

急性期川崎病におけるBNP上昇の臨床的意義

国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター
中川 雅生

片山らの「急性期に症状の揃わない川崎病のナトリウム利尿ペプチドによる診断の重要性」と題した論文は、BNPの上昇は川崎病の診断における特異度が高いことを示し、川崎病が疑われるが症状の揃わない症例でもBNPの上昇があれば川崎病として治療してもよいのではないかと結論したものである。これまでも、川崎病でBNPが上昇することを報告した論文は散見される¹⁻³が、それを診断や治療開始の判断に応用しようとしたものはなく、症状が揃わないために川崎病の診断がつけられない症例に対し、早期に治療を開始する一つの判断根拠を与えた点で評価される。この論文は、川崎病研究における2つの重要な要素を含んでいる。

1. 川崎病におけるBNP上昇

この論文が提示する重要な問題は、なぜBNPの上昇が川崎病に特異度が高いかということである。BNPは、容量負荷や圧負荷に伴い心室筋に過度の伸展が加わったときに左心室から放出されるペプチドで、うっ血性心不全の病態を示唆するマーカーと考えられてきた。近年、ラット心筋細胞を用いた*in vitro*の実験で、BNPの分泌促進にendothelin-1(ET-1)やinterleukin-1(IL-1)βが関与しているという報告⁴、不安定狭心症において、N末端pro-BNP(N-BNP)とinterleukin-6(IL-6)ファミリーのcardiotrophin-1(CT-1)が相関して上昇しているという報告⁵、成犬の心臓線維芽細胞を用いた*in vitro*の実験で、BNPは線維芽細胞で産生され、collagenの産生抑制とmatrix metalloproteinase(MMP)活性を亢進し心筋のremodelingのコントローラとして働いている可能性があること、また、このBNP分泌はTNF-αにより有意に増加することを示した報告⁶、BNPノックアウトマウスの大動脈を絞扼し心室に圧負荷をかけた実験で、心筋線維化を促進する因子であるTGF-β3やpro-α1collagenのmRNAの増加とともに顕著な線維化がみられたことから、BNPは心筋由来の線維化抑制因子であることを示唆した報告⁷等がなされている。これらの研究からは、BNPは心不全だけでなく、サイトカインやある種の成長因子の発現が亢進した病態で産生が促進されることが推測される。川崎病の急性期にTNF-α、IL-1β、IL-6等の炎症性サイトカインが上昇することはよく知られており⁸⁻¹⁰、これらのサイトカインが血管炎や汎心臓炎の一つの原因になっていると考えられている。従って、論文中でも述べられているように、BNP値の上昇は必ずしも僧帽弁閉鎖不全や心液貯留、左室内径短縮率等の心不全に関連する因子と関係がなく、炎症性サイトカインそのものやサイトカインが関与するとされる汎心臓炎に関係している可能性はある¹¹。川崎病急性期にBNPがこういった機序で上昇し、どのように作用しているのか、複雑な病態の一角にすぎないかもしれないが、川崎病の病態を知る上で重要な課題である。

2. ガンマグロブリン療法選択の根拠

川崎病研究の究極の目的は、病因・病態解明と冠動脈障害を残さないための治療法の確立である。当然ながら、病因・病態の解明は治療法に直結する問題であり、これが明らかにされることが最も望ましいことなのであるが、明確な結論を得るには至っていない¹²。従って、川崎病の治療は、臨床症状や臨床検査など経過中に認められる事象をもとに病態を推測し、手探りで行われてきたのが現状である。これまで、アスピリンやステロイド、ウリナスタチンなどが使用され、その効果について議論されてきたが、冠動脈後遺症を減じたという観点から、明らかな治療効果を発揮したのはガンマグロブリンの大量療法であろう。Furushoら¹³により最初に報告されたこの治療法は、それまでのアスピリン単独治療やステロイドパルス療法ではみられなかった早期の解熱と冠動脈障害の予防効果を示したことで、多少の用法用量の変遷はあるが、今日の急性期川崎病治療のスタンダードとなっている。しかし、ガンマグロブリンが血液製剤であることを考慮すると、“大量療法をこういった症例に行うべきか”、逆に言うと、“こういった症例に投与しなくてすむのか”、という問題は解決されていない。さらに、川崎病の症状が揃わない不全型(容疑例)でも冠動脈病変が生じることが知られており、治療適応に関する問題を複雑にしている。片山らの論文では、偽陰性例が川崎病全体の16%、急性期に症状の揃わない症例の36%に存在したが、炎症の強さが冠動脈病変の発症に深い関係を持つことが示唆され、BNPが汎心臓炎の強さと関係するならば、片山らの言うようにBNP上昇を治療

開始の一つの判断基準とすることは理にかなっているかもしれない。

ガンマグロブリン大量療法が、川崎病の冠動脈病変発症を減じ予後を改善する上で効果があるのは間違いないが、先述のように、“なぜ、急性期川崎病に抗炎症効果を有するのか”という問いに対する答えは推測の域を出ていない¹⁴⁾。また、ガンマグロブリン不応例があり、それらに対する治療法の確立が急務となってきた。川崎病の本態は単球/マクロファージ系の異常活性によって惹起される血管炎であり、炎症性サイトカインが重要な役割を考えると考えられている。炎症性サイトカインが関与する疾患に抗サイトカイン薬が治療薬として用いられ、心不全の治療に recombinant-ANP や recombinant-BNP が用いられるようになってきている¹⁵⁾。将来的に抗サイトカイン薬が川崎病治療に用いられる可能性があるが、そのためにも川崎病の病態における炎症性サイトカインやBNPの位置付けとそれらの相互関係を明確にしておく必要がある。

【参考文献】

- 1) 土屋恵司, 麻生誠二郎, 今田義夫, ほか: 川崎病急性期におけるBNPの変化について. 日小循誌 1999; 15: 383
- 2) Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, et al: Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000; 42: 241-248
- 3) 浜名圭子, 黒飛俊二, 川上展弘, ほか: 急性期川崎病におけるAtrial natriuretic peptide(ANP), Brain natriuretic peptide(BNP) の検討. *Prog Med* 2002; 22: 1636-1639
- 4) Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, et al: Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1997-2006
- 5) Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al: Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000; 84: 421-424
- 6) Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al: Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002; 91: 1127-1134
- 7) Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, et al: Brain natriuretic peptide is produced appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 723-729
- 8) Suzuki H, Uemura S, Tone S, et al: Effects of immunoglobulin and gamma-interferon on the production of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta by peripheral blood monocytes in the acute phase of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 291-296
- 9) Matsubara T: Interleukin 6 activities and tumor necrosis factor-alpha levels in serum of patients with Kawasaki disease. *Allergy* 1991; 40: 147-154
- 10) 橋田哲夫, 河村栄美子, 大河内正和, ほか: 川崎病のγグロブリン療法によるサイトカインの変化 - IL-6, sIL-2R, IFN-γ およびTNF-αの測定 - . *Prog Med* 1993; 13: 1387-1390
- 11) Jaer A, Hesse B: Heart failure and neuroendocrine activation: Diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol* 2001; 21: 661-672
- 12) 佐地 勉: 川崎病急性期における血管細胞生物学 内皮細胞機能異常の研究からのLesson . 日児誌 2003; 107: 23-28
- 13) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al: High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055-1058
- 14) Yu Z, Lennon VA: Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 227-228
- 15) Elkayam U, Akhter MW, Tummala P, et al: Nesiritide: A new drug for the treatment of decompensated heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7: 181-194