

保存期慢性腎臓病患者における脳性ナトリウム利尿ペプチドと腎機能予後についての検討

安田 圭子*¹ 木村 友則*² 小尾 佳嗣*² 佐々木 公一*¹
畑 中 雅 喜*¹ 猪 阪 善 隆*² 楽 木 宏 実*² 林 晃 正*¹

Plasma B-type natriuretic peptide level predicts the renal outcome in patients with chronic kidney disease

Keiko YASUDA *¹, Tomonori KIMURA *², Yoshitsugu OBI *², Koichi SASAKI *¹, Masaki HATANAKA *¹,
Yoshitaka ISAKA *², Hiromi RAKUGI *², and Terumasa HAYASHI *¹

*¹Department of Nephrology, Izumisano Municipal Hospital, Rinku General Medical Center,

*²Department of Geriatric and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

要 旨

背 景：脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP) は心臓バイオマーカーとして、心不全の診断、予後予測、治療効果判定に有用である。さらに慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) においても、血中 BNP 値は心血管イベントや生命予後を予測する因子として、特に透析患者においてその有用性が多数報告されている。一方、保存期 CKD 患者における血中 BNP 値の意義については十分な検討がなされていない。そこで今回われわれは、血中 BNP 値と腎予後について prospective に検討した。

方 法：対象は 2004 年 8 月～2008 年 12 月に当院腎臓内科を初診した、推定糸球体濾過量 (estimated GFR) : 60 mL/min/1.73 m²未満、15 mL/min/1.73 m²以上の保存期 CKD 患者 237 例。最終観察時点は 2009 年 12 月末とし、腎複合エンドポイント (腎代替療法導入、Cr 値の 2 倍化) の予測が可能であるか否かについて prospective に検討した。

結 果：平均観察期間 2.5±1.1 年において、腎複合エンドポイントに達したのは計 147 例であった。Cox 単変量解析では初診時収縮期血圧、血清 Cr 値、Ca 値、Hb 値、尿蛋白量 (U-Prot)、血中 BNP 値が腎予後不良の予測因子として同定された。多変量解析では血清 Cr 値 (HR : 1.206, 95 %CI 1.073-1.354)、U-Prot (HR : 1.076, 95 %CI 1.023-1.133) と並んで血中 BNP (LN BNP) 値 (HR : 1.171, 95 %CI 1.004-1.366) が腎複合エンドポイントの独立した予測因子として選択された。ROC 曲線にて求めた血中 BNP 値の cut-off 値は 69.5 pg/mL であり、BNP ≥ 69.5 pg/mL と BNP < 69.5 pg/mL の 2 群で Kaplan-Meier 法による腎生存曲線を比較したところ、BNP ≥ 69.5 pg/mL の群で有意に腎予後が不良であることが示された (log-rank 検定 p < 0.001)。

結 論：保存期 CKD 患者において、血中 BNP 値は独立した腎機能予後予測因子であることが示され、心腎連関を総合的に管理できる指標として血中 BNP 値の測定が有用である可能性が示唆された。

Purpose : Elevation of the plasma level of B-type natriuretic peptide (BNP) is commonly seen in patients with chronic kidney disease (CKD), but its significance remains unclarified. We conducted a prospective study to evaluate the role of plasma BNP level as a predictive marker of renal outcome.

Methods : 237 patients with CKD stage 3, 4 not on dialysis were prospectively enrolled as a hospital cohort from August 2004 to December 2008. Combined renal endpoint was doubling of baseline serum creatinine or end-stage renal disease requiring dialysis. Endpoint free renal survival was calculated by Kaplan Meier analysis

and compared by the log-rank test. We used Cox proportional hazards analysis to determine the independent predictor for renal outcome among the clinical data at the time of referral to a nephrologist. ROC analysis was used to determine the best cut-off value of plasma BNP level to predict the renal outcome.

Results : The mean follow-up period was 2.5 ± 1.1 years. Median age was 65 years. Of the subjects, 65.8 % were men and 37.9 % had diabetes mellitus. Median serum creatinine level was 2.7 mg/dL. Plasma BNP level was significantly higher among 147 patients who reached the combined renal endpoint compared with 90 patients who did not (116.0 pg/mL vs 54.5 pg/mL, $p < 0.001$). After adjustment with other established predictive factors of renal outcome, plasma BNP level was selected to be the strongest predictive marker for renal endpoint (Hazard ratio 1.173, 95 %CI 1.000-1.376). The optimal cut-off value of plasma BNP level suggested by ROC analysis was 69.5 pg/mL. Patients with a plasma BNP level above the cut-off point revealed a significantly poor renal outcome compared with those with a plasma BNP level below the cut-off point.

Conclusions : The present study suggests that the plasma BNP level might be a predictive marker for renal outcome and a guide for management of cardio-renal interaction.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 1007-1014.

Key words : cardiac biomarker, estimated GFR, prospective cohort, renal outcome

はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)において、心血管疾患は最大の死因であり、特に血液透析(hemodialysis : HD)患者においては、一般人口と比較して心血管イベントによる死亡が 10~20 倍高いことが報告されている¹⁾。一方で、CKD 自体が心血管疾患の発症危険因子の一つとして強調されるようになっており、心腎連関という概念が定着している。脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide : BNP)は心不全の診断および予後予測に有用なバイオマーカーであり^{2~13)}、CKD 患者においても血中 BNP 値は心血管疾患死亡を含めた全死亡の予測因子となることが、特に HD 患者を対象とした報告において示されている^{14~18)}。しかし、保存期 CKD 患者における血中 BNP 値の意義については、いまだ十分な検討がなされていない。さらに保存期 CKD 患者の管理においては、心血管疾患の早期診断、発症予防のみならず、腎機能保護、すなわち腎代替療法導入の遅延も重要な目標であり、これら 2つの目標に共通のバイオマーカーが期待される。そこで今回われわれは、保存期 CKD 患者における血中 BNP 値の腎機能予後予測因子としての有用性について検討を行った。

対象および方法

対象は 2004 年 8 月~2008 年 12 月に当院腎臓内科を初診した全 1,413 例のなかで、推定糸球体濾過量(estimated GFR : eGFR)が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満、 $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上の保存期 CKD 患者 257 例のうち、90 歳以上の患者($n=1$)、悪性腫瘍患者($n=4$)、活動性のある感染症患者($n=$

7)、心臓超音波検査にて ejection fraction $< 40\%$ の低心機能患者($n=4$)、急速進行性糸球体腎炎患者($n=4$)を除外した計 237 例。最終観察時点を 2009 年 12 月末として、初診時の血中 BNP 値を含めた臨床検査値が腎複合エンドポイント(腎代替療法導入、Cr の 2 倍化)の予測因子として有用であるか否かについて検討した。また、CKD においては血圧や体液量の動きとともに血中 BNP 値も変動しやすいため、本研究についてはまず「研究 1」として、初診時の血中 BNP 値を含めた検査値から腎機能予後予測因子を検討し、「研究 2」として BNP の 1 年間の経時的変化と腎機能予後について検討を行った。なお、対象患者は内シャント造設やグラフト造設などは行われていなかった。外来初診時から 1 カ月以内に通常の臨床検査としてクレアチニン(Cr)、カルシウム(Ca)、リン(P)、ヘモグロビン(Hb)、アルブミン(Alb)、尿蛋白量(U-Prot)を測定した。eGFR の算出にあたっては、2009 年に発表された日本人の GFR 推算式を用いた¹⁹⁾。

血中 BNP 値は 5 分間以上の安静の後、座位で採血を行い CLIA 法(chemiluminescent immunoassay method)にて測定し、測定には ARCHITECT®BNP-JP(Abbott 社)を用いた。血圧は外来診察時に 5 分間以上の安静の後、座位で測定した。対象患者全例に低蛋白食(0.7~0.8 g/kg)の指導を行った。すべての患者に本研究の目的・意義に関して説明し、文書でインフォームド・コンセントを取得した。

【研究 1】 初診時の血中 BNP 値と腎機能予後の検討

対象は 237 例で、平均観察期間は 2.5 ± 1.1 年であった。腎機能予後予測因子を同定するために Cox 単変量ならびに多変量解析を用いた。さらに ROC 曲線を用いて血中 BNP 値の cut-off 値を求め、 $\text{BNP} \geq \text{cut-off}$ 値と $\text{BNP} < \text{cut-off}$

off 値の 2 群を比較するために log-rank 検定を行った。

【研究 2】 初診時と 1 年後の BNP の変化率と腎機能予後の検討

対象は、研究 1 で対象とした 237 例のうち、初診時および 1 年後の血中 BNP 値測定を行った計 103 例。初診時と 1 年後の血中 BNP 値の変化率(mean change in BNP)と腎機能予後との関連性について検討するため、腎複合エンドポイントを研究 1 と同様に設定した。血中 BNP 値の 1 年間での変化率を 25 パーセントailごとに分類し、各 quartile の背景因子を比較検討するとともに、腎機能予後について Cox 単変量ならびに多変量解析にて検討した。平均観察期間は 2.0±1.4 年であった。

なお背景因子に関しては、median(quartile)あるいは number(%)で表記した。BNP に関しては自然対数(LN BNP)として Cox 解析に組み込んだ。群間の比較は χ^2 検定、正規分布する変数については 1 元配置分散分析、非正規分布する変数については Mann-Whitney の U 検定、Kruskal-Wallis の H 検定を用いた。相関については、Spearman の順位相関係数を用いた。p < 0.05 をもって有意とした。すべてのデータは SPSS11.0 ソフトウェアを用いて解析した。

結 果

【研究 1】

対象患者の背景因子を Table 1 に示す。年齢中央値は 65 歳で、男性の割合は 65.8%，糖尿病の合併が 37.9%，初診時の血清 Cr 値の中央値は 2.7 mg/dL であった。CKD の主要原疾患は慢性糸球体腎炎 79 例(33.3%)、糖尿病性腎症 89 例(37.5%)、良性腎硬化症 49 例(20.6%)であった。初診時の血中 BNP 値の中央値は 87.1 pg/mL と健常人の基準値(<18.4 pg/mL)と比較して高値であった。また、RASI(renin-angiotensin system inhibitor)が 69.6%の患者に投与されていた。

腎複合エンドポイントに達したのは 147 例で、そのうち腎代替療法導入となった患者は 130 例であった。腎複合エンドポイントに達した群と達しなかった群の背景因子の比較を Table 2 に示す。エンドポイントに達した群では、女性および糖尿病患者の割合が高く、初診時の血圧、血清 Cr 値、U-Prot、血清 P 値が高値で、血清 Ca、Hb が低値であつ

Table 1. Baseline characteristics at referral

		n=237
Age (years)		65 (55~72)
Male gender	No. (%)	156 (65.8)
Diabetes mellitus	No. (%)	90 (37.9)
History of CVD	No. (%)	70 (29.5)
Systolic blood pressure (mmHg)		148 (133~166)
Diastolic blood pressure (mmHg)		80 (70~90)
Creatinine (mg/dL)		2.7 (2.0~3.6)
Proteinuria (g/day)		1.60 (0.90~4.22)
Calcium (mg/dL)		9.4 (9.0~9.7)
Phosphate (mg/dL)		3.8 (3.3~4.3)
Hemoglobin (g/dL)		10.7 (9.6~12.0)
BNP (pg/mL)		87.1 (41.5~213)
Use of RASI	No. (%)	165 (69.6)

CVD : cardiovascular disease, BNP : brain natriuretic peptide, RASI : renin-angiotensin system inhibitor

Table 2. Comparison of baseline characteristics between patients with and without composite renal endpoints

	Endpoint (+) n=147	Endpoint (-) n=90	p
Age (years)	64 (55~71)	66 (58~72)	0.149
Male gender	No. (%) 87 (59.2)	69 (76.6)	0.006
Diabetes mellitus	No. (%) 66 (44.9)	24 (26.7)	0.005
History of CVD	No. (%) 42 (28.5)	28 (31.1)	0.677
Systolic blood pressure		138 (126~164.5)	<0.001
Diastolic blood pressure		75 (70~88)	0.030
Creatinine (mg/dL)		2.4 (2.1~2.9)	0.010
Proteinuria (g/day)		1.10 (0.58~2.15)	<0.001
Calcium (mg/dL)		9.4 (9.2~9.8)	0.006
Phosphate (mg/dL)		3.7 (3.2~4.1)	0.002
Hemoglobin (g/dL)		11.0 (10.0~12.2)	0.007
BNP (pg/mL)		54.5 (26.9~123)	<0.001
Use of RASI	No. (%) 92 (62.5)	73 (81.1)	0.003

Abbreviations : see Table 1.

た。また、血中 BNP 値はエンドポイントに達した群で有意に高値であった(54.4~325 pg/mL vs 26.9~123 pg/mL)。初診時の血中 BNP 値と eGFR については、有意な相関を認めたが(p=0.011)、eGFR が低下しても血中 BNP 値が低値の患者は多数認められた(Fig. 1)。Cox 単変量解析の結果、Cr (HR : 1.174, 95 %CI : 1.050-1.313), U-Prot (HR : 1.069, 95 %CI : 1.017-1.124), Ca (HR : 0.672, 95 %CI : 0.501-0.902), Hb (HR : 0.882, 95 %CI : 0.798-0.976), LN BNP (HR : 1.229, 95 %CI : 1.056-1.430)において腎予後との関連が示唆されたが、多変量解析では Cr, U-Prot と並んで血中 BNP 値(HR : 1.171, 95 %CI : 1.004-1.366)が腎複合

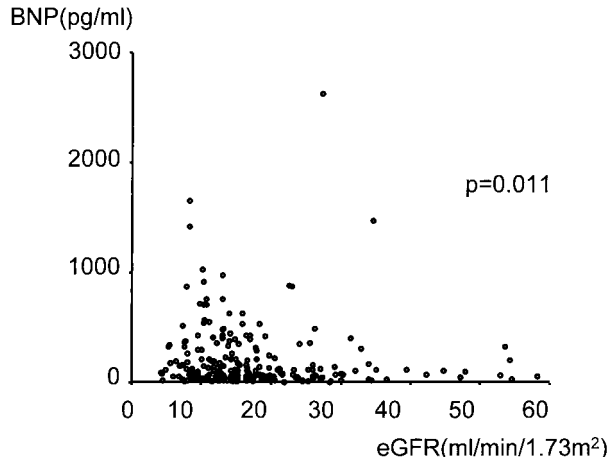


Fig. 1. Relationship between eGFR and plasma BNP level Spearman's rank correlation coefficient was -0.165 . There was a significant correlation ($p=0.11$) between eGFR and the plasma BNP level.

エンドポイントの独立した予測因子として選択された (Table 3)。次に、ROC 曲線で求めた BNP の cut-off 値は 69.45 pg/mL であり、 $\text{BNP} \geq 69.5 \text{ pg/mL}$ と $\text{BNP} < 69.5 \text{ pg/mL}$ の 2 群間で腎生存曲線を比較したところ、 $\text{BNP} \geq 69.5 \text{ pg/mL}$ の群が $\text{BNP} < 69.5 \text{ pg/mL}$ の群に比べて腎予後が有意に不良であった ($\text{log-rank } p < 0.001$) (Fig. 2)。

【研究 2】

対象 103 例のうち、腎複合エンドポイントに達したのは 73 例で、そのうち腎代替療法導入となった患者は 67 例。血中 BNP 値の 1 年間における変化率の各 4 分位 (quartile) における腎複合エンドポイントの年間発症率を Fig. 3 に、さらに各 quartile 間での背景因子の比較を Table 4 に示す。血中 BNP 値の変化率の少ない群 (quartile 1, 2) では変化率の多い群 (quartile 3, 4) に比して、初診時の血中 BNP

Table 3. Cox proportional hazard analysis for the predictors of composite renal endpoints (Study 1, n=237)

	univariate			multivariate		
	Hazard ratio	95 %CI	p	Hazard ratio	95 %CI	p
Age (years)	1.000	0.986-1.014	0.969			
Male gender No. (%)	1.143	0.811-1.610	0.447			
Diabetes mellitus No. (%)	0.989	0.706-1.385	0.948			
History of CVD No. (%)	0.888	0.613-1.286	0.529			
Systolic blood pressure	1.009	1.002-1.016	0.016			
Diastolic blood pressure	1.003	0.992-1.015	0.591			
Creatinine (mg/dL)	1.174	1.050-1.313	0.005	1.206	1.073-1.354	0.002
Proteinuria (g/day)	1.069	1.017-1.124	0.009	1.076	1.023-1.133	0.004
Calcium (mg/dL)	0.672	0.501-0.902	0.008			
Phosphate (mg/dL)	1.237	0.998-1.532	0.052			
Hemoglobin (g/dL)	0.882	0.798-0.976	0.015			
LN BNP	1.229	1.056-1.430	0.008	1.171	1.004-1.366	0.044

Abbreviations : see Table 1. LN BNP : natural logarithm BNP, CI : confidence interval

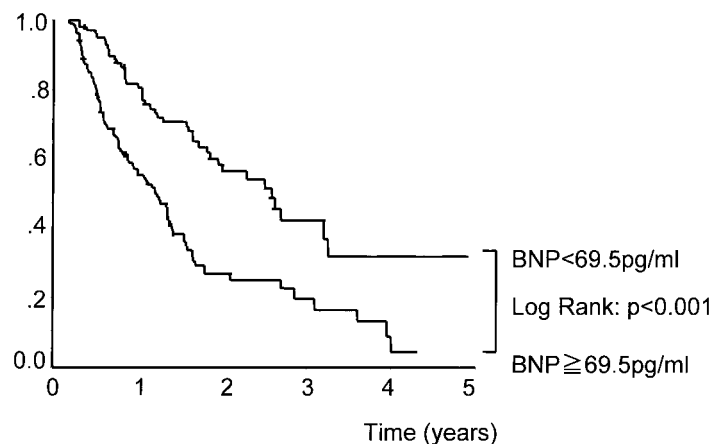


Fig. 2. Composite renal endpoints free survival rate

The optimal cut-off value of the plasma BNP level suggested by ROC analysis was 69.5 pg/mL . The patients with BNP above the cut-off point revealed a significantly poor renal outcome compared with those below the cut-off point.

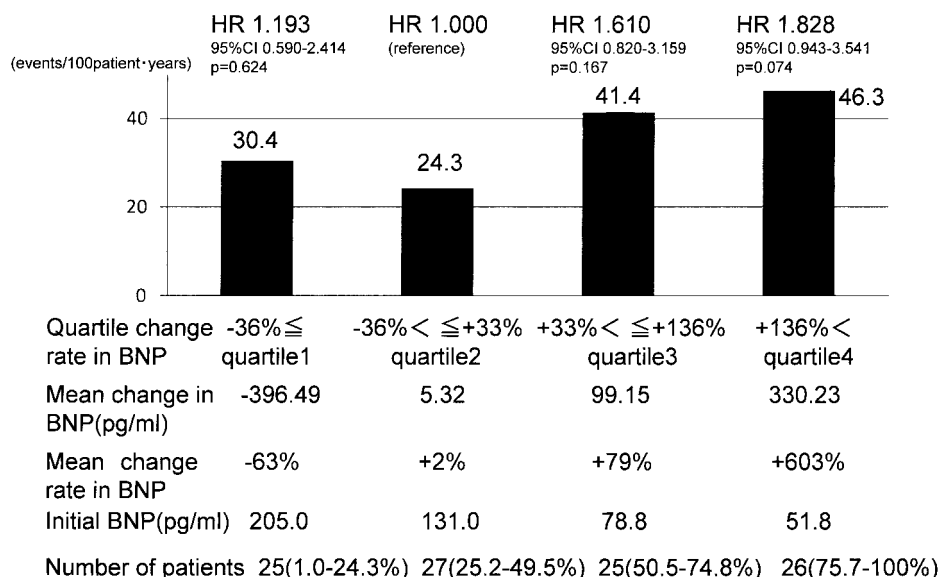


Fig. 3. Estimated number of patients who reach composite renal endpoints per year
Patients in the second lowest quartile seemed to have better renal outcomes than others even though their initial renal function was lower than quartiles 3 and 4.

Table 4. Comparison of baseline characteristics

	quartile 1 n=25	quartile 2 n=27	quartile 3 n=25	quartile 4 n=26	p
Age (years)	63 (49~70)	66 (61~74)	66 (54~71)	64 (54~72)	0.142
Male gender No. (%)	15 (60.0)	16 (59.3)	16 (64.0)	17 (65.4)	0.961
Diabetes mellitus No. (%)	9 (36.0)	12 (44.4)	11 (44.0)	10 (38.5)	0.907
History of CVD No. (%)	10 (40.0)	6 (22.2)	5 (20.0)	8 (30.5)	0.374
Systolic blood pressure	146 (135~166)	136 (124~166)	157 (144~167)	149 (130~180)	0.270
Diastolic blood pressure	82 (70~90)	74 (68~82)	79 (70~90)	84 (70~91)	0.270
Creatinine (mg/dL)	3.4 (2.5~4.1)	3.0 (1.9~4.2)	2.7 (1.6~3.9)	2.6 (1.8~3.2)	0.189
Proteinuria (g/day)	1.7 (1.0~3.2)	1.7 (1.0~4.8)	3.0 (1.1~5.3)	3.1 (1.6~5.0)	0.262
Calcium (mg/dL)	9.2 (8.7~9.6)	9.5 (9.0~10)	9.4 (9.0~9.9)	9.5 (9.1~9.6)	0.069
Phosphate (mg/dL)	4.0 (3.6~4.9)	4.0 (3.5~4.6)	3.9 (3.3~4.4)	3.8 (3.4~4.2)	0.233
Hemoglobin (g/dL)	9.7 (9.1~11.7)	10.2 (8.8~12.1)	10.0 (9.1~11.2)	10.8 (9.3~12.1)	0.780
BNP (pg/mL)	205.0 (79~807)	131.0 (51~325)	78.8 (38~140)	51.8 (33~113)	0.003
Use of RASI No. (%)	13 (52.0)	17 (63.0)	19 (76.0)	16 (61.5)	0.371

Abbreviations : see Table 1.

値がむしろ高値であったにもかかわらず ($p=0.003$), 腎複合エンドポイントは統計学的に有意ではないが少ない傾向がみられた (Fig. 3)。また quartile 1, 2 では quartile 3, 4 に比して初診時の血清 Cr 値が高い傾向がみられ ($3.0 \sim 3.4$ mg/dL vs $2.6 \sim 2.7$ mg/dL), 逆に U-Prot は quartile 3, 4 で quartile 1, 2 に比してむしろ多い傾向 ($3.0 \sim 3.1$ g/day vs 1.7 g/day) がみられた。年齢, 性差, 糖尿病合併率, Hb 値, RASI 利用率などは各 quartile 間で差がなかった (Table 4)。研究 2 のコホートにおける Cox 単変量解析では, 収縮期血圧,

Cr, U-Prot, P, Hb ならびに初診時血中 BNP 値と腎予後との関連性が示唆され, 多変量解析では研究 1 と同様に Cr (HR : 1.379, 95 %CI : 1.192-1.584), U-Prot (HR : 1.147, 95 %CI : 1.057-1.244), ならびに初診時血中 BNP 値 (HR : 1.769, 95 %CI : 1.380-2.267) が独立した腎予後予測因子と同等とされ, 血中 BNP 値の変化率は予後予測因子として選択されなかった (Table 5)。

Table 5. Cox proportional hazard analysis for the predictors of composite renal endpoints (Study 2, n=103)

	univariate			multivariate		
	Hazard ratio	95 %CI	p	Hazard ratio	95 %CI	p
Age (years)	1.004	0.984-1.025	0.705			
Male gender No. (%)	0.647	0.407-1.028	0.065			
Diabetes mellitus No. (%)	1.441	0.906-2.294	0.123			
History of CVD No. (%)	0.922	0.539-1.576	0.766			
Systolic blood pressure	1.012	1.004-1.021	0.006			
Diastolic blood pressure	1.003	0.986-1.021	0.716			
Creatinine (mg/dL)	1.180	1.036-1.344	0.012	1.379	1.192-1.584	0.000
Proteinuria (g/day)	1.159	1.080-1.244	0.000	1.147	1.057-1.244	0.001
Calcium (mg/dL)	0.713	0.501-1.014	0.059			
Phosphate (mg/dL)	1.353	1.019-1.796	0.036			
Hemoglobin (g/dL)	0.790	0.684-0.913	0.001			
LN BNP	2.090	1.600-2.730	0.000	1.769	1.380-2.267	0.000
Change in BNP quartile 1	1.193	0.590-2.414	0.624			
quartile 2	reference					
quartile 3	1.610	0.820-3.159	0.167			
quartile 4	1.828	0.943-3.541	0.074			

Abbreviations : see Table 1. LN BNP : natural logarithm BNP, CI : confidence interval

考 察

血中 BNP 値は心不全や左室機能障害の重症度、ならびに生命予後と相関関係にあることが示されており、心臓病の診断および予後予測において有用なバイオマーカーである^{2~13)}。また HD 患者においても、血中 BNP 値は心血管疾患による死亡の予測マーカーとなることが多数示されている^{14~18)}。一方、保存期 CKD 患者における血中 BNP 値の意義を検討した報告は少なく、CKD 患者においては血中 BNP 値は高値を示すことが知られているものの^{17,20~24)}、今回のわれわれの検討のように血中 BNP 値の腎機能予後マーカーとしての有用性について検討した報告はわれわれが検索しえた限りでは他に 1 報のみである。Spanaus らは 227 例の保存期 CKD 患者(ただし糖尿病患者は除外)において CKD 進行の予測因子としての血中 BNP 値の意義について検討を行っている²⁵⁾。興味深いことに、彼らが ROC 曲線を用いて求めた BNP の cut-off 値は 56 pg/mL と、今回のわれわれが求めた値(69.5 pg/mL)とはきわめて近似していた。今回のわれわれの検討には 37.9%の糖尿病患者が含まれているが、血中 BNP 値が高値の群で腎機能予後が不良であるとの結果は変わらず、Cox の多変量解析においても、Cr 値、U-Prot と並んで血中 BNP 値が危険因子として同定された。CKD 患者における血中 BNP

値の上昇に対しては腎臓でのクリアランス低下が影響しているとの報告があるが、今回の研究では Fig. 1 においても認めているように、高度腎機能障害においても正常あるいは軽度上昇の症例もあり、CKD 患者における血中 BNP 値の上昇は腎機能の低下による体液貯留、血圧の上昇、貧血による虚血といった複合的な要素を心室壁への圧力上昇として反映しているものと考えられている²⁵⁾。一方で、生理活性のない N-terminal proBNP (NT-proBNP) 値が腎機能予後予測マーカーとして有用であるとの報告²⁶⁾があるものの、その半減期は 60~120 分と長く、腎臓からクリアランスされるため GFR の影響を強く受けると報告されており^{27,28)}、その解釈は困難である。これらの事実から、保存期 CKD 患者において腎機能予後を議論するにあたっては、NT-proBNP ではなく BNP を用いるほうがより適切であると考えられる。

さらに、保存期 CKD 患者においては腎機能低下による体液貯留、血圧上昇、貧血などを反映して血中 BNP 値の変化が大きいため、1 点のみでの BNP 値測定では不十分と考えられる。これまでに血中 BNP 値の変化量と腎機能予後の関連について検討を行った報告はわれわれが検索しえた限りではなく、今回われわれは初診から 1 年後の血中 BNP 値を測定し、1 年間での BNP 変化率と腎予後に関する検討を加えた。

その結果, 1 年間の BNP 変化率が少ないほうが腎機能予後は良好である傾向がみられたが, Cox 多変量解析ではやはり初診時の血中 BNP 値, Cr 値, U-Prot が独立した腎予後予測因子と同定され, BNP 変化率と腎予後との関連性は明らかではなかった。実際, BNP 変化率の多い群 (quartile 3, 4) では尿蛋白量が多く, 進行性の CKD を有した患者群であった可能性が考えられ, BNP の変化は CKD 進行の結果であるとの解釈も成り立つ。したがって, BNP の変化を指標に血圧や体液, さらに貧血などを積極的に管理することが CKD の進行を抑制するかどうかについては, 今後更なる検討が必要である。ただし, 今回の研究では除外した低心機能 (EF < 40%) の症例や冠動脈疾患を合併した症例においては, 血中 BNP 値が無症候性に急激な上昇を示すことも日常臨床ではよく経験するため, 血中 BNP 値の変化は循環器専門医へのコンサルテーションのタイミングを知るための指標であることも念頭におく必要があると考えられる。

本検討の限界は, 単一施設による検討で症例数が少ないこと, 降圧薬や利尿薬による介入の影響を検討していないことである。

今回の検討の結果, CKD 患者に対する治療戦略として血中 BNP 値を指標とした積極的な降圧や体液量管理を加えることで, 腎機能の保持につながる可能性が示され, ひいては心血管イベントの減少にもつながるのではないかと推測される。今後, 心血管イベント発症の観察も含めた更なる検討が期待される。

結 語

初診時血中 BNP 値は, 保存期 CKD 患者において, 腎機能予後予測因子として有用であると考えられた。CKD 患者においては血中 BNP 値を指標とすることで心腎連関の評価が可能となる可能性が示唆された。

文 献

1. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Malick NP, Selwood NH, Tufveson G. Report on management of renal failure in Europe, 22, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 2): 7-35.
2. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
3. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-422.
4. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
5. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
6. Latini R, Masson S, De Angelis N, Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *J Cardiac Failure* 2002; 8: 288-299.
7. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-1763.
8. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-1929.
9. Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, Vago T, Maggioni AP, Anand IS, Tan LB, Tognoni G, Cohn JN. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 119: 70. e23-30.
10. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
11. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-1433.
12. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC Jr. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-1009.
13. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white-count" for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001;

- 7 : 183-193.
14. 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.
 15. 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.
 16. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS. 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.
 17. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, Bellanuova I, Triperi R, Seminara G, Parlongo S, Stancanelli B, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Belluardo P, Signoelli SS, Heublein DM, Lainchbury JG, Leskinen HK, Bailey KR, Redfield MM, Burnett JC Jr. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease : role of brain natriuretic peptide as a biomarker of ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 1111-1119.
 18. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Stancanelli B, Malatino LS. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1559-1566.
 19. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-992.
 20. McCullough PA, Due P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure : an analysis from the Breathing Not Properly Multina-tional Study. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 571-579.
 21. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers : direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005 ; 46 : 118-123.
 22. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement : results from the proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 91-97.
 23. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, Fujii M, Yamamoto T, Dohke T, Ohnishi M, Takashima H, Kinoshita M, Horie M. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 583-586.
 24. Clerico A, Capriolo R, Del Ry S, Giannessi D. Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and noncompetitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J Endocrinol Invest* 2001 ; 24 : 24-30.
 25. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hersberger M, Kollerits B, Konig P, von Eckardstein A. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease : The Mild-to Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 1264-1272.
 26. Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B, Ng L. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci* 2005 ; 109 : 75-82.
 27. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD : Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 610-620.
 28. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev* 2003 ; 8 : 355-358.