

NT-proBNP は血液透析患者の心血管病による入院予測に有用である

内藤隆之*¹ 正木崇生*² 清水優佳*¹ 小川貴彦*¹
落合真理子*³ 浜口直樹*³ 平塩秀磨*⁴ 土井俊樹*⁴
横山敬生*⁵ 頼岡徳在*⁵

N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts hospitalization of hemodialysis patients for cardiovascular disease

Takayuki NAITO*¹, Takao MASAKI*², Yuka SHIMIZU*¹, Takahiko OGAWA*¹, Mariko OCHIAI*³, Naoki HAMAGUCHI*³, Shuma HIRASHIO*⁴, Toshiki DOI*⁴, Yukio YOKOYAMA*⁵, and Noriaki YORIOKA*⁵

*¹Nephrology and Dialysis Division, Hiroshima Prefectural Hospital, *²Division of Nephrology, Kure Kyosai Hospital, *³Jinyukai Onomichi Clinic, *⁴Department of Nephrology, Hiroshima University Hospital, *⁵Department of Advanced Nephrology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

要 旨

血液透析患者における 1) NT-proBNP と心臓超音波検査(以下, UCG)所見との関連, 2) NT-proBNP の透析前後での変化, 3) NT-proBNP の心血管病(以下, CVD)による入院の予測能は透析前と透析後どちらが優れているのか, 4) NT-proBNP は BNP と比較して CVD による入院の予測能が優れているのか, 5) NT-proBNP の CVD による入院を予測するカットオフ値, 6) NT-proBNP は CVD による入院を予測する有意な因子であるのか, を検討した。

対象は週 3 回の血液透析施行中の 104 例である。1) 透析前 NT-proBNP は左心室重量係数と弱く相関したが, ejection fraction とは相関しなかった。2) NT-proBNP は透析後有意に低下した。3) 平均 23.9±4.2 カ月の観察期間中, 19 例が CVD により入院した。Receiver operating characteristic 曲線を使用し, CVD による入院に対する各項目の area under curve(以下, AUC)を求めた。NT-proBNP の AUC は透析前 0.671, 透析後 0.648 であった。4) BNP の AUC は 0.639 であった。5) 透析前 NT-proBNP の CVD による入院を予測するカットオフ値は 5,894 pg/mL であり, 感度 60%, 特異度 76% であった。6) Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析で, 糖尿病, CVD の既往, 透析前 NT-proBNP が CVD による入院を予測する有意な因子であった。

以上より, 血液透析患者において透析前 NT-proBNP は UCG のサロゲートマーカーとしては有用ではないが, CVD による入院予測に有用であり, そのカットオフ値は透析前 NT-proBNP 6,000 pg/mL が妥当と考えられた。

We investigated whether or not N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) could predict hospitalization for cardiovascular disease (CVD) among Japanese hemodialysis patients. A total of 104 patients on maintenance dialysis 3 times per week were enrolled. We followed the patients for 23.9±4.2 months and 19 hospitalizations for CVD occurring during this period. The area under the curve (AUC) for the risk of CVD hospitalization was calculated after drawing a receiver operating characteristic curve. Predialysis NT-proBNP showed a larger AUC value than both postdialysis NT-proBNP and brain natriuretic peptide. The optimal cut-off value of predialysis NT-proBNP for predicting CVD hospitalization was 5,894 pg/mL, (sensitivity of 60% and

*¹ 県立広島病院腎臓内科, *² 国家公務員共済組合連合会呉共済病院腎臓内科, *³ 仁友会尾道クリニック, *⁴ 広島大学病院腎臓内科, *⁵ 広島大学大学院腎臓病制御学講座 (平成 23 年 1 月 19 日受理)

specificity of 76 %). Diabetes mellitus, a history of CVD, and the predialysis NT-proBNP level were significant determinants of CVD hospitalization according to Cox proportional hazards analysis.

In conclusion, predialysis NT-proBNP is useful for predicting CVD hospitalization in hemodialysis patients. Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 633-641.

Key words : hemodialysis, NT-proBNP, cardiovascular disease

緒 言

わが国の維持血液透析患者における死亡原因は、心不全、脳血管障害、心筋梗塞など心血管病(以下、CVD)が上位を占めている¹⁾。CVD が悪化する前に発見し治療介入するために、透析に従事するスタッフは常に注意を払いながら診療している。しかしながら、種々の原因で急に CVD を発症し不幸な転帰をとる症例を経験することがあり、より良い予測因子の確立が望まれている。

血液透析患者において、CVD のスクリーニングあるいは CVD の発症予測にヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(以下、BNP)が有用であると報告されている^{2~4)}。ただし、BNP は血漿による採血、検体採取後の冷温保存が必要であるため利便性に改善の余地がある⁵⁾。また、海外の報告で提示された値をわが国で臨床応用する際には、BNP の測定システムの違いから値を換算する必要があることが報告されている⁶⁾。

一方 BNP の産生に関して、これまでに詳細な機序が解明されてきた。心筋にストレスがかかると BNP の前駆体である proBNP が産生される⁷⁾。proBNP は切断されて BNP とヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント(以下、NT-proBNP)となり、両者は共に血中に放出される。BNP は生理活性を持ち半減期も 20 分と短い、NT-proBNP は生理活性がなく半減期も 120 分と長いことが知られている⁷⁾。NT-proBNP は血清で測定でき、72 時間も室温で安定しているため BNP に比べ利便性が高い⁵⁾。そして、循環器領域の診療において NT-proBNP は BNP より鋭敏に心機能障害を認識でき⁸⁾、スクリーニングに汎用されつつある。

しかしながら、NT-proBNP は主な排泄経路が腎臓であると推定されており、高度な腎障害を有する症例の NT-proBNP の有用性はいまだ十分な検討がなされていない。血液透析患者における検討^{9~12)}も散見されるが、海外からの報告がほとんどである。NT-proBNP は 2007 年から保険診療で測定可能となったばかりであり、わが国の血液透析患者における有用性の検討は乏しいのが現状である。

そこで今回われわれは、1) NT-proBNP と心臓超音波検査(以下、UCG)所見との関連、2) NT-proBNP の透析前後での変化、3) NT-proBNP の CVD による入院の予測能は透析前と透析後でどちらが優れているのか、4) NT-proBNP は BNP と比較して CVD による入院の予測能が優れているのか、5) NT-proBNP の CVD による入院を予測するカットオフ値、6) NT-proBNP は CVD による入院を予測する有意な因子であるのかを検討した。

方 法

尾道クリニックに通院している維持血液透析患者で、週 3 回 3.5~5 時間の血液透析を施行している症例を対象とした。口頭あるいは書類で本人から同意を得て検査が実施できた 104 例を解析した。

一般検査には、週 1 回目の透析開始前後にバスキュラーアクセスから採血した血液を用いた。Kt/V urea(以下、Kt/V)は 1-pool model の Daugirdas 補正式¹³⁾により算出した。一般検査と同日の透析前後で NT-proBNP を測定し、BNP は同日の透析後に測定した。検体はいずれも凍結保存せず速やかに測定した。NT-proBNP の測定にはエクルーシス® proBNP(ロシュ・ダイアグノスティックス(株))、BNP には「TOSOH」II®(東ソー(株))を使用した。

心臓超音波検査(以下、UCG)は NemioXG(東芝メディカルシステムズ(株))の 3 MHz transducer を使用し、データ解析に関与しない医師が施行した。Ejection fraction(以下、EF)は長軸または短軸像の M モードで計測した。左心室重量の計測には Devereux らの式¹⁴⁾を使用し、体表面積補正して左心室重量係数(以下、LVMi)を算出した。

データを得た後、通常通りの診療を継続し、CVD による入院を前向きに記録した。CVD は心不全、心筋梗塞、狭心症、治療を要した不整脈、脳梗塞、脳出血、末梢血管障害(以下、PAD)と定義した。

統計処理は、対数変換した透析前 NT-proBNP と UCG 所見の相関を Pearson の相関係数、透析前と後の NT-proBNP の比較を Wilcoxon の符号付順位検定、CVD による入院に

Table 1. Baseline characteristics of 104 study patients

Age(years)	64±10	Kt/V	1.47±0.25
Female gender(%)	41	SBP(mmHg)	142±24
Never smoker(%)	49	DBP(mmHg)	76±13
DM(%)	19	HGB(g/dL)	10.9±1.0
History of CVD(%)	36	Tch(mg/dL)	157.2±37.9
HD vintage(month)	93.3±65.6	Ca(mg/dL)	9.3±0.7
Dialyzer(n)	PS 73, PES 29, PEPA 2	P(mg/dL)	5.2±1.6
Volume(kg)	2.6±1.0	PTH(pg/mL)	205±217
Vascular access(n)	AVF 97, SA 6, AVG 1	Alb(g/dL)	3.9±0.3
RAS inhibitor user(%)	40	CRP(mg/dL)	0.19±0.42
CCB user(%)	45	LVMi(g/m ²)	141.4±57.0
β blocker user(%)	20	EF(%)	71.5±12.6

DM : diabetes mellitus, CVD : cardiovascular disease, HD : hemodialysis, PS : polysulfone, PES : polyether sulfone, PEPA : polyester-polymer alloy, Volume : the volume of water removed by hemodialysis, AVF : native arteriovenous fistula, SA : surfacing artery, AVG : synthetic arteriovenous graft, RAS : renin-angiotensin system, CCB : calcium channel blocker, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HGB : hemoglobin, Tch : serum total cholesterol, Ca : adjusted serum calcium, P : serum inorganic phosphate, PTH : serum intact-parathyroid hormone, Alb : serum albumin, CRP : serum C-reactive protein, LVMi : left ventricular mass index, EF : ejection fraction

対する感度、特異度の解析には Receiver operating characteristic(以下, ROC)曲線を使用し, カットオフ値を推測した。カットオフ値で 2 群に分け, CVD による入院に関して Kaplan-Meier 曲線を引き, 2 群の差を log-rank 検定した。CVD 入院を予測する因子の解析には, Cox 比例ハザードモデルを使用した。説明因子に年齢, 性別, 喫煙, 糖尿病(以下, DM), CVD の既往, 透析歴, 除水量, Kt/V, 収縮期血圧(以下, SBP), 拡張期血圧(以下, DBP), ヘモグロビン量(以下, HGB), 血清総コレステロール値(以下, Tch), 補正カルシウム値(以下, Ca), 血清リン値(以下, P), intact PTH 値(以下, PTH), 血清アルブミン値(以下, Alb), 血清 C 反応蛋白値(以下, CRP), LVMi, EF, 透析前 NT-proBNP を用いた。Kt/V と CRP は 0.1 増, SBP, DBP, Tch, PTH, LVMi, EF は 10 増, 透析前 NT-proBNP は 100 増によるハザード比で検討した。多変量解析は変数増加法尤度比法を使用した。p 値<0.05 を有意とし, 統計ソフトは SPSS 12.0 を使用した。

結 果

1. 患者背景

症例の背景を Table 1 に示す。年齢 64±10 歳, 男性 59%, 女性 41%, DM は 19%, CVD 既往が 36%, 透析歴は 93.3±65.6 カ月であった。バスキュラーアクセスは

97 例が自己血管内シャント, 動脈表在化が 6 例, 人工血管シャントが 1 例であった。

2. NT-proBNP と UCG 所見との関連

UCG は 2 例に実施できず, 3 例は実施したが poor image で計測できなかった。観察しえた 99 例における透析前 NT-proBNP と LVMi の相関を Fig. 1a に示す。相関係数 0.214 と弱い正の相関を示した(p=0.030)。透析前 NT-proBNP と EF の相関を Fig. 1b に示す。相関係数-0.095 で, 有意ではなかった。

3. NT-proBNP の透析前後での変化

透析前 NT-proBNP の最小値は 172 pg/mL, 最大値は 70,000 pg/mL, 中央値は 3,877 pg/mL であった。透析後は最小値 93 pg/mL, 最大値 70,000 pg/mL, 中央値は 2,854 pg/mL であった。透析後 NT-proBNP は透析前 NT-proBNP と比較して有意に低下した(p<0.001)。

4. NT-proBNP の CVD による入院の予測能

観察期間は平均 23.9±4.2 カ月であった。観察期間中に 19 例が CVD により入院した。CVD は不整脈発作 4 例, カテーテルインターベンションを要した狭心症 3 例, 冠動脈バイパス術を要した狭心症 2 例, 急性心筋梗塞 2 例, 肺水腫 2 例, PAD2 例(バイパス術 1 例, カテーテルインターベンション 1 例), 弁置換術 1 例, くも膜下出血 1 例, 脳梗塞 1 例, 脳出血 1 例であった。CVD による入院を透析前 NT-proBNP と透析後 NT-proBNP のどちらが良好に予測で

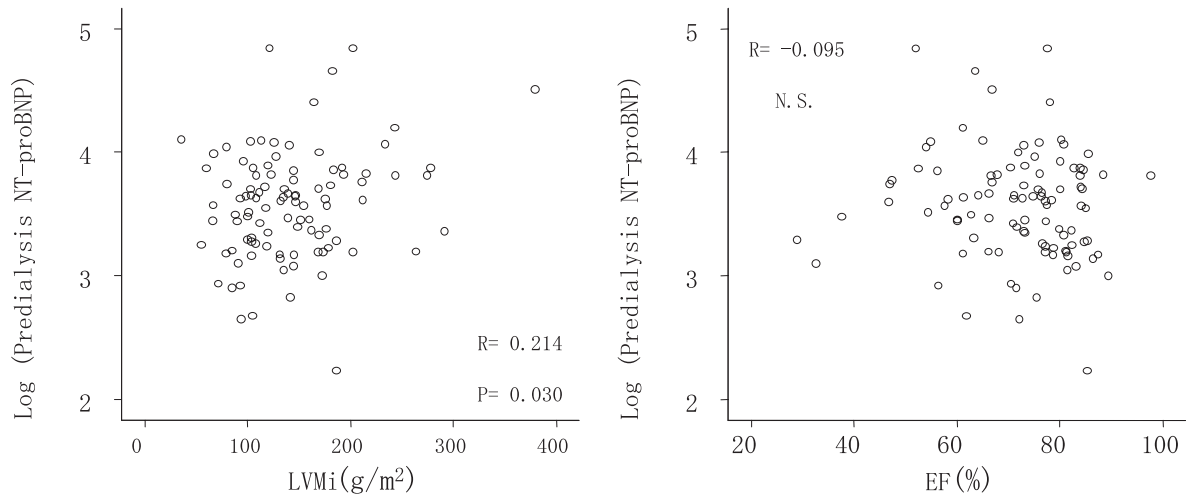


Fig. 1.

- a : Relationship between predialysis NT-proBNP and LVMi
A positive correlation between predialysis NT-proBNP and LVMi was observed.
- b : Relationship between predialysis NT-proBNP and EF
No correlation between predialysis NT-proBNP and EF was observed.
- Note : Predialysis NT-proBNP was converted into a logarithmic scale.

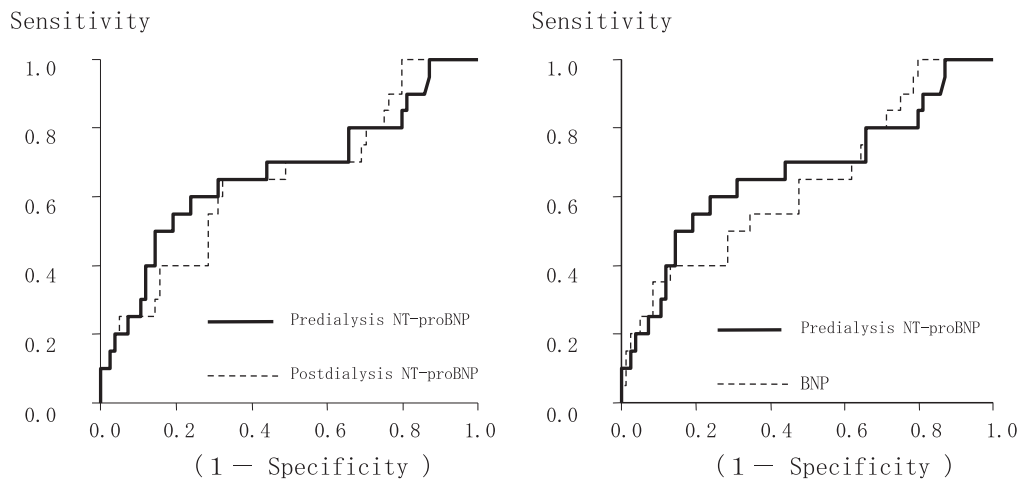


Fig. 2. Receiver operating characteristic curve for the risk of hospitalization for cardiovascular disease

- a : Compared with predialysis and postdialysis NT-proBNP
b : Compared with predialysis NT-proBNP and BNP

きるのか ROC 曲線で解析した。その結果を Fig. 2a と Table 2 に示す。透析前 NT-proBNP の Area under curve (以下, AUC) は 0.671, 透析後 NT-proBNP の AUC は 0.648 であった。次に CVD による入院を透析前 NT-proBNP と BNP のどちらが良好に予測できるのか検討した (Fig. 2b)。BNP の AUC は 0.639 であり (Table 2), 透析前 NT-proBNP の AUC が最も大であった。

5. NT-proBNP の CVD による入院を予測するカットオフ値

ROC 曲線から求めた CVD による入院に対する NT-proBNP および BNP のカットオフ値を Table 3 に示す。透析前 NT-proBNP は 5,894 pg/mL, 感度 60%, 特異度 76%, 陽性尤度比 2.5, 陰性尤度比 0.5 であった。透析後 NT-proBNP のカットオフ値は 3,638 pg/mL, BNP は 428 pg/mL であった。透析前 NT-proBNP のカットオフ値の有用性

Table 2. Summary of area under curve, p value and 95 % confidence interval for the risk of hospitalization for cardiovascular disease

Variable	AUC	p value	95 % C. I.
Predialysis NT-proBNP	0.671	0.018	(0.525-0.816)
Postdialysis NT-proBNP	0.648	0.040	(0.510-0.787)
BNP	0.639	0.055	(0.499-0.779)

AUC : area under curve, C. I. : confidence interval

Table 3. Optimal cut-off value, sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio for the risk of hospitalization for cardiovascular disease in each variable

Variable	Cut-off value (pg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P-LR	N-LR
Predialysis NT-proBNP	5,894	60	76	2.5	0.5
Postdialysis NT-proBNP	3,638	65	68	2.0	0.5
BNP	428	40	87	3.1	0.7

P-LR : positive likelihood ratio, N-LR : negative likelihood ratio

を検証するため、透析前 NT-proBNP が 6,000 pg/mL 未満の群とそれ以上の 2 群に分け、各々の累積未入院率を Kaplan-Meier 曲線を用いて解析した (Fig. 3)。透析前 NT-proBNP 6,000 pg/mL 未満の群は 72 例中 8 例 (11%)、透析前 NT-proBNP 6,000 pg/mL 以上の群は 32 例中 12 例 (37%) が CVD により入院した。両群の差は log-rank 検定で有意であった ($p=0.001$)。

6. CVD による入院を予測する因子

CVD による入院に対する Cox 比例ハザードモデルの単変量および多変量解析の結果を Table 4 に示す。単変量解析で DM, CVD 既往, 透析前 NT-proBNP が有意であった。多変量解析でも DM, CVD 既往, 透析前 NT-proBNP の 3 項目はいずれも有意であった。モデル χ^2 検定の結果は有意であった ($p < 0.001$)。

考 察

今回の検討で、外来通院中の血液透析患者において、1) 透析前 NT-proBNP は LVMi と弱く相関するが、EF とは相関しない。2) NT-proBNP は透析前後で有意に低下する。3) 透析前 NT-proBNP は透析後 NT-proBNP とほぼ同等に CVD による入院を予測する。4) 透析前 NT-proBNP は BNP と比較して CVD による入院を良好に予測する。5) 透析前 NT-proBNP の CVD による入院を予測するカットオ

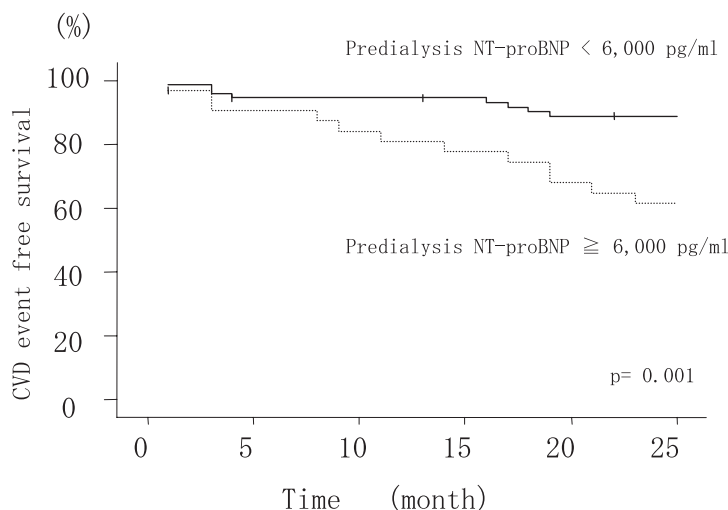


Fig. 3. Kaplan-Meier curve for cardiovascular disease event-free survival

Incidence of hospitalization for cardiovascular disease was significantly higher in the high predialysis NT-proBNP group than in the low predialysis NT-proBNP group according to the log-rank test.

The line on the graph refers to the censor case.

フ値は 6,000 pg/mL が妥当である。6) DM, CVD の既往, 透析前 NT-proBNP が CVD による入院を予測する独立した因子であることが確認された。

欧米においてはわが国より早く NT-proBNP の臨床検討が行われ、血液透析患者の UCG 所見のサロゲートマーカー、入院あるいは生命予後予測に有用であるとする報告

Table 4. Cox regression analysis for hospitalization for cardiovascular disease

Variable	Univariate			Multivariate			
	HR	p value	95 % C. I.	HR	p value	95 % C. I.	
Age	1.023	0.290	(0.981-1.066)	-	-	-	-
Gender (Female)	0.485	0.161	(0.176-1.334)	-	-	-	-
Smoking	1.063	0.891	(0.442-2.555)	-	-	-	-
DM	4.068	0.002	(1.683-9.832)	3.786	0.004	(1.533-9.349)	
History of CVD	4.723	0.001	(1.813-12.302)	4.042	0.005	(1.532-10.666)	
HD vintage	0.948	0.248	(0.865-1.038)	-	-	-	-
Volume	1.054	0.804	(0.698-1.591)	-	-	-	-
Kt/V	0.907	0.285	(0.757-1.085)	-	-	-	-
SBP	1.135	0.205	(0.933-1.380)	-	-	-	-
DBP	0.709	0.055	(0.499-1.007)	-	-	-	-
HGB	0.824	0.379	(0.536-1.268)	-	-	-	-
Tch	0.899	0.101	(0.792-1.021)	-	-	-	-
Ca	1.052	0.882	(0.539-2.052)	-	-	-	-
P	1.096	0.481	(0.849-1.415)	-	-	-	-
PTH	0.982	0.236	(0.954-1.012)	-	-	-	-
Alb	0.429	0.214	(0.113-1.632)	-	-	-	-
CRP	1.007	0.885	(0.920-1.101)	-	-	-	-
LVMi	1.028	0.413	(0.962-1.099)	-	-	-	-
EF	0.943	0.574	(0.768-1.157)	-	-	-	-
predialysis NT-proBNP	1.003	0.002	(1.001-1.006)	1.004	0.003	(1.001-1.006)	

The hazard ratio was estimated at 0.1 increase in Kt/V and CRP, at 10 increase in SBP, DBP, Tch, PTH, LVMi, EF, and at 100 increase in predialysis NT-proBNP.

Abbreviations : see Table1.

HR : hazard ratio, C. I. : confidence interval

が散見される^{9~12)}。しかしながら、これらの報告のほとんどは導入後平均 2 年程度の透析歴が短い症例で検討されたものであり、死亡率も高い。このため、透析クリニックでわれわれが診察する患者に対しそれらの結果を応用できるのかは慎重な判断を要する。一方、今回の検討は透析歴が平均 93.3 カ月と長期透析症例を多数含むものであり、臨床現場での検討として有用であると考えられる。

既報と同様に、今回の検討においても透析前後で共に NT-proBNP は異常高値を示す例がほとんどであった。一般的に用いられる心不全に対するカットオフ値は 125 pg/mL とされ¹⁵⁾、2008 年に日本循環器学会が作成した「脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン」¹⁶⁾においては、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の症例では心不全診断のカットオフ値は 1,200 pg/mL であると記載されている。血液透析患者において NT-proBNP が異常高値をきたす原因としては、体内クリアランスの低下、非生理的な前負荷に恒常的に曝されること、電解質や代謝異常、微小血流障害、左室拡張障害など種々の原因が推測されている。いずれの因子が優位で

あるのかは議論が続いている。

NT-proBNP を測定するにあたり、まずわが国の血液透析患者において、NT-proBNP が UCG 所見のサロゲートマーカーとして有用であるのかは興味を持たれるところである。今回の検討で透析前 NT-proBNP は LVMi と弱い正の相関を認めた。血液透析患者における左心室肥大と NT-proBNP の関連はこれまでに報告されており¹⁰⁾、矛盾しない結果であった。しかしながら、透析前 NT-proBNP と EF は関連しなかった。この結果は、血液透析患者において NT-proBNP が左室収縮機能障害の診断に有用であるとする報告¹⁷⁾と相違した。この相違は、欧米とわが国の透析患者における CVD 併存率、透析歴など患者背景が相違していることが主因と推測された。わが国の通院透析患者における NT-proBNP は、左心室肥大と相関するが強いものではなく、異常高値がすべて左室収縮機能障害を意味するものでもないことが今回の検討で確認された。UCG 所見のサロゲートマーカーとして NT-proBNP を利用することは注意を要する。

臨床現場で、ナトリウム利尿ペプチドは透析前と後のど

ちらで測定するのがよいのか議論になることがある。BNP は心房性ナトリウム利尿ペプチド(以下、ANP)と相違し、除水による体液変動の影響は少ないことが知られている^{18,19)}。一方、NT-proBNP は透析前後で濃度が変化することが知られている。近年の報告では透析後に低下する報告^{20,21)}が多く、high flux 膜のダイアライザの使用が影響していると考察されている。今回の検討でも NT-proBNP は透析後に有意に低下し、ほとんどの症例で high flux 膜ダイアライザが使用されていた。しかしながら、high flux 膜を使用しているにもかかわらず透析後に NT-proBNP が上昇した症例が存在した。透析前後での NT-proBNP の変化が何に影響を受けるのかは更なる検討を要する。

NT-proBNP の有用性を検討するうえで、死亡というハードアウトカムで検討することは非常に重要である。しかしながら、わが国の血液透析患者の生命予後は欧米と比較して良好である²²⁾ため、死亡をアウトカムとして検証するためには、大規模かつ長期間の観察が必要となることが当初から予想された。このため、本検討は CVD による入院をアウトカムとして実施した。CVD による入院は、死亡と比較するとソフトアウトカムではあるが、今回の CVD による入院は、経過観察入院あるいはフォローアップの検査入院は除外し、すべて緊急で治療が必要な入院で解析した。また入院の決定は、われわれではなく紹介先の医師が患者を診察し、症状を基に決定したものであり、今回測定した NT-proBNP 値を知ることなく入院の決定がなされ、本研究の意義を損なうものではなかった。

NT-proBNP は透析後に有意に低下したため、CVD による入院に対する予測能が、透析前と透析後で相違する懸念が生じた。このため両者における入院予測能を比較検討した。ROC 曲線から算出された AUC は透析前と透析後でほぼ同じであった。Madsen ら¹⁰⁾も透析前と後で、NT-proBNP の死亡に対する予測能は差がないことを示しており、本検討の結果も類似した結果となった。これらの結果から、NT-proBNP は透析前後で変動するが、その変動自体が予後予測能に与える影響は大きいものではなく、恒常的に曝露している心筋ストレスが NT-proBNP の基礎値の高低に反映され、透析前でも透析後でもほぼ同等に予後予測を可能にしていると考えられた。透析前と後のどちらで測定すべきかという議論に関しては、透析前 NT-proBNP のほうが僅かながら AUC が大きく、日常診療における運用も勘案すると、透析前に測定することで妥当であると考えられる。

これまで欧米を中心に、BNP は維持血液透析患者の生命予後あるいは CVD 発症に関連することが報告されてき

た^{3,4,23,24)}。Zoccali ら⁴⁾の報告が有名であるが、死亡率が高く、カットオフ値も異なる印象であった。その後 Naganuma ら²⁴⁾がわが国の血液透析患者における生命予後解析を行い、透析後 BNP 450 pg/mL 以上で CVD による死亡のリスクが上昇すると報告した。ほぼ同時期に Goto ら³⁾が、CVD 発症のカットオフ値が透析後 BNP 390 pg/mL と報告し、両者の値は非常に近いものであった。今回の検討における BNP のカットオフ値も透析後で 428 pg/mL であり、既報と大きく相違しない集団であることが示唆された。そして今回の検討で、透析前 NT-proBNP は BNP と比較して CVD による入院に対する AUC が大きく予測能が良いことが確認された。血液透析患者において BNP と NT-proBNP のいずれが有用であるのかを直接比較検討した報告は、検索した限りでは Sun ら²⁵⁾の報告だけである。同報告は NT-proBNP が BNP より CVD によるイベント発症の予測に有用であると報告している。分子量の差、生理活性の有無、半減期の相違、検体の安定性に加えて、NT-proBNP は BNP よりも日内変動、週内変動が小さいことが報告されており²⁶⁾、検査の信頼性がこの差の一因であると推測された。

最近、わが国でも血液透析患者における NT-proBNP の予後予測に関して検討が始まり、葛谷ら²⁷⁾は透析前 NT-proBNP 8,000 pg/mL が心不全発症のカットオフ値として有用であると報告している。このカットオフ値は心電図所見や心疾患既往から導き出されているため、今回の結果と若干相違しているが、前述の一般診療で用いられるカットオフ値^{15,16)}とは大きく相違する点で今回の検討と類似した。今回の検討で CVD 入院を基に算出したカットオフ値は透析前 NT-proBNP 5,894 pg/mL であった。臨床診療に利用しやすいことを考慮し、透析前 NT-proBNP 6,000 pg/mL をカットオフ値として設定した CVD による累積未入院率の 2 群間の差は log-rank 検定で有意な差を認め、同値がカットオフ値として妥当であることが確認された。また葛谷ら²⁷⁾の報告では、血液透析患者において NT-proBNP が他の因子と独立して予後予測に有用であるのかは検討されていなかった。このため、本検討では Cox 比例ハザードモデルを用いて CVD による入院を予測する因子の検討を行った。CVD による入院を説明する因子として DM, CVD の既往、透析前 NT-proBNP が有意な因子として検出された。DM, CVD の既往が強力な予後予測因子であることに疑いの余地はなく、これらと並んで NT-proBNP が検出されたことは興味深い。近年、血液透析患者は増加の一途であり、多くの患者を限られた時間で診療せざるをえない現状である。CVD の早期症状に気づき、適切なタイミングで

生理検査などを実施することは必ずしも容易ではないと痛感することがある。今回の検討から NT-proBNP を参照し、ハイリスク患者の識別が可能であることが確認された。今後、NT-proBNP を利用した診療が CVD による緊急入院を減らすことができるのか検証が望まれる。

今回の検討における限界は、症例数が少なく、観察期間も短く、単施設での検討であることである。今後も症例数を増やし、長期に予後調査を行い、わが国の血液透析患者において NT-proBNP が真に有用なバイオマーカーであるのか検討を続ける必要があると考える。

結 語

わが国の血液透析患者において、NT-proBNP は CVD による入院予測に有用であり、そのカットオフ値は透析前 6,000 pg/mL が妥当と思われた。

本稿の一部は第 55 回日本透析医学会学術集会で発表した。

謝 辞

NT-proBNP の情報提供および測定に関する技術協力に関して福山臨床検査センターに深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現状. 2009.
2. Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Goto Y, Kita T, Miyazaki S, Nakahama H. Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 24 : 597-603.
3. Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Tsuru N, Masuda H, Hayashi K, Ueda R, Dohi Y. Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis. *Nephron* 2002 ; 92 : 610-615.
4. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giacone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS, Creed Investigators. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1508-1515.
5. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003 ; 338 : 107-115.
6. Fischer Y, Filzmaier K, Stiegler H, Graf J, Fuhs S, Franke A, Janssens U, Gressner AM. Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 591-594.
7. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006 ; 92 : 843-849.
8. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN ; Val-HeFT Investigators. 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 Val-sartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006 ; 52 : 1528-1538.
9. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 2279-2285.
10. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 548-554.
11. Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 1009-1019.
12. Svensson M, Gorst-Rasmussen A, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. NT-pro-BNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 380-386.
13. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V : an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 4 : 1205-1213.
14. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy : comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 450-458.
15. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006 ; 175 : 611-617.
16. Guidelines for the management of cardiac diseases complicated with cerebrovascular disease, chronic kidney disease, or peripheral vascular disease. *Circ J* 2008 ; 72 (Suppl) : 1465-1544.
17. David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial*

- Transplant 2008 ; 23 : 1370-1377.
18. Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R. Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 83-90.
 19. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, Takahashi M, Suzuki T, Minami J, Honda T, Uetake S, Asakawa H, Kobayashi N, Hori-naka S, Ishimitsu T, Matsuoka H. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients : influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 1201-1208.
 20. Racek J, Králová H, Trefil L, Rajdl D, Eiselt J. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 103 : 162-172.
 21. Dautin G, Boudjeltia S, Soltani Z, Gambert P, Duvillard L. The changes in NT-proBNP plasma concentrations during dialysis are highly dependent of the dialysis membrane ultrafiltration coefficient. *Clin Chim Acta* 2007 ; 376 : 237-239.
 22. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Pat-terns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3270-3277.
 23. Roberts MA, Srivastava PM, Macmillan N, Hare DL, Ratnaik S, Sikaris K, Ierino FL. B-type natriuretic peptides strongly predict mortality in patients who are treated with long-term dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1057-1065.
 24. Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, Uchida J, Nakatani T. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002 ; 22 : 437-444.
 25. Sun L, Sun Y, Zhao X, Xu C, Chen D, Li L, Ma Y, Rong S, Mei C. Predictive role of BNP and NT-proBNP in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 110 : 178-184.
 26. Bruins S, Fokkema MR, Römer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM, Muskiet FA. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 2052-2058.
 27. 葛谷知佳子, 對馬 恵, 寺山百合子, 山谷金光, 齋藤久夫, 舟生富寿. 血液透析患者の NT-proBNP 濃度測定の有用性—心電図所見からの検討—. *透析会誌* 2010 ; 43 : 633-640.