

急性心不全の治療指標に

ナトリウム利尿ペプチド(BNP/NT-proBNP)

は使えるか？

施設名：明石医療センター 総合内科

作成者：研修医 橋本 宏之

監修者：河野 圭、大西 潤

分野：循環器

テーマ：治療

症例 83歳女性

慢性心不全(Stage C, HFrEF(LVEF30.3%))が既往にある方。

定期外来受診時に息切れと著明な下腿浮腫があり、

各所見より、**急性非代償性心不全**と診断した。

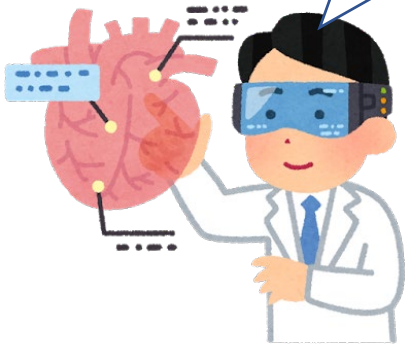
急性非代償性心不全に対し、
利尿薬による治療を行うこととなった。

身体所見やエコー所見を
組み合わせて
治療効果を評価しよう



とはいえ、同じ患者さんを一緒に見ても...

まだ足のむくみが
とれてないから
治療が必要だね。



指導医



足のむくみは
良くなっていると
思ったがまだか...



研修医

国内ガイドラインの記載では…

心不全徴候や症状が軽快し、体液貯留が改善・消失したら、ガイドラインに準じた慢性期の心不全治療薬の開始、増量をする

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)



体液貯留の評価が曖昧になった場合
(症状を指標に治療した場合)
はどうなるのだろうか？

症状・身体所見の改善を基準として利尿を行った場合、
不十分な利尿を主な原因として、

26.2%が再入院となった報告がある

Am J Med. 2014;127:1154-9



症状や身体所見のみの評価すると
再入院の可能性が上がってしまう...

身体診察、エコーの技術・所見解釈力を
磨く必要は勿論ある。

ただ、未熟な研修医にとって
手助けになるような

再現性・一致性の高い指標があれば…



各評価方法による利点・欠点

	メリット	デメリット
症状	非侵襲的 繰り返し評価可能	定量化ができない 評価者で異なる
身体所見	非侵襲的 繰り返し評価可能	習熟度により感度・特異度が異なる 評価者で異なる
バイオマーカー	再現性あり 定量化できる 客観性がある 評価者によらない	やや侵襲的 病態で基準値が変わる可能性がある
心臓超音波	非侵襲的 客観性がある 繰り返し評価可能	技術が必要 評価者の技能により差があり 病態により数値の解釈が大きく異なる

Clinical Question

急性心不全の治療において

治療効果判定に有用な

バイオマーカーは何か

DynaMed®

UpToDate®

日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン

急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure
(JCS 2017/JHFS 2017)

治療効果判定バイオマーカーとしての記載

ナトリウム利尿ペプチドガイド下治療 (Natriuretic guided therapy)

ナトリウム利尿ペプチドの半減期が比較的に短いため、
「連続的な測定が急性心不全管理の指針となる可能性がある」とされている

目次

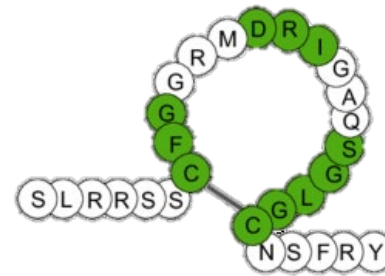
- ① ナトリウム利尿ペプチドとは
- ② BNP/NT-proBNPガイド下治療の実際とエビデンス
- ③ 心不全に対する他のバイオマーカーと今後の展望

目次

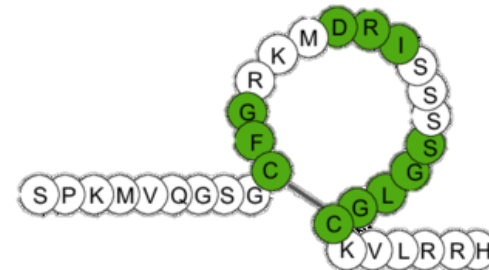
- ① ナトリウム利尿ペプチドとは
- ② BNP/NT-proBNPガイド下治療の実際とエビデンス
- ③ 心不全に対する他のバイオマーカーと今後の展望

ナトリウム利尿ペプチドの種類

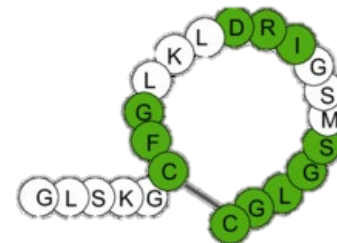
心房性ナトリウム利尿ペプチド
(Atrial Natriuretic Peptide; **ANP**)



脳性ナトリウム利尿ペプチド
(Brain Natriuretic Peptide; **BNP**)



C型ナトリウム利尿ペプチド
(C-type Natriuretic Peptide; **CNP**)



※A → B → C ではない

ナトリウム利尿ペプチドの歴史

1958年 Kirshらによる心房特異顆粒の発見

1979年 deBoldがラット心房組織からの抽出物を別のラットに静脈投与をし、ナトリウム利尿、体血圧低下することを発見

1984年 松尾・寒川らがヒト心房組織からANPの単離に成功し命名

1988年 同グループよりブタ脳よりBNPを単離

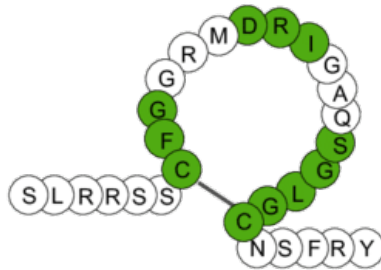
のちに、ヒト心房心室にBNPが存在し、主に心室より分泌されていることが示された

1990年 同グループよりブタ脳よりCNPを単離

のちに、血管内皮細胞でも産生されていることが示された

ナトリウム利尿ペプチドの特徴

ANP

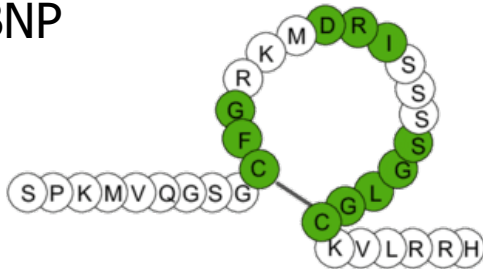


主に心房の伸展刺激により、

分泌が亢進し、

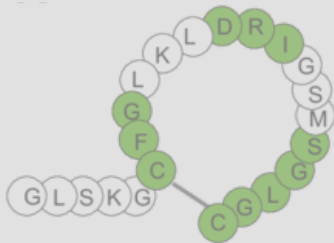
心不全で上昇する

BNP



主に心室の負荷により、

CNP

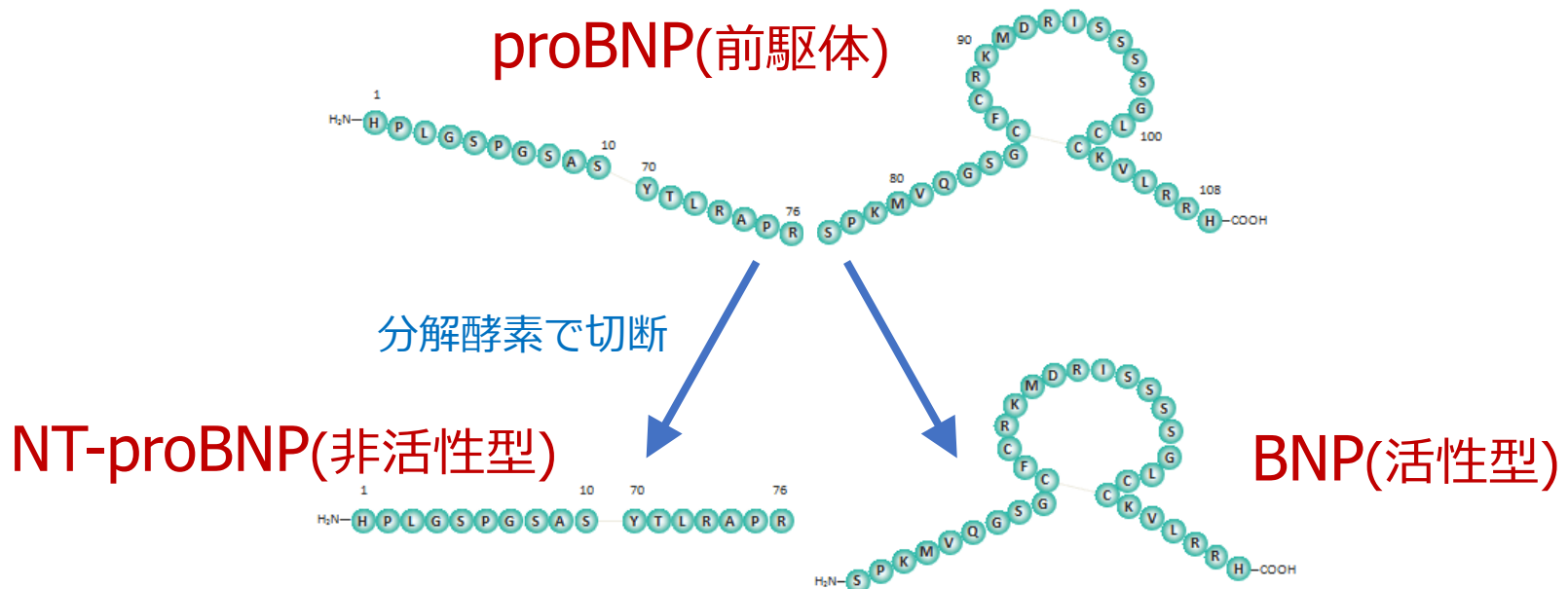


臨床応用未

BNPの方が左室負荷をよく反映し、
心不全の補助診断法として、
感度、特異度共にBNPの方が優れる

BNP, NT-proBNP

- ① 主に心室の壁応力（伸展ストレス）に応じて遺伝子発現が亢進し、生成・分泌される（壁応力が増大する心不全では、その重症度に応じて血中濃度が増加する）
- ② BNP遺伝子から、転写・翻訳後、BNP前駆体(proBNP)が生成される
- ③ 非活性の“NT-proBNP”と、生理活性を有する“BNP”に切断される



ガイドラインにおける 心不全におけるバイオマーカーの推奨とエビデンスレベル

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommended diagnostic tests in all patients with suspected chronic heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B

急性心不全の診断
・他疾患との鑑別

2017 ACC/AHA/HFSA Heart Failure Focused Update

COR	LOE	RECOMMENDATION
I	A	In patients presenting with dyspnea, measurement of natriuretic peptide biomarkers is useful to support a diagnosis or exclusion of HF (15-24,28-30).
I	A	Measurement of BNP or NT-proBNP is useful for establishing prognosis or disease severity in chronic HF (16,87-92).
I	A	Measurement of baseline levels of natriuretic peptide biomarkers and/or cardiac troponin on admission to the hospital is useful to establish a prognosis in acutely decompensated HF (27,93-100).
IIa	B-NR	During a HF hospitalization, a predischage natriuretic peptide level can be useful to establish a postdischarge prognosis (93,96,104-113).

心不全の診断・除外

慢性心不全での予後評価・重症度

急性心不全での予後評価

退院前測定での退院後予後評価

慢性心不全でのその他マーカーの測定の推奨

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
血漿BNP・血清NT-proBNP				
診断	I	A	A	I
重症度	I	A	A	I
予後評価	I	A	A	I
治療効果判定	II a	B	B	II
スクリーニング目的	II a	C	B	II

心不全診断能、重症度評価、入院時予後評価に対する、BNP・NT-proBNPの有用性は、エビデンスが確立しているが、治療効果判定に関しては不十分である。

Eur Heart J. 2021;37:3599-726.
Circulation. 2013;128:e240-327.
J Am Coll Cardiol. 2017;70:776-803.z

Universal Definition of Heart Failure

- 日米3学会（JHFS, HFSA, HFA-ESC）の心不全の国際定義

構造的・機能的心機能異常による
心不全症状や兆候

+

ナトリウム利尿ペプチドの上昇
or
肺や全身のうっ血（胸部X線・右心カテ）

LVEF < 50%
心房・心室の拡大
 $E/e' > 15$
中等度異常の心肥大
中等度異常の弁膜症

Na利尿ペプチド上昇の基準

	外来	入院
BNP	≥ 35	≥ 100
NT-proBNP	≥ 125	≥ 300

- BNP, NT-proBNPなどのマーカーも入っている

ナトリウム利尿ペプチドの保険点数

- いずれも、実施料136点（判断料144点）
- 「NT-proBNP」「BNP」「HANP」のうち、2項目以上をいずれかの検査を行った日から起算して1週間以内に併せて実施した場合は、**主たるもの1つに限り**算定する
- 心不全の診断、または病態把握のために実施した場合に**月に1回に限り**算定する

本邦の保険上においては、
ナトリウム利尿ペプチドは頻回に測定できない

BNP と NT-proBNP の比較

	BNP	NT-proBNP
分子量	約 3,500	約 8,500
ホルモン活性	あり	なし
半減期	約20分	約120分
クリアランス	NPR-C, NEP, 腎臓	腎臓 特殊な採血管を必要せず追加で検査可能
採血法	EDTA加血漿	血清 / ヘパリン加 or EDTA 加血漿
添付文書記載 基準値	≤ 18.4 pg/mL	≤ 55 pg/mL
サクビトリルバルサルタン (ARNI) 投与による影響	投与直後に上昇, 心不全改善に伴い低下	影響なし

BNP/NT-proBNPに影響する因子

心疾患により BNPが上昇する場合	慢性心不全、弁膜症、心筋症	→	左室圧負荷	過大評価
	虚血性心疾患	→	虚血によるストレス	
	心房細動、心室頻拍	→	心負荷、神経体液因子	
	肺塞栓症、肺高血圧症	→	右室圧負荷	
心臓以外 の原因で BNPが上昇する場合	腎不全、高齢	→	代謝障害	急性心不全でないのに 高値になることも
	敗血症、貧血、肺疾患、熱傷	→	心負荷、サイトカイン	
心不全なのに BNPが上昇しない 場合	1時間以内発症の急性心不全			過小評価
	急性僧帽弁閉鎖不全症（腱索断裂など）			
	僧帽弁狭窄症			
	収縮性心膜炎			
	肥満			
				急性心不全なのに 低値になることも

ARNIとBNP

- サクビトリルはネプリライシンを阻害することでBNPの分解を阻害し、内因性のBNPを増加させる
- ARNI使用中はNT-proBNPを使用する

目次

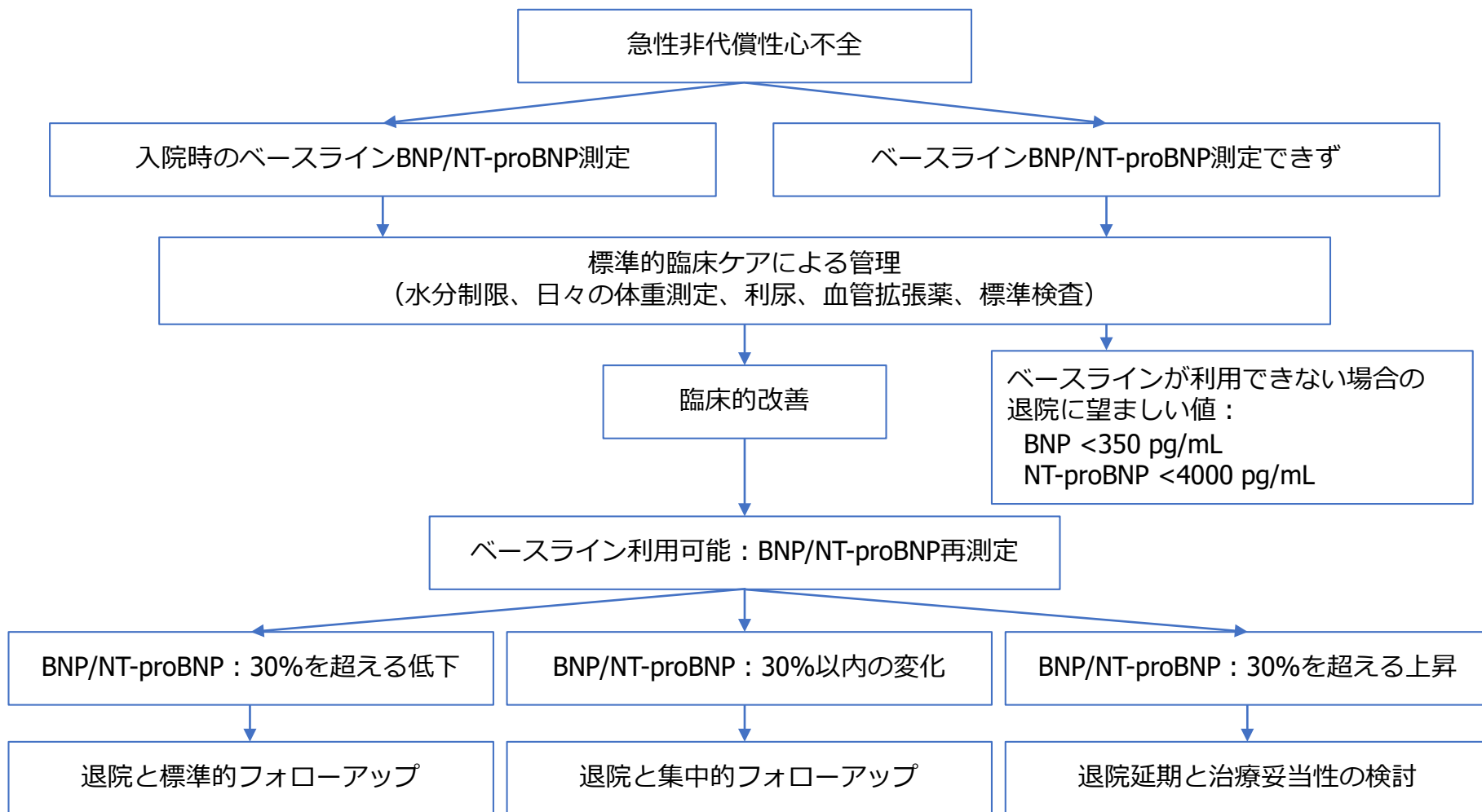
- ① ナトリウム利尿ペプチドとは
- ② BNP/NT-proBNPガイド下治療の実際とエビデンス
- ③ 心不全に対する他のバイオマーカーと今後の展望

Natriuretic Peptide-Guided Management of Acutely Destabilized Heart Failure

Rationale and Treatment Algorithm

Anju Bhardwaj, MD, and James L. Januzzi, Jr, MD

急性非代償性心不全患者の
BNP/NT-proBNPモニタリングによるアルゴリズムの提案



提案のみで内的・外的妥当性は評価なく参考程度だが、
急性心不全におけるナトリウム利尿ペプチドガイド下治療・研究の指針の一つに

Brain-Type Natriuretic Peptide and Amino-Terminal Pro-Brain-Type Natriuretic Peptide Discharge Thresholds for Acute Decompensated Heart Failure

A Systematic Review

Casey N. McQuade, MD; Marisa Mizus, MD, MS; Joyce W. Wald, DO; Lee Goldberg, MD, MPH; Mariell Jessup, MD; and Craig A. Umscheid, MD, MSCE

BNP/NT-proBNPガイド下治療の 急性心不全患者の退院閾値に関する システマティックレビュー

Figure 2. Risk for outcomes associated with achievement of a BNP discharge threshold, by threshold type.

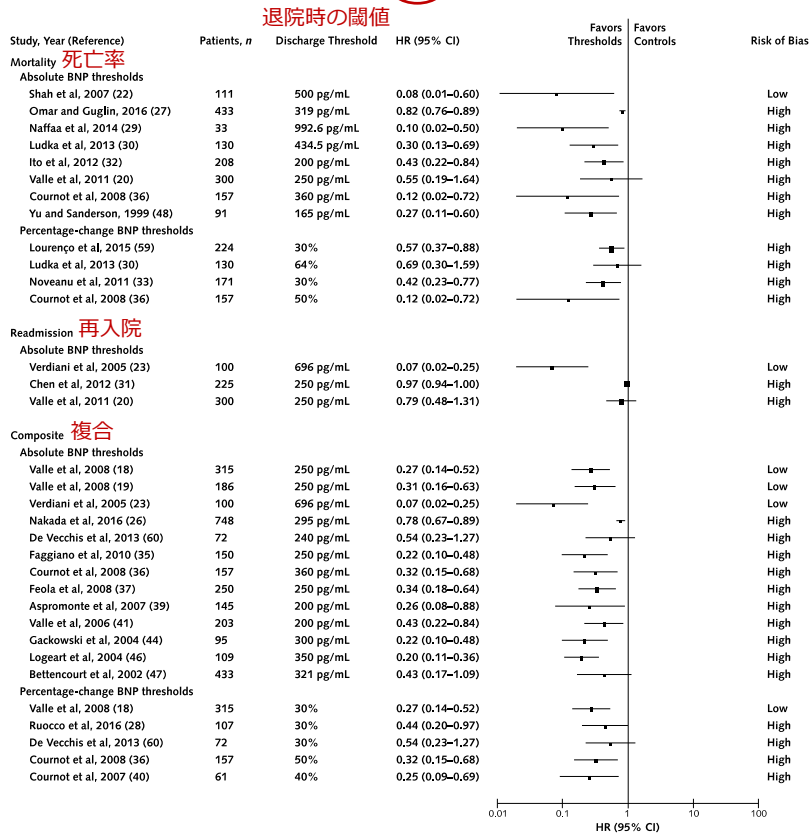
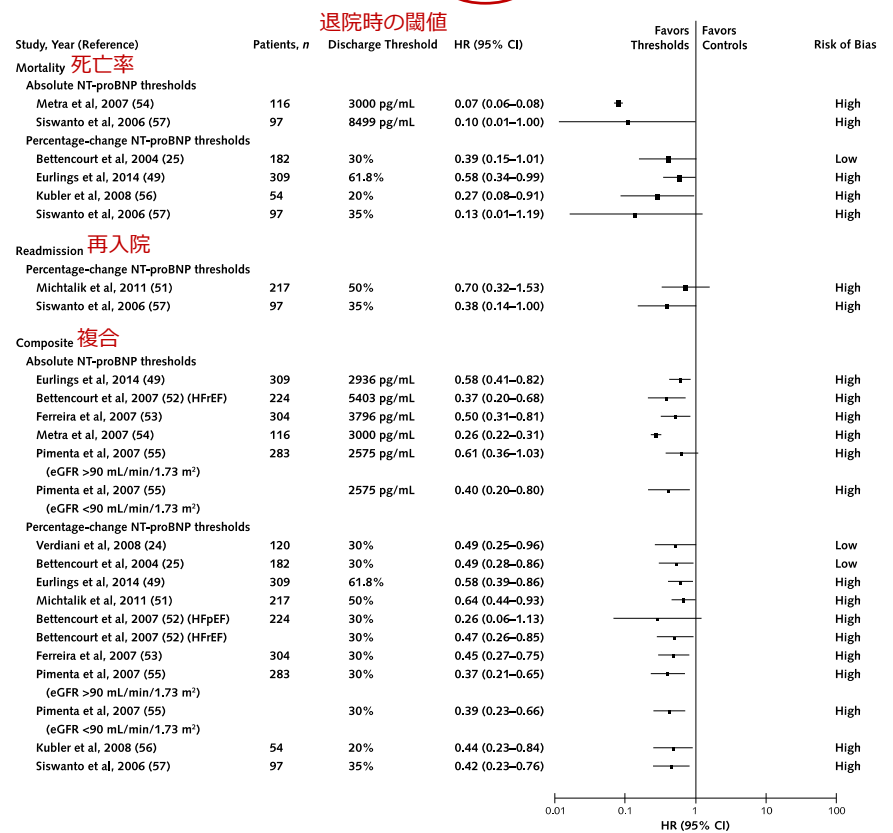


Figure 3. Risk for outcomes associated with achievement of an NT-proBNP discharge threshold, by threshold type.



1件の無作為化試験、3件の準実験的研究、40件の観察研究を含む。

ナトリウム利尿ペプチドの目標値達成と、急性心不全での死亡率および再入院の減少との関連を支持する、質の低いエビデンスが得られた。

NT-proBNPガイド下治療のRCT①

Original article



N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients hospitalized for acute heart failure

Valentina Carubelli^a, Carlo Lombardi^a, Valentina Lazzarini^a, Ivano Bonadei^a, Anna I. Castrini^a, Elio Gorga^a, Arthur M. Richards^b and Marco Metra^a

研究デザイン	単施設、無作為化試験
対象	ESCガイドラインを基に急性心不全と診断された患者
介入方法	NT-proBNPガイド群とコントロール群に無作為に割り付け、研究終了まで追跡した (2006-2010年)。 NT-proBNPガイド群では $\leq 3,000\text{ng/L}$ を目標とし、退院前に達成しない場合に、強化治療を追加した。
プライマリアウトカム	182日以内での心血管死亡もしくは心血管再入院
結果	NT-proBNP戦略は、主要評価項目の有意な減少とは関連しなかった [介入群43%, 対照群39%, ハザード比1.22 (95%CI 0.84-1.76), $P=0.305$]。

NT-proBNPガイド下治療のRCT②

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure

PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?)

研究デザイン	多施設、無作為化試験
対象	入院24時間以内にNT-proBNPが1,700ng/Lを超えた急性心不全患者
介入方法	臨床的安定化後にNT-proBNPガイド療法と従来療法に無作為に割り付け、6カ月間追跡した。 NT-proBNPガイド群では、入院から退院までのNT-proBNP減少率30%以上を目標とした。
プライマリアウトカム	・ 180日以内での再入院と死亡 ・ 180日以内での非入院日数
結果	NT-proBNPガイド下治療は、全死亡とHF再入院を合わせたイベント発生率（ハザード比 0.96, 95%CI 0.72-1.37, P=0.99）や、病院外での生存日数（中央値）を有意に改善しなかった（NT-proBNP対従来型の患者で178日vs179日, P=0.39）。

数値を目指そうとするNT-proBNPガイド下治療戦略は、アウトカムを改善する結果とはならなかったが、

数値目標を達成していれば、数値未達成患者より良いアウトカム（全死亡率や心血管関連死、心不全再入院の減少）にはなった。

J Cardiovasc Med. 2016;17:828-39.
Circulation. 2018;137:1671-83.

ACCガイドラインup dateでは、

「BNPによる再評価は有益である可能性がある」と表記されている。

JACC. 2021;77:772-810.

現在の知見では、

- BNP, NT-ProBNPの頻回フォローは不要
- BNPもしくはNT-proBNPの、
- 入院時からの退院までの①30%以上の低下、もしくは②退院までの一定値の達成（例：BNP<250-400pg/mL、NT-proBNP<3000pg/mL）は、予後が良い可能性はある
- その値を目指して治療を強化しても、予後の改善には繋がらない可能性が現時点では高い

目次

- ① ナトリウム利尿ペプチドとは
- ② BNP/NT-proBNPガイド下治療の実際とエビデンス
- ③ 心不全に対する他のバイオマーカーと今後の展望



European Journal of Heart Failure (2018) 20, 1081–1099
doi:10.1002/ehf.1204

HFA PRACTICAL GUIDANCE

Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)

急性心不全の包括的な入院中のモニタリング

臨床実践への適用と研究に関する今後の指針

欧州心臓病学会(ESC) 心不全協会(HFA) の急性心不全委員会からの提言

Table 3 Potential use of biomarkers in acute heart failure

Potential clinical use	Biomarkers	Evidence level*	Current role in clinical practice	Limitations
Diagnosis of AHF	NPs	Level 1	Well established, recommended [†]	NPs also influenced by age, obesity, renal function, atrial fibrillation, concomitant medications (e.g. ARNI and BNP)
Select treatment or predict response to treatment	PCT for use of antibiotics, AHF	Level 3	Currently investigational	Limited evidence, prospective study ongoing
Determine treatment effects	NPs, lactate, sST2, haemoconcentration	Level 4	No general recommendation	Treatment-induced changes in biomarkers not yet directly linked to clinical outcome
Monitor safety	Renal function, liver function	Level 5	Highly recommended [†] , but expert opinion only. No recommendations on how to act based on biomarker(s)	Current renal function markers (i.e. SCr) do not adequately reflect changing eGFR in acute settings
Monitor outcome	sST2, Gal-3, GDF-15	Level 5	Recommended [†] to measure at discharge, but clinical consequences unclear	NPs also influenced by age, obesity, renal function, atrial fibrillation, concomitant medications (e.g. ARNI and BNP)

Evidence level:

様々な前方視研究で肯定的な結果が示されているが、治療や管理の違いによる影響は検証されていない

Limitation:

治療によるバイオマーカーの変化は
まだ臨床的アウトカムに直結していない

Current role in clinical practice:
一般的推奨は無し

sST2, Gal-3, GDF-15

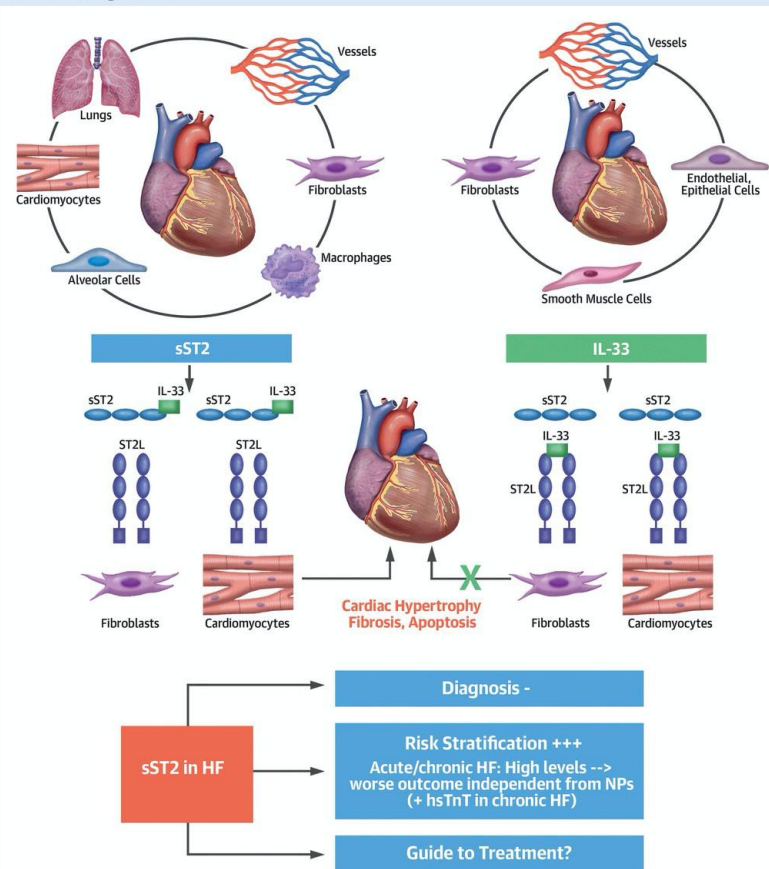
治療効果判定バイオマーカーの候補

- ナトリウム利尿ペプチド
- 可溶性ST2

可溶性ST2

(Soluble suppression of tumorigenesis-2:sST2)

CENTRAL ILLUSTRATION: Biology and Clinical Application of Suppression of Tumorigenesis-2



Aimo, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(17):2193-203.

- 2013年 ACCF/AHAガイドラインに心筋線維化・リモデリングバイオマーカーとして記載
- 拡張期末期壁ストレスおよび炎症のメディエーターでもあり、急性心不全の治療中にsST2値が動的に変化することが報告されている
- ナトリウム利尿ペプチドが年齢や腎機能低下、体格、心房細動に影響されるのに対して、sST2は併存症に影響されにくい
- 欧米では迅速測定キットがあり、正確な反復測定、妥当なコストでの測定が可能

※ 本邦では商業ベースでの測定不可

J Am Coll Cardiol. 2008;52:1458-65.
Circulation. 2017;135:e1054-91.
J Am Coll Cardiol. 2019;74:2193-203.

Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure



JACC Review Topic of the Week

Alberto Aimo, MD,^a James L. Januzzi, Jr, MD,^b Antoni Bayes-Genis, MD, PhD,^c Giuseppe Vergaro, MD, PhD,^{a,d}
Paolo Sciarrone, MD,^d Claudio Passino, MD,^{a,d} Michele Emdin, MD, PhD^{a,d}

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

**Role of Biomarkers for the Prevention,
Assessment, and Management of Heart Failure**
A Scientific Statement From the American Heart Association

- 心不全診断には有用でないが、予後予測マーカーとして有用な可能性がある
- sST2の予後予測値は、NT-proBNPの予後予測値に相加的である
- 急性心不全における連続的sST2測定の有用性は、いくつかの研究で評価され、sST2によるガイド下治療が有用な可能性がある

現時点で最も期待されるバイオマーカーのひとつである

症例振り返り

	入院時	退院時
症状	安静時呼吸困難あり 起坐呼吸あり	安静時・労作時呼吸困難なし 起坐呼吸なし
体重	56.8kg	44.4kg
身体所見	頸静脈圧上昇あり 圧痕性下腿浮腫あり	頸静脈圧上昇なし 下腿浮腫消失
胸部単純撮影	肺うっ血像 胸水あり	肺うっ血像消失 胸水なし
BNP	1698.8 pg/mL	804 pg/mL

- ・ 観察者間で不一致のでないBNPは30%以上低下していた。
- ・ しかしBNP以外に、症状や身体所見、胸部単純撮影上の陰影、心臓超音波から、包括的に体液貯留や心負荷を評価し、利尿薬を中心とした治療を行った。

Take Home Message

- BNP/NT-proBNPは、急性心不全の治療効果判定への使用は、根拠がまだ不十分である
- BNP/NT-pro BNP値の低下は、予後が良い可能性はあるが、その値を目指しても、予後改善に繋がらない可能性が高い

客観性・再現性の高い単一の指標はないため、
症状や身体所見などを含めた包括的な評価による
治療が依然として必要である