

特集

心不全マーカー 学術講演会報告

テーマ 無症候性心不全患者の早期治療介入をめざし、
心不全マーカーの有用性をご紹介

- 日時 平成27年10月1日(木) 19:00～20:30
- 会場 広島医師会館 2階大講堂
- 座長 木原 康樹 先生(広島大学大学院医歯薬保健学研究科・研究院
応用生命科学部門循環器内科学 教授)
- 演者 北川 知郎 先生(広島大学病院循環器内科 助教)
久保 亨 先生(高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学 講師)
- 共催 広島市医師会臨床検査センター、ロシュ・ダイアグノスティックス社、
日本メドトロニック社



座長 木原 康樹

講演会収録 DVD の貸出受付中

担当営業員あるいは当検査センターまでご連絡ください。

☎フリーダイヤル 0120-14-8734

広島大学病院心不全センター <http://www.hiroshima-u.ac.jp/hosp/cyuoshinryo/shinhuzen/>

はじめに

木原 康樹

心不全という病気はありふれた病気であると医師である我々は考えていますが、市民の方々はどのような病気かわからず、救急車を呼ぶような、あるいはそのまま死んでしまうような緊急かつ重篤な病気だと想像されているのが実情です。実は心不全患者は我々のコミュニティにたくさんおられます。広島県全体では3万人とも5万人とも推定されますので、担癌患者の数より多いかもしれません。本日のテーマの一つである BNP/NT-proBNP の測定は、その心臓の負担の度合いを数値で表すことができるようになりましたので、血液検査からそのような潜在的な心不全患者を見つけるにはとても役に立つ手段だと思っています。

増え続ける心不全患者

心臓はちょうど自動車のエンジンに喩えると理解がしやすいと思います。循環の中心にあって血液に動的エネルギーを与える臓器でありますから、自動車の車軸を駆動するエンジンと同様の力学的位置にあります。そのことだけではなく、買ってすぐにはピカピカであります。使っていくに従ってだんだんと故障がちになっていくという点でも似ています。自動車は10年くらい乗ると愛着も沸くのでありますが、まあそろそろ次の車をなどと考えます。

やはり気になる点がいろいろ出てくると云うことです。自動車でいうところの10年あるいは10万キロを心臓に当てはめるとだいたい50歳くらいかと想像しています。我々の祖先の寿命は高々40年であったことから考えれば、その間心臓は故障なく個体の活動を保障するのに十分であったわけです。ところが、平和な時代が到来し豊かな社会が形成されたことによって私たちの平均寿命は急速に延長し今では80歳を越えました。そうすると心臓はその耐用年数である50年間を超えても使用され続けることになってしまっています。しかも調子が悪いからといっても、休ませてもらえない立場にあります。非再生臓器である心臓の悲哀が始まるのは中壮年期の55歳辺りであり、55歳で全く病気の無い方も、そのうちの3人に1人はその後の人生において心不全を経験することが知られています。「心臓が悪い年寄りがおられる」のではなく、「年寄りは皆心臓が悪い＝余裕のない心臓を使って生きておられる」、と考えるべきだと思います。そうすると、超高齢化社会を迎えた私たちの周囲には、認知障害だけではなく心臓機能障害を抱えた方々が沢山おられることが理解されます。しかも今後爆発的に増加することが想像されます。

早期発見と医療連携で心不全の重症化を防ぐ

ステージA	不顕性心不全
心不全のリスクが高いが、器質的心疾患や心不全症状がない	
ステージB	顕性心不全
器質的心疾患があるが、心不全の徴候・症状がない	
ステージC	顕性心不全
器質的心疾患とともに、心不全症状の既往歴または現歴がある	
ステージD	
特殊なインターベンション（医療行為）を必要とする難治性心不全	

表は2005年にAHA/ACC（アメリカ合衆国の2つの循環器関連学会）が合同で提示した慢性心不全患者のステージ分類です。心不全と聞いて多くのひとが想像する瀕死の状態は、ここではステージDと云われます。しんどいながら辛うじて屋内生活を送れるのがステージCで、ここまでは症状のあるレベルです。一方それより軽症の患者は症状が明確ではありません。心臓にダメージがあるにもかかわらず大概の生活に支障がない方をステージBと呼び、今はダメージが無くても将来心臓病に罹患する危険度の高い未病者（高血圧、糖尿病、

メタボリック症候群など）をステージAに配しています。ステージC・Dの患者を正しく心不全と診断し、適切な治療を施すことは循環器医の大切な役目であります。一方、ステージA・Bの患者を指導し、有症状（C・D）に悪化しないよう早期発見、早期治療を推進するにはかかりつけ医との連携が欠かせません。患者の心臓の負荷状況を鋭敏に反映するBNP/NT-proBNPは、そのような医療連携に欠かせない診断指標になりつつあると確信しています。

特集

講演1

広島県心臓いきいき推進事業と

BNP・NT-proBNP 高値症例の入院実態調査

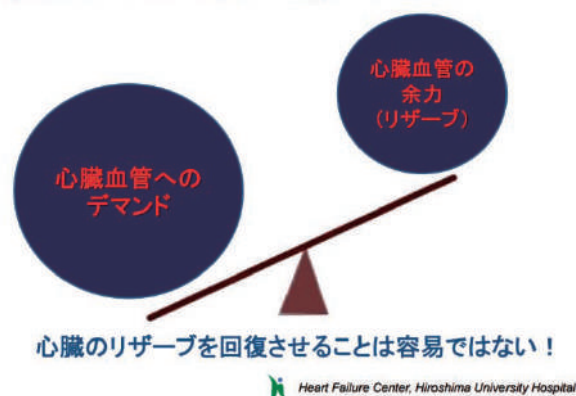
広島大学病院循環器内科 助教
北川 知郎

心不全の患者の増悪・再入院、どうして悪化するのか

心不全患者は継時的に増悪して再入院することが多く、急性増悪と再入院を繰り返し、だんだん悪くなると一般的には言われています。急性増悪を1回で済ますことができればかなり長い予後を維持できるのですが、これが2回、3回、と繰り返すと予後が短くなり心機能も下がっていくという悪循環に入っていきます。

心不全は心臓の余力・予備力である「リザーブ」と、各臓器から心臓に要求される酸素量や血液量といった「デマンド」のバランスが崩れたとき、「リザーブ」を上回る「デマンド」が心臓に要求されてしまった場合に心臓が悪くなり起こります。このバランスを良くするためには2つの丸（右図参照）を同じ大きさにすればいいわけですが、リザーブを高める手法が簡単ではなく、もう一方のデマンドをいかに減らすかということが慢性心不全管理のキーポイントとなってきます。つまり心不全患者への減負荷治療が必要となります。

慢性心不全 どうして増悪するのか？



心不全患者への減負荷治療法

減負荷治療には、 β ブロッカーをはじめとする「薬物治療」、カテーテル・埋め込みデバイスなどの「非薬物療法」、「運動療法（心臓リハビリテーション）」があります。また、「患者の病態への理解」「患者個人の生活是正（自己管理）」「周囲からの見守りと助言（社会支援）」も重要な要素です。患者自身が自分の病態を理解し、それを踏まえて自己管理をして日常生活を是正していく、さらに高齢者も多いので、家族をはじめとした周囲の見守りと患者自身への助言、いわゆる社会支援を充実させる、こういったことが減負荷治療として必要になってきます。「運動療法」から「周囲の見守りと助言」までの4つは誰でも理解でき、我々循環器内科医も診療所も必要性は十分理解しているわけですが、実は非常に対応が手薄であるところです。これを充実させることで、「デマンド」を減らしていいバランスを保とうという計画が、この「心臓いきいき推進事業」の基本コンセプトです。

心臓いきいき推進事業の取り組みと心不全センターチームの紹介

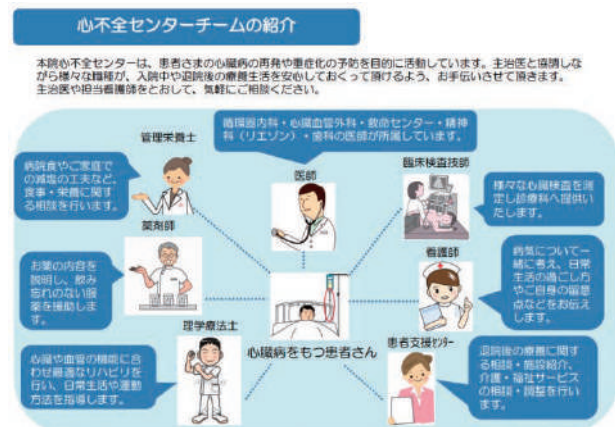
心臓いきいき推進事業では「多職種共同（Inter-professional work, IPW）」を導入し、医師以外の多職種を含めた専門医療チームを構築する取り組みです。広島県の行政と連携して、広島大学病院を中心とした広島県の各医療圏それぞれの拠点施設と共同で、心不全患者のQOL向上、改善と再入院率の減少を目的として活動しています。

大学病院の「心不全センターチーム」には医師はもちろんのこと、栄養士、薬剤師、理学療法士、検査技師、看護師、患者支援センターのソーシャルワーカー、と様々な職種で構成され、対象患者について多職種で集まって話し合うチームカンファレンスを行っています。また、患者やその家族を集め、心臓や心不全について知識を提供する「心臓病教室」の開催、自宅でのバイタルチェックを行うテレナーシングなども行っています。その他として、地域の医療施設、医療スタッフを招いた勉強会「キャラバン研修」や、医療従事者側と患者側療養が書き込める自己管理手帳「連携パス手帳」なども活用しており、この手帳を活用できている患者はかなり慢性管理が安定しているようです。

悪化した心不全を治すだけでなく、今後“悪くさせない”ことを目指すために、地域連携によりその地域で完結していこうという「地域完結型診療」、先手を打つ「先制医療」が我々の取り組みのキーワードになります。

BNP・NT-proBNP 測定は心不全発見の窓

BNPは心筋から産出される利尿ホルモンで、心臓に何らかの負荷がかかると心臓が自らBNPを放出し、利尿を促し、血液量を減らして心臓への負担を減らすという自己防衛的なホルモンです。proBNPという前駆体がBNPとNT-proBNPの2つに分かれて血中に放出され、心負荷がかかった際にはどちらも同じように血中濃度が上昇していくことから、どちらも心不全診断・病態把握のバイオマーカーとして活用されています。この2つのバイオマーカーは数値のレンジに違いがあり、BNP値の100pg/mLはNT-proBNP値の400pg/mL、200pg/mLにあたるのは900pg/mLとなります。またNT-proBNP値は検体中の安定性が高く、近年測定数が増加しています。心不全学会が公表しているステートメントでは、BNP値100pg/mL、NT-proBNP値400pg/mLを超えたら循環器専門医に紹介してくださいという線引きをしています。その他にも、継時的に測定して増減を見ることで心不全の発症や重症度、治療効果などを把握することが有用なバイオマーカーであると思います。



特集

心不全の医療費

米国の学会が出した心不全に関する提言には、心不全で入院した患者は心不全に限らずあらゆる理由による再入院のリスクが高く医療費が高い、その医療費の半分は入院にかかっているということが書かれています。また、心不全が主病名で入院した時の医療費より副病名で心不全があるときのほうがより医療費がかかっているということも書かれており、慢性心不全と言われている人の多くが非心臓疾患で入院することが多く、それにお金がかかっているということになります。

それを踏まえて、広島大学病院ではどのような実状かを確認するため、BNP/NT-proBNP値が高い患者を暫定心不全患者と定義して、入院回数・在院日数・入院医療費を調査しました。その結果、暫定心不全患者のほうが入院回数は多く在院日数も長い、3年間の合計医療費も高いという結果となりました。そして、それぞれの入院日数・在院日数と医療費の相関性をみてみました。するとどちらにも有意な正の相関、長く入院すればその分お金がかかるという結果が出ました。決して短期間に非常に高額な医療処置がされているということではなく、単に入院期間が長くなってそれに応じて入院費用がかかっているという全体的な傾向がみられました。

大事なことは、こういった医療費が心不全センター設立以降はどう変化したかということです。大学病院だけの数字ではありますが、心不全センター設立後には入院日数が減り、医療費も削減されているという効果を確認することができました。もうひとつ大事な点は、NT-proBNP値をクラス分けしたとき、心不全センター設立前はNT-proBNP値が高いほど入院日数は長く医療費がかかっていたものが、設立後には改善されたことです。NT-proBNPなどの心不全バイオマーカーを活用して値が高い患者をハイリスク群として検出していくことは十分意味があるのではないかと思います。

まとめ

広島県心臓いきいき推進事業は増加する我が国の心不全患者に対して増悪予防を主眼にした地域完結型診療を目指す取り組みであり、心臓の減負荷をいかに得るかという治療、集約的管理を求められる昨今の慢性心不全患者管理において、チーム医療による多職種協働が非常に有用であるといえます。また、BNP/NT-proBNPといった心不全バイオマーカーの測定はスクリーニングに十分活用できるものと考えられます。

p-HF患者(NT-proBNP高値群)入院状況の変化
(広島大学病院データ、心不全センター開設前後比較)

2012年1月、広島大学病院心不全センター設立

*開設後期間において当院受診歴がない症例を除く

NT-proBNP	Parameters	Before 2009年1月- 2012年3月	After 2012年4月- 2015年6月	P value
≥400pg/ml N = 401	入院回数(年換算)	0.8±0.6	0.5±0.8	<.0001
	在院日数(年換算)	16.4±17.7	8.2±14.0	<.0001
	診療報酬請求額 (万円)(年換算)	131±125	63±104	<.0001
≥1000pg/ml N = 226	入院回数(年換算)	0.9±0.7	0.5±0.8	<.0001
	在院日数(年換算)	19.5±20.4	8.4±13.1	<.0001
	診療報酬請求額 (万円)(年換算)	150±145	64±98	<.0001
≥2000pg/ml N = 140	入院回数(年換算)	0.9±0.7	0.5±0.9	<.0001
	在院日数(年換算)	22.9±19.9	9.6±14.2	<.0001
	診療報酬請求額 (万円)(年換算)	175±148	73±102	<.0001

特別講演

心不全の早期診断・治療介入を目指した 心筋バイオマーカーによる医療連携 ～西土佐研究、高知大学医学部の取り組みのご紹介～

高知大学医学部
老年病・循環器・神経内科学 講師
久保 亨

心不全の現状

心不全の1年以内の再入院率は35%、慢性心不全の患者が急性悪化して入院した時にかかる医療費は120万円、患者数は100万人を超えています。2015年から2040年にかけて右肩上がりに心不全の患者は増えてくるとの予測の一方で日本の人口は減ってきますので、相対的に心不全の患者がたくさんあふれてくることが予想されます。

心不全はありとあらゆる心臓疾患の行きつく先であり、社会の年齢が上がれば上がるほど心不全の患者はどんどん増えていきます。

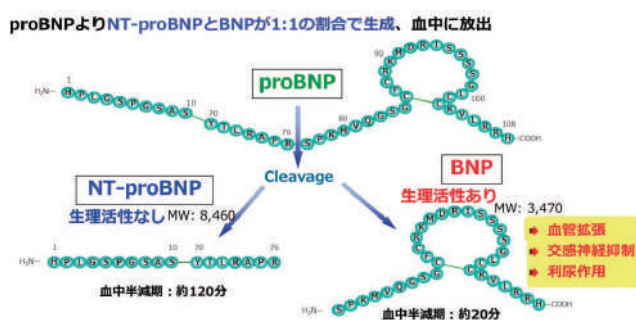
慢性心不全の自覚症状と心不全の診断基準

基本的に心不全は症状から診断します。呼吸困難、浮腫、疲れやすい、食欲不振、体重増加などの症状もあります。四肢が冷たい、尿が出ない、夜間頻尿、などが心不全の兆候のこともあります。こういった症状から、心不全なのではないかと推察するわけです。

心不全の診断は1971年に New England Journal of Medicine に掲載された Framingham の診断基準がいまだにゴールドスタンダードです。基本的に患者の症状と身体所見から心不全を診断するというのがゴールドスタンダードとされています。しかしながら典型的でない症状の患者、初期の患者などは症状がはっきりしない場合もありますので、こういった診断基準から発見するのは難しいということを経験しています。

脳性ナトリウム利尿ペプチド BNP/NT-proBNP 産生・代謝

BNP/NT-proBNP のような心不全バイオマーカーが測定できるようになり、心不全の診断がしやすくなったのではないかと思います。この値だけで心不全と決めつけるものではありませんが、心不全の診断には欠かせないツールになっていて、臨床現場では活用されています。



特集

循環血液量の増加や心室壁のストレスがあると心筋内で proBNP が産生され、その proBNP は NT-proBNP と BNP に分割されて血液中で測定できます。そのことから BNP あるいは NT-proBNP 共に心負荷で上昇するバイオマーカーとして活用されており、呼吸困難症状患者の心不全診断、急性心不全・慢性心不全の予後評価、などで有用であるといった内容が論文で報告されています。2つの違いとして BNP には生理活性があり半減期が短く、安定性が少し悪いというところがあります。

ARB+ネプリライシン阻害薬の合剤「LCZ696」の BNP/NT-proBNP 測定に対する影響

近年欧米で承認された新しい心不全薬 LCZ696は、ARB とネプリライシン阻害薬の合剤です。ネプリライシンは生体内に広く分布する酵素で様々な働きをするのですが、その1つに BNP を分解する働きがあります。心不全患者にとっては心臓を保護する役割の BNP を分解してほしくないわけです。この新しい心不全薬は従来から使用されている ARB とネプリライシン阻害薬の合剤であり、ネプリライシンを阻害することで血中 BNP 濃度を上昇させ、血管拡張などを促すことでこれまでの治療薬と比較して全死亡・心血管死・心不全入院を減らすことが確認されました。この新しい心不全薬を使用した場合、薬の効果で血中 BNP 濃度が上昇してしまい実際の心負荷を BNP からは判断できないという事態に陥ります。この薬剤の日本での発売は未定ですが、このような薬剤が出てくると BNP の使い方を少し注意しなければならないと思います。

心不全の重症度からみた薬物治療指針とバイオマーカーを用いた無症候性心不全の検出

2010年の慢性心不全治療ガイドラインの薬物治療指針をみると、心不全診療というのはステージA、Bなどのような早期から見いきましょうという考え方に変わってきています。例えばステージBの方、器質的にはエコーなどをとると異常がありますがまだ症状がない方、こういった方にも積極的に ACE 阻害薬あるいは ARB、 β 遮断薬を使っていく早期診断・治療介入が推奨されています。そして、心不全入院をされるのは NYHA 分類のⅢ～Ⅳ度、ステージC、D辺りの方で、いろいろな心不全治療を行ってみても1年以内の再入院率は35%と高率です。やはりいかに早期に心不全を発見・治療介入してステージC、Dへ進めさせないか、ということが大事になります。

では、どうやってステージA、Bの無症候の患者を発見するかというところに、BNP/NT-proBNP といったバイオマーカーが有用なのではないかと言われます。ステートメントやガイドラインで推奨されているカットオフ値（BNP：100pg/mL、NT-proBNP：400pg/mL）が循環器専門医に紹介する基準であるということです。

NT-proBNP を用いた潜在性心不全患者の同定とその患者背景～西土佐研究より～

高知県で早期診断・治療介入といった取り組みをするにあたって、高齢者の通院の多い診療所で、NT-proBNP を測定し、高値の患者の頻度、背景、実際の心不全の有無について明らかにするといった検討を、旧西土佐村という地域で行いました。この検討は検体全てを高知大学に搬送して測定するため、検体の安定性を考えてBNPではなくNT-proBNP を用い、カットオフ値はガイドライン推奨の400pg/mLを使用しました。その結果、NT-proBNP 値が400pg/mL以上であった高値群の背景は高齢な男性、心房細動、脳卒中の既往、認知症、CKD、ナトリウム値がやや低い、高尿酸傾向、貧血傾向でした。

四万十市国保西土佐診療所に通院中の患者を対象にNT-proBNP を測定。

旧西土佐村(高齢化率(65歳以上の割合)42%)



そしてこれら NT-proBNP 高値群(400pg/mL以上)の患者39名に対し、エコー検査を行ったところ、4名が収縮機能低下、2名は原因不明の左室肥大、1名は大動脈弁閉鎖不全症があり、計7名から器質的な問題が発見されました。残り32名中27名も拡張障害に伴う心不全であろうと診断され、合計するとNT-proBNP 高値群であった39名中34名、87%が現在のガイドラインにおける心不全であったと考えられました。NT-proBNP 値400pg/mLというカットオフ値は妥当な値でありこれをもとに診療というのは十分あり得ると判断しました。

34名の方は心不全であろうと診断したわけですが、実際に心不全症状があるかもう一度患者ひとりずつに聞いてみると4分の3が何かしらの心不全症状を持っていました。診療をしても患者が言葉に出さない症状もあり、患者の主訴を待っているだけでは早期の心不全患者は発見できない可能性があります。そういう意味でも、このNT-proBNPを1つの指標にして患者を検出するのは有効な手立てであると考えます。

まとめ

高知大学が行った西土佐研究では、心不全の既往・あるいは器質的心疾患診断のない診療所通院患者においてNT-proBNPを用いたスクリーニング検査は心不全患者の同定に有用であったと考えます。今回の検討では平均年齢75歳の外来通院患者では11%が心不全であろうと検出できました。

本研究結果を踏まえ、高知大学では心不全患者を早期に見つけるための医療連携の第一歩をはじめました。その1つがNT-proBNPが400pg/mL以上であれば患者を大学に紹介していただき、心エコーなどの詳細検査を行い介入が必要であれば提案をさせていただいています。診療所の先生のところでNT-proBNPを測定し、これは心不全かもしれないという値ができれば大学の外来に紹介していただき、また外来で検査したものを診療所の先生にお返しするという働きかけも行っております。今後も、心不全患者の早期発見にバイオマーカーを用いた医療連携を活用していきたいと思えます。

特集

■患者様向け資料(ご入用の際は、担当営業員にお申し付けください。)

<BNP>



リーフレット

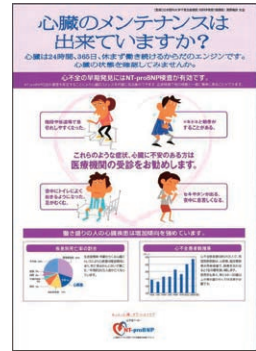


ポスター(A3)

<NT-proBNP>



リーフレット



ポスター(A4)

■検査のご案内

検査項目	検査方法	基準範囲	検体量	容器	所要日数*	保険点数
BNP	FEIA	18.4pg/mL 以下	血液 2.0mL	C (EDTA-2Na)	1～2日	140点

検査項目	検査方法	基準範囲	検体量	容器	所要日数*	保険点数
NT-proBNP	ECLIA	125pg/mL 以下	血液 3.0mL	X (生化学検査全般)	1～2日	140点

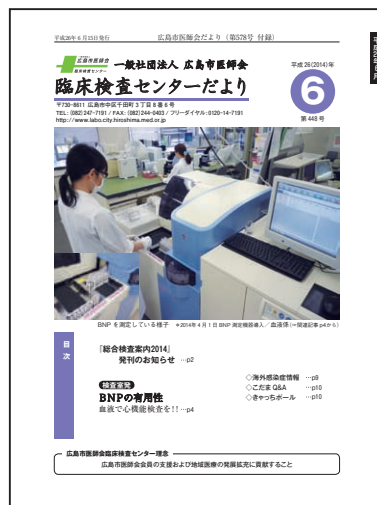
*: 至急検査をご依頼の場合は、当日中にFAXで結果報告することもできます。

■過去の関連記事(ホームページでご覧いただけます。)

<http://www.labo.city.hiroshima.med.or.jp/newsletter>



2013年5月号
心不全学術講演会報告
心不全マーカーの最近の話題



2014年6月号
BNPの有効性
血液で心機能検査を!!



2014年7月号
NT-proBNP
～心不全マーカーと
生活習慣病との関係性～