

心臓疾患における“マーカー”③ ～心不全マーカー 2 (BNP・NT-proBNP について)～

船戸クリニック循環器内科 中川順市

前回は、“心不全マーカー”について説明するにあたり、まず“心臓の構造・働きと血液循環の仕組み”そして“心不全に関する最近の考え方”について書きました。

今回は、いよいよ代表的な“心不全マーカー”である BNP・NT-proBNP の詳細について書きますね。

前回のコラムの内容からも、心臓の主な役割は、血液を全身に循環させるポンプとしての機能を果たすことであることは、お解りいただけたと思います。

しかし、心臓は、実は、もう一つ重要な働きとして、身体の内部環境を一定に保つための“(ペプチド) ホルモン”という物質を分泌する能力も持っているのです。

1950～1960 年代には既に、心筋(心臓の筋肉)細胞の中には、何らかの物質を分泌するような“分泌顆粒”というものが存在していることが知られていましたが、その意義については、はっきり解っていませんでした。

ただ、それにより、当時から、心臓は、単なる血液を循環させるポンプとしての役割だけではなく、何らかのホルモン物質を分泌することで、身体の内部環境を一定に保つための何らかの役割を担っているのではないかと推測されていました。

その様な中、1981 年、まず海外において、ネズミ(ラット)の心臓の部屋の一つである“心房”から抽出した液体に、“利尿作用”と“血管拡張作用”があるという報告がなされました。

そして、その後の 1983 年、それらの作用の源が“心房”の筋肉(心房筋)から分泌される“ANP”という(ペプチド)ホルモンであることを、なんと日本の研究グループが発見し、その単離(混合物からある化合物を純粋な物質として取り出すこと)に成功しました。

そしてさらに、これに続き、1988 年、同じく日本の研究グループが、“ANP”と類似の作用をもつ第二の心臓(ペプチド)ホルモンとして“BNP”を発見し、その単離に成功したのです。

“ANP”は Atrial Natriuretic Peptide の略で、日本語に訳すと“心房性 ナトリウム 利尿ペプチドホルモン”となります。

“Atrial”は“心房”という意味ですので、この“ANP”が、心臓の“心房”から分泌されるホルモンであることは理解できますね。

しかし、“BNP”は Brain Natriuretic Peptide の略で、日本語に訳すと“脳性 ナトリウム 利尿ペプチドホルモン”となります。

“BNP”も“ANP”と同様に心臓から分泌されるホルモンなのに“脳 (Brain)”とつくのは不思議ですね。

実はこの“BNP”、最初は“豚の脳”から発見されたため、このように命名されました。

そして、後になって、心臓の“心室”から主に分泌されることが解ったのですが、その後も略号としては変更されることはありませんでした。

その理由の一つとして、1990年、同じく“豚の脳”から、もう一つ別のナトリウム利尿ペプチドホルモンが発見され、これも作用については“ANP”や“BNP”と類似しているのですが、生成・分泌される場所が、今度は心臓以外の、“中枢神経（脳）”や“血管”であることがわかりました。

そして、これは、先に発見された“ANP”、“BNP”の略号における頭文字が（たまたま）A,Bであったため、アルファベット順に“ANP”、“BNP”に続く第3のナトリウム利尿ペプチドホルモンとして C-type Natriuretic Peptide=CNP と名付けられました。

そして、それに呼応する形で“ANP”は A-type Natriuretic Peptide、“BNP”は B-type Natriuretic Peptideとも呼ばれるようになったため“BNP”は“BNP”のまま用いられているという説があります。

いずれにせよ、“ANP”、“BNP”、“CNP”の3つはいずれも日本の研究グループによって発見されたものであり、この3つを総称して“ナトリウム利尿ペプチドファミリー”と呼んでいます。

“ANP”は“心房”に、“BNP”は“心室”に壁応力（伸展ストレス）、すなわち“壁が伸ばされるような圧力”が加わると、その程度に応じて遺伝子発現が亢進し、速やかに心筋において生成・分泌されます。

従って、先回のコラムで書きたいいわゆる“心不全”の状態になって、心臓に負荷がかかり、その構造物である“心房”“心室”の壁の筋肉が“引き伸ばされる”と“ANP”、“BNP”どちらも血液中に増えてくることとなります。

その様な場合、それらの持つ“利尿作用”と“血管拡張作用”は、「心不全」における血液の“うっ滞”、すなわち「心臓のポンプ機能障害による心臓・血管内の血流の滞りと容量・圧力の上昇」に対し、まず“利尿作用”は“尿を出すことによる水分の排出”によってその容量を減じ、“血管拡張作用”は“血管を開くこと”によってその圧力を減ずることで、結果的に心臓の負荷を減らすように働きます。

以上から、心臓は、自分自身に負荷がかかると、自らそのような状況を打開するための物質、すなわち“ANP”、“BNP”を分泌することによって、いうなれば“自らを自らで癒していた”のです。

1994年になると、いよいよ“心不全”において血液中に増えてくる“ANP”、“BNP”を、採血によって高感度に測定できる方法が開発され、いわゆる“心不全マーカー”として診療の現場で用いられるようになりました。

そして、さらに、1995年、“ANP”においては、“心不全マーカー”としてだけでなく、化学的に合成されたものが、“心不全の治療薬”として世界に先駆けて日本で認可されました。

この頃から、日本の心不全診療の現場において、“ANP”は心保護効果を持つ“心不全の治療薬”として広く用いられるようになり、また、その一方でBNPは“心不全マーカー”としての役割が強くなっていったのです。

2007年になると診療の現場に、新たな“心不全マーカー”としてNT-proBNPが登場してきました。

NT-proBNPはN terminal pro Brain (or B-type) Natriuretic Peptideの略で、日本語に訳すと“脳性（あるいはBタイプ）ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント”となります。

“心室”に壁応力（伸展ストレス）が加わると、まず、心筋において“pro-BNP”という物質が産生され、その後、それが“BNP”と“NT-proBNP”のそれぞれに1:1の割合で分解され、血液中に放出されます。

ですから、これらは、“心不全マーカー”としては、いわば兄弟のようなものであり、その測定値の“高い”“低い”によって“心不全”の程度を把握可能であるという点に関して、その“有用性”に大きな差はありません。

ただし、運用にあたり、知っておくべきいくつかの相違点はあります。

まず、“BNP”は、前述した様な“ホルモン”としての作用を持っているのに対し、“NT-proBNP”は、そのような作用を持っていません。ただしこのことは、“治療薬”としてなら問題がありますが、“マーカー”として運用する分にはあまり問題となりませんね。

次に、“BNP”と“NT-proBNP”は、血液中には、各々1:1で放出されるも、身体から排泄される度合いに違いがあるため、それらの測定値においては、“NT-proBNP”が“BNP”に比べ血液中で5倍近く高い値を示します。

したがって、この二つを同じ物差しで比較することはできず、計測した測定値が“BNP”か“NT-proBNP”のどちらを用いたものであるかをはっきり区別しておかないと、判断を誤ることになるので注意が必要です(図1)。

また、“BNP”は血液の中の“血漿”という成分でしか測定できないため、採血において他の複数の検査項目と同時に測定する際には、“BNP”用にもう一つ“別の採血容器”を用意しなければなりません。

しかし、“NT-proBNP”は“血清”という成分で測定できるので、肝機能値、腎機能値などを知るための通常の採血で使用するのと“同じ容器”を使用して測定でき、いちいち容器を分ける必要がありません。

さらに、“NT-proBNP”は“BNP”に比べ、安定しており、保存血でも測定できるため、採血をしてしまった後からでも、“心不全”の状態を知りたいというときに、過去の採血検体が保存してあれば、それを用いて測定することが可能です。

以上を総合すると、心不全マーカーとしての“有用性”においては“BNP”と“NT-proBNP”の間に“差はない”と考えますが、診療の現場(特に多忙な現場)における“運用のしやすさ”においては、“NT-proBNP”に“優位性”があると考えられます。

前回のコラムでも書きましたが、BNP・NT-proBNPは、採血さえ可能であれば、いつでも、どこでも測定できるので、入院、外来診療に限らず、在宅医療や、健康診断においても、また、循環器専門医だけでなく非専門医においても、“心不全”の程度を、数値である程度判断が可能であり、このことは“心不全”の予防・早期発見・早期治療介入の連携の実践において、大きな助けとなります。

そして、さらに、“心不全”と診断されてからの、重症度の把握、治療が開始された場合の効果判定、そしてその予後(経過と結末に関する見通し)の予測にも大きな力を発揮します。

また、BNP・NT-proBNPは“心不全”に対してだけでなく、“高血圧”や“不整脈”の診療においても役立ちます。

例えば、診察時の血圧は正常でも、診察室以外では血圧が高いという“仮面高血圧”という状況があるのですが、そのような場合、もし、有意な“心不全”がないにもかかわらずBNP・NT-proBNPが高ければ、たとえ診察室の血圧が正常であっても、「診察室以外において、高い血圧が心臓に負荷をかけている“環境”や“時間帯”が存在する」ことを示唆している可能性があります。

そして、食事、運動療法に加え、“薬剤による治療を開始すべきかどうか”の判断において、BNP・NT-proBNPが高ければ、すでに「心臓に負荷がかかるほどの高血圧がある」ということになり、“早期に薬剤による治療も開始すべきである”という判断ができます。

“不整脈”においても、例えば、“動悸”の訴えがあるのに、診察室の心電図は正常で、“不整脈”をなかなか捉えることができず、また本当にそれが存在するのかわからずさえもわからない場合があるのですが、そのような場合に、もし、有意な“心不全”がないにもかかわらずBNP・NT-proBNPが高ければ、「診察室以外において、比較的頻回に不整脈発作が起きていて、心臓に負荷をかけている瞬間がある可能性」を疑う必要があります。

近年、BNP・NT-proBNPが正常(許容)範囲であっても、“高めの人”においては、将来の脳・心血管疾患の発症が通常より高いということが明らかになりました。

従って、予防医学の観点からも、“心臓疾患はまだないが、既に高血圧、糖尿病などの動脈硬化の危険因子を持つ人”に対し、BNP・NT-proBNPを積極的に測定することで、将来の脳・心血管疾患の危険度を予測し、注意喚起を行うべきであるという動きもあります。

また、最近では、さらに“BNP”を利用した“心不全治療薬”として、NEP (neutral endopeptidase) 阻害薬というものが注目されています。

この薬は、「“BNP”がneutral endopeptidaseという物質によって分解される」のを阻害する（邪魔することによって、血液中の“BNP”の濃度を意図的に上昇させ、“BNP”のもつ“利尿作用”と“血管拡張作用”を高めることで、“心不全”を治療しようというものです。

前述した“ANP”を利用した“心不全治療薬”が注射薬であったのに対し、この薬は、飲み薬として開発され、現在、従来からあるARB（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬）という“心保護効果のある血圧の薬”と組み合わせた“合剤”が開発中です。

ただし、この薬は、血液中の“BNP”の濃度を上昇させるので、この薬を使用中の、あるいは効果を判定するための“心不全マーカー”としては、“BNP”はあてにならないため“NT-proBNP”を使用することになるでしょう。

以上、BNP・NT-proBNPの詳細について、主にその誕生の歴史、特徴、使われ方、そして今後の可能性についても書きました。

“ナトリウム利尿ペプチドファミリー”が、“日本”の研究グループによって発見されてから約30年、その一員であるBNP・NT-proBNPは、“心不全マーカー”としての不動の地位を築き、今や“世界中”の診療現場において、なくてはならないものとなっています。

今後も、この分野の研究がさらに発展し、それが、さらに優れた“心不全マーカー”や“心不全治療薬”の誕生につながることに期待しています。

