

原 著

急性期脳梗塞における非弁膜症性心房細動と brain natriuretic peptide (BNP) の関係

¹東京女子医科大学医学部神経内科学²東京女子医科大学医学部循環器内科学マルヤマ ケンジ シガ ツヨシ イイジマ ムツミ ウチヤマシンイチロウ
丸山 健二¹・志賀 剛²・飯嶋 睦¹・内山真一郎¹

(受理 平成26年2月14日)

Relationships of Non-valvular Atrial Fibrillation and Brain Natriuretic Peptide
in Patients with Acute Ischemic StrokeKenji MARUYAMA¹, Tsuyoshi SHIGA², Mutsumi IJIMA¹ and Shinichiro UCHIYAMA¹¹Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Background and Purpose: Elevated serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) have been associated with cardioembolic stroke (CES). In this study, we investigated the factors associated with increased BNP levels in CES due to non-valvular atrial fibrillation (NVAf). **Methods:** We measured BNP in consecutive acute ischemic stroke patients aged ≥ 18 years who were admitted to our department between 2010 and 2012. Stroke subtypes were assigned using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment criteria. Categorical variables included sex, cigarette smoking, alcohol consumption, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, coronary artery disease, AF, antiplatelet therapy, and anticoagulant therapy. Continuous variables included age and hemoglobin and creatinine (Cr) levels. We investigated the relationships between serum BNP and left ventricular ejection fraction (LVEF), National Institutes of Health Stroke Scale score on admission, and modified Rankin Scale (mRS) score at discharge. We also calculated the CHADS₂ (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes, prior stroke) score in the NVAf patients. **Results:** Of 102 patients with CES, 63.7% were men, and the mean age was 75.9 ± 9.6 years. Serum BNP levels were significantly correlated with age, hypertension, Cr, LVEF, CHADS₂ score, and mRS score in univariate regression analysis. Higher BNP levels were associated with higher CHADS₂ scores in patients with NVAf (p for trend < 0.04). The addition of BNP to multivariate models increased their predictive abilities for functional outcomes ($p = 0.03$). **Conclusions:** Serum BNP levels are significantly associated with functional outcomes following CES in addition to CHADS₂ scores in patients with NVAf.

Key Words: brain natriuretic peptide, atrial fibrillation, cardioembolism, CHADS₂ score, modified Rankin Scale

はじめに

Brain natriuretic peptide (BNP) は、1988年に本邦でブタの脳から分離され¹⁾、人では、主に心室から分泌されている32個のアミノ酸から構成されている。前駆体 preproBNPより ProBNPを経たのち、NT-ProBNPとBNPに分割され、生理活性を担っている^{2,3)}。通常では、70%が心室由来⁴⁾で残りは心房由来と考えられている。心室に圧負荷がかかると proBNPが上昇し、切断されBNPとNT-proBNP

に分かれる。半減期は、それぞれ約20分と約120分である。これらのバイオマーカーは、心不全のマーカーとして使用されてきた⁵⁻⁷⁾が、最近では急性虚血性脳卒中、特に心房細動を有する患者でBNPが上昇し⁸⁾、死亡率との関連も報告されている⁹⁾。またBNP上昇は、脳卒中後の機能的転帰と相関するとの報告もみられている^{10,11)}。近年では心原性脳塞栓症のマーカーとして注目されるようになり、また予後判定にも利用できるとの報告がみられるようになっ

た。しかしながら心房細動症例ではBNPは高値であり、心房細動症例では単に心原性脳塞栓症とBNPが相関しているだけで機能的予後との関連性は明確ではない。

今回、我々は虚血性脳卒中患者の中で心房細動による心原性脳塞栓症患者とBNPとの関係について従来の脳卒中危険因子ならびに脳卒中後の機能的転帰について検討した。

方 法

2010～2012年まで東京女子医科大学神経内科へ入院した虚血性脳卒中患者をTrial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分類¹²⁾により心房細動による心原性脳塞栓症患者連続102例について検討した。

年齢、性別、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有無を調査した。高血圧は、入院時の血圧が140/90mmHg以上か、入院前に降圧剤を内服しているもの、糖尿病は、空腹時採血が126mg/dl以上、随時血糖が200mg/dl以上かつhemoglobin(Hb)A1c 6.4%以上(the National Glycohemoglobin Standardization Program)あるいは、入院前より血糖降下剤を服用またはインスリン注射を受けているものとした。脂質異常は、血清のLDL(low-density lipoprotein cholesterol)が140mg/dL以上あるいは、HDL(high-density lipoprotein cholesterol)が40mg/

dL未満あるいはTG(triglycerides)が150mg/dL以上、あるいはスタチンかフィブラートを内服しているものと定義した。心房細動については、入院前に診断されていたもの、入院中の心電図モニターおよびHolter心電図で診断されたものとし、発作性心房細動と永続性心房細動別に相違を検討した。虚血性心疾患の有無、肥大型心筋症あるいは拡張型心筋症の有無、抗血栓療法の内服については、抗血小板薬、抗凝固薬内服の有無を調査した。Hb, creatinine(Cr), 経胸壁心エコーよりmodified Simpson法¹³⁾による左室収縮能LVEF, CHADS₂ score(心不全, 高血圧, 年齢75歳以上, 糖尿病:各1点, 脳卒中または一過性脳虚血発作の既往:2点の合計点数)¹⁴⁾, 入院時のNational Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)¹⁵⁾, 退院時のmodified Rankin Scale score(mRS)¹⁶⁾を評価した。

BNPの測定について

全例入院時に採血検査を行い、血清BNP測定については、BNP特異的なエピトープを認識する2種類のモノクローナル抗体を用いた2ステップサンドイッチ法による化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay:CLEIA)を用いて測定した¹⁷⁾。

統計解析について

単回帰分析を用いて、各因子とBNP上昇と関連性を検討し、有意であったものに関して重回帰分析(Stepwise法)を行った。

統計解析は、Statistical Analysis System(SAS) Version 9.3を用いて解析し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

患者背景は、Table 1に提示してあるが、平均年齢が75.9歳と高く、男性の比率が63.7%と高かった。高血圧を有する頻度が約70%と高く、永続性心房細動患者が約60%を占めていた。抗血小板療法は30.4%、抗凝固療法は25.5%に投与され、両者の併用はいなかった。脳梗塞発症前に抗血栓療法が行われていた頻度は低かった。今回の検討では肥大型心筋症あるいは拡張型心筋症を有する症例は含まれていなかった。単回帰分析では、年齢、Cr、LVEF、CHADS₂ score、mRSとBNPとの間に有意な相関がみられた。BNPとCHADS₂ score、BNPとmRSとの関係は、Fig. 1, Fig. 2に示す。BNPと持続性ならびに発作性心房細動との関係をFig. 3に示す。BNPは、発作性心房細動の方がやや高い傾向がみられたが有

Table 1 Patient characteristics

| | |
|--------------------------------------|---------------|
| Age, y (mean ± SD) | 75.9 ± 9.6 |
| Men, n (%) | 65 (63.7) |
| Current smoking, n (%) | 15 (14.7) |
| Alcohol consumption, n (%) | 21 (20.6) |
| Hypertension, n (%) | 70 (68.6) |
| Diabetes mellitus, n (%) | 35 (34.3) |
| Dyslipidemia, n (%) | 38 (37.3) |
| TIA/stroke, n (%) | 18 (17.6) |
| Permanent atrial fibrillation, n (%) | 59 (57.8) |
| Coronary artery disease, n (%) | 15 (14.7) |
| Antiplatelet therapy, n (%) | 31 (30.4%) |
| Anticoagulation therapy, % | 26 (25.5%) |
| Hb, g/dl (mean ± SD) | 13.6 ± 3.6 |
| Cr, mg/dl (mean ± SD) | 1.4 ± 2.0 |
| BNP, pg/ml (mean ± SD) | 293.6 ± 311.1 |
| LVEF, % (mean ± SD) | 48.2 ± 7.4 |
| CHADS ₂ score (mean ± SD) | 2.2 ± 1.1 |
| NIHSS (mean ± SD) | 8.1 ± 8.6 |
| mRS score (mean ± SD) | 2.3 ± 1.8 |

BNP, brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale; TIA, transient ischemic attack.

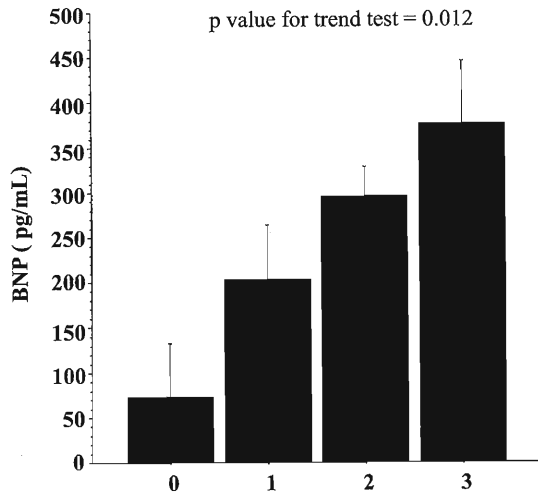


Fig. 1 Correlation between the brain natriuretic peptide (BNP) levels and CHADS₂ scores
As CHADS₂ score increased, BNP levels increased.
BNP, brain natriuretic peptide.

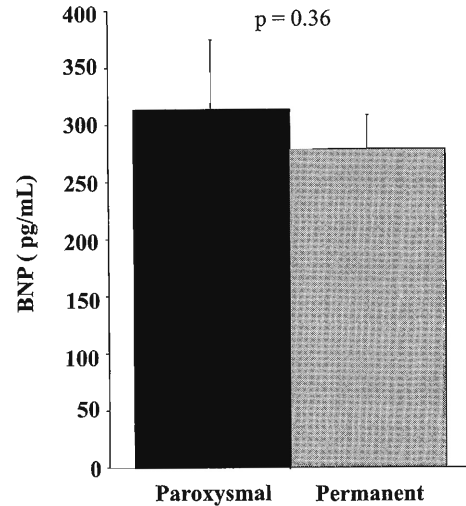


Fig. 3 Correlation between the brain natriuretic peptide (BNP) levels and type of atrial fibrillation
There was no significant difference between paroxysmal and permanent atrial fibrillations.

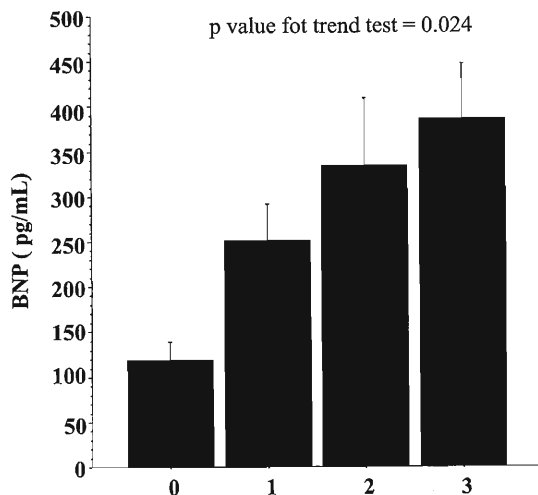


Fig. 2 Correlation between the brain natriuretic peptide (BNP) levels and mRS scores
BNP levels increase as mRS scores increased.
BNP, brain natriuretic peptide; mRS, modified Rankin Scale.

意差はみられなかった。単回帰分析で有意であった項目について多変量解析を行ったところ mRS のみが BNP と有意に相関していた。

考 察

今回、非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症患者において各危険因子と BNP との関係を検討した。単変量での解析では、年齢、高血圧、Cr、LVEF、CHADS₂ score、mRS が BNP 上昇と有意に関連していた。今回の検討では、心房細動による心原性脳塞栓症の発症は高齢者が多く、年齢は BNP 上昇と関

連していた。心房細動の発症率と有病率は 65 歳以上の高齢者で有意に多くなるという疫学調査¹⁸⁾や Hisayama Study¹⁹⁾の結果から高齢になると心房細動の合併頻度が増加することが示されており、加齢が心房細動患者で BNP 上昇に関連していると考えられる。高血圧は心房細動において心原性脳塞栓症の重要な危険因子¹⁴⁾である。腎機能障害²⁰⁾は BNP 上昇の誘因であり、体液貯留が二次的に心負荷につながると考えられる。

発作性心房細動と永続性心房細動の両者の間に BNP 上昇に違いがあるかを検討したが、有意差はみられなかった。Naya ら²¹⁾の報告でも非心原性脳塞栓症患者と心原性脳塞栓症の間には有意差がみられたが、発作性心房細動と永続性心房細動の間には有意差がみられなかった。

LVEF 低下と BNP 上昇との関係については、単変量解析では有意な相関がみられたが、多変量では、有意な相関はみられなかった。これは、本研究では LVEF が 40% を下回る低心機能の患者が含まれていなかったため心不全による BNP 上昇の影響が少なかったと推察される。

BNP 値上昇は、心房細動による心原性脳塞栓症に関して CHADS₂ score を補足する可能性を示唆する報告がみられている²²⁾。今回の検討でも単変量解析では、弱いながらも CHADS₂ score と有意な相関がみられており、今後症例数を増やしてさらに検討を行う必要があると考える。

今回の検討では、BNP 値と退院後の機能予後は

Table 2 Multiple linear regression analysis, using a stepwise correlation analysis, between the BNP levels and categorical variables

| | Univariate | | Multivariate | |
|-------------------------------|------------------------|---------|------------------------|---------|
| | Regression coefficient | p value | Regression coefficient | p value |
| Age | 0.22 | 0.03 | | NS |
| Men | -0.02 | 0.81 | | NS |
| Current smoking | -0.04 | 0.69 | | NS |
| Alcohol consumption | -0.19 | 0.06 | | NS |
| Hypertension | 0.24 | 0.02 | | NS |
| Diabetes mellitus | -0.14 | 0.16 | | NS |
| Dyslipidemia | -0.03 | 0.74 | | NS |
| Permanent atrial fibrillation | -0.061 | 0.58 | | NS |
| Coronary artery disease | 0.17 | 0.08 | | NS |
| Antiplatelet therapy | 0.14 | 0.15 | | NS |
| Anticoagulation therapy | -0.04 | 0.66 | | NS |
| Hb | -0.1 | 0.32 | | NS |
| Cr | 0.27 | 0.008 | | NS |
| LVEF | -0.24 | 0.03 | | NS |
| CHADS ₂ score | 0.2 | 0.05 | | NS |
| NIHSS | 7.45 | 0.065 | | NS |
| mRS | 50.77 | 0.001 | 77.6 | 0.03 |

BNP, brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale; Hb, hemoglobin; Cr, creatinine.

単変量解析と多変量解析の両者において有意に相関していた。BNPは心原性脳塞栓症発症後6ヵ月の転帰と有意に関連していたとの過去の報告と同様の結果であった²³⁾。急性期脳梗塞患者でBNP値の上昇は、心房細動による病因を示唆するだけでなく、長期の転帰と相関していることが多く報告されている^{24)~26)}。また、Makikallioら⁹⁾は、CEの急性期にBNP値の上昇と死亡率が関連していることを報告している。

結 語

今回の検討で判明したことは、NVAFによる心原性脳塞栓症患者においてBNP上昇に影響している因子は年齢、高血圧、Cr、LVEFの低下、CHADS₂ score、mRSであったが、多変量解析の結果からは、退院後の転帰ともっとも強い相関がみられた。今後さらに症例数を増やして、その他の因子についても検討を行う必要があると思われる。

文 献

- 1) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N et al: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* **332**: 78-81, 1988
- 2) Saito Y, Nakao K, Itoh H et al: Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* **158**: 360-368, 1989
- 3) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y et al: Human

brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet* **335**: 801-802, 1990

- 4) Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC et al: Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* **101**: 3-8, 2008
- 5) Anand IS, Florea VG, Fisher L: Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol* **39**: 1414-1421, 2002
- 6) Tang WH, Francis GS, Morrow DA et al: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* **116**: e99-e109, 2007
- 7) Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL et al: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* **115**: e356-e375, 2007
- 8) Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M et al: Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* **19**: 157-164, 2005
- 9) Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT et al: Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* **36**: 1016-1020, 2005
- 10) Etgen T, Baum H, Sander K et al: Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke* **36**: 270-275, 2005
- 11) Idris I, Hill R, Ross I et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts 1-year mortality following

- acute stroke: Possible evidence of occult cardiac dysfunction among patients with acute stroke. *Age Ageing* **39**: 752–755, 2010
- 12) **Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al**: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* **24**: 35–41, 1993
 - 13) **Helak JW, Plappert T, Muhammad A et al**: Two dimensional echographic imaging of the left ventricle: Comparison of mechanical and phased array systems in vitro. *Am J Cardiol* **48**: 728–735, 1981
 - 14) **Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al**: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* **285**: 2864–2870, 2001
 - 15) **Lyden PD, Lu M, Levine SR et al**: A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: Preliminary reliability and validity. *Stroke* **32**: 1310–1317, 2001
 - 16) **van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC et al**: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **19**: 604–607, 1988
 - 17) 伊藤洋子, 浪岡由樹子: ルミパルス[®]fおよびルミパルス Presto II[®]を用いた化学発光酵素免疫測定法によるBNP測定試薬の基礎的検討. *医と薬学* **64**: 931–939, 2010
 - 18) **Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al**: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* **155**: 469–473, 1995
 - 19) **Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I et al**: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: The Hisayama study. *Stroke* **31**: 2616–2622, 2000
 - 20) **Masson S, Latini R, Anand IS 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
 - 21) **Naya T, Yukiiri K, Hosomi N et al**: Brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke with paroxysmal atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* **26**: 434–440, 2008
 - 22) **Doukky R, Gage H, Nagarajan V et al**: B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* **30**: 889–895, 2013
 - 23) **Rost NS, Biffi A, Cloonan L et al**: Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke. *Stroke* **43**: 441–445, 2012
 - 24) **Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P et al**: Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* **39**: 2280–2287, 2008
 - 25) **Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y et al**: Plasma brain natriuretic peptide predicts death during hospitalization in acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. *Eur J Neurol* **18**: 165–169, 2011
 - 26) **Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al**: Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke* **32**: 2559–2566, 2001