

心エコー図法による心機能指標と 脳性ナトリウム利尿ペプチドの関連

吉村力也 赤星隆一郎
 蛭原賢司 三城真由美*

要旨 心エコー図法による心機能指標と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の関係について検討し、以下の結果を得た。1) 心房細動では洞調律よりも BNP、左房径が大きかった。洞調律では BNP と左房径は相関したが、心房細動では相関がなかった。2) 洞調律と心房細動に共通した BNP の予測因子は左室収縮能と左室重量で、さらに洞調律では左室拡張能と体表面積が、心房細動では体重が予測因子となった。3) 洞調律において収縮能と拡張能障害が共にあると、それぞれ単独の障害よりも有意な BNP の上昇をみた。4) 洞調律では肥大型心筋症の BNP は高血圧性心疾患、陳旧性心筋梗塞に比して有意に高値であったが、この BNP の相違には左室重量、左室の収縮と拡張能、左室径の関与はなかった。

(キーワード: BNP, 心エコー図法, 心機能)

THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA CONCENTRATIONS OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND ECHOCARDIOGRAPHIC MEASUREMENT OF HEMODYNAMIC FUNCTION

Rikiya YOSHIMURA, Ryuichiro AKAHOSHI, Kenji EBIHARA
 and Mayumi SANJOH*

Abstract The relationship between plasma concentrations of brain natriuretic peptide (BNP) and hemodynamic parameters by echocardiogram was studied in 516 patients. The following results were obtained: 1) Patients with atrial fibrillation (AF) had significantly higher BNP level and larger left atrial dimension (LAD) than those with sinus rhythm (SR). BNP levels were correlated with LAD in SR patients, but not in AF patients. 2) Multivariate analyses showed that left ventricular ejection fraction and left ventricular mass index (LVMI) were independent predictors of plasma BNP concentrations in both SR and AF patients. Body surface area and E/A in SR patients and body weight in AF patients were also independently associated with BNP. 3) BNP concentrations were markedly higher in patients with combined systolic and diastolic dysfunction than in those with isolated systolic or diastolic dysfunction. 4) BNP concentrations were significantly higher in patients with hypertrophic cardiomyopathy than in those with hypertensive heart disease and old myocardial infarction, independent of LVMI, left ventricular dimension, and left ventricular dysfunction.

ナトリウム利尿ペプチドの血中濃度の測定は、心不全や左室機能障害の診断、重症度の判定、病態把握、予後の予測として有用である。脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) とほ

ぼ同じような動態を示すが、BNP は主として心室から分泌されるため、ANP よりも心室機能障害の指標として信頼できるとされている。BNP は左室の容量や圧負荷、壁ストレスに反応して鋭敏に増加し、収縮機能はも

国立病院機構熊本再春荘病院循環器科 臨床研究部 *臨床検査科
 別刷請求先: 吉村力也 国立病院機構熊本再春荘病院 循環器科
 〒861-1196 熊本県菊池郡西合志町大字須屋 2659
 (平成16年10月28日受付)
 (平成17年3月18日受理)

ちろん、拡張機能の指標としても有用である¹⁾が、年齢、肥満、腎機能障害などもBNPに影響することが知られている。

今回の研究では、心不全が疑われた種々の基礎疾患の症例について臨床所見、BNPの測定、心エコー図による心機能の評価を行い、1) 洞調律と心房細動でのこれらの測定値の相違、2) それぞれの調律でのBNPに影響する因子について検討した。

方 法

心エコー図記録の7日以内(平均 2.0 ± 0.1 日)にBNP濃度を測定した50歳以上の516例(男性247例、女性269例)を対象とした。平均年齢は 74.9 ± 0.4 歳(男性 72.7 ± 0.7 歳、女性 76.8 ± 0.5 歳)。疾患の内訳は、高血圧性心疾患79例、虚血性心疾患61例、陳旧性心筋梗塞58例、拡張型心筋症59例、肥大型心筋症12例、不整脈50例、肺疾患18例、弁膜症57例、腎疾患17例、糖尿病12例、脳血管障害12例、その他(人工弁置換術後、動脈瘤など)81例であった。

心エコー図はAloka社製SSD-6500を用い、仰臥位あるいは軽度左側臥位で、Mモード法にて左房径(LAD)、左室拡張期径(LVDd)、心室中隔厚、左室後壁厚を測定した。左室収縮能の指標としての左室駆出率(LVEF)はTeicholtz法にて算出した。左室拡張能の指標としてのパルス・ドプラ左室流入血流速波形は、四腔断層図においてサンプルボリュームを僧帽弁尖部におき、左室拡張早期ピーク血流速(E)と心房収縮期ピーク血流速(A)の比E/Aを計測し、連続3心周期での値を平均した。左室重量(LVM)はDevereuxらの方法²⁾により求め、これを体表面積(BSA)で補正しLVMIを計算した。

血漿BNP濃度はイムノラジオメトリックアッセイ法(シオノリア、塩野義)で測定した。

推計学的検討:統計処理にはStat View-J 5.0(SAS Institute Inc.)を利用した。測定値についてはすべて平均値±標準誤差で表示した。2群の比較にはMann-Whitney U-test, 3群以上の比較にはKruskal-Wallis test, post-hoc testとしての多重比較検定にはScheffe's F-testを利用した。相関関係の検定には

Spearman's rank correlationの検定を利用した。血漿BNP濃度と予測因子の関係には単回帰分析、次いでステップワイズ回帰分析を行った。この回帰分析ではBNP濃度を従属変数、年齢、体重(BW)、BSA、LAD、LVDd、LVEF、E/A、LVMIを独立変数として解析した。推計学的には5%以下の危険率で差異を認めた場合に有意差があると判定した。

結 果

今回の対象ではTable 1に示すように、心房細動では洞調律に比して年齢、BNP濃度、LADが有意に大きかった。BNP濃度とLADの関係をみると、洞調律では両者の間には $\rho = 0.354$ ($p < 0.0001$)と有意の正相関を認めたが、心房細動では相関を認めなかった。

略語について

BNP = brain natriuretic peptide

ANP = atrial natriuretic peptide

AF = atrial fibrillation

SR = sinus rhythm

LAD = left atrial dimension

LVDd = left ventricular dimension in diastole

LVEF = left ventricular ejection fraction

LVMI = left ventricular mass index

E/A = E-wave velocity to A-wave velocity

BS = body surface area

BW = bodyweight

Table 1 Clinical and Echocardiographic Data

	SR (n=394)	AF (n=122)	p values
Age(years)	73.9 ± 0.5	77.8 ± 0.8	$p < 0.0001$
Sex(M/F)	181/213	66/56	
BW(kg)	52.9 ± 0.7	53.8 ± 1.2	NS
BSA (m ²)	1.48 ± 0.01	1.49 ± 0.02	NS
BNP(pg/ml)	309.7 ± 24.2	354.3 ± 38.3	$p < 0.0001$
LVDd(mm)	50.8 ± 0.5	51.3 ± 0.7	NS
LAD(mm)	38.9 ± 0.5	48.0 ± 0.9	$p < 0.0001$
LVEF(%)	58.6 ± 1.0	56.4 ± 1.5	NS
LVMI(g/m ²)	162.6 ± 2.9	161.5 ± 6.2	NS

Values are expressed as mean ± S.E. SR=sinus rhythm; AF=atrial fibrillation, See text for other abbreviations.

次いで、洞調律と心房細動でのBNP濃度の予測因子について検討した。Table 2に洞調律でのBNP濃度に影響する因子についての単変量と多変量解析の結果を示す。多変量解析ではLVEF, E/A, LVMIとBSAがBNP濃度の有意の予測因子であった。一方、心房細動ではLVEF, LVMIとBWが予測因子となった(Table 3)。

多変量解析では洞調律、心房細動に共通して左室収縮能がBNP濃度の予測因子として重要であり、洞調律ではこれに加えて左室拡張能も有意の予測因子であった。そこで洞調律での左室収縮、拡張能とBNP濃度の関係について検討した。Fig. 1に収縮ならびに拡張能とBNP濃度を示す。収縮、拡張能共に正常範囲(normal function, LVEF \geq 55%, E/A $<$ 1, n=163), 拡張能のみの障害(diastolic dysfunction, LVEF \geq 55%, E/A \geq 1, n=32), 収縮能のみの障害(systolic dysfunction, LVEF $<$ 55%, E/A $<$ 1, n=54), 収縮能、拡張能共に障害(systolic and diastolic dysfunction, LVEF $<$ 55%, E/A \geq 1, n=26)の4群で比較すると、BNP濃度はそれぞれ119.6 \pm 14.6, 358.7 \pm 67.6, 351.2 \pm 62.8, 833.8 \pm 123.8 pg/mlであり、収縮、拡張能障害群では収縮、拡張能共に正常範囲群の7倍(P $<$ 0.0001), 収縮あるいは拡張能障害群の2.3倍(P $<$ 0.0001)の濃度であった。

次いでBNP濃度の予測因子であるLVMIの関与をみるために高血圧性心疾患(HHD), 拡張型心筋症(DCM), 肥大型心筋症(HCM), 陳旧性心筋梗塞(OMI)例で検討した(Fig. 2, Table 4)。洞調律でのBNP濃度はDCMと

Table 2 Univariate and Multivariate Analysis for Predicting Plasma Concentrations of BNP in SR Patients

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Coefficient	p values	Coefficient	p values
LVEF(%)	- 0.456	<0.0001	- 0.361	<0.0001
E/A	0.375	<0.0001	0.330	<0.0001
LVMI(g/m ²)	0.370	<0.0001	0.213	<0.0001
LVDd(mm)	0.307	<0.0001		
LAD(mm)	0.282	<0.0001		
BSA (m ²)	- 0.151	0.0026	- 0.228	<0.0001
Age(years)	0.145	0.004		
BW(kg)	- 0.141	0.0067		

Table 3 Univariate and Multivariate Analysis for Predicting Plasma Concentrations of BNP in AF Patients

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Coefficient	p values	Coefficient	p values
LVEF(%)	- 0.476	<0.0001	- 0.394	<0.0001
LVMI(g/m ²)	0.374	<0.0001	0.234	<0.0001
BW(kg)	- 0.278	0.0025	- 0.237	<0.0001
BSA (m ²)	- 0.257	0.0057		

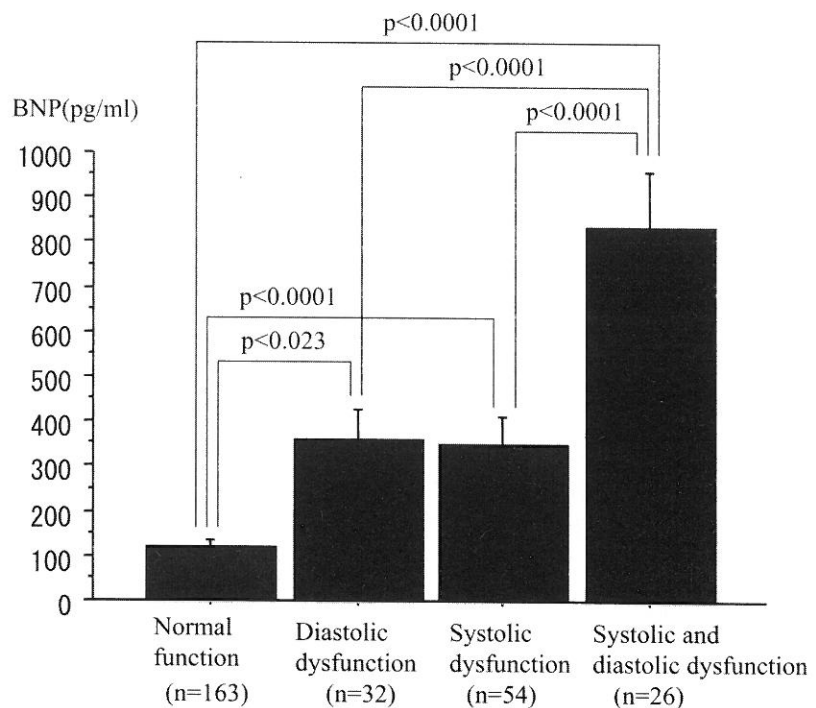


Fig. 1 BNP concentrations among SR patients in each of the four types of LV function.

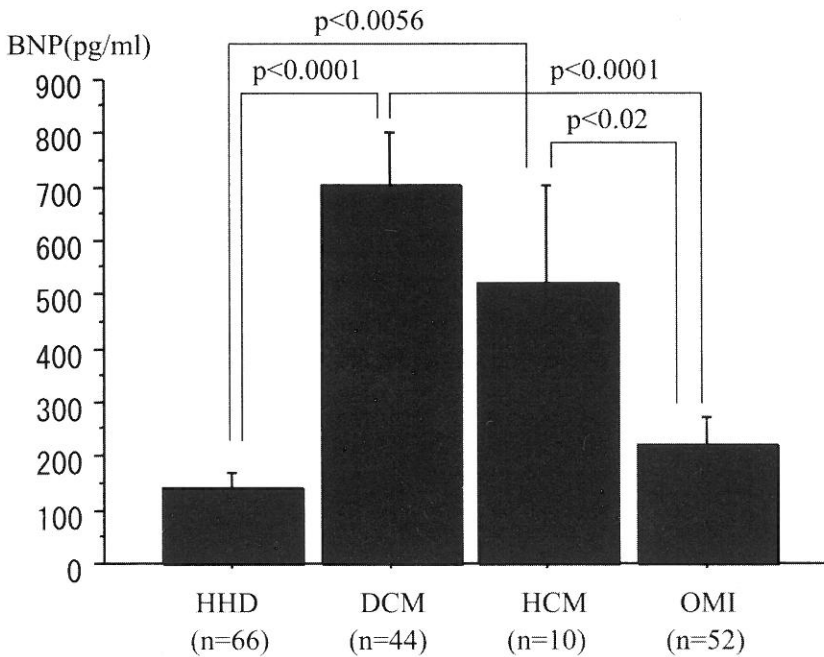


Fig. 2 BNP concentrations among SR patients in different types of disease. HHD=hypertensive heart disease ; DCM=dilated cardiomyopathy ; HCM=hypertrophic cardiomyopathy ; OMI=old myocardial infarction.

Table 4 BNP Concentrations and Echocardiographic Data among SR Patients in Different Types of Disease

	HHD (n=66)	DCM (n=44)	HCM (n=10)	OMI (n=52)	p values
BNP(pg/ml)	140.0±27.2	703.2±100.6	518.1±186.5	221.2±50.4	P<0.0001
LVDd(mm)	46.7±1.0	59.8±1.5	43.3±1.9	55.5±1.1	P<0.0001
LVEF(%)	68.8±1.4	35.3±2.7	70.4±4.6	49.2±2.5	P<0.0001
LVMI(g/m ²)	160.7±6.4	206.1±9.9	151.0±18.1	157.0±4.8	P<0.0001
E/A	0.72±0.05	0.82±0.09	0.78±0.10	0.75±0.05	NS

Values are expressed as mean±S.E. See text and fig.2 for abbreviations.

HCMではHHD, OMIに比して有意に高値であった。LVMIはDCMでは他の3群に比して有意に増加したが、DCMを除いた3群間では差がなかった。BNP濃度はLVEFと必ずしも関係せず、HCMではLVEFが保たれ、左室内腔の拡大がないにもかかわらずOMI, HHDよりも高値であった。またOMIでのLVEFはDCMに次いで低いにもかかわらずBNP濃度はHCMよりも有意に低かった。一方心房細動では例数が少なかったためかBNP濃度あるいは心機能指標の間には4群間で有意差がなかった。

考 按

BNPは心室の容量負荷と圧負荷に反応して心室から分泌される心臓神経ホルモンであり、BNPはANPよりも心機能障害の鋭敏な指標である¹⁾。心収縮能の低下があれば、洞調律と心房細動共にBNP濃度が上昇するけれども、収縮能が同等である場合には、心房細動では洞調律よりもBNP濃度と左房径が増加した。このことから左房径が大きくなるほどBNP濃度が増加することが推測される。確かに洞調律では左房径とLVEFは負の相関を示し、LVEFの低下でBNP濃度は増加した。しかし、心房細動では左房径はLVEFと相関がなく、さらにBNP濃度とも関連がなかった。心房細動でのBNP上昇の機序は不明であるが、BNPは心房組織からも少量放出される²⁾、あるいは心房細動でのBNPの上昇は心房から分泌されるBNPの亢進による³⁾、ことが関係しているのかもしれない。

BNPは収縮不全の診断のみならず拡張不全の診断にも有用であり、胸部X線や身体所見などの臨床的な所見よりも優れていることが報告されている¹⁾。今回の検討ではBNP濃度の予測因子として洞調律ではLVEF, E/A, LVMI, BSAが、心房細動では

LVEF, LVMI, BWが有意であった。心房細動では現在のところ心エコー図での拡張能のよい指標がないため、洞調律でのみBNP濃度と収縮、拡張能指標との関係をみた。今回の結果は従来の報告¹⁾⁵⁾とほぼ同様で、BNP濃度は拡張能障害と収縮能障害それぞれ単独の場合に比べて、収縮、拡張機能障害が共に存在する場合にはさらに有意な上昇をみた。

洞調律、心房細動共にLVMもBNPに影響する独立した因子であった。HCMでは左室壁厚がBNP濃度の強力な独立した予測因子である⁶⁾、あるいは運動家にお

いて、BNP濃度はLVMや左室壁肥厚と正相関関係にあるが、左室径や左房径とは相関しない⁷⁾、左室内腔の大きさがHCMでのBNP濃度の大きな決定因子である⁸⁾、などの報告がある。われわれの結果では、HCMはHHDやOMIと比較してLVMIとLVDdは同等であったが、BNP濃度は有意に増加した。なぜHCMでBNPが高くなるかについては明らかでないが、臨床的に心不全症状がない状態でもHCMでは潜在的な心不全の状態にあるのかもしれない⁹⁾。また今回閉塞性と非閉塞性を区別していないが、BNP濃度の上昇は心室内での圧較差と拡張能障害を反映したものでありHCMの非侵襲的な指標となる¹⁰⁾、とも報告されている。

このようにBNP濃度は洞調律でも心房細動でも心機能異常をよく反映した。しかし、同等な心機能であれば洞調律よりも心房細動でBNPが増加し、また、HCMでは正常収縮能にもかかわらずBNPの上昇が認められた。このようにBNPの評価にあたっては心機能以外にも、その濃度に影響する因子があることを認識しておく必要がある。

今回の報告の問題点として、種々の疾患を含んでいること、心エコー図記録とBNP測定が必ずしも同じ日ではないこと、臨床的な心不全の程度は評価していないことである。また左室拡張機能としてはE/Aのみについて分析し、E波の減速時間(DT)については検討しなかった。そのため偽正常化と拘束型については区別ができなかったが、今回の対象は50歳以上であるのでE/A \geq 1は両方の拡張機能障害を含めたものである。

文 献

- 1) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al : Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* **105** : 595-601, 2002
- 2) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al : Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy : comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* **57** : 450-458, 1986
- 3) Nakao K, Fukumoto M, Hosoda K et al : Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol* **69** : 1500-06, 1991
- 4) Inoue S, Murakami Y, Sano K et al : Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* **6** : 92-96, 2000
- 5) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al : Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* **347** : 161-167, 2002
- 6) Spirito P, Bellone P, Harris KM et al : Magnitude of left ventricular hypertrophy predicts the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* **342** : 1778-1785, 2000
- 7) Date H, Imamura T, Hisamitsu O et al : Differential increase in natriuretic peptides in elite dynamic and state athletes. *Circ J* **67** : 691-696, 2003
- 8) Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E et al : Plasma level of A- and B-type natriuretic peptide in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **86** : 1036-1040, 2000
- 9) Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG et al : Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **109** : 984-989, 2004
- 10) Ogino K, Ogura K, Kinugawa T et al : Neurohumoral profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* **68** : 444-450, 2004