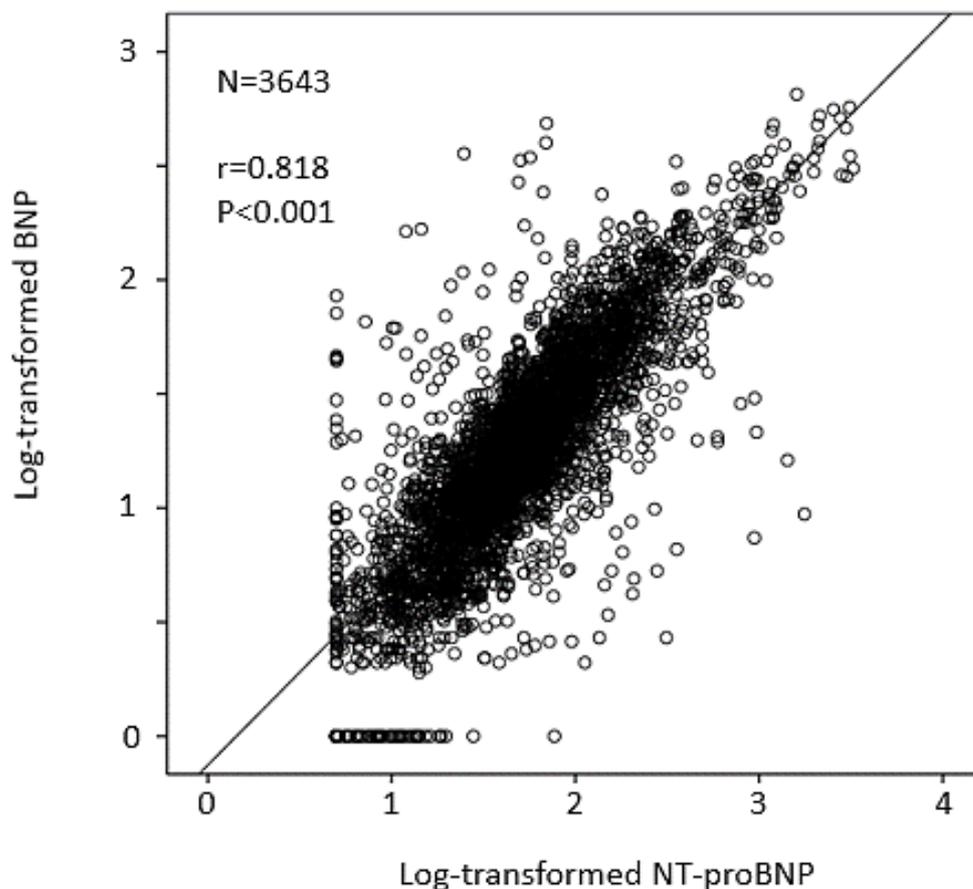
年齢 (y)	65.0±10.6
男性 (%)	46.2
Body mass index (kg/m ²)	24.2±3.5
喫煙 (%)	12.1
飲酒 (%)	27.8
糖尿病 (%)	24.6
脂質異常症 (%)	42.1
降圧薬内服歴 (%)	79.1
カルシウム拮抗薬 (%)	49.9
ARB (%)	51.2
ACE阻害薬 (%)	6.2
β遮断薬 (%)	14.2
α遮断薬 (%)	4.9
利尿薬 (%)	25.6
カリウム保持性利尿薬 (%)	2.1
心血管疾患の既往 (%)	12.9
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73.1±17.3
診察時収縮期血圧 (mmHg)	141.4±16.4
診察時拡張期血圧 (mmHg)	81.4±10.4
BNP (pg/ml)	18.7[9.3, 38.5]
NT-proBNP (pg/ml)	50.3[25.5, 97.4]

eGFR: 推定糸球体濾過量、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、ACE: アンジオテンシン変換酵素

数値は平均±標準偏差あるいは中央値 (25-75 パーセンタイル) で示した。

全体群にて、対数変換した BNP と NT-proBNP の関係を散布図で示した（図 3）。BNP と NT-proBNP には有意な強い正の相関があることが示された ($r=0.818$ 、 $p<0.001$)。

図 3. 【研究 1】 BNP と NT-proBNP の相関関係



BNP は最小値 1pg/ml、最大値 651pg/ml、NT-proBNP は最小値 5pg/ml、最大値 3256pg/ml だった。

この相関式を元に、1 つ以上の心血管リスクを有する大規模な日本人患者集団における BNP と NT-proBNP の換算表を作成した（表 2）。

表 2. BNP と NT-proBNP の換算表

NT-proBNP (pg/ml)	BNP (pg/ml)	NT-proBNP (pg/ml)	BNP (pg/ml)
10	5	190	54
20	9	200	56
30	12	300	78
40	15	400	99
50	18	500	118
55	20	600	137
60	21	700	156
70	24	800	173
80	27	900	191
90	29	1000	208
100	32	1500	289
110	34	2000	366
120	37	2500	439
125	38	3000	509
130	39	3500	577
140	42	4000	644
150	44	4500	709
160	47	5000	772
170	49	5500	834
180	51	6000	896

表 3 は対数変換した BNP に対する対数変換した NT-proBNP の関係の重回帰分析結果を示す。全体集団 (n=3643) において、年齢、性別、Body mass index、喫煙の有無、飲酒の有無、糖尿病の有無、脂質異常症の有無、降圧薬服用の有無、心血管疾患の既往の有無、慢性腎臓病の有無で補正後の重回帰分析でも、対数変換した BNP と NT-proBNP には有意な関連を認めた (β 係数=0.774、 $p<0.001$)。年齢や性別、肥満の有無、喫煙の有無、飲酒の有無、糖尿病の有無、脂質異常症の有無、降圧薬服用の有無、心血管疾患の既往の有無、慢性腎臓病の有無といった患者特性ならびに合併症を層別化し、対数変換した BNP に対する対数変換した NT-proBNP の重回帰分析結果は、いずれも関係を認め、患者特性ならびに合

併症によって、BNP と NT-proBNP の関係が異なることはなかった。

表 3. 【研究 1】対数変換した NT-proBNP と BNP の重回帰分析

	n	β 係数 (95%信頼区間)	P
全患者	3643	0.774 (0.753-0.794)	<0.001
年齢			
< 65 歳	1695	0.796 (0.766-0.826)	<0.001
\geq 65 歳	1948	0.754 (0.726-0.782)	<0.001
性別			
女性	1960	0.759 (0.729-0.789)	<0.001
男性	1683	0.783 (0.755-0.811)	<0.001
Body mass index			
< 25 kg/m ²	2312	0.781 (0.756-0.806)	<0.001
\geq 25 kg/m ²	1331	0.761 (0.727-0.796)	<0.001
喫煙			
なし	3201	0.768 (0.746-0.790)	<0.001
あり	442	0.811 (0.755-0.868)	<0.001
飲酒			
なし	2631	0.762 (0.738-0.786)	<0.001
あり	1012	0.799 (0.761-0.837)	<0.001
糖尿病			
なし	2631	0.762 (0.738-0.786)	<0.001
あり	1012	0.799 (0.761-0.837)	<0.001
脂質異常症			
なし	2109	0.774 (0.748-0.801)	<0.001
あり	1534	0.772 (0.740-0.804)	<0.001
降圧薬の服用			
なし	781	0.713 (0.663-0.764)	<0.001
あり	2882	0.786 (0.764-0.808)	<0.001
心血管疾患の既往			
なし	3174	0.773 (0.750-0.795)	<0.001
あり	469	0.781 (0.733-0.829)	<0.001
慢性腎臓病			
なし	2882	0.766 (0.742-0.789)	<0.001
あり	761	0.797 (0.757-0.837)	<0.001

また内服薬についても層別化し、対数変換したBNPに対する対数変換したNT-proBNPの関連を検討した。カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、 α 遮断薬、利尿薬、カリウム保持性利尿薬、いずれでもBNPとNT-proBNPの関係が異なることはなかった。

表 4. 【研究 1】内服薬別の対数変換した NT-proBNP と BNP の関連

	n	β 係数 (95%信頼区間)	P
カルシウム拮抗薬			
なし	1825	0.817 (0.791-0.843)	<0.001
あり	1818	0.831 (0.804-0.858)	<0.001
ARB			
なし	1779	0.810 (0.782-0.837)	<0.001
あり	1864	0.832 (0.806-0.857)	<0.001
ACE 阻害薬			
なし	3417	0.814 (0.794-0.833)	<0.001
あり	226	0.920 (0.852-0.987)	<0.001
β 遮断薬			
なし	3125	0.796 (0.775-0.816)	<0.001
あり	518	0.905 (0.853-0.957)	<0.001
α 遮断薬			
なし	3465	0.816 (0.797-0.836)	<0.001
あり	178	0.871 (0.797-0.945)	<0.001
利尿薬			
なし	2710	0.821 (0.799-0.844)	<0.001
あり	933	0.825 (0.791-0.859)	<0.001
カリウム保持性利尿薬			
無し	3567	0.817 (0.798-0.836)	<0.001
有り	76	0.922 (0.793-1.050)	<0.001

研究1のまとめ

1 つ以上心血管リスクを有する大きな日本人臨床患者集団において、BNP と NT-proBNP には明らかな相関関係があった。患者特性ならび合併症で補正をしても BNP と NT-proBNP の関係は認め、さらに患者特性ならびに合併症にて層別化しても、BNP と NT-proBNP の関係が異なることはなかった。

**研究 2. BNP と NT-proBNP における
心血管イベントの予後予測能の差、及び性差
についての検討**

次いで本研究では、BNP と NT-proBNP における心血管イベントの予後予測能の差、及び性差について検討した。

(1) 患者背景

2005 年 1 月から 2012 年 5 月の間で J-HOP 研究に登録された日本人外来患者 4310 名のうち、BNP と NT-proBNP のデータが欠けていた 667 名と、更に予後追跡ができなかった 24 名を除いた 3619 名を対象とした。表 5 で示すとおり、研究 2 での対象患者集団（3619 名）と本研究から除外した患者集団（691 名）では、本研究の集団で年齢と診察室拡張期血圧が除外した集団に比べて有意に高く、男性の割合が少なかった。

表 5. 【研究 2】対象患者集団と除外患者集団の患者背景 (n=4310)

	対象患者 (n=3,619)	除外患者 (n=691)	P
年齢(歳)	65.0±10.6	64.1±12.5	<0.001
男性(%)	46.1	52.0	0.005
Body mass index(kg/m ²)	24.2±3.5	24.5±3.5	0.619
喫煙(%)	12.1	13.3	0.376
飲酒(%)	27.7	26.3	0.458
降圧薬の服用(%)	79.2	78.7	0.798
糖尿病(%)	24.5	24.0	0.809
脂質異常症(%)	23.9	22.1	0.353
心血管疾患の既往(%)	12.9	11.9	0.493
総コレステロール値(mg/dl)	202.7±32.5	201.2±35.2	0.156
HDL コレステロール値 (mg/dl)	57.7±15.2	56.4±15.4	0.368
診察室収縮期血圧(mmHg)	141.4±16.3	140.8±17.2	0.400
診察室拡張期血圧(mmHg)	81.3±10.4	80.7±11.6	<0.001

数値は平均±標準偏差あるいはパーセンテージ (%)

本研究の対象となった 3619 名のうち、男性が 1668 名 (56.1%)、女性が 1951 名 (53.9%) だった。男女で分けた患者背景を表 6 で示す。女性は男性よりも有意に年齢が高かった。喫煙、飲酒、降圧薬の服用、糖尿病、脂質異常症といった冠動脈疾患リスクの有病率や心血管疾患の既往率、総コレステロール値、HDL コレステロール値、診察室拡張期血圧は男性が女性よりも有意に高かった。BNP、NT-proBNP は女性が男性よりも有意に高値だった。

表 6. 【研究 2】性別による患者背景 (n=3619)

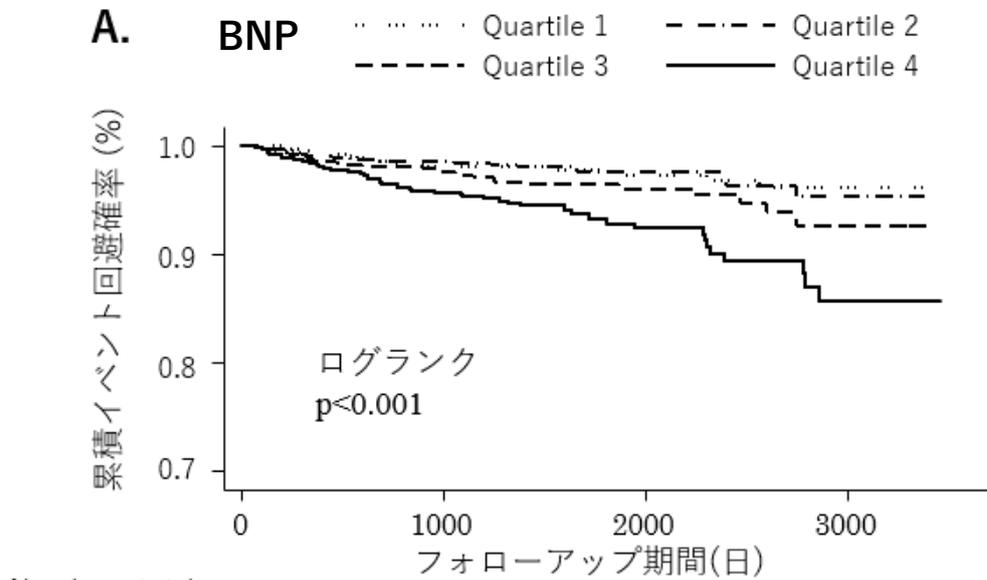
	女性 (n=1951)	男性 (n=1668)	P
年齢(歳)	65.7±10.2	64.3±11.0	<0.001
Body mass index(kg/m ²)	24.3±3.8	24.2±3.1	0.818
喫煙(%)	3.6	22.0	<0.001
飲酒(%)	7.6	51.3	<0.001
降圧薬の服用(%)	77.2	81.5	0.001
糖尿病(%)	22.2	27.2	<0.001
脂質異常症(%)	28.2	18.8	<0.001
心血管疾患の既往(%)	8.3	18.2	<0.001
総コレステロール値(mg/dl)	208.6±31.6	195.7±32.3	<0.001
HDL コレステロール値 (mg/dl)	60.6±14.8	54.5±14.9	<0.001
診察室収縮期血圧(mmHg)	141.6±16.7	141.4±15.6	0.771
診察室拡張期血圧(mmHg)	80.9±10.1	82.6±10.2	<0.001
BNP(pg/ml)	21.1(10.9-40.6)	16.2(7.2-36.2)	<0.001
NT-proBNP(pg/ml)	54.7(30.2-102.6)	44.9(20.7-92.6)	<0.001

数値は平均±標準偏差、パーセンテージ (%) あるいは中央値 (25-75 パーセン
タイル)

(2) 全体集団での BNP、NT-proBNP と心血管イベントとの関係

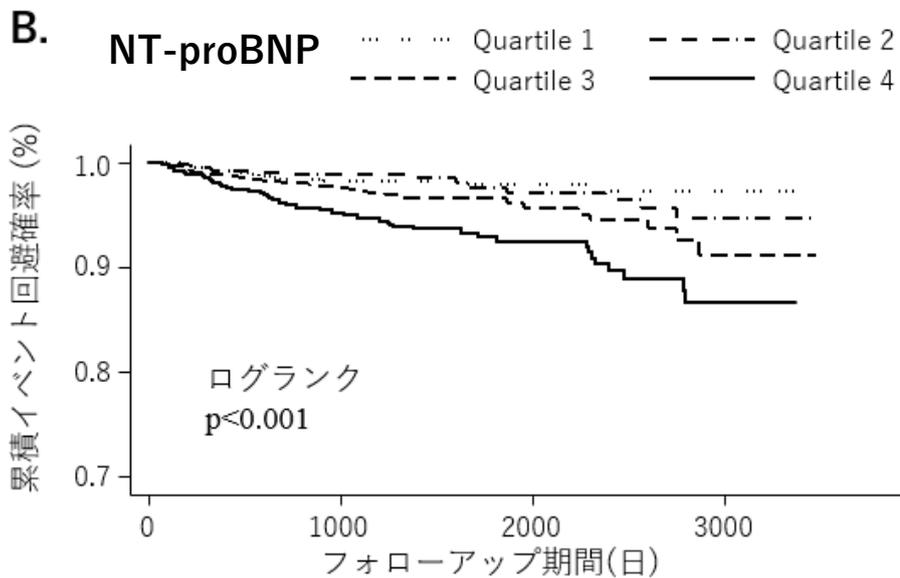
平均フォローアップ期間は 4.0 ± 2.1 年 (14490 人年) で、その間に心血管イベントは 129 名に認められた。まずは全体で BNP、NT-proBNP をそれぞれ四分位 (Quartile 1-4) に分け、予後を Kaplan-Meier 法で検討した。BNP 値については、第 1 四分位 9.2 pg/ml 以下、第 2 四分位 9.3-18.7 pg/ml、第 3 四分位 18.8-38.5 pg/ml、第 4 四分位 38.6 pg/ml 以上であった。NT-proBNP 値については、第 1 四分位 25.5 pg/ml 以下、第 2 四分位 25.5-50.4 pg/ml、第 3 四分位 50.5-97.3 pg/ml、第 4 四分位 97.4 pg/ml 以上であった。BNP、NT-proBNP ともに高値であるほど心血管イベントが多いことが示された (図 4)。

図 4. 【研究 2】BNP と NT-proBNP の四分位 (Quartile 1-4) による心血管イベントに対する Kaplan-Meier 曲線 (A: BNP、B: NT-proBNP)



Number at risk

Quartile 1	896	694	209	51
Quartile 2	911	675	206	46
Quartile 3	907	674	194	27
Quartile 4	905	682	201	40



Number at risk

Quartile 1	904	692	202	41
Quartile 2	905	693	200	42
Quartile 3	905	675	186	38
Quartile 4	905	665	222	43

年齢、性別、BMI、喫煙の有無、糖尿病の有無、総コレステロール値、HDL コレステロール値、降圧薬服用の有無、スタチン服用の有無、心血管疾患の既往の有無、eGFR、診察時収縮期血圧で補正した Cox 回帰解析を行うと、BNP、NT-proBNP いずれも第 1 四分位と比べて、第 4 四分位は有意に心血管イベントのリスクとなった (表 7)。

表 7. 【研究 2】 BNP と NT-proBNP の四分位による心血管イベントリスクの Cox 回帰解析 (n=3619)

BNP

	範囲 (pg/ml)	イベント数/総数	ハザード比 (95%CI)
第 1 四分位	≤9.2	20/896	Reference
第 2 四分位	9.3-18.7	20/911	1.01 (0.54-1.91)
第 3 四分位	18.8-38.5	32/907	1.39 (0.77-2.52)
第 4 四分位	≥38.6	57/905	1.90 (1.07-3.36)*

NT-proBNP

	範囲 (pg/ml)	イベント数/総数	ハザード比 (95%CI)
第 1 四分位	≤25.5	17/904	Reference
第 2 四分位	25.5-50.4	18/905	0.96 (0.49-1.89)
第 3 四分位	50.5-97.3	33/905	1.71 (0.93-3.16)
第 4 四分位	≥97.4	61/905	2.48 (1.36-4.49)**

CI: 信頼区間. *P<0.05、**P<0.01 vs. Reference.

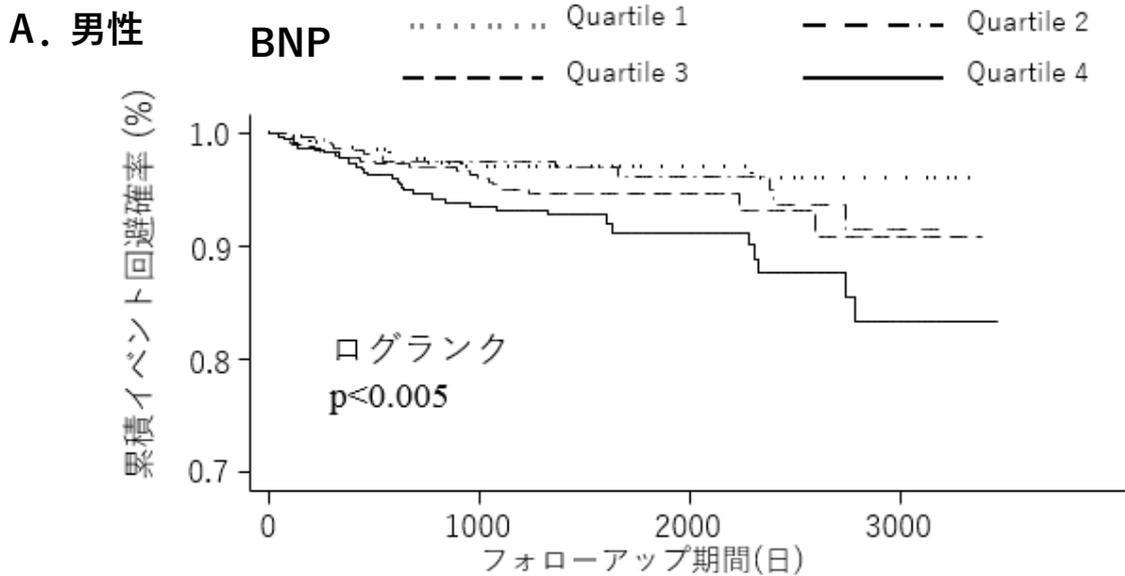
年齢、性別、Body mass index、喫煙の有無、心血管疾患の既往の有無、総コレステロール値、HDL コレステロール値、糖尿病の有無、降圧薬もしくはスタチン服用の有無、推定糸球体濾過量、診察時収縮期血圧でハザード比は補正した。

次に、BNP 及び NT-proBNP を連続変数として扱い、心血管イベントとの関連を検討した。対数変換した BNP の 1 標準偏差の増加は有意に心血管イベントの増加と関連していた (ハザード比 1.34、95%信頼区間 1.10-1.63、p=0.004)。また対数変換した NT-proBNP においても 1 標準偏差の増加は有意に心血管イベントの増加と関連していた (ハザード比 1.49、95%信頼区間 1.24-1.79、p<0.001)。

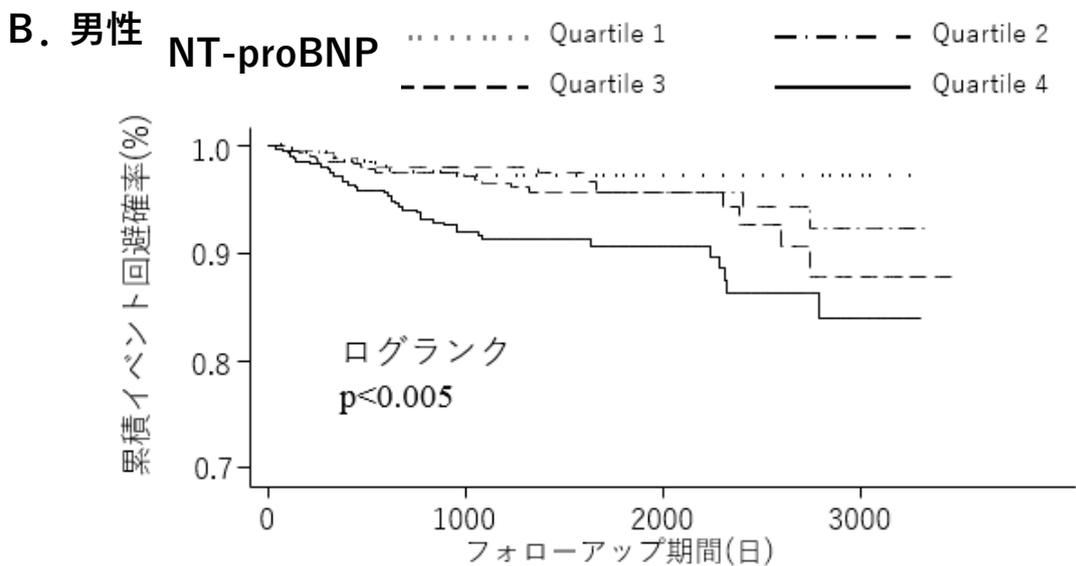
(3) 性別による BNP、NT-proBNP と心血管イベントとの関係

次いで、性別ごとに BNP、NT-proBNP をそれぞれ四分位に分け、心血管イベントとの関連をカプランマイヤー法で検討した。男性は BNP 値については、第 1 四分位 7.2 pg/ml 以下、第 2 四分位 7.3-16.1 pg/ml、第 3 四分位 16.2-36.1 pg/ml、第 4 四分位 36.2 pg/ml 以上で、NT-proBNP 値については、第 1 四分位 20.7 pg/ml 以下、第 2 四分位 20.7-44.9 pg/ml、第 3 四分位 44.9-92.4 pg/ml、第 4 四分位 92.6 pg/ml 以上であった。一方、女性は BNP 値については、第 1 四分位 10.8 pg/ml 以下、第 2 四分位 10.9-21.0 pg/ml、第 3 四分位 21.1-40.5 pg/ml、第 4 四分位 40.6 pg/ml 以上で、NT-proBNP 値については、第 1 四分位 30.2 pg/ml 以下、第 2 四分位 30.2-54.7 pg/ml、第 3 四分位 54.7-102.5 pg/ml、第 4 四分位 102.6 pg/ml 以上であった。男女とも、BNP・NT-proBNP のいずれも高値が心血管イベントと関連していた (図 5)。

図 5. 【研究 2】性別の BNP と NT-proBNP の四分位 (Quartile 1-4) による心血管イベントに対する Kaplan-Meier 曲線 (A: 男性 BNP、B: 男性 NT-proBNP、C: 女性 BNP、D: 女性 NT-proBNP)



Number at risk				
	0	1000	2000	3000
Quartile 1	417	316	93	21
Quartile 2	413	313	108	17
Quartile 3	421	299	79	11
Quartile 4	417	302	104	20

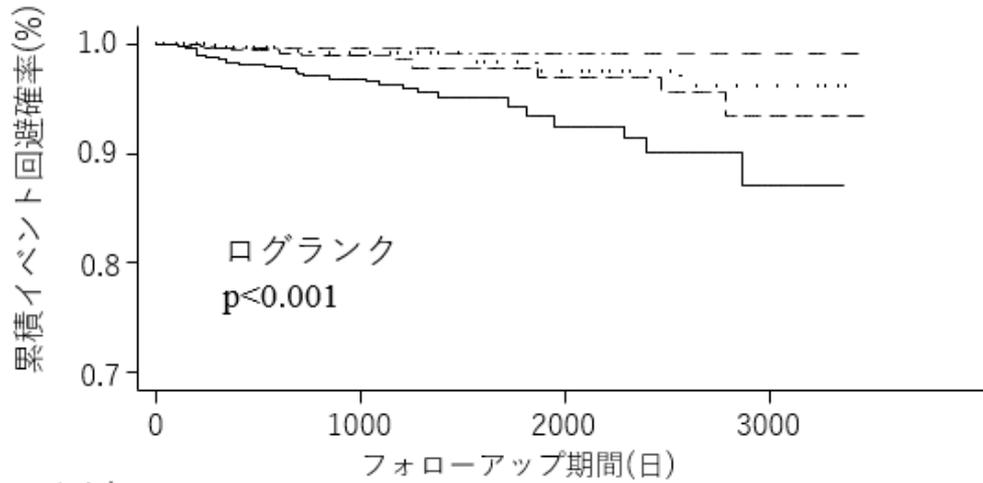


Number at risk				
	0	1000	2000	3000
Quartile 1	417	313	97	15
Quartile 2	417	312	91	22
Quartile 3	417	310	84	12
Quartile 4	417	295	112	20

C. 女性

BNP

..... Quartile 1 - - - - - Quartile 2
 - - - - - Quartile 3 _____ Quartile 4



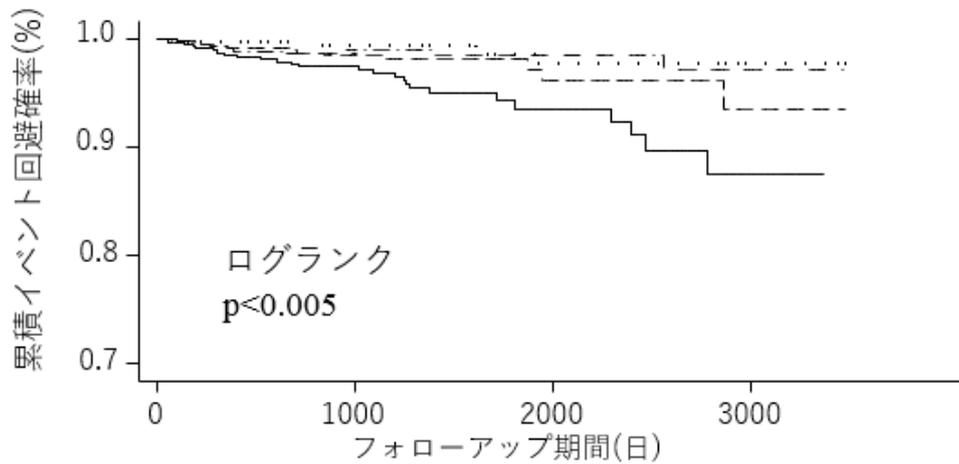
Number at risk

Quartile 1	483	375	107	33
Quartile 2	491	372	112	27
Quartile 3	488	369	108	16
Quartile 4	489	379	99	19

D. 女性

NT-proBNP

..... Quartile 1 - - - - - Quartile 2
 - - - - - Quartile 3 _____ Quartile 4



Number at risk

Quartile 1	487	384	106	24
Quartile 2	488	369	110	25
Quartile 3	488	371	102	23
Quartile 4	488	371	108	23

性別ごとに、単変量 Cox 回帰解析を行うと、男性・女性とも BNP、NT-proBNP はいずれも最も高い群（第 4 四分位）が最も低い群（第 1 四分位）に比べ、有意に心血管イベントが多かった（BNP：男性；ハザード比 2.88、95%信頼区間 1.49-5.56、 $p=0.002$ 。女性；ハザード比 3.82、95%信頼区間 1.66-8.80、 $p=0.002$ 。NT-proBNP：男性；ハザード比 3.56、95%信頼区間 1.83-6.96、 $p<0.001$ 。女性；ハザード比 6.28、95%信頼区間 2.19-18.04、 $p=0.001$ 。）。

年齢、Body mass index、喫煙の有無、糖尿病の有無、総コレステロール値、HDL コレステロール値、降圧薬服用の有無、スタチン服用の有無、心血管疾患の既往の有無、推定 GFR、診察時収縮期血圧で補正後の Cox 回帰解析で、女性では BNP・NT-proBNP とともに第 4 四分位が第 1 四分位と比べて心血管イベントのリスクとなっていた。一方、男性では、NT-proBNP の第 4 四分位が第 1 四分位と比べて心血管イベントのリスクとなっていたが、BNP ではその関係は認めなかった（表 8）。

表 8. 【研究 2】性別の BNP と NT-proBNP の四分位による心血管イベントリスクの多変量 Cox 回帰解析 (n=3619)

BNP

	範囲 (pg/ml)	イベント数/総数	ハザード比 (95%CI)
男性			
第 1 四分位	≤7.2	12/417	Reference
第 2 四分位	7.3-16.1	15/413	0.97 (0.44-2.10)
第 3 四分位	16.2-36.1	21/421	1.22 (0.58-2.59)
第 4 四分位	≥36.2	34/417	1.49 (0.72-3.10)
女性			
第 1 四分位	≤10.8	7/483	Reference
第 2 四分位	10.9-21.0	3/491	0.45 (0.11-1.78)
第 3 四分位	21.1-40.5	11/488	1.22 (0.44-3.37)
第 4 四分位	≥40.6	26/489	2.85 (1.11-7.32)*

NT-proBNP

	範囲 (pg/ml)	イベント数/総数	ハザード比 (95%CI)
男性			
第 1 四分位	≤20.7	11/417	Reference
第 2 四分位	20.7-44.9	13/417	1.03 (0.45-2.34)
第 3 四分位	44.9-92.4	19/417	1.25 (0.57-2.72)
第 4 四分位	≥92.6	39/417	2.25 (1.06-4.75)*
女性			
第 1 四分位	≤30.2	4/487	Reference
第 2 四分位	30.2-54.7	7/488	1.33 (0.38-4.69)
第 3 四分位	54.7-102.5	11/488	2.29 (0.69-7.61)
第 4 四分位	≥102.6	25/488	4.22 (1.33-13.37)*

*P<0.05 vs. Reference.

年齢、Body mass index、喫煙の有無、心血管疾患の既往の有無、総コレステロール値、HDL コレステロール値、糖尿病の有無、降圧薬もしくはスタチン服用の有無、推定糸球体濾過量、診察時収縮期血圧でハザード比は補正した。

次に、BNP 及び NT-proBNP を連続変数として扱い、心血管イベントとの関連を検討した。対数変換した NT-proBNP の 1 標準偏差の増加は男女ともに有意に心血管イベントの増加と関連していた（男性；ハザード比 1.29、95%信頼区間 1.04-1.60、 $p=0.001$ 。女性；ハザード比 2.39、95%信頼区間 1.73-3.31）。一方、対数変換した BNP の 1 標準偏差の増加は女性においては有意に心血管イベントの増加と関連していたが（ハザード比 2.18、95%信頼区間 1.53-3.10、 $p=0.007$ ）、男性においては有意差が得られなかった（ハザード比 1.15、95%信頼区間 0.91-1.46）。また、BNP 及び NT-proBNP の心血管イベントとの関連は、男女の層別化において交互作用を認めた（表 9）。

表 9. 【研究 2】性別の BNP と NT-proBNP の心血管予後予測能

	ハザード比	95%信頼区間	交互作用 P
Log BNP(1SD 増加毎)			
男性	1.15	0.91-1.46	0.007
女性	2.18	1.53-3.10***	
Log NT-proBNP(1SD 増加毎)			
男性	1.29	1.04-1.60*	0.001
女性	2.39	1.73-3.31***	

* $P<0.05$, *** $P<0.01$.

年齢、Body mass index、喫煙の有無、心血管疾患の既往の有無、総コレステロール値、HDL コレステロール値、糖尿病の有無、降圧薬もしくはスタチン服用の有無、推定糸球体濾過量、診察時収縮期血圧でハザード比は補正した。

研究 2 のまとめ

1 つ以上心血管リスクを有する日本人患者において、BNP と NT-proBNP の高値は、いずれも性差によらず心血管イベントの予後と有意に関連していた。BNP と NT-proBNP は男性よりも女性でより心血管イベントの予後と強く関連していた。

4. 考察

本研究において私が明らかにした新知見は以下のとおりである。

- 1) 1つ以上の心血管リスクを有する大規模な日本人患者集団において、BNPとNT-proBNPは有意な相関関係があり、換算式・換算表を作成した。個々の背景や合併症を考慮してもBNPとNT-proBNPの相関関係は有意に認められた。
- 2) 1つ以上の心血管リスクを有する大規模な日本人患者集団において、BNP・NT-proBNPは性別によらず明らかに心血管イベントと関連していた。特に女性でよりその関連が強かった。

BNPとNT-proBNPの関係

これまでの研究で、BNPとNT-proBNPはいずれも心不全の診断および予後予測において非常に有用なバイオマーカーであることが知られている(8、9)。またいくつかの比較試験の結果を元に、この2つのバイオマーカーにおける急性心不全の診断もしくは除外における有用性は、同等であるとガイドラインでは評価されている(2、39、40)。さらに心不全の集団だけではなく、一般集団や高血圧集団においても、BNP、NT-proBNPは両者とも増加するほど心血管疾患発症リスクが増加することが報告されている(4-6)。

BNPとNT-proBNPに相関関係があるとした報告はこれまでいくつかあったが、限られた集団内での検討に留まっており(41-43)、日本人の心血管リスクを1つ以上有する大規模集団における検討はほとんど報告がなかった。今回私の研究では日本人の心血管リスクを1つ以上有する大規模集団において、BNPとNT-proBNPが相関していることを確認することができ、またそれを元にBNPとNT-proBNPの換算表を初めて作成した(表2)。

欧州心臓病学会の2016年急性・慢性心不全診断・治療ガイドラインでは、心不全をスクリーニングする基準値の正常上限をBNPは35 pg/ml、NT-proBNPは125 pg/mlとそれぞれ設定している(39)。今回、私の研究で算出した単純回帰式ではBNP 38 pg/mlに対しNT-proBNPが125 pg/mlであり、欧州心臓病学会のガイドラインでの数値とほぼ同様であった。また日本循環器学会の2017年急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、心不全を疑うBNPとNT-proBNPの閾値は、BNPが200 pg/ml、NT-proBNPが900 pg/mlとそれぞれ記載されている(3)。私の研究ではBNP 191 pg/mlがNT-proBNP 900 pg/mlと対応しており、日本のガイ

ドラインでも数値はほぼ同様であった。私の結果は、欧州心臓病学会、日本循環器学会の両方のガイドラインにおける BNP と NT-proBNP の閾値の関係と合致しており、妥当な結果だと考えられる。

患者背景ならび合併症で補正しても、重回帰分析にて BNP と NT-proBNP の間には有意な関係が認められた。BNP と NT-proBNP のいずれも、年齢、性別、肥満、腎機能障害等によって影響を受けることは報告されている (22-25)。特に腎機能障害は、BNP と NT-proBNP のクリアランスの違いのため、BNP/NT-proBNP 比に明らかに影響することが知られている (26、27、44)。私の研究では、BNP と NT-proBNP は腎機能障害があっても、両者の相関関係を維持することが確認できた。今回の対象集団は CKD 重症度分類別にすると、G1 (eGFR>90mL/min/1.73m²) 15% (546 名)、G2 (eGFR 60-89mL/min/1.73m²) 34% (2336 名)、G3a (eGFR 45-59mL/min/1.73m²) 15.7% (571 名)、G3b (eGFR30-44mL/min/1.73m²) 4.3% (156 名)、G4 (eGFR 15-29mL/min/1.73m²) 0.9% (32 名)、G5 (eGFR<15mL/min/1.73m²) 0.05% (2 名) だった。高度腎機能障害の症例も含まれてはいたが、少数であり、ほぼ正常～軽度の腎機能障害の集団であった。月岡らは eGFR 値で腎機能をステージ分類し、ステージ毎で相関式が異なること、また eGFR が高値であるほど NT-proBNP が高値となり、BNP と NT-proBNP の散布図でバラつきが大きくなることを報告している (45)。また笠原らが 2019 年に心血管疾患を有する日本人患者 1154 名を対象に BNP と NT-proBNP の相関式から換算式を発表しているが、年齢、性別、BMI、クレアチンクリアランス、ヘモグロビン値、心房細動が考慮されている (46)。今回の私の作成した換算式は、非心不全患者で、腎機能は正常～軽度低下に留まる患者という制限下においては、非常に有用である。

BNP と NT-proBNP の心血管イベントの予後予測能

今回の研究で、性別によらず、BNP・NT-proBNP はいずれも心血管イベントと独立して関連していることが分かった。

BNP と NT-proBNP はいずれも前駆物質 proBNP が分解されることによって生じるが、生物学的活性の有無や半減期、代謝経路などの生物学的特性に違いがある (12、13)。

これまでいくつかの研究で、BNP と NT-proBNP の臨床的な有用性は比較されてきた。Mueller らは小集団での症候性心不全診断スクリーニングとしての有用性に明らかな違いはなかったと報告している (10)。また Masson らも安定もしくは症候性心不全集団において全死亡率や罹患率、心不全再入院率といった予

後予測能に関して両者に明らかな違いはなかったと報告している (11)。今回我々の研究は、これまでの研究結果同様に、心血管リスクを有する大規模な臨床集団において、BNP と NT-proBNP のいずれもが心血管イベントの予後予測に関与することを確認した。

以前は BNP のみが測定可能だったため、BNP で様々な臨床研究が行われたが、近年 NT-proBNP が測定可能となり、多くの研究で測定されるようになった。測定において、BNP より NT-proBNP が優れている点が大きく 2 点ある。1 点目は測定の安定性である。BNP は血漿から測定するため、EDTA 添加が必要であること、半減期が 20 分と短く、速やかに測定が必要なことから、検査が煩雑である。一方、NT-proBNP は血漿の他、血清からも測定可能であり、半減期も 120 分と長く、BNP よりも測定の再現性が高いと言える。2 点目は新規心不全治療薬 Sacubitril/Valsartan の登場である。Sacubitril/Valsartan はネプリライシン阻害とアンギオテンシン受容体拮抗薬の合剤である。ネプリライシンはナトリウム利尿ペプチドの分解酵素であり、ネプリライシン阻害することで、BNP の分解を抑制し、BNP の血中濃度を高めて心保護作用を強化する。本来、BNP・NT-proBNP はともに心不全が改善すると、その値は低下するが、Sacubitril/Valsartan 内服下では、BNP は臨床症状の改善に反して上昇するため、特に心不全診療に慣れていない医師にとっては治療効果の判定に困惑すると考えられる。NT-proBNP は Sacubitril/Valsartan 内服下でも、心不全の病状に併せて推移するため、判断がしやすい。そのため既に Sacubitril/Valsartan が臨床応用されている欧米では、Sacubitril/Valsartan 投与下では BNP よりも NT-proBNP をマーカーとすることを推奨している (16-19)。最近、Myhre らが、Sacubitril/Valsartan 投与後の予後予測能に関して BNP と NT-proBNP の両者に差が無かったと報告している (20) が、Sacubitril/Valsartan 投与後早期に BNP 値は有意に上昇し、NT-proBNP 値は上昇しなかったことから、やはり投与早期に臨床的混乱を避けるという点においては BNP よりも NT-proBNP の方が優れていると考えられる。今後心不全患者が増加し、心不全専門医以外が治療に関わる機会が増えることも考慮すると、治療効果を評価できるバイオマーカーは単純な方が望ましい。誰でも容易に病状を評価できることは、適切な治療につながり、医療費の抑制につながる。

以上の 2 点より、BNP よりも NT-proBNP の測定がより有用になる可能性が高い。

BNP と NT-proBNP の性差

今回の研究では、BNP と NT-proBNP はいずれも男性よりも女性で高値であった。これは過去の報告の結果と一致している。いくつかの研究で、BNP と NT-proBNP はいずれも、一般集団において、年齢や健康状態によらず、男性よりも女性で明らかに高いことが報告されている (22, 29, 30, 31)。ナトリウム利尿ペプチドにおける性差の生理学的根拠は明らかではないが、ナトリウム利尿ペプチド遺伝子発現に対する女性ホルモンの促進効果が示唆されている (32, 33)。以前の集団ベースのコホート研究で、ホルモン補充療法を受けた女性の BNP 値は、受けていない女性の BNP 値よりも 21% 高かったと報告している (22)。これはエストロゲンを補充することにより BNP が上昇したことを示唆し、BNP の生成はエストロゲンの影響を受けると考えられる。女性ホルモンの影響によって、女性の方が男性よりもナトリウム利尿ペプチドが高くなりやすいと考えられる。

BNP と NT-proBNP の予後予測能の性差

今回の研究において、BNP と NT-proBNP のそれぞれの最高位を最低位と比較したハザード比と、対数変換した連続変数の BNP と NT-proBNP で 1 標準偏差増加によるハザード比は、いずれも男性と比べ女性で約 2 倍高値だった (表 8・表 9)。加えて、BNP 及び NT-proBNP とともに心血管イベントへの関係は女性で強かった。

性別によらず、BNP・NT-proBNP 高値はいずれも心血管イベントの予後予測因子であったが、興味深いことに、BNP・NT-proBNP 高値と心血管イベントは男性よりも女性で明らかに強く関連している可能性が示唆された。

心血管イベントに対する BNP と NT-proBNP の予後予測の性差は報告によって様々である。Kara らは一般住民集団の 3589 名を対象に、BNP と NT-proBNP の予後予測能を比較した (34)。その結果、全体では BNP と NT-proBNP はいずれも心血管イベントの予後と関連していたが、60 歳以下の若年者や女性に限った集団では、NT-proBNP のみが心血管イベントと有意に関連していたと報告した。Ballo らは、高血圧もしくは 2 型糖尿病を有する集団を対象とし、NT-proBNP の上位 80% の高値群は下位 80% の低値群と比較すると女性では 3.8 倍、男性では 2.9 倍の心血管イベント増加と関連していたと報告した (35)。心不全患者もしくは心不全が疑われる患者の集団においてもまた、心血管イベントの予後予測に対する BNP・NT-proBNP の性差は議論があるところである。Christ らは急性呼吸不全で来院した患者集団において、BNP 異常高値 (>500 pg/mL) は BNP <500 pg/mL と比較して男性で 5.1 倍、女性で 1.8 倍心血管イベントリスクを増

加させたと報告し、BNP の予後予測能に性差があることを示した (36)。一方、心不全入院患者を対象にした大規模レジストリーでは、BNP の院内死亡率に対する予測能は男女で差がないと報告している (37)。このように BNP と NT-proBNP の予後予測能は、臨床的に心不全に至っていない集団においては男性よりも女性でより強いが、心血管リスクの高い集団においては性差がはっきりしない可能性がある。我々の研究は、臨床的に心不全に至っていない集団での検討であり、今回の結果は過去の研究結果を裏付けるものだったと考える。

性差によるナトリウム利尿ペプチドの心血管イベントの予後予測能の違いの病理学的メカニズムははっきりしていないが、過去の研究より一部のメカニズムが推定できる。Chen らは大規模なアジアの健常人の集団にて、加齢による心臓リモデリングと構造変化の性差を調べた (47)。結果、男性よりも女性の方が、心臓超音波検査での左室重量の増加が年齢とともに急峻であると報告した。またその構造変化の結果は NT-proBNP 値と強く関連しており、NT-proBNP も年齢とともに男性よりも女性で急峻に上昇することも報告した。左室重量の増加は心血管イベントの強力な予後予測因子であることは分かっている (48)。我々の研究は比較的高齢者の患者集団であり、そのために男性よりも女性で、ナトリウム利尿ペプチドがより予後に関連していたと考えられる。

更に、閉経後の女性の内因性の性ホルモンが女性のナトリウム利尿ペプチドと心血管イベントの関連に影響を与えた可能性も考えられる。今回の研究では、女性の平均年齢は 65 歳だった。Creatsa らは、閉経後の女性では、頸動脈内膜一中膜の厚さおよび脈波伝搬速度が心血管リスクのマーカーであるのと同じように、血漿アルドステロンレベルのマーカーの 1 つとしての遊離アンドロゲン高値が、無症候性臓器障害と関連していると報告している (49)。Glisic らは、閉経後の女性において、遊離アンドロゲン高値が NT-proBNP 低値と関連していることを報告している (50)。これらの 2 つの研究より、閉経後の女性では、遊離アンドロゲン高値がナトリウム利尿ペプチドを減らし、一方で心血管イベントも減らしていると推測できる。結果として、ナトリウム利尿ペプチドの値が男性と女性の間で同じでも、女性は男性よりも心血管イベントリスクが高い可能性が考えられる。

一方、今回の研究で、未調整 Cox 回帰分析では、男性においても BNP の上位四分位数が下位四分位と比較して心血管イベントのリスクであることを示したが、共変量で調整をすると、この関連は消失した。患者背景では女性よりも男性で喫煙率や心血管疾患の既往歴率、降圧薬の使用率が高かった。男性における BNP と心血管イベントとの間の関連が弱かったのは、この研究における男性と女性との間の異なる患者背景が起因したのかもしれない。これは他の患者集団においても、再度検討する必要がある。

5. 本研究の限界

本研究の限界としては、第一に、通常、代償性心不全で認められるような高い BNP と NT-proBNP を示す患者が数名いた点がある。J-HOP 研究には心不全の症状を有する患者は登録していないが、本研究のコホートが代償性心不全の患者を含んでいた可能性を完全に除外することはできない。第二に、利尿薬の詳細情報が不十分である点がある。BNP・NT-proBNP 値に利尿薬は影響を与えることが知られているが、利尿薬の種類によってそれぞれに与える影響は十分に検討できていない。第三に、中等度～重度の腎機能障害症例は、CKD G3b (eGFR30-44mL/min/1.73m²) 4.3% (156 名)、G4 (eGFR 15-29mL/min/1.73m²) 0.9% (32 名)、G5 (eGFR<15mL/min/1.73m²) 0.05% (2 名) と含まれていたものの、少数であった点がある。BNP と NT-proBNP は代謝の違いから腎機能障害が大きく相違に影響することが分かっており、高度腎機能障害では再度症例を集め、検討する必要があると考える。第四に、エストロゲンが BNP・NT-proBNP 値に影響を与え、その予後予測能に影響する可能性が分かっているが、性ホルモンや更年期状態に関するデータが欠けていた。第五に、左室肥大と BNP・NT-proBNP の関連を考えているが、心エコー検査や心電図等で左室肥大を確認しておらず、関連性が評価できていない。第六に、私の研究での対象集団は、除外した登録者と比べると男性が多く、脂質異常症を有する割合が高く、eGFR が低下しており、これらの不均衡、もしくは選択バイアスが、今回の結果の外部妥当性を制限している。

6. 今後の展望

今回、作成できた BNP と NT-proBNP の換算式・換算表は、日本人の大規模な臨床集団のデータで作成しており、臨床において非常に有用だと考えている。しかし、BNP と NT-proBNP のばらつきが大きくなりやすい、心不全患者や、腎機能障害が中等度～重度の患者では十分な検証ができていない。今後は更にデータベースを拡充し、これらの患者でも適用可能なのか、または患者集団によって換算式を使い分けるべきなのか検討し、更に臨床に役立てていきたい。

女性の心不全発症年齢は男性の平均発症年齢より高く、男性に比べ、女性では拡張障害が原因となる心不全 (Heart failure with preserved Ejection Fraction; HFpEF) が多いことが知られている (28)。この心不全の特徴の性差は性ホルモンの影響と考えられており、女性においては閉経前・後でその影響が大きく異なってくる可能性がある。閉経前・後の年齢別で BNP と NT-proBNP の予後予測能を検討することは心不全の性差の病態を把握する一助になると考えられ、今後症例を集めて検討していきたい。

また収縮障害が原因となる心不全 (Heart failure with reduced Ejection Fraction; HFrEF) は多くの治療薬が予後改善のエビデンスを得ているのに対し、HFpEF には未だ確立された治療薬がない。また、全死亡、心不全入院、心筋梗塞、脳卒中の発症をエンドポイントとした予後検討において、女性の心不全は男性に比べ、予後が良いと言われているが (28)、1000 人・年当たりの心血管死亡数、心不全による死亡数で検討すると、男性患者に比べ女性患者が多いことが報告されており、女性心不全患者は男性心不全患者より重症化する可能性が高いことが指摘されている (51)。性差に着目し、予後予測し早期から治療介入することは、今後増加が予想される女性の HFpEF や重症心不全への対応において非常に重要であると思われる。

心不全のバイオマーカーにはナトリウム利尿ペプチドの他、心筋トロポニンや血漿ノルアドレナリン、アルドステロン、血漿レニン活性、神経体液性因子も注目されているが、いずれも日本では保険適用がなく、心不全の診断や予後予測能のエビデンスは得られていない (3)。また現在、循環器内科学講座では心不全を含めた心血管疾患症例の入院患者の採血検体を蓄積し、Growth and differentiation factor (GDF)-15 といった新規バイオマーカーの測定も行っている。GDF-15 は TGF- β スーパーファミリーの一種で、脳や胎盤で高発現している成長分化因子である。心臓においても低酸素や炎症、組織傷害などのストレスを誘因

に発現し、抗炎症、心筋保護等を示し、心不全や急性冠症候群の予後バイオマーカーであることが報告されているが (52-54)、まだ診断的・治療的有用性は分かっていない。BNP や NT-proBNP だけでなく、他のバイオマーカーにおいてはまだ検討できていないため、臨床的意義の性差を検討し、上記の問題点を解決できるような研究をすすめていきたい。

7. おわりに

心不全発症前の 1 つ以上心血管リスクを有する日本人の大規模患者集団を対象に、BNP と NT-proBNP の相関関係を確認し、換算表を作成した初めての報告である。正常～軽度障害の腎機能であれば、個々の背景や合併症を考慮しても相関関係が異なることはないことを確認した。非心不全患者で、正常～軽度障害の腎機能であるという制限はあるが、本研究で作成した換算表は臨床において非常に有用と考えられる。

また同じく心不全発症前の 1 つ以上心血管リスクを有する日本人の大規模患者集団において、BNP と NT-proBNP の予後予測能はいずれも男性よりも女性で有意であることも分かった。心不全には性差があり、性差を意識したバイオマーカーの使い分けは、今後心不全パンデミックで心不全患者が増加した際に的確な診断、予後予測につながると期待され、さらに検討を続けていきたい。

8. 引用文献

1. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(9): 884-892.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 acc/aha/hfsa focused update of the 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america. *Circulation.* 2017; 136:e137-e161.
3. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (JCS 2017/JHFS 2017)
4. Neeland IJ, Drazner MH, Berry JD, Ayers CR, deFilippi C, Seliger SL, Nambi V, McGuire DK, Omland T, de Lemos JA. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 187-195.
5. Paget V, Legedz L, Gaudebout N, Girerd N, Bricca G, Milon H, Vincent M, Lantelme P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A powerful predictor of mortality in hypertension. *Hypertension.* 2011; 57:702-709.
6. Nakamura M, Tanaka F, Takahashi T, Makita S, Ishisone T, Onodera M, Ishibashi Y, Itai K, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Sakata K, Shinichi O, Ogasawara K, Ogawa A, Kuribayashi T, Okayama A. Sex-specific threshold levels of plasma b-type natriuretic peptide for prediction of cardiovascular event risk in a japanese

- population initially free of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011; 108:1564-1569.
7. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005; 95(8): 948-54.
 8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of b-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 161-167.
 9. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma bnp and ntprobnp in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the uk natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 537-541.
 10. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of bnp and nt-probnp in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta.* 2004; 341: 41-48.
 11. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN. Direct comparison of b-type natriuretic peptide (bnp) and amino-terminal probnp in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: The valsartan heart failure (val-heft) data. *Clin Chem.* 2006; 52: 1528-1538.

12. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL, Jr. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol.* 2008; 101:3-8.
13. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* (London, England). 2003; 362: 316-322.
14. Azzazy HM, Christenson RH, Duh SH. Stability of b-type natriuretic peptide (bnp) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the biosite triage or beckman-coulter access systems. *Clin Chim Acta.* 2007; 384:176-178.
15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993-1004.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 776-803.
17. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 201-30.
18. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Monitoring B-type natriuretic peptide in patients undergoing therapy with neprilysin inhibitors. An emerging challenge? *Int J Cardiol.* 2016; 219: 111-4.
19. Ibrahim NE, Januzzi J. Monitoring biomarkers in patients receiving neprilysin

- inhibitors. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2018; 6: 8-16.
20. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. B-type Natriuretic Peptide During Treatment with Sacubitril/Valsartan (the PARADIGM-HF Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1264-1272.
 21. Milena Novaes Cardoso Curiati, Odilson Marcos Silvestre, Lucas José Tachotti Pires, Sandrigo Mangini, Philippe Vieira Pires, Fabio Antonio Gaiotto, André Micheletto Laurino, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, Fernando Bacal. Agreement of BNP and NT-proBNP and the influence of clinical and laboratory variables. *Einstein.* 2013; 11(3): 273-277.
 22. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:976-982.
 23. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA. Impact of age, race, and sex on the ability of b-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the breathing not properly (bnp) multinational study. *Am Heart J.* 2004; 147:1078-1084.
 24. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:85-90.
 25. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. 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.* 2003;41:571-579.
26. Tutamoto T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Tanaka T, Yamamoto T, Takashima H, Ohnishi M, Wada A, Horie M. Direct comparison of transcardiac difference between brain natriuretic peptide(BNP) and N-terminal pro-BNP in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 667-673.
 27. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, Crijns HJ, van Dieijen-Visser MP, de Leeuw PW, Pinto YM.. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 884-890.
 28. JCS Working Group. Guidelines for Gender-Specific Cardiovascular Disease (JCS 2010)
 29. Waku S, Iida N, Ishihara T. Significance of brain natriuretic peptide measurement as a diagnostic indicator of cardiac function. *Methods Inf Med* 2000; 39: 249-253.
 30. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of Age and Sex on Plasma Natriuretic Peptide Levels in Healthy Adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-258.
 31. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The Influence of Age, Sex and Other Variables on the Plasma Level of N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide in a Large Sample of the General Population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
 32. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: Physiological and

- clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H17-29.
33. Hong M, Yan Q, Tao B, Boersma A, Han KK, Vantyghem MC, et al. Estradiol, progesterone and testosterone exposures affect the atrial natriuretic peptide gene expression in vivo in rats. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1992; 373: 213-218.
34. Kara K, Lehmann N, Neumann T, Kalsch H, Mohlenkamp S, Dykun I, et al. NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *Inter J cardiol* 2015; 183:155-161.
35. Ballo P, Betti I, Barchielli A, Balzi D, Castelli G, De Luca L, et al. Prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in asymptomatic hypertensive and diabetic patients in primary care: Impact of age and gender : Results from the PROBE-HF study. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 421-431.
36. Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, Klima T, Breidthardt T, Perruchoud AP, et al. Gender-Specific Risk Stratification with B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients with Acute Dyspnea: Insights from the b-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1808-1812.
37. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Eapen ZJ, Xian Y, Schwamm LH, et al. Relationship between sex, ejection fraction, and b-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with inhospital outcomes: Findings from the get with the guideline-heart failure registry. *Am Heart J* 2013; 166: 1063-1071.e1063.
38. Hoshida S, Yano Y, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, et al. Morning and evening home blood pressure and risks of incident stroke and coronary artery disease in the Japanese general practice population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertention*. 2016; 68: 54-61.

39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc). Developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 891-975.
40. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (bnp) and amino-terminal probnp in patients with ckd: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(4): 610-20.
41. Curiati MN, Silvestre OM, Pires LJ, Mangini S, Pires PV, Gaiotto FA, Laurino AM, Pêgo-Fernandes PM, Ferreira CE, Bacal F. Agreement of BNP and NT-proBNP and the influence of clinical and laboratory variables. *Einstein.* 2013; 11(3): 273-7.
42. Ookura H, Ito H, Yoshioka H, Suzuki R, Yoshika M, Takahashi H. Study on the diagnostic role of NT-proBNP assay for assessment of cardiac function, and the effect of renal function--comparable study with BNP. *Rinsho Byori.* 2010; 58(2): 139-47.
43. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, Brun-Ney D, Alexandre JA, Benoit MO, Dubourg O, Aegerter P, Boileau C, Jondeau G, Puy H Analytical correlation between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients presenting with dyspnea. *Clin Biochem.* 2004; 37(10): 933-6.
44. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition

- versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004.
45. Tsukioka A, Munemoto T, Aratani C, Tange F. Comparative examination of NT-proBNP and BNP~Approach based on the NT-proBNP/BNP ratio~. *Hiroshima Rinsyo Kensa*. 2013; 2: 6-10.
 46. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Sato M, Aoyagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Shiroto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2019; 280: 184-189.
 47. Chen C, Sung KT, Shih SC, Liu CC, Kuo JY, Hou CJ, et al. Age, Gender and Load-related Influences on Left Ventricular Geometric Remodeling, Systolic Mid-Wall Function, and NT-proBNP in Asymptomatic Asian Population. *PLoS One* 2016; 11: e0156467.
 48. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
 49. Creatsa M, Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, Georgiopoulos G, Kazani M, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism* 2012;61: 193-201
 50. Glisic M, Rojas LZ, Asllanaj E, Vargas KG, Kavousi M, Ikram MA, et al. Sex steroids, sex hormone-binding globulin and levels of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2018; 261: 189-195.
 51. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada S, Takahashi J, Shimokawa H. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in

patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the CHART-2 study. *Circ J* 2014; 78: 428-35.

52. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013; 24: 373-384.
53. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 16: 17-29.
54. Xinye Xu, Zijian Li, Wei Gao. Growth Differentiation Factor 15 in Cardiovascular Diseases: From Bench to Bedside. *Biomarkers.* 2011; 16: 66-475.

倫理面の配慮

本研究は自治医科大学倫理委員会の認定のもとに行った。

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導いただきました自治医科大学内科学講座循環器内科部門 苅尾七臣教授に厚くお礼を申し上げます。また、本研究の推進に尽力いただきました星出聡先生に厚くお礼を申し上げます。