

心房ペーシング負荷試験時に NTproBNPを用いた虚血評価が可能であるか？

Is It Possible for N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NTproBNP) to Evaluate Ischemia at Atrial Pacing Stress Test?

道倉 雅仁^{1,*} 柏瀬 一路² 西 純子¹ 長谷部 愛¹ 黒川 和男¹ 辻本 正彦¹ 上田 恭敬²

Masahito MICHIKURA^{1,*}, Kazunori KASIWASE, MD, PhD², Junko NISHI¹, Ai HASEBE¹, Kazuo KUROKAWA¹, Masahiko TUJIMOTO, MD, PhD¹, Yasunori UEDA, MD, PhD, FJCC²

¹大阪警察病院臨床検査科, ²大阪警察病院循環器科

要約

目的 心筋虚血の評価法として、心房ペーシング負荷試験 (atrial pacing stress test, APST) 時に乳酸の摂取率を用いる方法がある。しかし乳酸は不安定であるため、安定性の優れたN-terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) を用いた虚血評価の有用性について検討した。

方法 当院心臓センターを受診し、狭心症もしくはその疑いがあると診断された患者のうち、心臓カテーテル検査時にAPSTを施行し、かつ1カ月以内にRIシンチグラフィを実施した22名を対象とした。APST実施時に乳酸とNTproBNPを測定し、各項目において変化率を算出し比較した。さらに乳酸とNTproBNPを用いた虚血判定と、RI-シンチグラフィの虚血判定とを比較した。

結果 心筋症患者を除外した場合、NTproBNPは病変血管数に伴い上昇する傾向を認めた ($p < 0.01$)。しかし、すべての病変数においてNTproBNPと乳酸はペーシング負荷によって上昇する傾向を認めなかった。RIシンチグラフィとの比較検討では、感度や特異度および正確度などにおいてNTproBNPを用いた方が乳酸を測定するよりも高値を示した。ただし、NTproBNPを用いた方法のみ虚血ありと判定された症例を3例認めた。

結論 NTproBNPをAPSTでの虚血評価に用いる方法は、感度よく評価ができ有用であることが示唆された。

<Keywords> N-terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP)

Pacing
Lactate

Ischemia
Catheter

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 119-124

はじめに

近年わが国では食生活の欧米化に伴い、高脂血症や高血圧症などによる動脈硬化に関連した疾患が増加している。特に冠動脈疾患は突然死の原因の1つであり、食事療法や運動療法など日々のケアが発症を予防するためには必須である。さらに薬剤療法やPCI (percutaneous coronary intervention) などの積極的治療を早期に施行すれば心筋梗塞による死亡を予防できる¹⁾。従って冠動脈疾患の早期発見のために、正確な心筋の虚血評価は大変重要である。

虚血を評価する方法として、運動や薬物による負荷心電図検査やRIシンチグラフィが多施設で使用されている。特に

負荷心電図検査は簡便で感度が良いため、虚血検出の第一選択として用いられることが多い。しかし、この方法は偽陽性が多く、さらに虚血範囲や程度を定量的に評価することは困難である。またRIシンチグラフィは負荷心電図よりも感度・特異度ともに高いが、アーチファクトも少なくなく、判定は評価者の技量に委ねられる割合が大きい。このため当院では、これらの方法以外に心房ペーシング負荷テスト (atrial pacing stress test: APST)²⁾時に乳酸の摂取率を用いる方法も使用している。まず冠動脈の狭窄などにより酸素の供給が低下し心筋が虚血状態になると、心筋内のミトコンドリアの機能が障害される。その結果、好氣的代謝が停止し嫌氣的解糖系によってピルビン酸が産生され、さらに還元されて乳酸が産生される。この原理を用い、心房に高頻度のペーシング負荷を掛けることにより虚血を誘発させ、産生される乳酸を測定し虚血部位の存在を検索している³⁾。この方法の

* 大阪警察病院臨床検査科

543-0035 大阪市天王寺区北山町 10-31

E-mail: michikura@k-c-s.net

2008年4月24日受付, 2008年7月6日改訂, 2008年7月8日受理

特異度は高く定量的に虚血を評価できるが、感度が高いとは言えない。さらに乳酸は代謝により室温では常時上昇するため、早急に冷却遠心分離をして測定する必要がある。我々は、この検体の不安定性が原因となり誤差を生じている可能性が高いと考え、安定性が良い物質で代用できれば精度は向上し、測定誤差の少ない結果を報告できると考えた。我々はその代用物質として、心不全の指標として臨床的に広く用いられ⁴⁻⁷⁾、血清状態では室温放置でも24時間ほとんど変化しない⁸⁾ N-terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) が有用であると考えた。しかし、NTproBNPが心不全評価に有効である報告は多数あるが、虚血との関連はあまり報告されていない。本研究ではAPST時にNTproBNPを用いた虚血評価の有用性について検討した。

対 象

当院心臓センターを受診し、狭心症もしくはその疑いがあると診断された患者のうち、2006年8月から2007年12月の間で心臓カテーテル検査時にAPSTを施行し、かつ1カ月以内にRIシンチグラフィを実施した22名を対象とした。本研究では、合併症として、先天性心疾患、高度弁膜症や心房細動を有する患者と腎不全患者（クレアチニン値1.5 mg/dl以上の患者と人工透析患者）は除外した。本研究は、当院の倫理委員会の承認を受けた。さらに全症例から、全検査の目的、方法および危険性について説明しインフォームドコンセントを得て実施した。

方 法

APST実施時、ペーシング負荷前に大動脈(A)および大心静脈(G)より、最大ペーシング負荷時(150回/分)にAとGおよび冠状静脈洞(C)より採血した。そして早急に冷却遠心して血清を分離し乳酸とNTproBNPを測定した。ペーシング負荷による両項目の変動を観察するためA、GおよびCでの変化率を下記の式で求めた。

乳酸(NTproBNP)変化率=負荷後の乳酸(NTproBNP)/負荷前の乳酸(NTproBNP)×100

さらに虚血評価の有効性を比較するため、乳酸とNTproBNPを用いた虚血判定と、RIシンチグラフィの虚血判定とを比較した。まず、乳酸は虚血により産生され臓器にて摂取されるため、下記の式にて乳酸局所摂取率(LER:Lactate Extraction Rate)⁹⁾を求めた。

$$\text{LER} = (\text{Aの乳酸} - \text{G or Cの乳酸}) / \text{Aの乳酸}$$

一方NTproBNPは左心不全や心肥大などの心負荷がかかると心筋から冠静脈へ産生されるが¹⁰⁻¹²⁾、代謝されることなく腎臓から体外に排出される¹³⁾。YasueらによりBNPの分泌率が左室不全の指標として有用であると報告されているため¹⁴⁾、本研究ではNTproBNP分泌率(NT-SR:NTproBNP Secretion Rate)を下記の式で算出した。

$$\text{NT-SR} = (\text{G or CのNTproBNP} - \text{AのNTproBNP}) / \text{AのNTproBNP}$$

虚血の判定基準は以下のように設定した。LERは当院設定値より0未満を、RIシンチグラフィでは後述する方法により、正常値を設定し、この値以下の部分を欠損領域とし、虚血ありと判定した。NT-SRは確立した値が報告されていないため、基準値を30、40および50の3段階に設定しROC curveにより最適値を検索した。また大心静脈血流は、左室前壁中隔部と前下行枝領域の血流を反映している。更に冠状静脈洞血流量と大心静脈血流量の差は、下壁領域と後壁領域の血流を反映していると考えられている¹⁵⁾。従ってNT-SR・LERのC領域で前壁、下壁、後壁の虚血が、G領域で前壁の虚血がRIシンチグラフィでも同様に認めたものをI群とし、NT-SR・LERのみ陽性をII群、RIシンチグラフィのみ陽性をIII群、両検査とも陰性のものをIV群とした。

NTproBNPの測定は、NTproBNP測定用エクルーシスproBNP試薬(Roche Diagnostics社製)を用い、全自動電気化学発光免疫測定装置エクルーシス2010(同社)にて指定のパラメータで測定した。乳酸測定には、デタミナーLA(協和メデックス社製)を用い、汎用全自動生化学測定装置Architect C8000(東芝メディカル社製)にて指定のパラメータで測定した。

また、RIシンチグラフィは、半座位エルゴメーターを使用し25 wattの負荷量を徐々に増加させ、亜最大負荷時にTi-201を静脈内投与し、さらに1分間運動を持続した後、6分間の安静後に撮像(initial image)した。さらに運動終了3時間後に同方法で撮像(delayed image)した。左室長軸面断層像において心基部から心尖部を6つのグループに分け、各々のグループの短軸面断層像を総和し6つのスライスを作成した。その6つの短軸面断層像にマニュアルで中心を設定し、3時の方向から11.25°の等間隔で放射線を引き、線上の最高カウントで基準化し(%TI-uptake)、この値により各スライスにおいてcircumferential profile curveを作成し

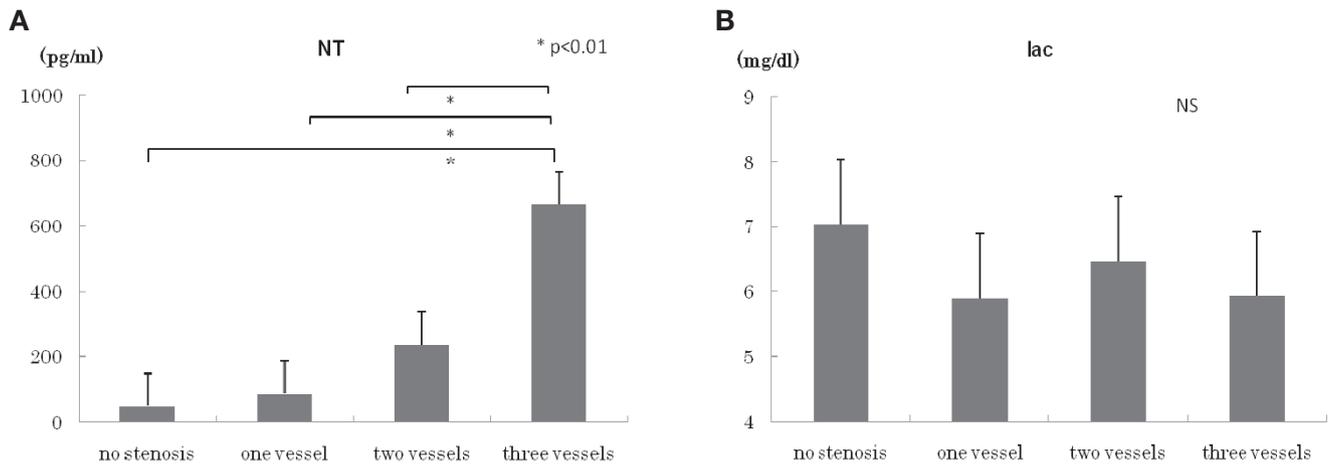


Fig. 1 Relation between the marker and the number of coronary artery stenosis.

A: Relationship between the transcardiac increase of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) and the number of significant coronary artery stenosis. B: Relationship between the transcardiac increase of lactate (lac) and the number of significant coronary artery stenosis.

NT: N-terminal pro brain natriuretic peptide, Lac: lactate, NS: not significant.

Table 1 Relationship between the change rate of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and lactate by atrial pacing and the severity of coronary artery stenosis.

	no stenosis (n=4)	one vessel (n=3)	two vessels (n=9)	three vessels (n=4)
NTproBNP (%)	89.6 ± 7.5	98.9 ± 3.8	95.1 ± 13.0	95.5 ± 13.8
Lactate (%)	97.3 ± 3.9	88.7 ± 6.4	100.6 ± 9.7	135.0 ± 6.7

Values are mean ± SE.

NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

た。正常者60例における%TI-uptakeを求め、各々の点の平均値および標準偏差を計算し、平均-2SD値を正常下限値とした。正常下限値以下の部分を欠損領域とし、その領域におけるinitial imageとdelayed imageの%TI-uptakeの差をΔ%TI-uptakeとした。

統計処理は、2群間比較にMann-Whitney検定を、多群間検定にはKruskal-Wallis検定を用い、いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結果

対象症例22名の平均年齢は 68.7 ± 2.1 歳であり、男性17名(平均年齢 67.6 ± 2.5 歳)、女性5名(平均年齢 73.2 ± 1.8 歳)であった。同時に行った冠動脈造影の結果は、有意な狭窄部位なし6人(心筋症2名を含む)、1枝病変3人、2枝病変9人、3枝病変4人であった。心筋症患者を除外した場合、NTproBNP値は有意狭窄のない群で 48.2 ± 7.1 pg/mlであるのが3枝病変では 666.2 ± 319.1 pg/mlとなり、Sakaiらの研究¹⁶⁾と同様に病変血管の増加に伴い上昇する傾向を

認めた($p < 0.01$, Fig. 1A)。一方、乳酸値においては明らかな傾向は認めなかった(Fig. 1B)。しかし、全ての病変数において血中NTproBNP値と乳酸値はペーシング負荷による明らかな変動傾向を示さなかった(Table 1)。

NT-SRの判定基準は、3段階(30, 40, 50)の基準値での各々の感度と特異度を算出し比較した結果、ROC curveより40が基準値として最適と示されたため、40以上を虚血陽性と判定した(Fig. 2)。RIシンチグラフィとの比較検討では、NTではI群14名、II群3名、III群1名、IV群4名、乳酸ではI群5名、II群0名、III群10名、IV群7名となり(Table 2)、感度や特異度及び正確度などにおいてNTproBNPを用いた方が乳酸を測定するよりも高値を示した(Table 3)。ただし、NTproBNPを用いた方法のみ陽性を呈した症例を3例認めた。

考察

一般的にNTproBNPは水分過多などの心負荷により上昇すると認識されている¹⁷⁾。しかし本研究においては冠動脈の

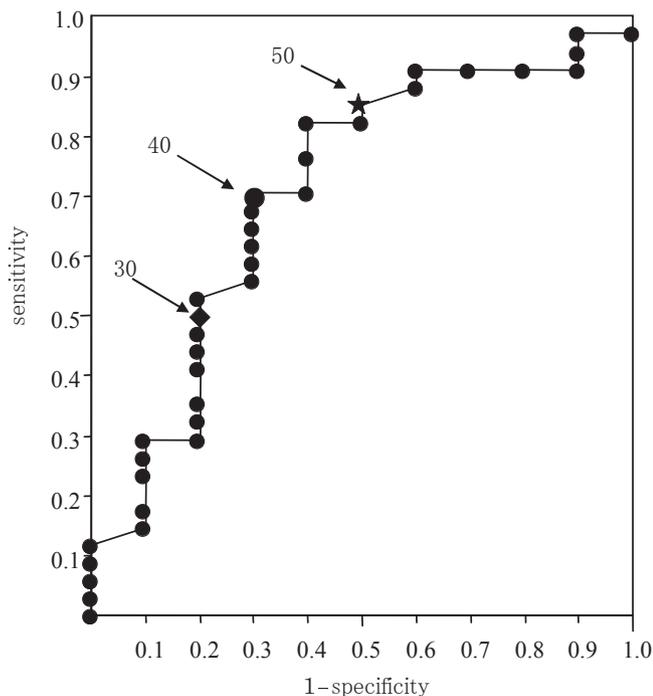


Fig. 2 Receiver operator characteristic (ROC) curves for evaluation of ischemia by N-terminal pro-brain natriuretic peptide (cut off value; ◆30, ●40, ★50).

病変数にかかわらず、NTproBNP値が高頻度ペースング負荷によって上昇する傾向を示さなかった。BNPが高頻度心房ペースングを起因とする心負荷のみでは上昇しないとした木戸らの報告¹⁸⁾と同様に、NTproBNPも高頻度ペースングによる負荷だけでは上昇しないことが明らかとなった。この結果により、NTproBNPの分泌率を用いた虚血評価は、ペースングを要因として誘発される測定誤差が生じないことが示唆された。

また南都らの研究¹⁹⁾により冠動脈に90%以上の狭窄を有すれば、大心静脈血流の絶対量は変化しないが、負荷時に増加量が著明に減少することが確認されている。我々は、この増加量の減少がペースング負荷時でのNTproBNPの産生を妨げ、さらに狭窄部位が増加すれば判定を過小評価することを懸念した。しかし、本研究において、ペースング負荷によるNTproBNPの変動率が冠動脈の病変枝数によって影響されない結果を示した。さらにBonowらはBNP値の上昇と冠血流量とは相関しないと報告している²⁰⁾。これらの結果は、狭窄などによって冠血流量の増加を制限されても、NTproBNPの産生には影響しない事を示している。従ってNTproBNPを用いた方法は、病変数に関わらず虚血の評価

Table 2 Demographic data of patients with RI positive and RI negative.

	RI(+)	RI(-)
NT-SR(+)	14	3
NT-SR(-)	1	4
LER(+)	5	0
LER(-)	10	7

Values are the number of people.
RI: Radioisotope scintigram, NT-SR: N-terminal pro-brain natriuretic peptide secretion rate, LER: lactate extraction rate.
(+): positive, (-): negative.

Table 3 Diagnostic value of NTproBNP and lactate for the detection of ischemia.

	NT	lac
sensitivity	83	41
specificity	80	33
positive predictive value	93	33
negative predictive value	57	100
accuracy	86	50

Values are percentage.
NT: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP), lac: lactate.

が可能であることが示唆された。

しかしながら、RIシンチグラフィや冠動脈造影にて虚血の存在が否定された拡張型心筋症や肥大型心筋症の症例でも、NTproBNPを用いた虚血評価によって陽性と判定された。この原因として乳酸とNTproBNPの産生機序の相違が推測される。まず乳酸は、虚血により心筋細胞が必要な酸素を供給できないため、嫌気性解糖系代謝になりピルビン酸より産生される²¹⁾。一方、NTproBNPは虚血のみでなく、様々な心筋ストレスにより蛋白分解酵素 (Furin) が、pro-BNPをNTproBNPとBNPに分解し産生される²²⁾。これら産出起序の相違がNTproBNPを用いた方法のみ陽性を呈したと考えられる。但し、肥大型心筋症患者における頻脈は、左室拡張機能障害を悪化させる重要な要因であり²³⁾、高頻度ペースングにより左室拡張能の低下を誘発させたと推測できる。増山らの研究²⁴⁾にて左室拡張機能障害を有すると重度な冠動脈狭窄のない患者においても、高頻度心房ペースングにより心筋虚血を誘発できると報告されている。従って、この左室拡張能を低下させることにより誘発された虚血が、NTproBNPの分泌を直接促進して陽性を示したと考えられる。さらにNTproBNPを用いた虚血評価のみ陽性となった1例は、RIシンチグラフィやLERでは虚血を認めなかった

が、冠動脈造影で左前下降枝 (#6) に99%狭窄を認めた。この冠動脈の高度な狭窄により微小な虚血が誘発されて、NTproBNPを用いた虚血評価で陽性を示した可能性がある。心筋症での結果を考慮すると、NTproBNPを用いた方法は微細な虚血を検出できる感度を有していると考えられる。以上よりNTproBNPの分泌率を用いた方法は、ペーシング負荷や冠動脈の病変数に影響されず、さらに乳酸局所摂取率を用いるよりも鋭敏に虚血を検出できることが示唆された。

結 論

NTproBNPをAPSTでの虚血評価に用いる方法は、感度よく評価ができ有用であることが示唆された。

謝 辞

結果解析にあたりご指導いただきましたロシュダイアグノスティックス株式会社 藤原規弘様に深謝いたします。

文 献

- Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. *Veterans Affairs ACME Investigator. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1505-1511.
- Thadani U, Lewis JR, Mathew TM, West RO, Parker JO. Reproducibility of clinical and hemodynamic parameters during pacing stress testing in patients with angina pectoris. *Circulation* 1979; 60: 1036-1044.
- Most AS, Gorlin R, Soeldner JS. Glucose extraction by the human myocardium during pacing stress. *Circulation* 1972; 45: 92-96.
- A. Mark Richards, Jay Cohn. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. A Powerful Biomarker of Cardiac Disease. *Journal of Cardiac Failure* 2005;11 No5:S1-S2.
- Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and Prognostic Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *J Card Fail* 2005; 11 (5 Suppl): S15-S20.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease, A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation* 2003;108:275-281.
- Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 107-115.
- Osswald S, Trouton TG, O'Nunain SS, Holden HB, Ruskin JN, Garan H. Relation between shock-related myocardial injury and defibrillation efficacy of monophasic and biphasic shocks in a canine model. *Circulation* 1994; 90: 2501-2509.
- Maisel A, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrissey R, Garcia A, Chiu A, De Maria A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am heart J* 2001; 141: 367-374.
- Isnard R, Pousset F, Trochu J, Chafirovskaia O, Carayon A, Golmard J, Lechat P, Thomas D, Bouhour J, Komajda M. prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J cardiol* 2000; 86: 417-421.
- Hobbs F, Davis R, Roalfe A, Hare R, Davies M, Kenkre J. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002; 324: 1-5.
- Lori B. Daniels and Alan S. Maisel. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-2368.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
- 児玉和久, 南都伸介. 冠状静脈カテーテル法. *Coronary* 1987; 4: 161-170.
- Sakai H, Tsutamoto T, Ishikawa C, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Takashima H, Horie M. Direct Comparison of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N Terminal Pro-BNP Secretion and Extent of Coronary Artery Stenosis in Patients With Stable Coronary Disease. *Circulation Journal* 2007; 71: 499-505.
- Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295-300.
- Kido S, Hasebe N, Ishii Y, Kikuchi K. Tachycardia-induced myocardial ischemia and diastolic dysfunction potentiate secretion of ANP, not BNP, in hypertrophic cardiomyopa-

-
- thy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1064-H1070.
- 19) 南都伸介, 中真砂士, 児玉和久. 高頻度ペーシングによる冠予備の把握. *心臓ペーシング* 1986; 12: 232-233.
- 20) Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1992; 117: 502-510.
- 21) John O. Parker, Miguel A. Chiong, Roxroy O. West, Robert B. Case. Sequential Alterations in Myocardial Lactate Metabolism, S-T Segments, and Left Ventricular Function During Angina Induced by Atrial Pacing. *Circulation* 1969; 40: 113-131.
- 22) Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11: S81-S83.
- 23) Cannon III RO, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watoson RM, Epstein SE. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985; 71: 234-243.
- 24) Masuyama T, Uematsu M, Doi Y, Yamamoto K, Mano T, Naito J, Kondo H, Ngano R, Hori M, Kamada T. Abnormal coronary flow dynamics at rest and during tachycardia associated with impaired left ventricular relaxation in humans: implication for tachycardia-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1625-1632.