

循環器疾患における血中BNP, NT-proBNP測定 の意義

B-type natriuretic peptide (BNP) and N terminal -proBNP in cardiovascular disease

佐藤 幸人* 藤原 久義 鷹津 良樹

Yukihito SATO, MD, FJCC*, Hisayoshi FUJIWARA, MD, FJCC, Yoshiki TAKATSU

兵庫県立尼崎病院循環器内科

要約

「心不全に関する生化学指標のガイドライン」が、National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelineとして2007年に発表された。ガイドライン中では数ある心不全のバイオマーカーの候補の中から、心負荷の指標としての血中B-type natriuretic peptide (BNP), N terminal (NT)-proBNP測定の有用性と、心筋障害の指標としての血中心筋トロポニン測定の可能性が論じられ、Class分類とエビデンスレベル分類が試みられた。BNP, NT-proBNPが、他の心不全のバイオマーカーと比較して圧倒的に論文数の多いバイオマーカーである理由としては、1) 心不全の診断に有用、2) 心不全の予後予測指標として有用であること以外に、3) 臓器、疾患特異的な指標であること、4) 心不全の治療指標としての可能性が高いことなどが挙げられる。さらに救急疾患の多い循環器領域では迅速測定系が開発されたことによる影響も大きい。NT-proBNPは、わが国では2007年7月より測定可能となったばかりであるが、欧米ではInternational NT-proBNP Consensus Panelとして、国際化統一を得ようとする動きもある。本稿ではこれら最新のガイドライン、コンセンサスパネルを基本としてBNP, NT-proBNPについて基礎知識、心不全患者での意義、冠動脈疾患患者での意義、一般住民での意義、さらには診察時検査 (point of care test) について概説する。

<Keywords> ナトリウム利尿ペプチド
心不全
狭心症

トロポニン
高血圧

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 163-177

はじめに

バイオマーカーは専門的技術がなくても客観的に疾患の評価が可能な検査法のひとつであるが、循環器領域におけるバイオマーカーの検討は比較的新しい。昨年、急性冠症候群と心不全領域におけるバイオマーカー測定についてのガイドラインが、National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelineとして初めて発表された^{1,2)}。「心不全に関する生化学指標のガイドライン」では、数あるバイオマーカーの候補の中から(表1)、心負荷の指標としての血中B-type natriuretic peptide (BNP), N terminal (NT)-proBNP測定の有用性と、心筋障害の指標としての血中心筋トロポニン測定の可能性が論じられ、Class分類とエビデンスレベル分類が試みられた(表2)。

BNP, NT-proBNPが、他の心不全のバイオマーカーと比較して圧倒的に論文数の多いバイオマーカーである理由としては、1) 心不全の診断に有用、2) 心不全の予後予測指標として有用であること以外に、3) 臓器、疾患特異的な指標であること、4) 心不全の治療指標としての可能性が高いことなどがあげられる^{2,3)}。さらに救急疾患の多い循環器領域では迅速測定系が開発されたことによる影響も大きい。NT-proBNPは、わが国では昨年7月より測定可能となったばかりであるが、欧米ではInternational NT-proBNP Consensus Panelとして、その臨床意義にコンセンサスが得られつつある⁴⁾。本稿ではこれら最新のガイドライン、コンセンサスパネルを基本としてBNP, NT-proBNPについて現在までの知見を述べる。

1. BNP, NT-proBNPの基礎知識

BNPは1988年にブタの脳から分離され⁵⁾、その後直ちに主として心臓から分泌されることが判明した⁶⁾。BNPは通

* 兵庫県立尼崎病院循環器内科
660-0828 尼崎市東大物町 1-1-1
E-mail: cardioys@kuhp.kyoto-u.ac.jp
2008年5月20日受付, 2008年7月4日改訂, 2008年7月8日受理

表1 慢性心不全のリスク評価に検討されたバイオマーカー (文献2より改変).

一般検査
Na, BUN, クレアチニン, ヘモグロビン, 白血球数, アルブミン, ビリルビン, 尿酸
神経体液因子
カテコラミン (ノルエピネフリン, エピネフリン) レニン, ACE 活性, アンジオテンシン II, アルドステロン ナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP, CNP, N-terminal proANP, N-terminal proBNP) エンドテリン-1 バソプレッシン カルジオトロフィン-1 アドレノメデュリン, ウロテンシン-II
炎症性マーカー
高感度 CRP 可溶性 ST2 レセプター TNF- α , TNF- α レセプター IL-6
代謝マーカー
レプチン アディポネクチン グレリン アペリン IGF-1
心筋細胞構成蛋白
心筋トロポニン I, 心筋トロポニン T

常の状態では70%が心室由来で残りは心房由来とされ⁷⁾, 心房では顆粒として貯蔵されているが⁸⁾, 心室に圧負荷がかかるとpre-proBNP₁₋₁₃₄の合成が直ちに開始される. pre-proBNP₁₋₁₃₄は, 切断されてproBNP₁₋₁₀₈となった後に, 血中に流出する際BNP₁₋₃₂とNT-proBNP₁₋₇₆とに分かれるが, 血中にはproBNP₁₋₁₀₈自体も存在する. さらにBNP₁₋₃₂は, BNP₃₋₃₂と一部はBNP₇₋₃₂になる⁷⁾ (図1). 生物学的活性はNT-proBNP₁₋₇₆には認めないが, BNP₁₋₃₂とBNP₃₋₃₂には認める. BNP測定値, NT-proBNP測定値は以上の分子のいくつかの総和を計測していると考えられており, BNP測定系はBNP₁₋₃₂, BNP₃₋₃₂, proBNP₁₋₁₀₈を測定し, NT-proBNP測定系は, NT-proBNP₁₋₇₆とproBNP₁₋₁₀₈を測定していると考えられている⁷⁾. しかし重症心不全患者の血中ではBNP₁₋₃₂は検出されないという報告もあり⁹⁾, それぞれの患者の状態でこ

これらの分子がどのような形で存在するのか詳しいことは不明である¹⁰⁾.

BNPは血管拡張作用, ナトリウム利尿作用を持つペプチドであるが交感神経系, レニンアンジオテンシン系に拮抗する作用を有し, 繊維化抑制作用もあわせ持つ¹¹⁾. ナトリウム利尿ペプチド系には細胞内情報伝達に関わる2つの受容体 (natriuretic peptide receptor (NPR)-A, NPR-B) とひとつのクリアランス受容体 (C受容体) がある¹¹⁻¹³⁾ (図2). これらの受容体は主として血管平滑筋, 心筋, 腎尿管上皮細胞に存在し, BNPの作用はNPR-A受容体を介して細胞内cGMPを上昇させることにより発揮される. またBNPの血中からのクリアランスは, C受容体を介して行われるほか, 腎近位尿管, 血管内皮にも認められる中性エンドペプチダーゼで分解を受ける.

体内での生物学的半減期はBNP約20分, NT-proBNP約120分であるが, 採血後室温保存にてBNPはEDTA添加試験管内で数時間ほどは90%安定しており, NT-proBNPは72時間安定である¹⁴⁾. またBNP測定の絶対値に関する注意点として, 測定系により使用している抗体が認識するエピトープが異なるため¹⁵⁾, BiositeやAbbottの数値よりShionogiは50%ほど低い数値が出る. このため, 欧米の試験の絶対値の解釈には注意を要する.

BNP, NT-proBNP 値の修飾因子

BNP, NT-proBNPは基本的には心筋への壁応力を反映するが, 様々な因子により修飾を受ける. 肥満はBNP, NT-proBNP値を低下させ^{16,17)} (ただし日本人でBMI30以上の肥満はまれ¹⁸⁾), 心房細動¹⁹⁾, 加齢²⁰⁾, 女性²⁰⁾, 腎機能悪化^{21,22)}は値を上昇させる. なかでも腎機能が与える影響については従来, NT-proBNPは腎クリアランスなので腎機能の影響を受けるが, BNPのクリアランスはC受容体と中性エンドペプチダーゼの分解によるので腎機能の影響は弱いとされてきた. しかし, BNP値を説明する因子として, 心機能と腎機能を同時に解析した検討では, BNP値は心臓への負荷と同様, 腎機能の影響も受けており, NT-proBNPよりは腎機能の影響は少ないものの, 腎機能低下症例では少なからず腎機能に影響を受けることが判明した (図3)^{21,23,24)}. 以上の修飾因子はそれぞれの疾患の診断, 予後推定においてカットオフ値に影響することが予想されるが, すべての病態のカットオフ値について年齢, 性別, 腎機能, 心房細動の有無など別に値を設定することは現実的で

表2 心不全におけるバイオマーカー測定のガイドライン (文献 2 より改変).

心不全の初期評価
A. 心不全診断
<i>Class I</i>
1. BNP, NT-proBNP を, 急性心不全を疑う症状の患者に対し, 診断, 除外診断のために測定する (エビデンスレベル A)
<i>Class IIa</i>
1. BNP, NT-proBNP を, 慢性心不全を疑う症状の患者に対し, 除外診断のために測定する (エビデンスレベル C)
<i>Class III</i>
1. 明らかに心不全の診断で間違いない患者に BNP, NT-proBNP を測定する (エビデンスレベル C)
2. 心不全の診断において BNP, NT-proBNP 測定は, 臨床症状や他の心エコー, 血行動態検査にとってかわるものではない (エビデンスレベル C)
B. リスク評価
<i>Class IIa</i>
1. BNP, NT-proBNP 測定は従来よりも詳細なリスク評価が求められるときに有用である (エビデンスレベル A)
2. BNP, NT-proBNP を経過を追って採血し, その変化によりさらなるリスク評価する (エビデンスレベル B)
<i>Class IIb</i>
1. 心筋トロポニン測定を心不全患者のリスク評価に用いる (エビデンスレベル B)
<i>Class III</i>
1. バイオマーカーを心不全患者のリスク評価のためだけに測定する (エビデンスレベル B)
心不全の治療指標
<i>Class III</i>
1. BNP, NT-proBNP は intra, inter variation が大きい指標であるため, 治療効果判定に使用するにはデータが不十分である (エビデンスレベル B)

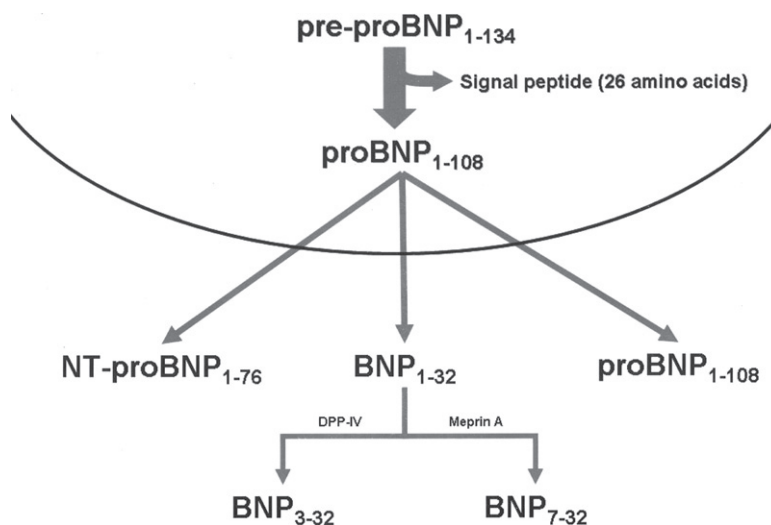


図1 Pre-proBNP1-134 から, BNP1-32, NT-proBNP1-76 までのプロセッシング⁷⁾.

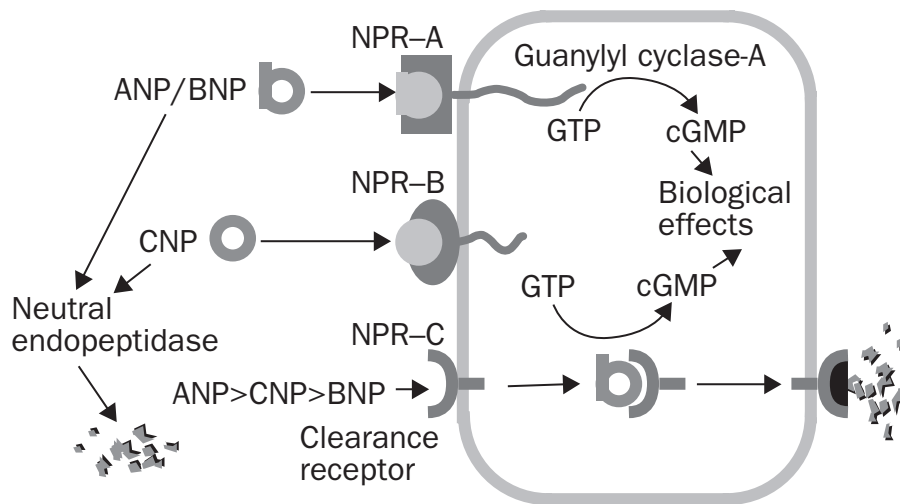


図2 BNPの受容体とクリアランス¹¹⁾.

BNPのクリアランスはクリアランスレセプター NPR-C を介する経路と、中性エンドペプチダーゼによる分解とがある。BNPは natriuretic peptide receptor (NPR) A に結合し、生物学的効果を発揮する。

GTP = guanosine triphosphate, GMP = guanosine monophosphate.

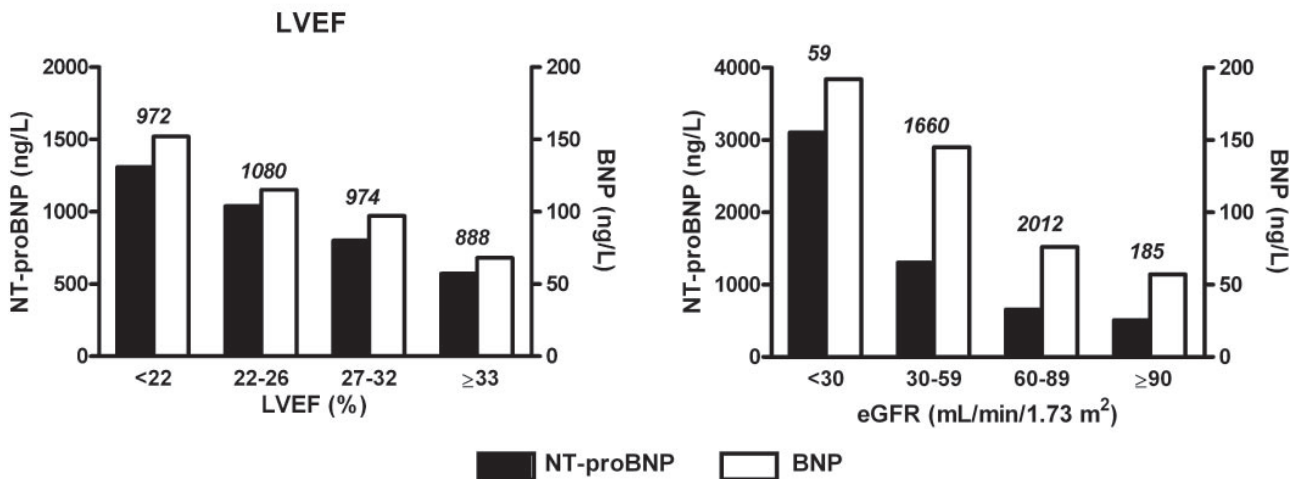


図3 慢性心不全患者における Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), estimated glomerular filtration rate (eGFR) と BNP, NT-proBNP 値²⁴⁾.

BNP, NT-proBNP 値ともに LVEF, eGFR の影響を受けている。

はない。特に緊急を要する急性心不全の診断におけるカットオフ値について、NT-proBNP 値では腎機能を考慮せず、年齢のみ考慮した値が提唱されている²⁵⁾。

2. 急性心不全を対象とした測定 (診断, リスク評価)

1) 急性心不全の診断

BNP, NT-proBNP の研究の中で最も確立した領域は救

急現場における急性心不全の診断についてであり、National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelineでも Class I, エビデンスレベル A の扱いとなっている²⁾。救急室における急性心不全の早期診断, リスク評価は、緊急を要する疾患であるという意味で大変重要であり、実際に BNP, NT-proBNP を救急の現場で臨床応用するためには迅速測定系の開発が必須であ

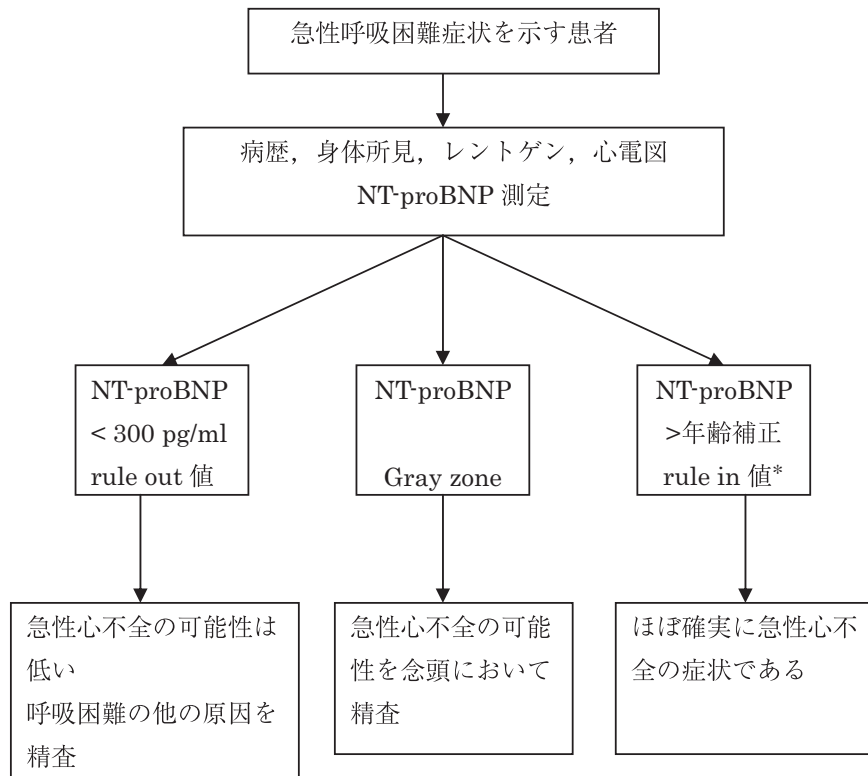


図4 急性の呼吸困難症状を示す患者の診断アルゴリズム²⁹⁾.
 < 50 歳 : 450 pg/ml, 50-75 歳 : 900 pg/ml, > 75 歳 : 1,800 pg/ml.
 *急性心不全の年齢補正 rule in 値.

る。Breathing Not Properly 試験において Maisel らは 1,586 例の急性の呼吸困難を主訴に救急受診した患者を対象に、臨床症状のみで診断するよりも Triage BNP (Biosite) を組み合わせたほうがより正確に急性心不全の診断が可能であることを報告したが、BNP の急性心不全の診断における area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) は 0.91 とかなりよい数字であった²⁶⁾。NT-proBNP (エクルーシス proBNP, Roche Diagnostics) についても同様の検討が Januzzi らによって行われ、ProBNP Investigation of Dyspnea in the ED (PRIDE) 試験における 599 例の検討では、NT-proBNP の急性心不全の診断における AUC は 0.94 であり、臨床指標よりもより正確な急性心不全の診断が可能であった²⁷⁾。また、NT-proBNP の急性心不全の診断における rule out 値として、PRIDE 試験では NT-proBNP 値 300 pg/ml 以下では急性心不全の negative predictive value は 99% と報告された。NT-proBNP の急性心不全の診断における rule in 値についてはさらに International Collaborative of

NT-proBNP (ICON) 試験にて詳しく検討され、年齢によりカットオフ値を 50 歳以下 450 pg/ml, 50-75 歳 900 pg/ml, 75 歳以上 1,800 pg/ml とすることにより、positive predictive value を 90% 近くまで上げることが可能なことが示された²⁸⁾。図 4 に呼吸困難症状を呈する患者を対象にした、急性心不全の診断における NT-proBNP 測定のアルゴリズムを示す²⁹⁾。救急現場での急性心不全の診断における BNP, NT-proBNP 値の解釈で注意を要する点として、Flash pulmonary edema では発症が 1 時間前後と急激なために値が充分上昇しないことがある³⁰⁾。

2) “Gray zone” の解釈

“Gray zone” とは呼吸苦を主訴として救急室を受診した患者の、急性心不全診断における rule in カットオフ値と rule out カットオフ値の間のことを言い、NT-proBNP 値では 300-900 pg/ml (50-75 歳) である³¹⁾。この間の数値の患者は明らかな急性心不全の可能性は低いが、急性心不全の可能性を念頭において続いて検査を進めるべきであり、

NT-proBNPの数値自体も予後予測指標という情報を持った重要な数値である²⁹⁾。

3) 急性心不全患者における予後予測能

ガイドラインでの扱いはClass IIa, エビデンスレベルAである²⁾。BNP, NT-proBNPの予後予測能については, 救急室におけるBNP値が90日後の予後予測因子であることがRapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT)により報告された³²⁾。PRIDE試験からは心エコーのEFと比較してもNT-proBNP値が強い予後予測指標であることが示された³³⁾。欧米では急性心不全の代表的なレジストリーとして15万症例規模のAcute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)があるが, このデータベースでもBNP値は院内死亡の強い予後予測因子であった³⁴⁾。

4) BNP, NT-proBNP測定が入院日数に及ぼす影響

B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of breath Evaluation (BASEL)試験においてMuellerらは呼吸困難にて救急室を受診した452例の患者を対象に, 救急室で迅速にBNPを測定することにより心不全の的確な評価が可能になり, 死亡率を増加させることなく入院日数と医療費を軽減できたと報告した³⁵⁾。NT-proBNPについても同様の検討がIMPROVE-CHF (Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure)試験にて行われ, 60日間の医療コストが有意に減少した³⁶⁾。しかし, これらの試験にも記載されているように, 欧米の急性心不全の入院期間は1週間ほどと極端に短く, 医療保険制度, 社会背景により医療コストの結果はかなり左右されると思われる。

3. 慢性心不全の診断, リスク評価における測定

慢性心不全の診断におけるBNP, NT-proBNP測定の有用性はClass IIa, エビデンスレベルCとなっており, 慢性心不全の診断ではなく, 除外に用いると表現されている²⁾。慢性心不全の場合, 急性心不全と比較すると, 患者の基礎疾患や状態によってBNP, NT-proBNP値が大きく異なる。そのため診断においてコンセンサスの得られる単一のカットオフ値を決定することは困難であるが, International NT-proBNP Consensus Panelでは, 慢性心不全症状を疑う外来患者を対象にした場合, 125 pg/mlのカットオフ値でnegative predictive valueは約97%であると報告している³⁷⁾。

慢性心不全の予後予測におけるBNP, NT-proBNP測定の有用性については下記の薬剤多施設試験も含めて多くの報告があり^{38,39)}, ガイドラインでの扱いはClass IIa, エビデンスレベルAである²⁾。

慢性心不全, 高血圧の薬剤多施設試験におけるBNP, NT-proBNP

近年の高血圧, 慢性心不全の薬剤多施設試験ではサブ解析としてBNP, NT-proBNPを測定している試験が増えつつある。これらの研究の内容は, 小規模研究で既に証明されていることの確認であることもあるが, 新しい結果が出ることもある。代表的なものを下記に示す。

a) 慢性心不全の薬剤多施設試験

現在までバイオマーカーについて検討している最も多い症例数の慢性心不全薬剤多施設試験は, ARBバルサルタンを用いたVal-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)である。約4,000例の慢性心不全患者についてBNP (Shionogi), NT-proBNP (Roche)などのバイオマーカーが測定され, 慢性心不全患者において観察開始時のBNP, NT-proBNPは強い予後予測指標であることが改めて確認された(観察開始時BNP中央値99 pg/ml, NT-proBNP中央値895 pg/ml)^{24,40)}。重要なことは観察期間中のBNP値の変化率が慢性心不全のハードエンドポイントであるall cause mortality and morbidityと相関したことであり^{38,40)}。このように臨床経過とバイオマーカーの変動が並行することは, 理想的なバイオマーカーの必須条件であるが³⁾, 証明は意外と困難でBNP以外のバイオマーカーでは証明されていない。Val-HeFT試験ではランダム化前, ランダム化後4, 12カ月後に心エコーも行われており, 経過中のBNPの低下が心エコーでのEF改善と相関することも報告された⁴¹⁾。同様にBNP値の変化と心エコー所見の改善が相関することを報告した他の試験としては, カンデサルタンとエナラプリルを用いたRandomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD)がある⁴²⁾。さらに血中ノルエピネフリンや, 血中レニン活性, 血中アルドステロン値などは古典的生化学指標として, 慢性心不全患者の予後予測指標であることが報告されていたが, Val-HeFT試験ではこれら古典的生化学指標と比較してもBNP値が圧倒的に強い予後予測指標であることが確認された⁴³⁾。

Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)は, 慢性心不全患者におけるNT-

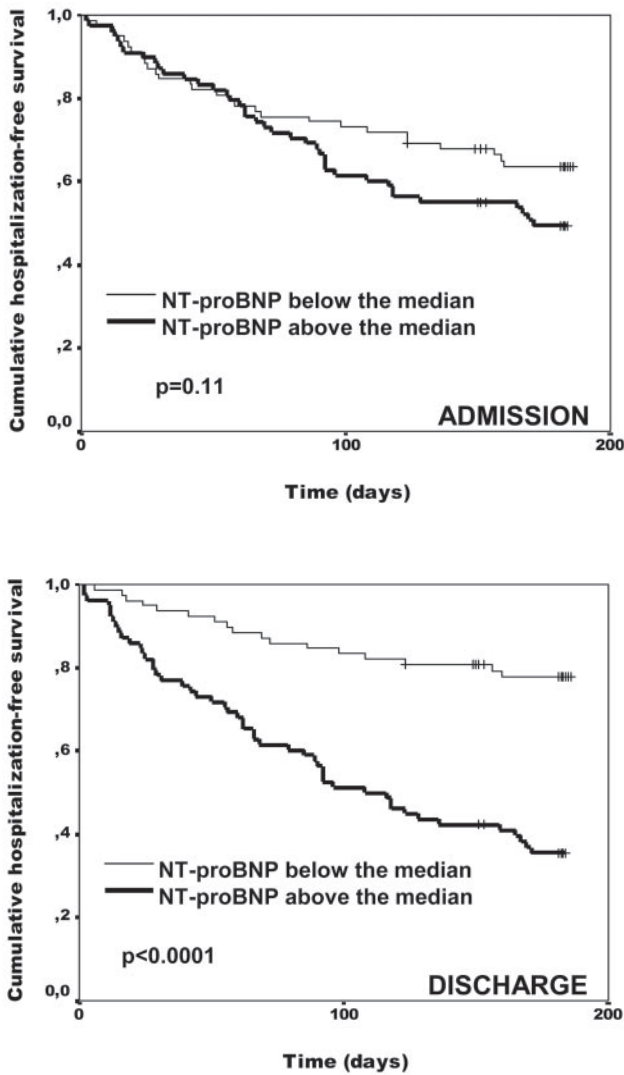


図5 心不全にて入院した患者の予後は入院時よりも(上段), 退院時のNT-proBNP値(下段)のほうが予後と相関する⁵¹⁾。

proBNPの予後予測能が, 多人数(1,011例)で確認された最初の大規模試験である(NT-proBNP値は平均3,235 pg/ml, 中央値1,767 pg/ml)。多変量解析の結果, NT-proBNP高値, カルベジロール投薬の有無, 低血圧, 心不全入院の既往は独立した予後予測因子であり, なかでもNT-proBNPの予後予測能は強力であった⁴⁴⁾。さらに観察期間3, 6カ月後においてカルベジロールがNT-proBNPの経時的な数値を抑制することが確認された⁴⁵⁾。本試験の結果により, 従来β遮断薬投与後数週間はBNP, NT-proBNPの上昇がみられることが報告されていたが, 長期的な予後改善に伴って数カ月後にはこれらの指標も低下すると解釈され

た。Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)試験では1,559例の患者でNT-proBNPが測定されたが(中央値1,242 pg/ml), β遮断薬投与後の観察期においてNT-proBNP値が持続高値である患者の予後は悪く, NT-proBNP値が低下した患者の予後はよいことが報告され, CO-PERNICUSで得られた知見が再確認された⁴⁶⁾。

b) 高血圧の薬剤多施設試験

高血圧の多施設試験では心不全薬ほど詳細な検討はされていないが, ARBロサルタンとβ遮断薬アテノロールを比較したLosartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)試験のサブ解析では, NT-proBNPが, 心肥大を伴った高血圧患者において心血管イベントの予後予測因子であることが示され⁴⁷⁾, 治療効果判定についてロサルタン投与群でNT-proBNP値が低下した⁴⁸⁾。また高血圧の試験ではないが, 心不全を除いた心血管病変のハイリスク患者を対象として, ACE阻害薬ラミプリルを用いたHeart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)試験においてもNT-proBNPは心血管イベントの予後予測指標であった⁴⁹⁾。しかし, 高血圧症例におけるBNP, NT-proBNP測定の意義については心不全症例での測定と比較すると未解決の部分が多く, 今後の検討を待たねばならない⁵⁰⁾。

4. 慢性心不全, 急性心不全治療指標としての可能性について

心不全患者では観察開始時のBNP, NT-proBNP値よりも治療にて安定後の数値のほうが, 予後予測能が高いことが知られている^{51,52)}。特に急性心不全患者を対象にした場合その傾向が強く, Bettencourtらの急性心不全患者を対象にした報告でも入院時のNT-proBNP値よりも退院時のNT-proBNP値のほうが著明に予後予測因子として強い(図5)⁵¹⁾。この事実はBNP, NT-proBNPが治療効果と平行して変動しており, 治療効果判定に使用可能な指標であることを強く示唆している。しかしBNP, NT-proBNP測定が心不全領域において診断, 予後推定に有用であるということはガイドラインレベルでも異論のないところであるが, 治療効果判定としての使用法については, 1) 絶対値の持つ意味が個人により異なる, 2) 生物学的変動(Biologic variability)がNT-proBNPで20%, BNPで30%と大きい⁵³⁾, 3) 使用する測定系により絶対値が異なる, 4) β遮断薬導入直後は数値が上昇することがある⁵⁴⁾, 5) BNP, NT-proBNP

の変動を「前値との差」で治療効果を評価するのか、「前値との比」で評価するのか定まっていない、6) biochemical responder, non responderと予後との直接の相関をみた報告数がまだ十分でないなどの理由により、National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelineでも Class III, エビデンスレベルBの扱いとなっている²⁾。

Chengらは退院時、自覚症状が改善していてもBNP値に改善がみられない乖離現象を示す患者の予後は不良であると述べた⁵⁵⁾。Millerらは急性心不全患者を対象にNT-proBNPを経時測定したが、全例治療により自覚症状の改善が得られた患者群であったにもかかわらず、biochemical responder（確立された定義はないが、彼らの検討では前値より20%以上の数値の低下をbiochemical responderとしている）の割合は30%と著明に低かったことを報告し、その考察の中でも「自覚症状の改善とbiochemical responderの驚くべき乖離」と表現している⁵⁶⁾。Bettensourt, JanuzziらはNT-proBNPコンセンサスパネルの中で、急性心不全では前値の30%以上のNT-proBNPの低下を目標とすると述べている⁵⁷⁾。今後、慢性心不全、急性心不全の治療指標としてBNP, NT-proBNPを測定するためには、生物学的変動以上の数値の変化をbiochemical responderとする形で、学会レベルでのコンセンサスが必要と考えられる。

心不全関連イベントの予防を目的とした外来でのBNP, NT-proBNPガイド治療の可能性について

慢性心不全患者は経過中に入退院を繰り返して状態が悪化してゆく⁵⁸⁾。従って入院回避のためのシステム構築が必要であるが、学問的というよりは社会的な要素も強くなり、論文として発表が困難な領域である⁵⁹⁾。Throughtonは69例のLVEF<40%の慢性心不全患者について、外来においてNT-proBNP<200 pmol/l（約1,680 pg/ml）を目標として治療したNT-proBNPガイド群と従来の臨床評価のみで治療した群の経過を観察し、NT-proBNPガイド群のほうが、心血管イベントの有意な減少が得られたと報告した。NT-proBNPガイド群ではACE阻害薬、ループ利尿薬、スピロラク톤の処方が多かったが、LVEFの改善は両群とも同程度であった⁶⁰⁾。しかし、実際の臨床では予後不良患者の場合、低血圧や腎機能の悪化によりBNP, NT-proBNP値の目標数値にまで到達不可能なことも多い。従って、

当初より母集団の患者の重症度により結果が異なることが予想されていた。多施設試験STARS-BNP (Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP) ではEF<45%の慢性心不全患者220例が、標準治療群とBNP値ガイド群 (Biocite Triage BNP<100 pg/mlが目標) に振り分けられ、BNPガイド群では心不全死と心不全入院の減少がみられた⁶¹⁾。BNPガイド群ではACE阻害薬、β遮断薬が有意に多く処方されていたが、観察終了時に両群に体重差は認められなかった。また、BNPガイド群では観察開始時352±260 pg/mlであったBNP値は3カ月後284±180 pg/mlまで減少したが、実際にBNP<100 pg/mlまで低下した患者の割合は、観察開始時16%、3カ月後で33%であった。Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: Brain Natriuretic Peptide Versus the Clinical Congestion Score (STAR-BRITE) 試験ではBNPガイド群に有用な結果は得られなかったが(2006年AHAシカゴでの口頭発表より)、EF<35%という重症患者が対象であったことが、良い結果が得られなかった原因の可能性もある⁶²⁾。NT-proBNPガイド治療の多施設試験としてはNT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmission and Death (BATTLESCARRED) が進行中である⁶³⁾。

5. 急性冠症候群、狭心症における測定

心筋梗塞患者で血中BNPが早期より検出されるという報告は古く、Moritaらは心筋梗塞患者で血中BNPが数時間後より上昇し、重症患者では2峰性になることを報告した⁶⁴⁾。その後、心筋梗塞後3、4週間後のBNP値が平均約5年の観察期間という長期予後予測因子であることも報告され⁶⁵⁾、第1ピークは虚血に対する急性反応を反映してIL-1β, エンドテリン-1, アンジオテンシンIIがBNP産生の刺激因子であり、第2ピークは心筋リモデリングによる心負荷を反映すると考察された。Omlandらの急性冠症候群における検討では、NT-proBNPの上昇は心不全を認めない患者においてもみられ、Killip分類とは独立した予後予測指標であった⁶⁶⁾。

欧米の多施設試験では非ST上昇型心筋梗塞を中心に検討され、Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 (BNP測定)⁶⁷⁾、Treat Angina with Aggrastat

and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TACTICS-TIMI) 18 (BNP測定)⁶⁸, Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) II (NT-proBNP測定)⁶⁹, Global Utilization of Strategies to Open occluded arteries (GUSTO) IV (NT-proBNP測定)⁷⁰, Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) (NT-proBNP測定)⁷¹ 試験などのサブ解析としてBNP, NT-proBNPが測定された。いずれも急性冠症候群においてBNP, NT-proBNPは心筋トロポニンとは独立した予後予測指標であるとの結果が多い。FRISC-IIでは2日, 6週間, 3カ月, 6カ月後の採血も行われ, NT-proBNP値は慢性期の値ほど強い予後予測指標であることが示されている⁶⁹。またGUSTO IVなどではNT-proBNP値が高値であれば侵襲的冠動脈インターベンションの効果が高いことが示された^{72,73}。急性冠症候群の病態には炎症も含まれるが, 血中CRPも急性冠症候群において予後予測因子である。Morrow, Braunwaldらは急性冠症候群において, 心筋障害の指標(トロポニン), 心筋負荷の指標(BNP, NT-proBNP), 炎症の指標(hs-CRP, CD40L), 動脈硬化促進の指標(Hb-A1c, 血糖), 血管損傷の指標(クレアチニンクリアランス, 微量アルブミン尿)などを組み合わせてマルチマーカーストラテジーとしてリスク評価することを提唱している⁷⁴。急性冠症候群におけるバイオマーカーガイドラインにおいて, トロポニンの他にBNP, NT-proBNPを測定しリスク評価に用いることはClass IIa, エビデンスレベルAとなっているが, 測定のタイミング, リスク評価におけるカットオフ値については今後の検討を要する¹。

安定狭心症患者については運動負荷による虚血により, BNPが一過性に上昇するとの報告もあるが⁷⁵。Kragelundらは安定狭心症患者において左室機能とは無関係にNT-proBNPが将来の総死亡の予測指標であることを述べ⁷⁶。Bibbins-Domingoらは左室収縮機能, 拡張機能, CRP, 心筋トロポニンTなどを補正しても, NT-proBNPが安定狭心症患者において心血管イベントの予測指標であることを報告した⁷⁷。

6. 一般住民における測定と, 正常値

National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC

CommitteeによるとBNP, NT-proBNPの正常値は年齢, 性別に健常者の97.5thパーセンタイル値を用い, 各測定系のばらつきを示す% coefficient variation (CV)は15%以下となっている⁷⁸。日本でのNT-proBNPの2007年6月からの改定添付文書では正常値について, 35.1 ± 12.5歳で男女とも55 pg/mlと記載されている⁷⁹。一方, 正常値に近い数値の差でもBNP, NT-proBNP値は将来の心血管イベントの予測因子であることが最近報告された。フラミンガムオフスプリング研究の第6サイクル目の調査に参加した3,346例の被験者において, BNPが高値であるに従い将来の死亡, 初回の重篤な心血管イベント, 心不全, 心房細動, 脳卒中発作または一過性脳虚血発作は有意に増加した⁸⁰。NT-proBNPについても同様の報告があるが⁸¹。いずれも心不全の診断, 予後予測, 治療効果判定における値とは異なり, BNP値で20 pg/ml前後以下, NT-proBNP値で100 pg/ml前後以下の低い値での検討である。これらの結果からも, 真の基準値は健常人より算出すべきと考えられる。

7. 左室拡張機能障害とBNP, NT-proBNP

左室拡張機能障害による心不全は, 心不全患者の約半数にみられ, 高齢の女性に多く高血圧の合併も多い⁸²。予後は不良で, 心不全入院や死亡率は左室収縮機能障害よりわずかによい程度であり, 左室収縮機能障害の患者の予後は年代を追って少し改善しているが, 拡張機能障害の患者ではあまり改善していない⁸³。

拡張機能障害におけるBNP, NT-proBNP値は収縮機能障害と比較してはやや低値であるが⁸⁴。壁応力を反映しており⁸⁵。収縮機能障害時と同様に予後規定因子である^{86,87}。しかし, 実際の臨床で拡張機能障害におけるBNP, NT-proBNP値をどのように使用するかは, 収縮機能障害におけるBNP, NT-proBNP測定ほど明確になっていない。またRedfieldらの一般住民を対象とした報告ではBNPの拡張機能障害の検出感度, 特異度はそれぞれ75%, 69%と大変低く, BNP測定単独で拡張機能障害の検出は不可能と推測できる⁸⁸。

現状ではBNP, NT-proBNP値自身は左室収縮機能障害, 拡張機能障害を区別できないが, 心エコー所見にて左室収縮機能が保たれているにもかかわらずBNP, NT-proBNP値が高い場合は, 拡張機能障害を疑う根拠になると思われる⁸⁹。また, カンデサルタンを用いた心不全の大規模試

験であるCHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) 試験のpreservedアームの心エコーサブ解析では、心エコーにてmitral inflow patternが正常の場合、pseudonormal patternと鑑別するためにNT-proBNPを測定している⁹⁰⁾。

8. 心不全患者のリスク評価における心筋トロポニンとの同時採血について

臨床において心筋トロポニンT (cTnT)、心筋トロポニンI (cTnI) 測定の最も重要な使用法は急性心筋梗塞の早期診断、リスク層別化であるが¹⁾、近年その測定感度の高さから心不全患者においても微小心筋傷害を検出できることが報告されている^{2,91,92)}。慢性心不全患者において、cTnT、cTnIは心不全の原因に関係なく、BNP、NT-proBNPとは独立した予後予測因子であることが報告されており⁹³⁻⁹⁵⁾、最近慢性心不全治療薬の多施設試験であるValsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) のサブ解析でも、同様の結果が報告された⁹⁶⁾ (この解析には従来のcTnTのほか、precommercial assayであるhigh sensitive (hs)-TnTも測定されており、非常に低濃度のhs-TnTでも予後予測指標であることが示されている)。また急性心不全においても同様にcTnTがBNP、NT-proBNPとは独立した予後予測因子であることが、急性心不全のレジストリーであるADHERE⁹⁷⁾やPRIDE試験のサブ解析のデータ⁹⁸⁾から示されている。現在のところガイドラインでは心不全患者のリスク評価にcTnT、cTnIを測定することはClass IIb、エビデンスレベルBとなっているが²⁾、将来はPeacockやBraunwaldらが最近New England Journal of Medicineで述べているように心不全の一般検査となる可能性もあると思われる^{99,100)}。

9. 迅速小型測定機器の開発

他疾患における生化学指標と異なり、循環器領域では急性心筋梗塞、急性心不全など急性期に直ちに病態を評価し、治療を開始する必要があるため、迅速測定機器の開発が必須であった¹⁰¹⁾。Biosite Triage BNP (日本では使用できない) やエクルーシスNT-proBNPはその迅速さから多くの臨床研究で用いられてきたが、最新機器に求められる機能として重要なものに「迅速性」に加えて、「簡便性」「携帯性」などがある。PATHFAST (三菱化学メディエンス)

は全血でBNP測定が可能な機器である¹⁰²⁾。またCardiac Reader NT-proBNP (Roche Diagnostics) は全血を専用のキットに滴下して15分後に実数が表示される小型機器である。従来のエクルーシスNT-proBNP (電気化学発光免疫測定法、測定範囲5-35,000 pg/ml, total interassay CVは217 pg/mlで4.8%, 4,261 pg/mlで2.1%) と比較するとCardiac Reader NT-proBNPは (イムノクロマトグラフィ法、測定範囲60-3,000 pg/ml, total interassay CVは163 pg/mlで12.8%, 1,166 pg/mlで8.6%) とやや表示範囲が狭く精度が悪いものの、実際の臨床現場でのエクルーシスNT-proBNP値とCardiac Reader NT-proBNP値の相関は $r = 0.96$ と非常に良好であった¹⁰³⁾。日本ではNT-proBNP測定についてCardiac Readerをさらに小型化させたハンディタイプのコバス h 232 (重量650 g充電可能) が、BNP測定についてはシオノスポート (塩野義製薬株式会社、重量2.1 Kg, BNP測定、充電可能) が発売されており、救急現場や一般外来での診察時検査 (point of care test) としての使用が期待される。

文献

- 1) Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e356-e375.
- 2) Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, Storrow AB, Christenson RH, Apple FS, Ravkilde J, Wu AH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007; 116: e99-e109.
- 3) Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1414-1421.
- 4) Januzzi JL, Richards AM, for the International NT-proBNP Consensus Panel. Introduction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1A-2A.
- 5) Sudoh H, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
- 6) Saito Y, Nakao K, Itoh H, Yamada T, Mukoyama M, Arai H, Hosoda K, Shirakami G, Suga S, Minamino N. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 360-368.
- 7) Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL Jr. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*

- 2008; 101: 3A-8A.
- 8) Hasegawa K, Fujiwara H, Itoh H, Nakao K, Fujiwara T, Imura H, Kawai C. Light and electron microscopic localization of brain natriuretic peptide in relation to atrial natriuretic peptide in porcine atrium. Immunohistochemical study using specific monoclonal antibodies. *Circulation* 1991; 84: 1203-1209.
 - 9) Hawkrigde AM, Heublein DM, Bergen HR 3rd, Cataliotti A, Burnett JC Jr, Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17442-17447.
 - 10) Hammerer-Lercher A, Halfinger B, Sarg B, Mair J, Puschendorf B, Griesmacher A, Guzman NA, Lindner HH. Analysis of Circulating Forms of proBNP and NT-proBNP in Patients with Severe Heart Failure. *Clin Chem* 2008; 54: 858-865.
 - 11) De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
 - 12) Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-239.
 - 13) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.
 - 14) Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 107-115.
 - 15) Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Jaffe AS; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005; 51: 486-493.
 - 16) Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; 151: 999-1005.
 - 17) Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 85-90.
 - 18) Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, Goto Y. BNP in overweight and obese patients with heart failure: an analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Card Fail* 2007; 13: 663-667.
 - 19) Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients. An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 838-844.
 - 20) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-982.
 - 21) Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1667-1671.
 - 22) McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-579.
 - 23) Tsutamoto T, Wada A, Sasaki H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, Fujii M, Yamamoto T, Dohke T, Ohnishi M, Takashima H, Kinoshita M, Horie M. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 582-586.
 - 24) Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. 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* 2006; 52: 1528-1538.
 - 25) DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 82A-88A.
 - 26) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
 - 27) 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.
- 28) Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Gennis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-337.
 - 29) Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008; 101: 29A-38A.
 - 30) Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-2368.
 - 31) Van Kimmenade RR, Pinto YM, Januzzi JL Jr. Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Am J Cardiol* 2008; 101: 39A-42A.
 - 32) Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R; Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333.
 - 33) Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, Picard MH, Januzzi JL. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27: 839-845.
 - 34) Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-1950.
 - 35) Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654.
 - 36) Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H; Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115: 3103-3110.
 - 37) Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008; 101: 25A-28A.
 - 38) Masson S, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 56A-60A.
 - 39) Nishii M, Inomata T, Takehana H, Naruke T, Yanagisawa T, Moriguchi M, Takeda S, Izumi T. Prognostic utility of B-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2329-2335.
 - 40) Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003; 107: 1278-1283.
 - 41) Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, Vago T, Maggioni AP, Anand IS, Tan LB, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 119: e23-e30.
 - 42) Yan RT, White M, Yan AT, Yusuf S, Rouleau JL, Maggioni AP, Hall C, Latini R, Afzal R, Floras J, Masson S, McKelvie RS; Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Investigators. Usefulness of temporal changes in neurohormones as markers of ventricular remodeling and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure receiving either candesartan or enalapril or both. *Am J Cardiol* 2005; 96: 698-704.
 - 43) Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; For the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-299.
 - 44) Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Anker SD, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure. A substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110: 1780-1786.
 - 45) Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Trawinski J, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 343-350.
 - 46) Olsson LG, Swedberg K, Cleland JG, Spark PA, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Remme WJ, Scherhag A, Poole-Wilson P; COMET Investigators. Prognostic importance of plasma NT-proBNP in chronic heart failure in patients treated with a β -blocker: Results from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 795-801.
 - 47) Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts car-

- diovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22: 1597-1604.
- 48) Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt PR. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. *J Hypertens* 2005; 23: 1083-1090.
- 49) Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiret L, Cambien F, Gerstein H, M-nzel T, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006; 114: 201-208.
- 50) Hildebrandt P, Richards AM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in patients with diabetes mellitus and with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2008; 101: 21A-24A.
- 51) Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168-2174.
- 52) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-1593.
- 53) Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol* 2008; 101: 9A-15A.
- 54) Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton CM, Troughton RW. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006; 113: 977-985.
- 55) Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-391.
- 56) Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Borgeson DD, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Biomarker responses during and after treatment with nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin Chem* 2005; 51: 569-577.
- 57) Bettencourt P, Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for inpatient monitoring and treatment guidance of acute destabilized heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 67A-71A.
- 58) Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G-17G.
- 59) Wolfel EE. Can we predict and prevent the onset of acute decompensated heart failure- *Circulation* 2007; 116: 1526-1529.
- 60) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
- 61) Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilli-re Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 24; 49: 1733-1739.
- 62) Shah MR, Claise KA, Bowers MT, Bhapkar M, Little J, Nohria A, Gauden LH, McKee VK, Cozart KL, Mancinelli KL, Daniels H, Kinard T, Stevenson LW, Mancini DM, O'Connor CM, Califf RM. Testing new targets of therapy in advanced heart failure: the design and rationale of the Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: BBrain Natrluretic Peptide Versus the Clinical CongesTion ScorE (STAR-BRITE) trial. *Am Heart J* 2005; 150: 893-898.
- 63) Lainchbury JG, Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Hamid A, Nicholls MG, Richards AM. NTproBNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the "BATTLESCARRED" trial. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 532-538.
- 64) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91.
- 65) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Nakamura S, Abe K, Yamamuro M, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction. A long-term follow-up analysis. *Circulation* 2004; 110: 1387-1391.
- 66) Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 106: 2913-2918.
- 67) De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-1021.
- 68) Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. 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* 2003; 41: 1264-1274.
- 69) Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg

- M, Venge P, Wallentin L. Serial analysis of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. A Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 533-541.
- 70) James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Callif 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.
 - 71) Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD, for the 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* 2004; 110: 3206-3212.
 - 72) James SK, Lindb-ck J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Wallentin L, Lindahl B. 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* 2006; 48: 1146-1154.
 - 73) Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist Bo, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1909-1016.
 - 74) Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108: 250-252.
 - 75) Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, Hall C, McCabe CH, Braunwald E. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1988-1995.
 - 76) Kragelund C, Cronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666-675.
 - 77) Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA* 2007; 297: 169-176.
 - 78) Apple FS, Wu AH, Jaffe AS, Panteghini M, Christenson RH, Cannon CP, Francis G, Jesse RL, Morrow DA, Newby LK, Storrow AB, Tang WH, Pagani F, Tate J, Ordonez-Llanos J, Mair J; National Academy of Clinical Biochemistry; IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine practice guidelines: Analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation* 2007; 116: e95-e98.
 - 79) 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.
 - 80) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.
 - 81) McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide. Biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006; 47: 874-880.
 - 82) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu P. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269.
 - 83) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259.
 - 84) Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010-2017.
 - 85) Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 742-748.
 - 86) Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, Hassager C, Nielsen OW, Aldershvile J, Nielsen H. N-terminal proBNP and mortality in hospitalized patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 335-341.
 - 87) Valle R, Aspromonte N, Feola M, Milli M, Canali C, Giovinazzo P, Carbonieri E, Ceci V, Cerisano S, Barro S, Milani L. B-type natriuretic peptide can predict the medium-term risk in patients with acute heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail* 2005; 11: 498-503.
 - 88) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney

- DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction. A community-based study. *Circulation* 2004; 109: 3176-3181.
- 89) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
- 90) Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, Ostergren J, McKelvie RS; Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 687-694.
- 91) Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S, Takatsu Y. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-374.
- 92) Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004; 90: 1110-1113.
- 93) Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833-838.
- 94) Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation* 2007; 116: 249-257.
- 95) Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Matsui S, Oshima H, Nomura M, Ezaki K, Hishida H. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 1397-1404.
- 96) Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-1249.
- 97) Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008; 101: 231-237.
- 98) Sakhuja R, Green S, Oestreich EM, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB, Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: 412-420.
- 99) Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu AH; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117-2126.
- 100) Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-2159.
- 101) Prontera C, Storti S, Emdin M, Passino C, Zyw L, Zucchelli GC, Clerico A. Comparison of a fully automated immunoassay with a point-of-care testing method for B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2005; 51: 1274-1276.
- 102) Kurihara T, Yanagida A, Yokoi H, Koyata A, Matsuya T, Ogawa J, Okamura Y, Miyamoto D. Evaluation of cardiac assays on a benchtop chemiluminescent enzyme immunoassay analyzer, PATHFAST. *Anal Biochem* 2008; 375: 144-146.
- 103) Alehagen U, Janzon M. A clinician's experience of using the Cardiac Reader NT-proBNP point-of-care assay in a clinical setting. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 260-266.