

## ●原 著

## 呼吸器疾患における肺高血圧と血清 BNP 値に関する検討

矢野 修一 小林賀奈子 加藤 和宏 池田 敏和

要旨：2003年1月より2004年9月までに労作時息切れを主訴とし当科を受診または入院した患者のうち左心不全が否定された49名（COPD（25名）、間質性肺炎（8名）、結核後遺症（16名））に対し血清BNP値およびhANP値を測定し、心臓超音波検査データとの関係を検討した。肺高血圧の程度と血清BNP値、hANP値は相関せず、血清BNP低値でありながら、肺高血圧を合併する例が存在した。左心不全を合併しない肺高血圧を有する上記3疾患において血清BNPが必ずしも肺高血圧の程度を反映しない可能性がある。

キーワード：呼吸器疾患、肺高血圧、心臓ナトリウム利尿ホルモン

Pulmonary disease, Pulmonary hypertension, B-type natriuretic peptide (BNP)

## 緒 言

血清hANPおよびBNPが左室の容量負荷や圧負荷を合併する病態で増加することは良く知られている<sup>1)~4)</sup>。また左心不全におけるのと同様に右心負荷や肺高血圧においても血清BNPの上昇があるとされている<sup>5)~7)</sup>。原発性肺高血圧症や肺動脈血拴塞症における血清BNPの評価をした報告はいくつかあるが<sup>8)</sup>、慢性閉塞性呼吸器疾患（COPD）、間質性肺炎や結核後遺症等に分類して血清BNPをみた報告はほとんどない。

そこで今回、我々は息切れを主訴に当科へ受診または入院したCOPD、間質性肺炎、結核後遺症患者における血清BNP値と肺高血圧の関係を調査して、心臓超音波検査から求めた心機能指標と血清BNP値との関係を検討した。

## 対象と方法

2003年1月から2004年9月までに労作時息切れを主訴とし当科へ受診または入院した慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎、結核後遺症の3疾患患者101名を対象とし、血清BNP値およびhANP値を測定した。COPDはGOLDの診断基準<sup>9)</sup>に従い、結核後遺症は結核治療のため胸郭成形術を施行した患者のみを対象とし、間質性肺炎の診断基準は米国胸部疾患学会のInternational Consensus Statementに拠った<sup>10)</sup>。

心臓超音波検査にて三尖弁逆流から求めた圧較差

（ $\Delta P$ ）が測定できた49例において動脈血液ガス、肺機能、心機能（%FS（% fractional shortening）、E/A（左室急速流入波/心房収縮波）、E波減衰時間（DcT））と血清BNP値およびhANP値等との関係を検討した。左心不全の除外は心臓超音波検査にて行い明らかな左室壁運動の異常、弁病変のあるものは対象から除外した。

$\Delta P$ が30mmHg以上の肺高血圧症例のうち血清BNP値が100pg/ml未満の症例（BNP低値例）と血清BNP値が100pg/ml以上の症例（BNP高値例）における病態および血行動態の差について比較検討した。

3疾患群間の比較はKruskal-Wallis H testを用いて有意差検定（両側検定）を行い、さらにBonferroniの多重比較検定を用いて各群間比較を行った。3疾患の男女比の検定は $\chi^2$ 検定とFisherの正確検定にて行い、2変数間の相関はPearsonの相関係数を用いた。また個々のデータはmean  $\pm$  SDで表した。

## 成 績

Table 1は2003年1月から2004年9月までに労作時息切れを主訴とし当科へ受診または入院した3疾患患者の内訳を示す。年齢は間質性肺炎において有意に低く、男女比にも有意差を認めた。

Table 2は3疾患の比較であるが、PaCO<sub>2</sub>は結核後遺症において高値であった。%VCは結核後遺症では低値であり、FEV<sub>10</sub>%では間質性肺炎で高値であった。血清BNP値が間質性肺炎では164.6  $\pm$  32.7pg/mlと高値であった。

Table 3は心臓超音波検査にて三尖弁逆流からの圧較差（ $\Delta P$ ）が測定できた49例において間質性肺炎では年齢が低かった。PaCO<sub>2</sub>は結核後遺症で他の2疾患に比

Table 1 List of patients

	All patients	COPD	Interstitial pneumonia	TB sequelae
Number of patients	101	34	24	43
Age (years)	72.7 ± 9.4	77.8 ± 5.4	64.6 ± 11.1	73.8 ± 7.2
Gender (male/female)	80/21	34/0	21/3	25/18

TB: tuberculosis

Table 2 Plasma BNP and hANP values in each disease group.

	COPD (34)	Interstitial pneumonia (24)	TB sequelae (43)
Age (years)	77.8 ± 5.4 <sup>#</sup>	64.6 ± 11.1	73.8 ± 7.2 <sup>#</sup>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	72.0 ± 17.1	72.3 ± 12.1	72.6 ± 21.4
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	47.3 ± 10.8 <sup>*</sup>	46.0 ± 12.1 <sup>*</sup>	55.6 ± 10.6
%VC	62.4 ± 13.3 <sup>*</sup>	62.7 ± 2.2 <sup>*</sup>	41.8 ± 11.1
FEV <sub>1.0</sub> %	46.7 ± 13.9 <sup>#</sup>	91.6 ± 8.9	60.7 ± 17.6 <sup>#</sup>
BNP (pg/ml)	92.2 ± 154.8 <sup>#</sup>	164.6 ± 32.7	61.6 ± 90.2 <sup>#</sup>
hANP (pg/ml)	29.1 ± 19.9	52.8 ± 100.0	41.9 ± 37.6

TB: tuberculosis

<sup>\*</sup>: p<0.05 vs. TB sequelae<sup>#</sup>: p<0.005, <sup>#</sup>: p<0.001 vs. Interstitial pneumonia

Table 3 Hemodynamic index and plasma BNP value

	COPD (25)	Interstitial pneumonia (8)	TB sequelae (16)
Gender (male/female)	25/0	7/1	9/7
Age (years)	78.6 ± 4.9 <sup>#</sup>	72.5 ± 7.7	75.7 ± 5.7 <sup>#</sup>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	71.8 ± 17.7	74.6 ± 15.3	69.9 ± 12.9
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	46.2 ± 10.2 <sup>**</sup>	40.8 ± 4.9 <sup>***</sup>	56.1 ± 7.9
%VC	61.3 ± 14.0 <sup>#</sup>	57.8 ± 9.0	42.1 ± 14.7
FEV <sub>1.0</sub> %	48.6 ± 13.7 <sup>#</sup>	91.8 ± 10.9	59.0 ± 21.2 <sup>#</sup>
%FS	35.3 ± 8.8	33.0 ± 8.0	37.6 ± 8.2
ΔP (mmHg)	32.0 ± 13.0	29.1 ± 10.4	29.4 ± 14.7
BNP (pg/ml)	45.3 ± 57.8	84.7 ± 72.1	37.5 ± 26.5
hANP (pg/ml)	24.9 ± 14.4	30.7 ± 23.1	35.6 ± 72.4

TB: tuberculosis, ΔP: pressure gradient, %FS: percent of fraction shortening

<sup>\*</sup>: p<0.05, <sup>\*\*</sup>: p<0.01, <sup>\*\*\*</sup>: p<0.005 vs. TB sequelae<sup>#</sup>: p<0.01, <sup>#</sup>: p<0.005 vs. Interstitial pneumonia

して有意に増加していた。%VCは結核後遺症に比し COPDで高値であり、FEV<sub>1.0</sub>%は間質性肺炎で高値であった。左室の%FSおよびΔPは3疾患群間に差を認めなかった。また血清BNP値やhANP値にも差はなかった。3疾患の男女比には差があった。

ΔPが測定できた49症例では血清BNP値およびhANP値はΔPと相関を示さなかった (Fig. 1)。また肺機能(%VC, FEV<sub>1.0</sub>%), PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, %FS, E/A, DcTと血清BNP値とも相関関係を認めなかった。

ΔPが30mmHg以上の肺高血圧を示した症例において血清BNP値が100pg/ml未満であった例 (BNP低値

群)が15例 (COPD9例, 間質性肺炎2例, 結核後遺症4例)存在した。BNP低値群とBNP高値群において、BNP高値群では低値群に比べて有意にPaO<sub>2</sub>が低値であった。しかし心臓超音波検査による心機能データには差は認めなかった (Table 4)。

## 考 案

Langらが低酸素血症を有するCOPD患者において血清BNP値が増加していることを最初に報告した<sup>1)</sup>。また慢性肺疾患において肺性心を合併した患者では合併しない患者と比較して血清BNP値やhANP値がともに増

Table 4 Plasma BNP value in pulmonary hypertension

	Lower BNP group (15)	Higher BNP group (7)
Age (years)	74.8 ± 6.3	75.5 ± 6.5
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	72.7 ± 13.0	57.2 ± 8.7*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	48.2 ± 9.1	57.5 ± 18.5
ΔP (mmHg)	43.2 ± 11.0	46.3 ± 13.8
%FS	36.4 ± 8.5	31.1 ± 7.3
E/A	0.68 ± 0.16	1.10 ± 0.87
DcT	0.23 ± 0.09	0.18 ± 0.06
BNP (pg/ml)	31.3 ± 22.6	102.7 ± 171.2*
hANP (pg/ml)	23.0 ± 9.9	51.0 ± 89.5

ΔP : pressure gradient, %FS : percent of fraction shortening

\* : p<0.05

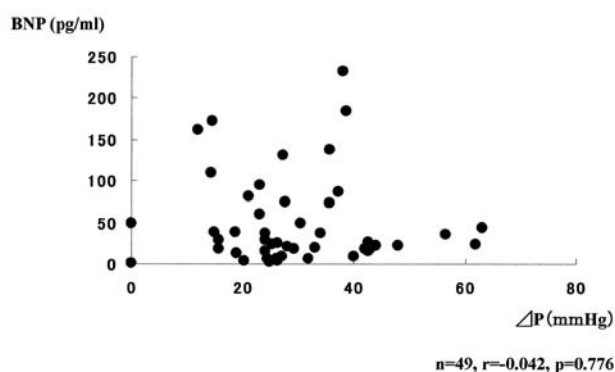


Fig. 1 Plasma BNP value and pressure gradient measured from tricuspid valve regurgitation.

加していることも報告されている<sup>5)~7)</sup>。呼吸器疾患による呼吸困難と心不全による呼吸困難とを鑑別する際に血清BNP値は有用であることも示されており<sup>12)</sup>、特に救急現場では気管支喘息やCOPDによる呼吸困難と心不全による呼吸困難とを鑑別するのに有効であると報告されている<sup>13)</sup>。また原発性肺高血圧症や肺動脈血栓塞栓症においては血清BNP値やhANP値は平均肺動脈圧、右房圧、右室拡張末期圧や総肺動脈抵抗と相関していると報告されている<sup>8)</sup>。

今までの報告において心不全による呼吸困難を鑑別するため血清BNP値のカットオフ値を感度と特異度から検討した報告がいくつかある<sup>5)13)~16)</sup>。それらによると血清BNP値のカットオフ値をおおむね76~100pg/mlとすると呼吸器疾患と心疾患による呼吸困難を鑑別できると報告している。しかしながら、肺性心を有する呼吸器疾患でも血清BNP値は上昇すると報告されている。

呼吸器疾患における血清BNP値の検討はいくつかされているが、血清BNPと右室機能をみた研究は比較的少ない<sup>17)</sup>。Mariano-Goulart等は両心不全は左心不全の

みの症例より血清BNP値が高値であると報告し<sup>14)</sup>、Maisel ASらはNYHAI度で心不全では血清BNP値が $389 \pm 374$ pg/ml、NYHAIII度では $640 \pm 447$ pg/mlであったと報告し<sup>15)</sup>、Nagayaらは右室圧負荷を有する患者では $294 \pm 72$ pg/mlであったと報告している<sup>8)</sup>。以前の報告から考えると血清BNP値が100pg/ml以上の症例では心不全を合併していると考えられ、今回の検討でもBNP高値群とした。心臓超音波検査にて三尖弁逆流からの圧較差(ΔP)が計測できた49症例において血清BNP値、血清hANP値ともに測定値の変動が大きく有意差は認めなかった。間質性肺炎では症例により血清BNP値の変動が大きく血清BNP値が高値である症例も存在していた。Cabanèsらは左室の拡張障害を有するCOPDでは血清BNP値が高値であると報告している<sup>7)</sup>。また両心不全を持つ患者の血清BNP値に関してはさまざまな報告があるが、心不全において両心室からのBNPの分泌により血清BNP値がさらに増加している可能性も指摘されている<sup>13)</sup>。今回の検討では血清BNP値測定前後3日で心臓超音波検査実施しており検査室での検査が可能な症例のみを選択しており比較的病態が安定していた症例と考えられた。また明らかな左心不全や弁病変のない症例を対象としておりBNP測定日と心臓超音波検査施行日のズレによる影響はあまりないと考えた。

今回の検討で圧較差を測定できた49症例においてΔPと血清BNP値やhANP値が相関しなかった点は以前の報告と異なっていた。血清BNP値が肺高血圧の程度と相関しなかった原因として、病態が比較的安定し、心臓超音波検査上、左心不全を除外した症例を選んだ点が考えられる。すなわち左室系への影響のない肺高血圧では血清BNP値が肺高血圧の程度と相関しないと考える。

心臓超音波検査にてΔPが30mmHg以上の肺高血圧症例における血清BNP値が低値を示す例が存在してお

り注意する必要がある。圧較差が 30mmHg 以上の肺高血圧例のうち BNP 低値群より BNP 高値群においてより低酸素を示していた点は、低酸素が強度な症例では心筋への直接的な影響が強いことが予測される。

血清 hANP や BNP が心筋肥大や線維化を防止するという多数の報告があり<sup>13)</sup>、ANP は心筋線維芽細胞におけるコラーゲン生成を阻害し BNP ノックアウトマウスは心筋線維化や肥大を受けやすい事が報告されている<sup>18)</sup>。BNP 低値肺高血圧例では BNP の枯渇により心筋保護が充分できていない可能性もあり、より重症であることも予想され、さらなる検討が必要である。

以上、血清 BNP 値は左心不全や弁病変のない COPD、間質性肺炎、結核後遺症において肺高血圧の程度とは相関せず血清 BNP 低値でも肺高血圧が高度な症例が存在しており注意する必要があると考える。また肺高血圧に低酸素を合併した症例では血清 BNP 値が高値になると考えられる。

#### 引用文献

- 1) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402—1412.
- 2) Wilkins M, Redondo J, Brown L: The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997; 349: 1307—1310.
- 3) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al: Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825—832.
- 4) Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as emergency cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280—1287.
- 5) Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy PL, et al: Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnoea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202—205.
- 6) Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, et al: Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507—514.
- 7) Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, et al: Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047—2050.
- 8) Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al: Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202—208.
- 9) Global institute for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report, executive summary. National Institute of Health National Heart, Lung and Blood Institute, Update September 2004.
- 10) Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646—664.
- 11) Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, et al: Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic pulmonary disease. *Clin Sci(Lond)* 1992; 83: 529—533.
- 12) Davis M, Espiner E, Richard G, et al: Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440—444.
- 13) McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al: Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 198—204.
- 14) Mariano-Goulart D, Eberle MC, Boudousq V, et al: Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Heart* 2001; 5: 481—488.
- 15) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161—167.
- 16) Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al: Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379—385.
- 17) Lok BY, Dev M, Peter MT, et al: Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330—1336.
- 18) Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al: Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239—4244.

**Abstract****The study of pulmonary hypertension and plasma BNP values in respiratory diseases**

Shuichi Yano, Kanako Kobayashi, Kazuhiro Kato and Toshikazu Ikeda

Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue National Hospital

We measured plasma BNP and hANP levels and studied the relationship to echocardiographic findings in 49 patients who visited or admitted in our hospital due to dyspnea (25 with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 8 with interstitial pneumonia, 16 with sequelae of tuberculosis). The age in the interstitial pneumonia group was lower and the arterial blood partial pressure of CO<sub>2</sub> was higher in the sequelae of tuberculosis group. Plasma BNP and hANP levels were similar in the three groups. Plasma BNP level did not correlate with the pressure gradient measured from tricuspid valve regurgitation. Some patients had pulmonary hypertension despite having low plasma BNP levels. Hypoxemia was more severe in the higher BNP level group than in the lower BNP level group. Plasma BNP levels did not reflect pulmonary hypertension unless these were left ventricular failure or valvular diseases in these groups.