

心疾患に罹患したイヌおよびネコの  
血漿中 N 末端 proB 型ナトリウム利尿ペプチド濃度の  
診断的意義に関する研究

The diagnostic significance of  
plasma N-terminal pro-B type natriuretic peptide concentration  
in dogs and cats with cardiac diseases

学位論文の内容の要約

獣医生命科学研究科獣医学専攻博士課程平成 22 年入学

富永芳昇

(指導教授：竹村直行)

イヌおよびネコの心疾患は一般臨床現場で日常的に遭遇する疾患の一つである。イヌおよびネコでは好発する心疾患が異なり、イヌでは僧帽弁閉鎖不全症 (MVI)、ネコでは肥大型心筋症 (HCM) が最も一般的である。これらの疾患は予後が不良なうっ血性心不全 (CHF) に至る。

一般に、イヌおよびネコの心疾患の診断検査には、問診、身体検査、心電図検査、胸部 X 線検査および心エコー図検査が含まれる。ヒトで心臓バイオマーカーとして利用されている N 末端 proB 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) は、イヌおよびネコでも測定可能であり、今日までにこのバイオマーカーの診断的意義に関していくつかの知見が報告がされてきた。しかし、これらの論文はこの診断的意義に関して相反した結果を報告している。この原因として、イヌおよびネコでの血漿中 NT-proBNP 濃度の変動要因が十分に検討されていないことが挙げられる。そこで、本研究ではイヌおよびネコの血漿中 NT-proBNP 濃度に影響する要因を検討し、イヌおよびネコで多発する心疾患での血漿中 NT-proBNP 濃度の診断的意義を明確にすることを目的とした。

## 1. イヌおよびネコの血漿中 NT-proBNP 濃度の測定内および測定間変動の評価 (第 2 章)

これらの変動の評価は、同一個体で複数回にわたって血漿中 NT-proBNP 濃度を測定し、その値に変動が見られた場合に、その変化が生体に由来するのか、あるいは測定に由来するのかを判断する上で重要である。加えて、血漿ペプチド濃度を測定する際のサンプル前処置として推奨されることが多いアプロチニンを添加する必要性も評価した。本検討には、本学内科学教室第二にて管理されていたイヌおよびネコそれぞれ 5 頭から採取したエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を添加した血漿を用いた。測定内変動の評価では、各供試動物から得られたサンプルを 10 等分し、全て同時に測定した。測定間変動の評価では、各供試動物のサンプルを 1 日以上の間隔を空けて 10 回測定した。それぞれで得られた濃度の平均および標準偏差 (SD) から変動係数 (CV) を求めた。以上の操作から得られた値を、EDTA およびアプロチニンを添加して同様の操作から得た値と比較した。

血漿中 NT-proBNP 濃度の測定内および測定間変動の CV の中央値はイヌでは 11.4 および 19.9 %、そしてネコでは 10.6 および 16.9 % だった。これらはヒトでの測定内変動と比較すると高値であったが、他のイヌおよびネコで報じられている測定内変動と同等だった。また、イヌおよびネコの血漿にそれぞれ EDTA のみを添加した場合、そして EDTA およびアプロチニンを添加した場合で血漿中 NT-proBNP 濃度を測定したところ、両サンプル間での測定内および測定間変動に有意な影響は認められなかった。EDTA のみを添加したサンプルの変動が小さい傾向があった。

以上の結果に基づき、イヌおよびネコの血漿中 NT-proBNP 濃度は生体内での変動の他に、約 20 % の測定変動が存在することが解った。また、本研究ではイヌおよびネコの血液サンプルに EDTA のみを添加することとした。

## 2. 臨床的に健康なイヌおよびネコの血漿中 NT-proBNP 濃度の日内および週間変動、そして食事および運動の影響の評価 (第 3 章)

日内および週間変動は本学内科学教室第二で管理されていた臨床的に健康なイヌ 7 頭およびネコ 5 頭を用い、そして食事および運動の影響は日内および週間変動の評価に用いたイヌ 7 頭を用いてそれぞれ評価した。日内変動の評価では、各供試動物から 3 時間毎に 8 回採血し、各時刻の血漿中 NT-proBNP 濃度を用いて日内変動の有意性を評価した。そしてこの濃度の平均、SD および CV を用いて日内変動の程度を評価した。同様の採血を 1 週間毎に 3 回実施し、週間変動の有無およびその程度を評価した。食事および運動後の変動の評価は、食事前または運動前および食事後または運動後 5、15、30、60、120 および 180 分に採血を行いその変動を評価した。運動はヒトが歩行する程度の速度で 15 分間実施した。

イヌおよびネコの両方で有意な日内変動は認められなかったが、イヌで約 20 %、そしてネコでは約 35 % もの日内または週間変動が存在した。加えて、食事および運動は血漿中 NT-proBNP 濃度に有意に影響しなかった。

以上の結果に基づき、イヌおよびネコで血漿中 NT-proBNP 濃度の測定を目的に採血する場合、その採血時刻、食物摂取および運動を考慮する必要がない

ということが解った。また、血漿中 NT-proBNP 濃度を解釈する際には、約 20 - 35%の変動を考慮する必要があることも解った。

### 3. 血漿中 NT-proBNP 濃度に対する糸球体ろ過量 (GFR)の影響の評価 (第 4 章)

循環血液中の NT-proBNP は腎臓のみから排泄されるため、この血漿濃度は GFR の影響を強く受けると考えられる。しかし、これまでにイヌおよびネコで GFR と血漿中 NT-proBNP 濃度の関連を評価した報告はない。そこで、心疾患に罹患していないイヌおよびネコを対象とし、血漿中 NT-proBNP 濃度に対する GFR の影響を評価した。本検討には、本学付属動物医療センター腎臓科および一般開業動物病院 1 施設にて GFR を測定したイヌ 73 頭およびネコ 34 頭を用いた。

イヌでは血漿中 NT-proBNP 濃度と GFR は有意な負の相関関係にあることが確認できた。それに対してネコでは、血漿中 NT-proBNP 濃度は GFR と有意に相関しなかったが、中程度から重度に GFR が低下した個体では有意に上昇することが解った。一部の動物では、GFR の低下に関連して心疾患の有無を鑑別するカットオフ値を上回っていた。

以上の結果に基づき、血漿中 NT-proBNP 濃度を心臓バイオマーカーとして利用する場合には、GFR を考慮する必要があると考えられた。全ての症例で GFR を測定することは非現実的であるため、GFR のマーカーとして一般的に用いられている血漿クレアチニン濃度を併せて測定し、血漿中 NT-proBNP 濃度を解釈するべきだと考えられた。

### 4. MVI に罹患したイヌにおける血漿中 NT-proBNP 濃度の診断的意義の検討 (第 5 章)

MVI のイヌ、MVI に三尖弁閉鎖不全症 (TVI)を併発したイヌ、そして MVI および TVI に肺高血圧 (PH)を併発したイヌでの血漿中 NT-proBNP 濃度の臨床的意義を検討した。本検討は、本学付属動物医療センター循環器科を受診したイヌ 270 頭を対象に実施した。

MVI のイヌでは、血漿中 NT-proBNP 濃度は MVI に伴う心拡大に関連して上昇した。しかし、心拡大の認められない MVI のイヌに対するスクリーニング検査としての有用性は低かった。血漿中 NT-proBNP 濃度は左房および左室への容量負荷と関連して増加したため、同一症例の左心系の容量負荷を経時的に追跡評価する場合に有用な可能性があると思われた。また、血漿中 NT-proBNP 濃度は MVI のみに罹患したイヌと比較すると、TVI または PH の合併により有意に上昇した。そして International Small Animal Cardiac Health Council の心不全分類のステージ IIIa のイヌでは、TVI および PH の合併を検出するための血漿中 NT-proBNP 濃度の感度 (90.9 および 92.9 %) は良好だったが、特異度 (62.5 および 40.0 %) は十分でなかった。そのため、TVI および PH の診断には心エコー図検査が必要であると考えられた。

#### 5. HCM に罹患したネコにおける血漿中 NT-proBNP 濃度の診断的意義の検討 (第 6 章)

HCM に罹患したネコでの血漿中 NT-proBNP 濃度の臨床的意義を検討した。本検討には、本学付属動物医療センター循環器科に来院したネコ 95 頭を用いた。

HCM のネコでは、血漿中 NT-proBNP 濃度はその心不全徴候の有無と関連して増加すること、左室肥大および左房拡張の程度と関連して増加すること、そして無徴候の HCM であっても十分な信頼性 (感度: 83.9、特異度: 93.9 %) をもって検出可能であることが解った。これまで心エコー図検査を用いずに無徴候の HCM を検出することは不可能であったので、血漿中 NT-proBNP 濃度の測定によりこのような症例を高い確率で疑診できることは特筆すべきである。また、血漿中 NT-proBNP 濃度は、同一症例の左室肥大および左房拡張の程度を経時的に追跡評価する場合に有用な可能性があると思われた。

結論として、血漿中 NT-proBNP 濃度の診断的意義はイヌよりもネコで高いと考えられた。MVI のイヌでは、血漿中 NT-proBNP 濃度は心拡大していない早期の心疾患、そして TVI および PH の合併を信頼性をもって検出できなかった。これに対して、HCM のネコでは血漿中 NT-proBNP 濃度の診断的意義は

高く、特に無徴候の HCM を信頼性をもって検出できることは本研究の重要な所見である。HCM は突然 CHF または動脈血栓塞栓症を示すことが多く、一部の猫種では HCM は遺伝病であることが発見されている。今後、ネコの健康診断に血漿中 NT-proBNP 濃度を組み込むことで、HCM の早期発見および予防に役立つ可能性があると考えられた。