

日本の中高齢一般住民において、血中のN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度 (NT-proBNP) は脳卒中発症の予測指標となるか？

東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座

教授 今井 潤

(共同研究者)

佐賀大学医学部循環器内科学

教授 野出 孝一

東北福祉大学総合福祉学部

教授 戸恒 和人

帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座

主任教授 大久保 孝義

東北大学病院薬剤部 日本学術振興会 特別研究員PD 佐藤 倫広

はじめに

N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP:N-terminal pro-brain natriuretic peptide)の血中濃度は、臨床において心不全のマーカーとして用いられている^[1]。一方で、一般住民においてNT-proBNPが脳卒中発症の予測因子となる可能性が示唆されているが、いずれも欧米人を対象とした報告である^[2]。NT-proBNPの値には人種差が認められており^[3]、先行研究におけるNT-proBNPと脳卒中発症に関する結果をそのまま日本の集団に適応できないと考えられる。

大迫コホート研究^[4]は、岩手県大迫町(現・花巻市)に在住の35歳以上の住民のうち、1997年の一般住民健診を受診した対象者の血液検体を保有している。近年、これら血液検体中のNT-proBNP濃度を測定し、さらに2010年までの全住民の脳卒中発症状況に関する調査を完了した。本研究では、これらのデータを用い、大迫町の一般地域住民を対象に、NT-proBNPと脳卒中発症の関連を前向きに検討することを目的とした。

結 果

1997年における大迫町の人口は7,318名であり、35歳以上の住民は4,992名である。このうち、2,719名がこの年の一般住民健診の対象者であり、1,831名が一般住民健診を受診している。本研究の解析のため、研究の参加に同意しなかった208名、NT-proBNPの値を得られなかった272名、心房細動または脳心血管疾患既往者149名を除外し、最終的に1,202名を解析対象者とした。

全対象者1,202名のうち、女性は800名(66.6%)、平均年齢は60.6±11.1歳、body mass indexは23.7±3.2kg/m²であった。対象者の186名(15.5%)が喫煙習慣、426名(35.4%)

が飲酒習慣を有していた。既往歴については、高脂血症が306名（25.5%）、および糖尿病が93名（7.7%）に認められ、降圧薬服用者は289名（24.0%）であった。平均の収縮期および拡張期血圧はそれぞれ131.2 ± 14.3mmHgおよび73.6 ± 9.3mmHgであった。

対象者を平均10.7年、最長11.8年追跡したところ、初発脳卒中発症は96名（8.0%）に認められ、そのうちわけは脳梗塞が64名、および脳出血が32名であった。NT-proBNPの中央値（25 - 75パーセンタイル）は、43.9（24.9 - 80.8）pg/mLであった。米国心臓学会（ACC: American College of Cardiology）/米国心臓協会（AHA: American Heart Association）ガイドラインに定められる基準値を基に^[5]、NT-proBNP < 30pg/mL群（381名）、30 ≤ NT-proBNP < 55pg/mL群（340名）、55 ≤ NT-proBNP < 125pg/mL群（333名）、NT-proBNP ≥ 125pg/mL群（148名）の4群に分類し、各群の性別・年齢調整後の1,000人年当たりの脳卒中発症率を算出した（図1）。NT-proBNPが高値であるほど脳卒中累積発症率が高率の傾向であり、NT-proBNP ≥ 125pg/mL群とNT-proBNP < 30pg/mL群との間に有意差が認められた（P=0.001）。

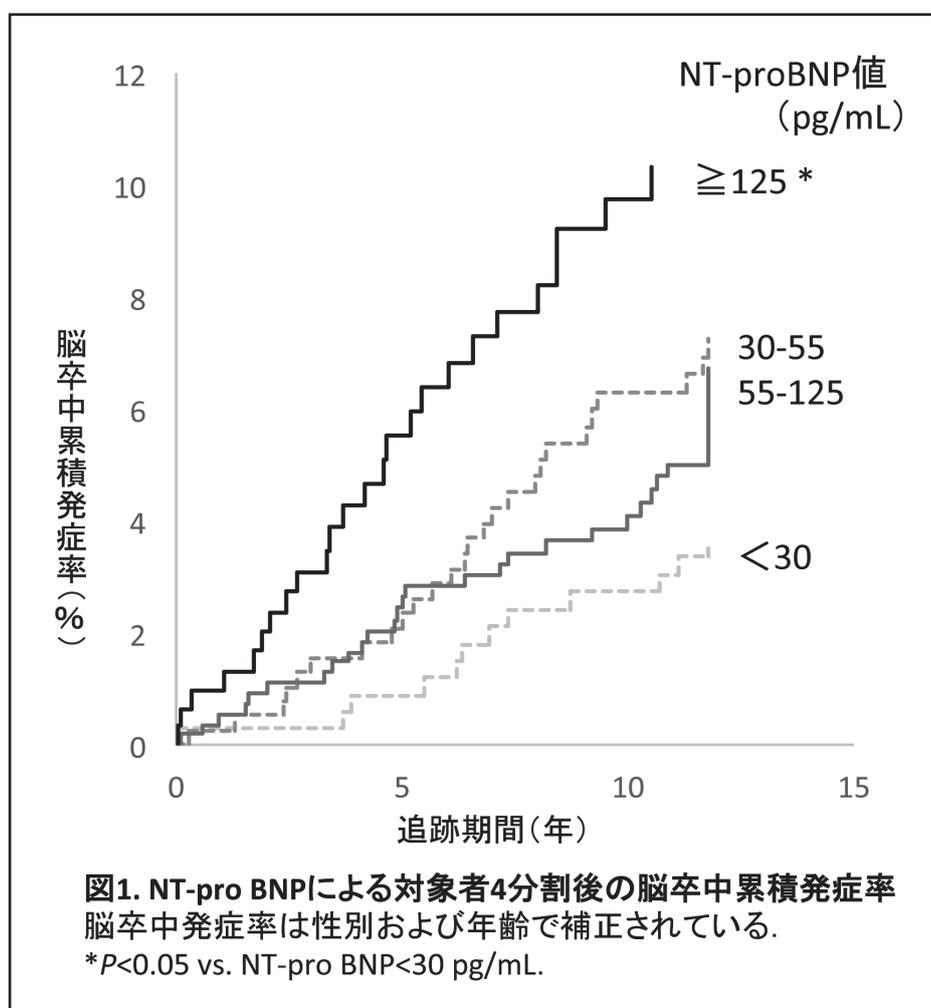
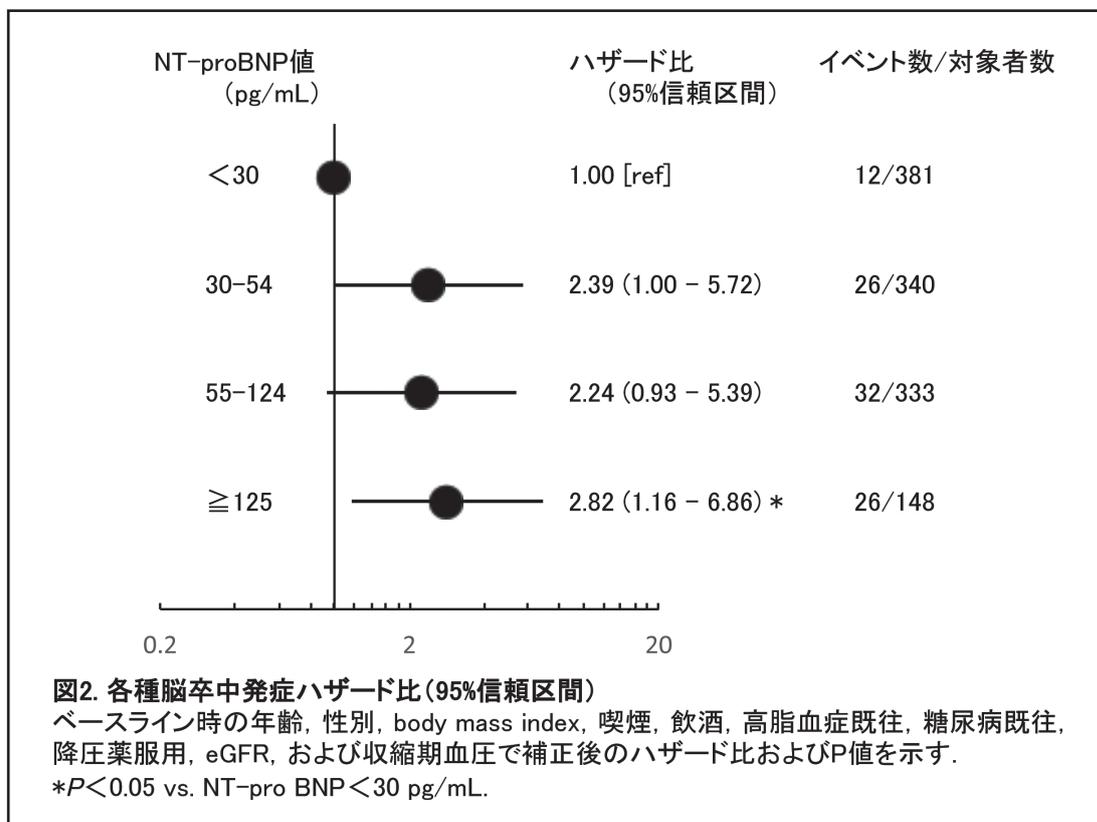


図2に、ベースライン時の年齢、性別、body mass index、喫煙習慣、飲酒習慣、高脂血症既往、糖尿病既往、降圧薬服用、日本人の糸球体濾過量推算式に基づく推算糸球体濾過量（eGFR:

estimated glomerular filtration rate)、および収縮期血圧で補正されたCox比例ハザードモデルを用いて解析を行った結果を示す。 NT-proBNPが高値の群で脳卒中発症リスクが高くなり、NT-proBNP < 30pg/mLを基準としたとき、NT-proBNP ≥ 125pg/mL群の脳卒中発症ハザード比 (95%信頼区間) は2.82 (1.16 - 6.86) と有意に高値を示した (図2) (P=0.02)。また、自然対数変換後のNT-proBNP1標準偏差上昇毎の脳卒中ハザード比は、各種因子補正後で1.37 (1.07 - 1.74) と有意に高値であった (P=0.01)。

次にサブ解析として、脳卒中を脳出血および脳梗塞に分類して解析を行った。自然対数変換後のNT-proBNP1標準偏差上昇毎の、脳梗塞発症ハザード比は1.44 (1.07 - 1.94) と有意に高値であった (P=0.02)。一方で、脳出血発症ハザード比も同様に1.22 (0.78 - 1.91) と高値を示したが、有意差は認められなかった (P=0.4)。



考 察

本研究において、NT-proBNP高値は脳卒中発症と有意に関連していた。患者集団を含む研究を対象とした近年のメタ解析の結果において、NT-proBNPまたはBNPの高値は脳卒中発症のリスクと関連することが示されている^[2]。日本の一般地域住民を対象とした本研究においても、NT-proBNP < 30pg/mLの対象者に比べ、NT-proBNP ≥ 125pg/mL群の脳卒中発症リスクが約3倍であることが示された (図2)。したがって、日本の一般地域住民においてもNT-proBNPは有用な脳卒中発症の予測因子となる可能性が示唆された。

NT-proBNPは、これまで心不全のマーカーとして用いられてきた。ACC/AHAガイドラインにおいてNT-proBNP ≥ 55 pg/mLは「Stage A: 高リスク群」、NT-proBNP ≥ 125 pg/mLは「Stage B: 無症候群(心疾患の疑い)」以上に分類されている^[5]。一方で、本研究の結果、正常値である $30 \leq$ NT-proBNP < 55 pg/mL群の脳卒中発症リスクも、NT-proBNP < 30 pg/mL群に比して高値である傾向が示された。この結果は、例え正常範囲内であってもNT-proBNP高値は脳卒中発症リスクであること、さらに、NT-proBNPが日本の一般地域住民において鋭敏な脳卒中発症の予測因子であることを示唆していると考えられる。また、本研究において、脳心血管疾患および心房細動を既往していた者は除外されているにも関わらず、NT-proBNP ≥ 125 pg/mL群が12.3% (148名/1,202名)存在していた。このことは、日本の一般地域住民において無症候性の心疾患既往者が約1割潜在している可能性を示している。したがって、潜在的な心疾患をスクリーニングすること、ならびに将来の脳卒中リスク管理の点でも、一般住民健診等でNT-proBNPを測定することが極めて重要であると考えられる。

NT-proBNPは、心筋虚血ストレス自体、もしくは虚血による左室拡張末期圧上昇によって心房で合成・分泌されることから、心筋ストレスマーカーであると考えられている^[1, 5, 6]。また、NT-proBNPは受容体に結合することなく、腎臓から排泄されるため、腎不全患者ではその排泄が遅延し、血中濃度が増加することが知られている^[7]。本研究では、心疾患既往者が除外され、さらに腎機能を反映するeGFRによる補正もなされているが、NT-proBNPと脳卒中発症の強い関連には、心臓または腎臓における早期の臓器障害や臓器内の虚血状態が影響している可能性がある。さらに我々は近年、NT-proBNPが、脳心血管疾患のリスクファクターとされる血圧の日間変動および心拍の日間変動の高値と関連していることを学会にて報告しており、これらの血圧・脈拍指標がNT-proBNPと脳卒中発症の関連に影響している可能性も考えられる^[8, 9]。

要 約

本研究の結果より、日本の一般地域住民において、NT-proBNPが脳卒中発症の予測因子となる可能性が示唆された。NT-proBNPは心筋ストレスマーカーとしての有用性が既に確立しており、一般住民健診等でNT-proBNPがスタンダードに測定されることは、潜在的な心疾患をスクリーニングすること、ならびに将来の脳卒中発症のリスク管理の点でも極めて有用であると考えられる。

文 献

1. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al., State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice, *European journal of heart failure*, 10, 824-839, 2008
2. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al., B-type natriuretic

- peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies, *Circulation*, 120, 2177-2187, 2009
3. Kruger R, Schutte R, Huisman HW, Hindersson P, Olsen MH, Schutte AE, N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in Africans and Caucasians: the SAfrEIC study, *Heart, lung & circulation*, 21, 88-95, 2012
 4. Imai Y, Satoh H, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Minami N, et al., Characteristics of a community-based distribution of home blood pressure in Ohasama in northern Japan, *J Hypertens*, 11, 1441-1449, 1993
 5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al., 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*, 62, 1495-1539, 2013
 6. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, Ogata K, Takano T, Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome, *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 70, 1372-1378, 2006
 7. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al., National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes, *Circulation*, 115, e356-375, 2007
 8. Satoh M, Ohkubo T, Hosaka M, Matsumoto A, Hirose T, Inoue R, Asayama K, Metoki H, Kikuya M, Totsune K, Hoshi H, Node K, and Imai Y. The Association of N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide with Day-By-Day Blood Pressure or Heart Rate Variability in a General Population: The Ohasama Study. *Pulse of Asia 2013 (Best Oral)*
 9. 佐藤倫広、大久保孝義、保坂実樹、松本章裕、廣瀬卓男、井上隆輔、浅山敬、目時弘仁、菊谷昌浩、戸恒和人、星晴久、野出孝一、今井潤、「一般地域住民におけるN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチドと血圧日間変動の関連 一大迫研究一」、『第24回血圧管理研究会』、一般演題6、京都、2012年（口演発表）