

〈原著〉

## 小児心不全患者における血清BNP、血漿NT-ProBNPの評価

滝脇 正貴、宇治 義則、北島 勲

### Evaluation of serum B-type natriuretic peptide (BNP) and plasma N-terminal pro-BNP(NT-proBNP) levels with heart failure in children

Masaki Takiwaki, Yoshinori Uji and Isao Kitajima

**Summary** We have evaluated the NT-proBNP levels in serum and the BNP levels in plasma for heart failure (HF) among neonates and children. Both NT-proBNP and BNP levels for HF patients less than 5 years old were higher (NT-proBNP 889 pg/mL, BNP 69 pg/mL) than those up to 5 years older (NT-proBNP 327 pg/mL and BNP 49 pg/mL,  $p < 0.0001$ ).

Neonate (less than one year old) HF patients of NT-proBNP and BNP levels were especially high (2076 pg/mL and 88 pg/mL). Furthermore, no significant differences were observed between left ventricular ejection fraction (LVEF), NT-proBNP, and BNP levels among HF patients less than 5 years old.

On the other hand, excellent correlations were observed among NT-proBNP, BNP levels and LVEF with HF patients up to 5 years old.

Proposed data suggesting a diagnostic basis of BNP and NTproBNP levels for adults were inapplicable to neonates and children less than 5 years old.

**Key words:** BNP, NT-proBNP, Heart failure, Children

#### I. 緒言

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) と前駆体N端フラグメント (NT-proBNP) は心不全の臨床指標として利用されている<sup>1,2)</sup>。健常人のBNPとNT-proBNPの血中濃度は極めて低値で

あるが<sup>3)</sup>、急性および慢性心不全患者では重症度により血中濃度が上昇するため、心不全の診断に有用である<sup>3,4)</sup>。

BNPおよびNT-proBNPは前駆体ホルモンであるproBNPより合成され<sup>5)</sup>、心負荷によりproBNPの生合成は急速に亢進し、主に左心室から血中

富山大学附属病院 検査部  
〒930-0194 富山県富山市杉谷2630  
受領日 平成23年7月1日  
受理日 平成23年7月13日

Clinical Laboratory Center, Toyama University Hospital  
2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

に分泌される過程で、N末端側のNT-proBNP (1~76) と、BNP (77~108) に分解される。BNPは血管平滑筋、心筋、腎尿細管上皮細胞に存在する受容体natriuretic peptide receptor (NPR)-Aを介して、血管拡張作用や利尿作用を発揮し、体液量や血圧の調整に重要な役割を果たしている<sup>6)</sup>。

一方、NT-proBNPは受容体には結合せず、生物学的活性は認めない。BNPとNT-proBNPはおおむね良好な相関関係を示している<sup>7-9)</sup>。しかしながら、これらのデータは成人を対象としており、小児での報告例は少ない。今回、我々は小児心不全患者における血漿BNP値と血清NT-proBNP値および、両者と左室駆出率 (left ventricular ejection fraction、LVEF) との関係を検討し知見を得たので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

富山大学附属病院小児科外来を受診するインホームドコンセントを得た142例 (0~20歳、男88名、女22名) を対象とした。なお、BNPは血清、NT-proBNPは血漿を用いて測定した。

2. 方法

BNPの測定は、シオノギBNPキット (シオノギ製薬) を用い全自動化学発光分析装置 (エイアンドティー社) により測定した。

NT-proBNPの測定はエクルーシスproBNP試薬 (ロシュダイアグノスティクス社) を用いモジュラーアナリティックスE (ロシュダイアグノスティクス社) により、電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) で測定した。また、左室駆出率 (LVEF) の測定はiE-33超音波測定装置 (フィリップス社) により測定した。

Table 1 NT-proBNP levels in serum and BNP levels in plasma with heart failure (HF) neonates and children

	< 5 years old (n=61)	5 years old <(n=81)
Age (years old)	2.1 ± 1.2 (0~4)	11.2 ± 4.4 (5~20)
BNP (pg/mL)	69 (15.1~259)	49 (5~573)
NT-proBNP (pg/mL)	889 (112~7558)	327 (12~6421)

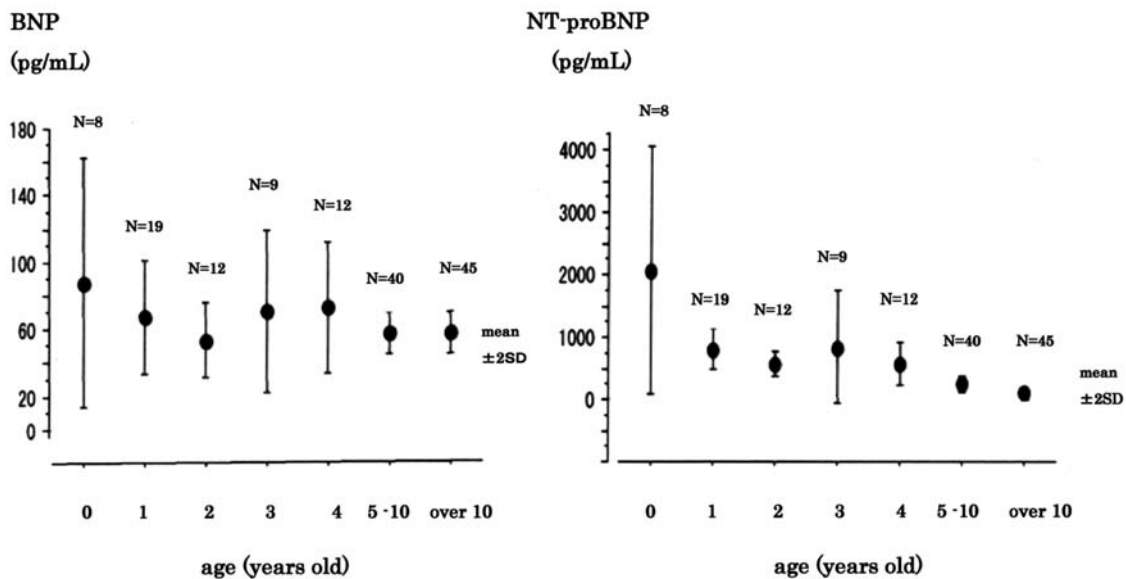


Fig. 1 Relationships between serum NTpBNP, plasma BNP levels and age.

Ⅲ. 結果

1. 小児心不全患者における血清BNP値、血漿NT-ProBNP値

5歳以上の小児心不全患者 (N=81) の血漿BNP値はmean 49 pg/mL、血清NT-proBNP値はmean 327 pg/mL、5歳未満の心不全患者 (N=61) の血漿BNP値はmean 69 pg/ml、血清NT-proBNP値はmean 889 pg/mlと有意に高値を示した

( $P < 0.001$ ) (Table 1)。

特に1歳以下の心不全患者 (N=8) のBNP値はmean 88 pg/ml、NT-proBNP値はmean 2076 pg/mlと高値であった (Fig. 1)。

2. 血清BNP、血漿NT-ProBNPの相関

小児心不全患者における血清BNP値と血漿NT-proBNP値の相関を検討した結果、 $n=142$ 、 $y=11.5x+97$ 、 $r=0.65$ であった (Fig. 2)。

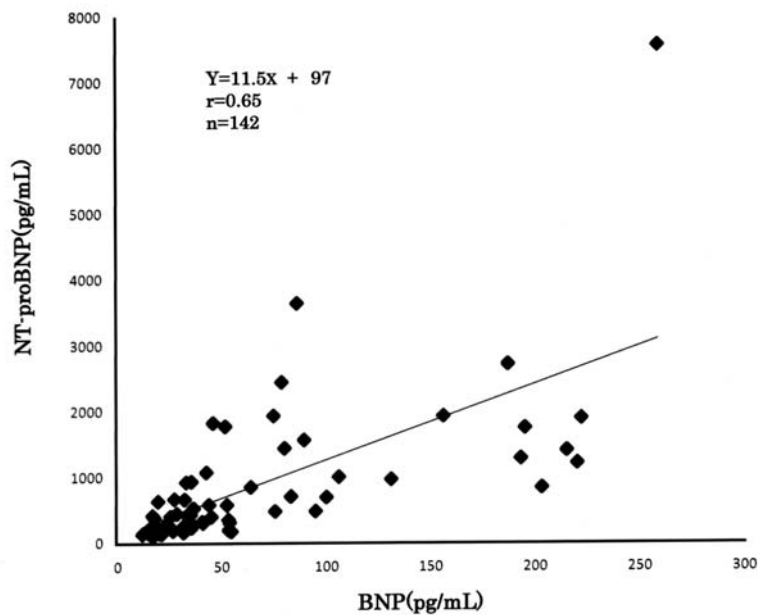


Fig. 2 Correlations between serum NT-proBNP and plasma BNP levels for heart failure neonates and children.

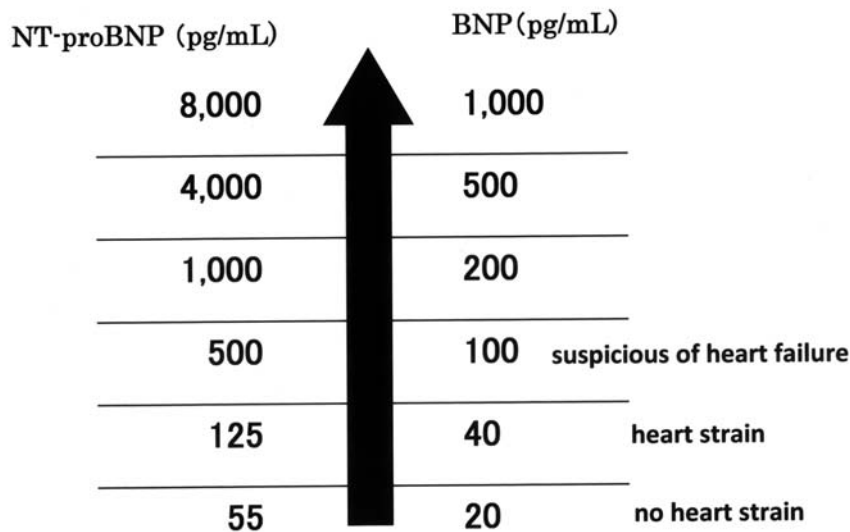


Fig. 3 Diagnosis basis of Roche's recommendation for heart failure with plasma BNP and serum NT-proBNP levels.

3. 血清BNP値、血漿NT-ProBNP値診断基準の年齢別比較

ロシュ社の推奨するBNP値、NT-proBNP値の判定基準 (Fig. 3) を用いて、それぞれのデータが判定にマッチしているかを検討した結果、BNP値が正常から心負荷ありの低値群 (BNP 0 ~ 100 pg/mL) では、NT-proBNPの判定基準が1段から2段高くなる傾向がみられた。5歳を境に年齢別で比較してみると、5歳以上では、

BNP値正常付近において、NT-proBNP値がやや高いものの、ほぼ成人と同じ判断ができるものと考えられた。しかしながら、5歳未満では、BNP低値付近でNT-proBNP値が高値傾向であった (Fig. 4)。

4. 左室駆出率 (LVEF) と血清BNP値および血漿NT-proBNP値の関係

左室駆出率 (LVEF) とNT-proBNPおよびBNP

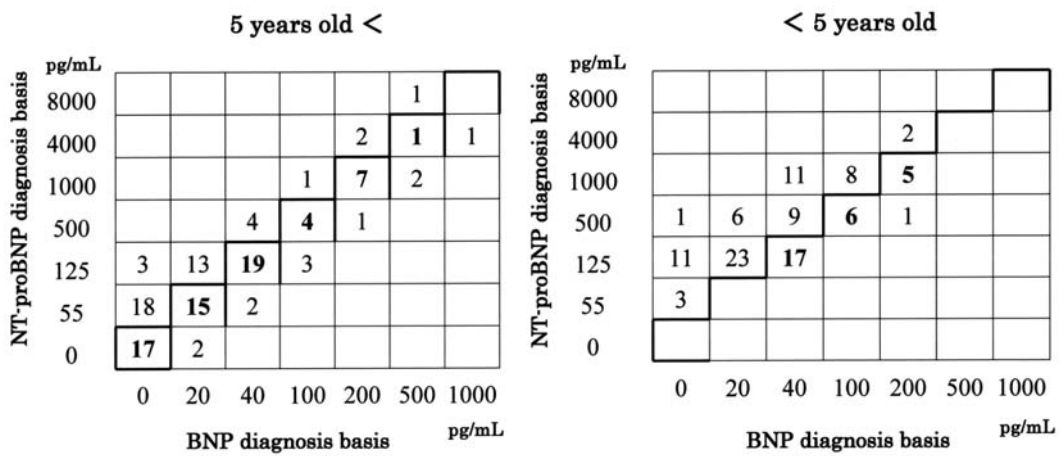


Fig. 4 Differences of Roche's recommendation for heart failure diagnosis basis with heart failure children.

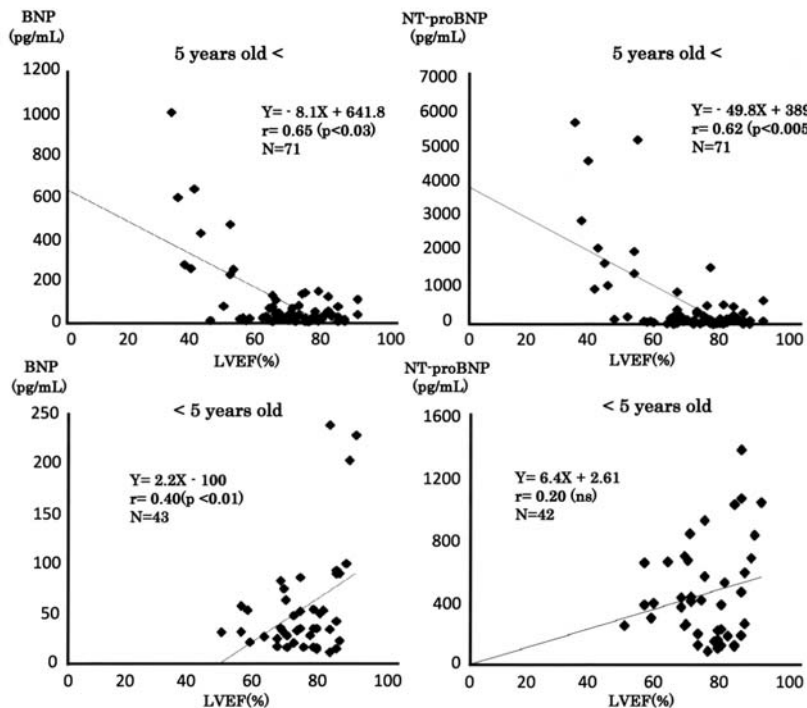


Fig. 5 Relationships between NT-proBNP, BNP levels and LVEF with over 5 years old and less than 5 years old.

の関係を検討したところ、5歳未満ではLVEFとBNP、NT-proBNPとの間に有意な相関は認められなかった。一方、5歳以上のBNP、NT-proBNPおよびLVEFの間には有意な相関が認められた (Fig. 5)。

#### IV. 考察

今回の検討で、血漿BNP値、血清NT-proBNP値の成人の診断基準は5歳未満の小児心不全症例にはあてはまらず、特に0～1歳児では大きく乖離することが明らかになった。BNP値、NT-proBNP値は小児においても心不全の診断、治療の有用なマーカーとして用いられている<sup>10-11)</sup>が、小児を対象とした詳細なデータはほとんど報告されていない。BNP値、NT-proBNP値は腎機能の影響を受けることが知られており<sup>12-13)</sup>、特に新生児では腎機能の未発達の影響を受けることが示唆されるが、年齢別の基準範囲は設定されておらず、小児における診断基準は明確にされていない。Kochら<sup>14)</sup>は、小児健常者の血漿BNP値は新生児で48.4～231.6 pg/mlと顕著に高く、それ以後は減少し、10歳未満では5.1～12.1 pg/mlと成人よりも低いと報告している。また、血清NT-proBNP値に関しても新生児では顕著に高いことが報告されている<sup>15)</sup>。

今回、我々は小児健常者の試料を採取することの困難さから、小児健常者での基準値の検討を行っていないが、0～1歳 (新生児含む) の小児心不全患者では血漿BNP値、血清NT-proBNP値ともに有意に高値を認め、Kochらの報告と類似した結果となった。

また、小児を対象とした研究では、血漿BNP値30 pg/ml以上が、心不全の閾値であるとして成人のデータをそのまま小児に適用するのは困難であるとの報告もみられる<sup>16)</sup>。

ロシュ社の推奨する成人診断基準に小児心不全患者をあてはめてみると、BNP値が正常～心負荷ありの低値群では、NT-proBNP値は1～2段階、高値を示す傾向があり、特に5歳未満では、BNP低値群でNT-proBNP値に高値傾向が認められ、成人の判定基準とのずれが確認された。また、LVEFとの関係を検討した結果、5歳以上ではBNP値、NT-proBNP値とLVEFの間に有意な逆相関が成人での報告<sup>17)</sup>と同様に認められた

が、5歳未満では有意な相関関係は認められなかった。BNPとNT-proBNPは代謝過程が大きく異なっており、BNPはNPR-Aなどの受容体と結合し、代謝されるが、NT-proBNPは受容体との結合能がなく、受容体と結合して代謝されることはない<sup>9)</sup>。また、BNPは腎近位尿細管、血管内皮に認められる中性エンドペプチダーゼで分解を受け代謝される。それに対して、NT-proBNPの代謝経路はすべて腎排泄である。そのため、NT-proBNPはBNPに比べ、腎機能に強く依存しており、腎機能の低下に伴い、著しく血中濃度が上昇する<sup>12-13)</sup>。

今回の結果から、5歳未満ではBNP値、NT-proBNP値は心機能をそのまま反映しているのではなく、腎機能の未成熟など、他の因子がBNP、NT-proBNP値に影響を及ぼしていることが示唆された。

#### V. 結語

小児心不全症例において、血清BNP値と血漿NT-proBNP値の診断基準は成人の基準と乖離することを明らかとした。その要因としては小児における腎機能の未熟さや先天性心疾患に伴う腎機能障害など、腎機能による変動が考えられた。

#### 文献

- 1) Clerico A, Emdin M: Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*, 50: 33-50, 2004.
- 2) Doust JA, Pietzak E, et al.: How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *Br Med J*, 330: 625-627, 2005.
- 3) Anand IS, Florea VG, Fisher L: Surrogate and points in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 39: 1414-1421, 2002.
- 4) Cohn JN, Quyyumi AA, et al.: Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation*, 109: 31-46, 2004.
- 5) Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al.: Biology of the natriuretic peptides. *AM J Cardiol*, 101: 3A-8A, 2008.
- 6) De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 362: 316-322, 2003.

- 7) Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al.: Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart*, 91: 606-612, 2005.
- 8) Soldin SJ, Soldin OP, Boyajian AJ, et al.: Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clin Chim Acta*, 366: 304-308, 2006.
- 9) Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, et al.: Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta*, 310: 193-197, 2001.
- 10) Murat S, Oytun P, Tevfik K, et al.: Diagnostic performance of BNP and NT-proBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. *Clin Biochem*, 43: 1278-1281, 2010.
- 11) Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J: Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics*, 110: e76, 2002.
- 12) Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, et al.: Relationships between B-type natriuretic peptide and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J AM Coll Cardiol*, 45: 1667-1671, 2005.
- 13) Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al.: Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension*, 46: 118-123, 2005.
- 14) Koch A, Singer H: Normal values of B type natriuretic peptide in infant, children, and adolescents. *Heart*, 89: 875-878, 2003.
- 15) Rauh M, Koch A: Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem*, 49: 1563-1564, 2003.
- 16) Ameer S, Angela M, Feraco MD, et al.: Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology. *AM J Cardiol*, 104: 1280-1284, 2009.
- 17) Serge M, Roberto L, Inder S, et al.: Direct Comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the valsartan heart failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*, 52: 1528-1538, 2006.