

〈虚血性心疾患のマーカー〉

虚血性心疾患の心筋ストレスマーカー (BNP、ANP、NT-proBNP)

石井 潤一

Utility of measurements of myocardial stress marker (BNP, ANP, NT-proBNP) in patients with ischemic heart disease

Junichi Ishii

Summary B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) represent useful biomarkers in the diagnosis and risk stratification of patients with chronic heart failure. Their clinical use has been more recently applied in acute coronary syndrome (ACS). BNP and NT-proBNP are elevated in patients with ACS, and are independent predictors of both short- and long-term mortality, suggesting that they may reflect the size and severity of the ischemic insult, even in the absence of myocardial necrosis. Some studies have also demonstrated that the multibiomarker approach based on troponin I, BNP and high-sensitive C-reactive protein might enable clinicians to stratify risk more effectively among patients with ACS. Furthermore, BNP and NT-proBNP have been shown to be useful for diagnosing myocardial ischemia and predicting adverse outcomes in patients with stable coronary disease. This paper reviews the clinical utility of BNP and NT-proBNP in patients with ischemic heart disease, particularly in those with ACS.

Key words: B-type natriuretic peptide, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, Acute coronary syndrome, Acute myocardial infarction, Angina pectoris

I. はじめに

B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) とN末端プロBNP (NT-proBNP) の血中濃度は急性冠症候群 (ACS) 発症早期から上昇する。しかも、短期および長期予後の強い予測因子¹⁾⁵⁾であることから、これらの測定はACS診療に役立つこと

が期待される。ACSにおける血中濃度の上昇の機序は心筋虚血ストレス自体、もしくは虚血による左室拡張末期圧上昇が分泌亢進を引き起こすことと推測され、BNPとNT-proBNPは“心筋ストレスマーカー”に位置づけられている⁶⁾。

MorrowとBraunwaldらは、単一のバイオマーカーによるACSの病態把握には限界があるため、

藤田保健衛生大学医学部 臨床検査科
〒470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98

Department of Joint Research Laboratory of Clinical
Medicine, Fujita Health University School of Medicine,
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi
470-1192, Japan

いくつかのバイオマーカーを組合せたマルチバイオマーカーアプローチの構築を提唱している⁷⁻⁹⁾。近年、心筋トロポニンI、BNPと高感度CRPを組合せたマルチバイオマーカーアプローチの有用性が報告されている⁹⁾。

一方、A型ナトリウム利尿ペプチド (ANP) はBNPやNT-proBNPと同様、ACSで血中濃度は上昇するが、主に心房で合成・分泌されるため、ACS診療における有用性はBNPやNT-proBNPより劣る。

本稿では、最初にBNPとNT-proBNPの基礎知識について述べ、次に虚血性心疾患における心筋ストレスマーカー測定の臨床的意義について概説する。

II. BNPとNT-proBNPの基礎知識

1. ナトリウム利尿ペプチド

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは分子内に類似の環状構造を有する3種のペプチド、ANP、BNPおよびC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) からなる。これらはグアニル酸シクラーゼ活性を持つ機能的受容体に結合し、サイクリックGMPの産生を介して種々の作用を発揮する。ANPとBNPはNPR-A受容体に、CNPはNPR-B受容体にそれぞれ特異的に結合する。NPR-C受容体 (クリアランス受容体) はANP、BNPおよびCNPの代謝に関与する。また、ANPとBNPは腎近位尿細管、中枢神経系や内皮細胞に存在

する中性エンドペプチダーゼにおいても代謝される (図1)¹⁰⁾。

2. BNPとNT-proBNPの分泌

心筋細胞で合成されたプレプロBNP₁₋₁₃₄は、切断されてプロBNP₁₋₁₀₈となる (図2)¹¹⁾。その後、血中への分泌過程で、NT-proBNP₁₋₇₆とBNP₁₋₃₂に分裂し、1:1の等モル比で血中に逸脱する。一方、プロBNP₁₋₁₀₈も血中に逸脱する。さらに、BNP₁₋₃₂はBNP₃₋₃₂と、一部はBNP₇₋₃₂になる。BNP₁₋₃₂とBNP₃₋₃₂は生理活性を認めるが、NT-proBNPは生理活性を持たない。BNPの測定系はBNP₁₋₃₂、BNP₃₋₃₂とproBNP₁₋₁₀₈を、NT-proBNPの測定系はNT-proBNP₁₋₇₆とproBNP₁₋₁₀₈を測定している。

3. BNPとNT-proBNP濃度の規定因子

BNPとNT-proBNPの分泌は心筋細胞の壁応力の増加とともに亢進する。したがって、両者の血中濃度は血行動態の異常、特に左室拡張末期圧の上昇や心拍出量の低下に比例して上昇する。さらに、心不全の進展・増悪の重要な要因である神経体液性因子の障害やACSによる心筋ストレスも重要な分泌の促進因子である。

腎不全患者では中性エンドペプチダーゼ活性が低下するため、BNPの血中濃度は上昇する。一方、NT-proBNPは受容体に結合することなく、腎臓から排泄される。したがって、腎不全患者ではその排泄が遅延するため、血中濃度は著しく上昇する。

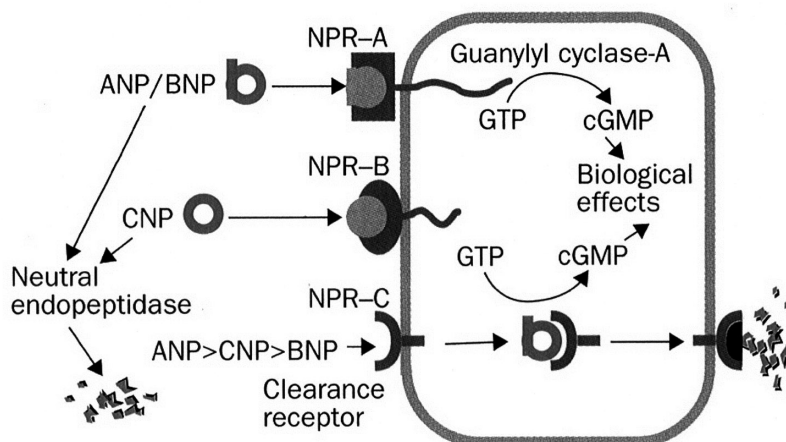


図1 ナトリウム利尿ペプチド受容体とクリアランス (文献10)より引用)

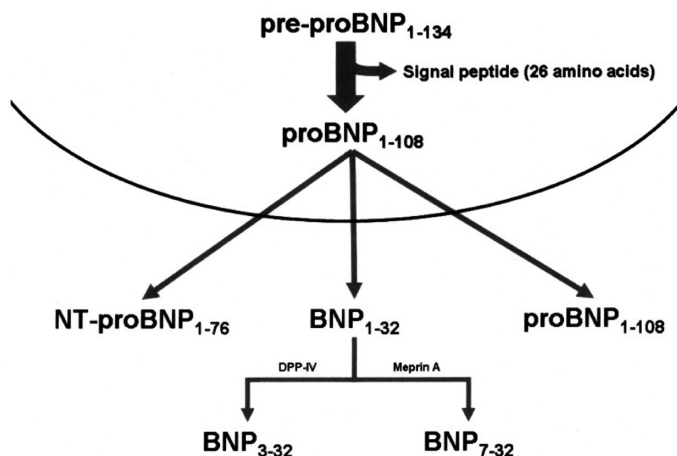


図2 BNPとNT-proBNPの分泌 (文献11)より引用) DPP-IV = dipeptidyl peptidase-IV

BNPとNT-proBNPが心機能・心不全のバイオマーカーとして優れている理由は、心血行動態の異常だけでなく、神経体液性因子の障害や心筋ストレスなどを併せて評価しているためと考えられる。

4. BNPとNT-proBNPの違い

BNPとNT-proBNPの違いを表1に示す。これらの違いから両者の有用性に若干の差異が推測されるが、現時点ではBNPとNT-proBNPの心機能・心不全評価における有用性は同等と考えられている。

①心腎関連マーカー

NT-proBNPの代謝経路はすべて腎排泄であるため、血中濃度は糸球体濾過値の低下とともにBNPより著しく上昇する。したがって、NT-

proBNPは心機能だけでなく腎機能をも併せて評価できる心腎関連マーカー (cardio-renal marker) に位置付けられている。

NT-proBNPは心機能だけでなく、予後の重要な規定因子である腎機能障害をも併せて評価しているため、リスク評価にはBNPより優れている可能性が推測される。一方、心不全診断や器質的心疾患のスクリーニングには、NT-proBNPは糸球体濾過値の低下に基づいた基準値補正の程度がより強いと推測される。

②安定性と血中半減期

NT-proBNPはBNPより血中での安定性が高く、血清での測定が可能である。しかも、その半減期が60-120分と長いため、その血中濃度はBNPより高い。したがって、BNPより測定しやすい検査項目である。

5. 測定方法

本邦におけるBNP測定キットはすべて塩野義の抗体を用いている。したがって、どのキットで測定しても同じ値である。PATHFAST BNP (三菱化学メディエンス株式会社) やシオノスポット (塩野義製薬株式会社) は全血により15分で測定結果を知ることができる。しかし、欧米ではバイオサイトやアポットによる測定系が用いられることがある。これらの測定系は使用している抗体の認識部位が異なるため、欧米のデータを評価する場合には、絶対値の解釈に注

表1 BNPとNT-proBNPの比較

	BNP	NT-proBNP
分子量	3.5 KD	8.5 KD
ホルモン活性	あり	なし
血清での測定	不可	可
安定性	やや低い	高い
測定時間	20分	20分
血中濃度	低い	高い
半減期	22分	60~120分
排泄機序	クリアランスレセプター 酵素分解	腎排泄
腎機能の影響	+	++

意を払う必要がある。塩野義のBNP値は両者より50%ほど低い数値になると報告されている¹²⁾。

一方、NT-proBNPは世界中のすべての測定系で同じロシユの抗体が用いられている。したがって、どのキットで測定しても同じ値になる。本邦ではエクルーシス（ロシユ・ダイアグノスティクス株式会社）やディメンション（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）が用いられている。

6. 血中濃度解釈の注意点

①腎機能障害

血中BNPとNT-proBNP濃度はともに腎機能障害により上昇する。その程度はNT-proBNPの方がBNPより著しい¹³⁾。

②年齢、性別、肥満

NT-proBNPとBNP濃度は加齢とともに上昇し、女性は男性に比べて高値である¹⁴⁾。また、肥満者ではBNPとNT-proBNP濃度が低値を示す^{15)、16)}。

③生理的変動（biologic variation）

最近の臨床試験^{17)、18)}は、BNPとNT-proBNP濃度を複数回測定すると、治療変更の必要のない安定した慢性心不全患者であっても、その値のバラツキ（変動）が20～30%程度と大きいことを報告している。

7. 心不全患者の入院診療における基準値

BNPとNT-proBNPは心不全診療の必須の検査項目である。当施設における入院時リスク層別化の目安（基準値）¹⁹⁾⁻²¹⁾を表2に示す。当施設の検討成績では、入院時にBNP濃度>1000 pg/mL

表2 心不全患者の入院診療における基準値

1. 院内心臓死の高リスク
入院時BNP>1000 pg/mL
(もしくはNT-proBNP > 8500 pg/mL)
2. 心臓死の高リスク
入院時BNP>500 pg/mL
(もしくはNT-proBNP>6500 pg/mL)
3. 治療目標値
治療後BNP<200 pg/mL
(もしくはNT-proBNP<1200 pg/mL)

(もしくはNT-proBNP濃度>8500 pg/ml)の患者は院内心臓死の高リスクであり、BNP濃度>500 pg/mL (もしくはNT-proBNP濃度>6500 pg/ml)の患者は退院後を含めた心臓死の高リスクである。また、心不全増悪による再入院リスクの低い退院時の治療目標値はBNP濃度<200 pg/mL (もしくはNT-proBNP濃度<1200 pg/ml)である。

II. 虚血性心疾患における測定意義

1. 急性心筋梗塞

血中BNP濃度は心筋梗塞発症後早期より上昇し、約20時間後に第一ピークを形成し、徐々に低下していく²²⁾。その後再上昇し、3～5日後に第二ピークを形成する。軽症例では第一ピークだけの単峰性の推移を、重症例では第二ピークの存在する二峰性の推移を示すことが多い。ACE阻害剤を投与すると第二ピークが消失することが報告されている²³⁾。さらに、BNPとNT-proBNP濃度は強い予後の予測因子であることが示されている²⁴⁾⁻²⁶⁾。これらの臨床試験の成績から、心筋梗塞後の血中BNPとNT-proBNP濃度の第一ピークは虚血に対する急性反応を反映し、IL1 β 、エンドセリンーI、アンジオテンシンIIがBNP産生を刺激している²⁷⁾。一方、第二ピークは心筋リモデリングによる心負荷を反映していると推測される²⁷⁾。

Suzukiら²⁴⁾は急性心筋梗塞患者145例を対象として、心筋梗塞発症後3～4週目（退院前）の血中BNP濃度が独立した長期予後（平均観察期間58.6ヶ月）予測因子であり、BNP濃度が180 pg/mL以上の症例は180 pg/mL未満の症例に比べて心臓死のリスクが高いことを報告している。

また、Omlandら²⁵⁾は急性心筋梗塞患者131例を対象として、心筋梗塞発症後3日目の血中BNPとANP濃度を測定し、これらの値と長期予後（観察期間の中央値1293日）との関係を検討した。その結果、ANP濃度ではなく、BNP濃度が独立した長期予後の予測因子であり、左室駆出率よりも強い予測因子であることを報告している。

さらに、Richardsら²⁶⁾は急性心筋梗塞患者666例を対象として、心筋梗塞発症後24～96時間後に血中BNP、NT-proBNPとノルエピネフリン濃度および左室駆出率を測定し、これらの値と平均観察期間3年間の長期予後との関係を検討し

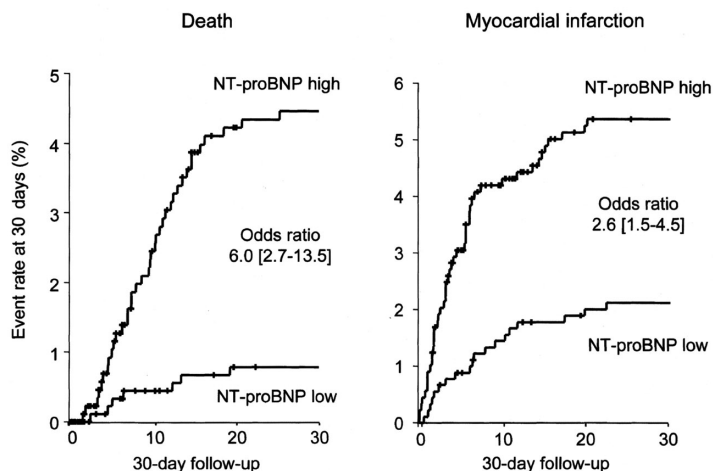


図3 入院時NT-proBNP高値 (>250pg/mL)と30日での死亡 (A)と心筋梗塞発症リスク (B)の関係 (文献4より引用)

た。その結果、BNPとNT-proBNP測定の有用性は同程度であり、BNP (もしくはNT-proBNP)濃度と左室駆出率は長期予後、新規心不全発症と心筋梗塞再発の独立した予測因子であった。さらに、BNP (もしくはNT-proBNP)濃度と左室駆出率の組合せがリスク層別化に有用であることを報告している。

2. 非ST上昇型急性冠症候群

多施設臨床試験のサブ解析は、BNPとNT-proBNP濃度が発症早期から上昇し、ともに短期および長期予後の重要な規定因子であることを明らかにしている¹³⁾。この発症早期の上昇は心筋梗塞の有無に関係なく、心筋虚血の範囲と程度を反映していると推測されている⁹⁾。

Morrowら¹⁴⁾は非ST上昇型ACS患者1676例(TACTICS-TIMI 18)を対象として、血中BNPとトロポニンI濃度を測定し、これらの値と予後との関係を検討した。その結果、BNP濃度が80 pg/mLを超える群 (BNP高値群: 320例)は80 pg/mL以下の群 (BNP低値群)に比べて、7日 (2.5% vs 0.7%, P=0.006)と6ヶ月 (8.4% vs 1.8%, P<0.0001)での死亡の危険率が高かった。さらに、BNP濃度は独立した予後の予測因子であり、BNP高値群の30日での新たな心不全を発症する危険率は低値群の5倍であった (5.9% vs 1.0%, P<0.0001)。

また、Jamesら²⁾は非ST上昇型ACS患者6809例(GUSTO IV)を対象として、発症後9.5時間 (中央値)の血中NT-proBNP濃度を測定し、これらの値と早期侵襲的治療および1年での死亡率との関係を検討した。その結果、NT-proBNP濃度の4分位における1年での死亡率は血中濃度の低い方からそれぞれ1.8%、3.9%、7.7%、19.2% (P<0.0001)であった。NT-proBNP、トロポニンT、高感度CRPとクレアチニンクリアランスはともに独立した1年での予後の予測因子であり、NT-proBNP濃度がそれらの中で最も強い予測因子であった。

BNPとNT-proBNPの測定は早期侵襲的治療の治療効果の高い群の同定に役立つことが示されている³⁾。また、これらの血中濃度を連続測定した検討成績は、慢性期の血中濃度ほどその予後との関係が強くなり、より正確な予後予測や治療戦略の決定に役立つことを示唆している^{4,5)}。

Jamesら³⁾は非ST上昇型ACS患者2340例(GUSTO IV)を対象として、NT-proBNPとトロポニンT濃度を測定した。その結果、NT-proBNPとトロポニンT濃度はともに独立した1年での予後予測因子であった。さらに、NT-proBNP濃度もしくはトロポニンT濃度が高値であった症例の早期侵襲的治療の治療効果が高いことを報告している。

また、Heeschら⁴⁾は非ST上昇型ACS患者1791

例 (PRISM) を対象として、入院時、48時間と72時間後に血中NT-proBNP、トロポニンTと高感度CRP濃度を測定し、これらの値と短期 (30日) 予後との関係を検討した (図3)。その結果、入院時のNT-proBNP高値 (>250 pg/mL) は独立した短期予後の予測因子であった。臨床的に安定した症例のNT-proBNP濃度は急速に低下した (48時間-24%、72時間-49% : ともにP<0.0001)。入院時NT-proBNP高値群と非高値群それぞれのサブ解析では、両群はともに72時間後のNT-proBNP濃度が250 pg/mLを超えている症例

の短期予後は250 pg/mL以下の症例に比べて悪かった。これらの結果は、NT-proBNP濃度の連続測定が早期退院や積極的治療の適応決定に役立つ可能性を示唆している。

Lindahlら⁹⁾は非ST上昇型ACS患者1216例 (FRISC-II) を対象として、2日、6週間、3ヶ月および6ヶ月後にNT-proBNP濃度を測定し、これらの値と2年間の予後との関係を検討した。その結果、NT-proBNP濃度は全ての時点で独立した予後の予測因子であるが、慢性期の値ほどその予後との関係が強いことを報告している。

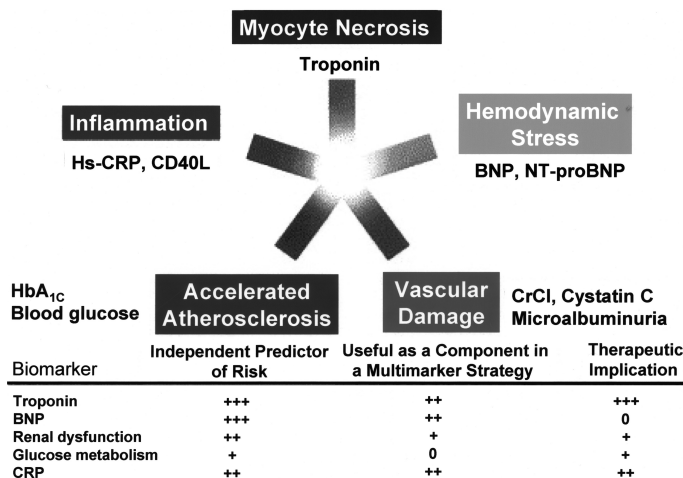


図4 マルチバイオマーカーアプローチに活用されているバイオマーカーの分類と組合せにおけるエビデンス (文献8)と9)より引用)

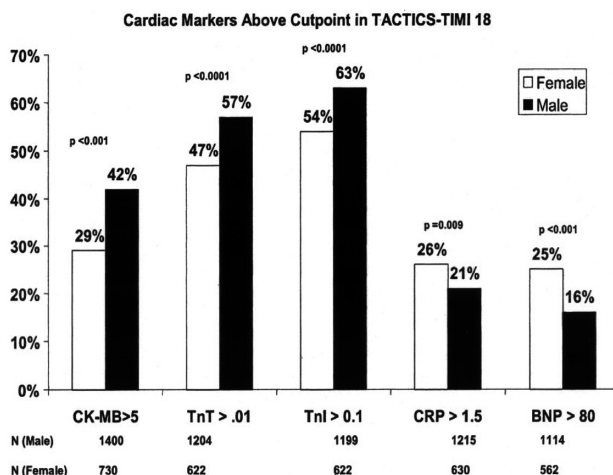


図5 バイオマーカーの陽性率と性差 (文献28)より引用)

3. マルチバイオマーカーアプローチ

マルチバイオマーカーアプローチに活用されているバイオマーカーの分類とエビデンスのまとめを図4に示す^{7,8)}。

ACSの異なった病態を検出・解析できるバイオマーカーを適切に組合せたマルチバイオマーカーアプローチは、その効果を相加的・相乗的に高めることが期待される^{7,9)}。TACTICS-TIMI 18のサブ解析²⁸⁾は、女性のACS患者が男性のACS患者に比べて、トロポニンの検出率は低いが、BNPや高感度CRPの検出率は高いことを明らかにしている(図5)。性差のような重要なサブグループで、主要なバイオマーカーの値の分布が異なることはマルチバイオマーカーアプローチ構築の必要性を支持している。

多施設臨床試験のサブ解析は、トロポニン、BNP(もしくはNT-proBNP)と高感度CRP濃度の組合せが非ST上昇型ACSのリスク層別化と早期侵襲的治療の適応決定に有用であることを報告している^{9,28)}。しかし、バイオマーカーの種類、数、リスク評価における重み付け、測定タイミングやカットオフ値は今後の検討課題である。

①リスク評価

Sabatineら⁹⁾はOPUS-TIMI 16試験の非ST上昇型ACS患者450例を対象として、トロポニンI、高感度CRPとBNP濃度の組合せの有用性を検討した。トロポニンI濃度>0.1 ng/mL、高感度CRP濃度>1.5 mg/LとBNP濃度>80 pg/mLを陽性の判別値とすると、これらのバイオマーカーの陽性が1つ加わる毎に2倍ずつ30日での死亡のリスクが増加した(図6)。さらに、TACTICS-TIMI 18試験の1635例で検討しても同様の結果であることを報告している。このように、トロポニンI、高感度CRPとBNPを組合せたマルチバイオマーカーアプローチはリスク評価の精度を高めると考えられる。

②早期侵襲的治療の効果予測

TACTICS-TIMI 18のサブ解析²⁸⁾は、入院時にトロポニンI、高感度CRPおよびBNPのどれか一つでも判別値を超えて陽性を示す場合は、性別に関係なく、早期侵襲的治療群の6ヶ月での一次エンドポイント(死亡、急性心筋梗塞発症またはACSによる再入院)発生率は保存的治療

群に比べて有意に低かった(図7、図8)。一方、すべてのマーカーが判別値以下である場合、男性では、早期侵襲的治療群と保存的治療群の一次エンドポイント発生率に有意差を認めなかった。一方、女性では、早期侵襲的治療群の一次エンドポイント発生率は保存的治療群より有意に高かった。これらの成績は、トロポニンI、高感度CRPとBNP測定の組合せが早期侵襲的治療の適応決定に役立つことを示唆している。

4. 安定冠動脈疾患患者

BNPとNT-proBNP濃度はACSと同様、安定狭心症患者の診断、重症度の評価および長期予後の規定因子であることが報告されている^{29,33)}。

Marumotoら²⁹⁾は安定狭心症群35例とコントロール群35例で負荷タリウム心筋シンチを施行し、負荷前、ピーク負荷時と負荷後に血中BNPとANP濃度を測定した。安定狭心症群では、BNPとANP濃度はともに虚血重症度に相関して上昇した。一方、コントロール群では、BNP濃度は上昇しなかったが、ANP濃度は心拍数に相関して上昇した。このことはBNPがANPより狭心症の診断に優れていることを示唆している。

また、Takaseら³⁰⁾は狭心症治療後6ヶ月間発作

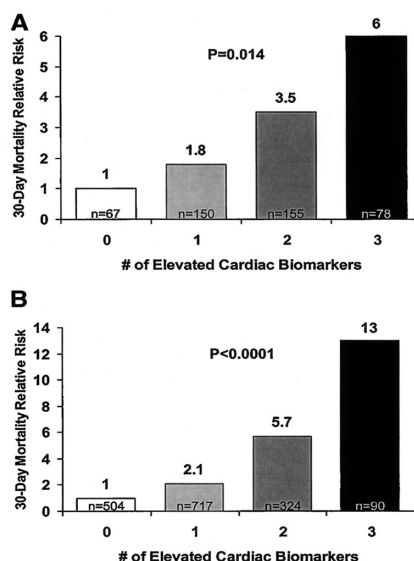


図6 トロポニンI、高感度CRPとBNPの陽性数と30日後の死亡の相対リスク (A) OPUS-TIMI 16試験 (B) TACTICS-TIMI 18試験 (文献9)より引用)

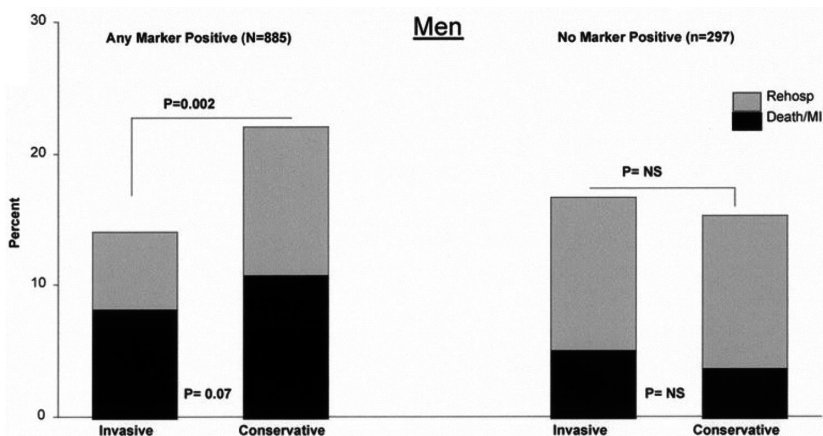


図7 治療効果の予測 (男性) : トロポニン I、高感度CRPとBNP組合せの有用性 (文献28)より引用) Rehos= 6ヶ月以内のACSによる再入院

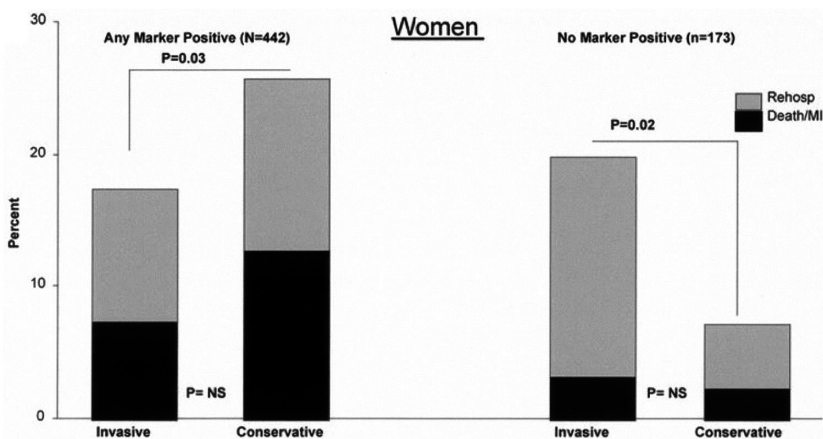


図8 治療効果の予測 (女性) : トロポニン、高感度CRPとBNP組合せの有用性 (文献28)より引用) Rehos= 6ヶ月以内のACSによる再入院。

のない安定狭心症77例を対象として、血中BNP濃度の測定を行い、狭心症発作出現の有無を平均25.9ヶ月間追跡調査した。狭心症発作が再発した7例のBNP濃度は発作が再発しなかった70例に比べて有意に高値であった (46 pg/mL vs 21 pg/mL, $P < 0.0001$)。また、ROC解析 (受信者動作特性分析) より決定されたBNP濃度 > 68 pg/mLを判別値とすると、感度71.4%、特異度97.1%で再発作を予測できた。

さらに、Bibbins-Domingoら³⁰⁾は安定した冠動脈疾患患者355例を対象として、BNP濃度を測定した。トレッドミル負荷テストと負荷心エコー検査より、113例で虚血を誘発できた。その結果、血中BNP濃度は左室収縮機能と拡張機能な

どを補正しても、虚血誘発の独立した予測因子であった。

一方、Kragehundら³²⁾は安定狭心症患者1034例を対象として、NT-proBNP濃度を測定し、これらの値と長期予後 (観察期間の中央値9年) を検討した (図9)。その結果、左室駆出率、心筋梗塞の既往、年齢、性別や冠危険因子で補正しても、NT-proBNPは独立した長期予後の規定因子であった。

同様に、Bibbins-Domingoら³⁰⁾は安定した冠動脈疾患患者987例を対象として、NT-proBNP濃度を測定し、心血管イベント発症の有無を平均3.7年間追跡調査した。その結果、左室収縮機能、拡張機能、高感度CRP濃度や心筋トロポニンT

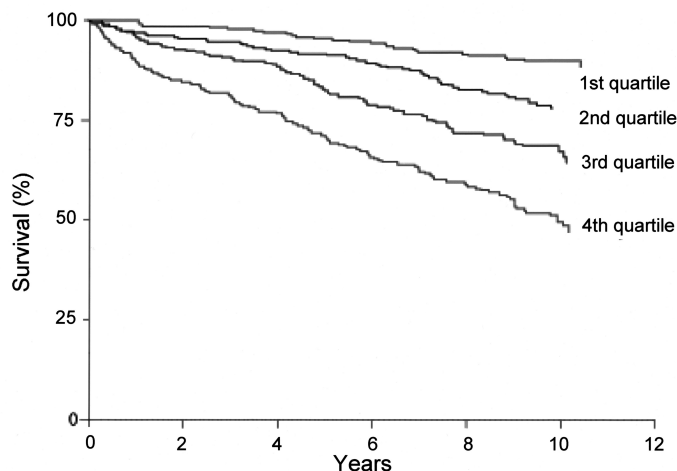


図9 NT-proBNP濃度4分位と1年後の生存率の関係 (文献32)より引用
 1st quartile, ≤ 64 pg/mL ; 2nd quartile, 64-169 pg/mL ; 3rd quartile, 170-455 pg/mL ; and 4th quartile, >455 pg/mL.

濃度などで補正しても、NT-proBNP濃度は心血管イベントの独立した予測指標であった。

Ⅲ. まとめ

ACSを中心に虚血性心疾患の診療におけるBNPとNT-proBNP濃度測定の有用性を概説した。BNPもしくはNT-proBNP濃度の測定は心不全診療と同様、非ST上昇型ACSを中心とした虚血性心疾患の診療においても必須の検査項目になることが期待される。

文献

- 1) Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al.: Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41: 1264-1272, 2003
- 2) James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al.: 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.*, 108: 275-281, 2003
- 3) James SK, Lindahl B, Tilly J, et al.: Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48: 1146-1154, 2006
- 4) Heesch C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD; Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.*, 110: 3206-3212, 2004
- 5) Lindahl B, Lindb-ck J, Jernberg T, et al.: Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45: 533-541, 2005
- 6) Ogawa A, Seino Y, Yamashita E, et al.: Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circ. J.*, 70: 1372-1378, 2006
- 7) Morrow DA and Braunwald E: Future of biomarkers in acute coronary syndromes moving toward a multi-marker strategy. *Circulation.*, 108: 250-252, 2003
- 8) Giugliano RP and Braunwald E: Ten year in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46: 906-919, 2005
- 9) Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Multimarker approach to risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes.

- Circulation, 105: 1760-1763, 2002
- 10) De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH.: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 362: 316-322, 2003
 - 11) Martinez-Rumsey A, Richards AM, Burnet JC, et al.: Biology of the natriuretic peptides. *Am. J. Cardiol.*, 101: A3-A8, 2008
 - 12) Fischer Y, Filzmaier Stiegler H, et al.: Evaluation of new, rapid, bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. *Clin. Chem.*, 47: 591-594, 2001
 - 13) Tsutamoto T, et al.: Direct comparison of transcardiac difference between brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 9: 667-73, 2007
 - 14) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al.: Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40: 976-982, 2002
 - 15) Wang TJ, et al.: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*, 109: 594-600, 2004
 - 16) Mehra MR, et al.: Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43: 1590-1595, 2004
 - 17) O'Hanlon R, et al: The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J. Card. Fail.*, 13: 50-5, 2007
 - 18) Bruins S, et al.: High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin. Chem.*, 50: 2052-8, 2004
 - 19) Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, et al.: Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 89: 691-695, 2002
 - 20) Ishii J, Ozak Y, Lu J, et al.: Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin. Chem.*, 49: 2020-2026, 2003
 - 21) 石井潤一: 新しい心機能・心不全の生化学マーカー"NT末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)"の臨床展開. *臨床化学*, 77: 283-291, 2008
 - 22) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al.: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 88: 82-91, 1993
 - 23) Mizuno Y, Yasue H, Yoshimura M, et al.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute myocardial infarction. *J. Card. Fail.*, 3(4): 287-293, 1997
 - 24) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al.: Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation*, 110: 1387-1391, 2004
 - 25) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al.: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*, 93: 1963-1969, 1996
 - 26) Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA: B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 107(22): 2786-2792, 2003
 - 27) 佐藤幸人、藤原久義、鷹津良樹: 循環器疾患における血中BNP、NT-proBNP測定の意義. *J. Cardiol. Jpn. Ed.*, 2(3): 163-177, 2008
 - 28) Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al: Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Circulation*, 109: 580-586, 2004
 - 29) Marumoto K, Hamada M, Hiwada K: Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin. Sci.*, 88: 551-556, 1995
 - 30) Takase H, Toriyama T, Sugiura T, et al.: Brain natriuretic peptide in the prediction of recurrence of angina pectoris. *Eur. J. Clin. Invest.*, 34: 79-84, 2004
 - 31) Bibbins-Domingo K, Ansari M, et al.: B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation*, 108(24): 2987-2992, 2003
 - 32) Kragelund C, Gr-nning B, K-ber L, et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 352: 666-675, 2005
 - 33) Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, et al.: N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J.A.M.A.*, 297: 169-176, 2007