

# 心疾患犬と呼吸器疾患犬における血中ANPならびにNT-proBNP濃度の比較

誌名	動物の循環器 = Advances in animal cardiology
ISSN	09106537
著者名	平島,康博 堀,泰智 荒蒔,義隆 山野,茂樹 星,史雄
発行元	獣医循環器研究会
巻/号	49巻2号
掲載ページ	p. 53-62
発行年月	2016年

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



原 著

心疾患犬と呼吸器疾患犬における血中 ANP ならびに NT-proBNP 濃度の比較

平島康博<sup>1)</sup>, 堀 泰智<sup>2)</sup>\*, 荒蒔義隆<sup>3)</sup>, 山野茂樹<sup>4)</sup>, 星 史雄<sup>5)</sup>

- 1) 平成動物病院  
〒486-0955 愛知県春日井市二子町2-1-1
- 2) 酪農学園大学伴侶動物内科学IIユニット  
〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582
- 3) ベイ動物病院  
〒734-0014 広島市南区宇品西5-6-7
- 4) うえだ動物クリニック  
〒465-0081 名古屋市天白区植田2-202 横地ビル1階
- 5) 北里大学小動物内科学研究室  
〒034-8628 青森県十和田市東23番町35-1

(受理 2016 年 6 月 22 日)

Comparison of Plasma Atrial Natriuretic Peptide and N-Terminal ProB-Type Natriuretic Peptide Concentrations between Cardiac and Respiratory Diseases in 65 Dogs

Yasuhiro HEISHIMA<sup>1)</sup>, Yasutomo HORI<sup>2)\*</sup>, Yoshitaka ARAMAKI<sup>3)</sup>,  
Shigeki YAMANO<sup>4)</sup> and Fumio HOSHI<sup>5)</sup>

- 1) Heisei Animal Hospital, 2-1-1 Futago-cho, Kasugai, Aichi 486-0955, Japan
- 2) School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582 Midori-cho, Bunkyo-dai, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan
- 3) Bay Veterinary Hospital, 5-6-7 Ujisanishi, Minami-ku, Hiroshima 734-0014, Japan
- 4) Ueda Animal Clinic, 2-202 Ueda, Tenpaku-ku, Nagoya 465-0081, Japan
- 5) Laboratory of Small Animal Internal Medicine, School of Veterinary Medicine, Kitasato University, 23-35-1 Higashi, Towada, Aomori 034-8628, Japan

---

連絡先: 堀 泰智  
酪農学園大学伴侶動物内科学IIユニット  
〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582  
E-mail: y-hori@rakuno.ac.jp

**Abstract.** The clinical utilities of cardiac biomarkers are known to diagnose congestive heart failure in dogs. Although cough is common clinical symptom in mitral valve disease (MVD) prior to cardiogenic pulmonary edema, it can also be caused by respiratory diseases. We hypothesized that measuring plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in dogs have a clinical utility for distinguishing respiratory signs between cardiac and non-cardiac causes. This retrospective clinical study consisted of 65 dogs with respiratory signs: respiratory diseases (RD;  $n=32$ ) and MVD without cardiogenic pulmonary edema (MVD;  $n=33$ ). All dogs underwent physical examination, echocardiography, thoracic radiography, and blood sampling before treatment. Plasma concentration of ANP and NT-proBNP were measured using commercial laboratories. Plasma ANP and NT-proBNP concentrations were significantly higher in dogs with MVD as compared with the RD (both  $P<0.01$ ). Use of plasma ANP concentration  $>49.1$  pg/mL to identify dogs with MVD had a sensitivity of 84.9% and a specificity of 92.5%. When using plasma NT-proBNP concentration  $>797$  pmol/L to identify dogs with MVD, the sensitivity was 81.8% and specificity 75.8%. The area under the receiver-operating characteristic curve were 0.94 and 0.86, respectively. Our results indicated that plasma ANP and NT-proBNP measurements have a potential as an additional screening method to distinguish respiratory signs of cardiac cause from those of non-cardiac cause.

**Key words:** ANP, cough, dog, heart disease, NT-proBNP

*Adv. Anim. Cardiol. 49(2): 53-62, 2016*

## はじめに

僧帽弁弁膜症(MVD)は犬の後天性心疾患の中で最も一般的なものであり、進行するとうっ血性心不全(CHF)を発症する<sup>1)</sup>。特に、非代償性CHFは高頻度に心原性肺水腫を誘発し、発咳、努力性呼吸、呼吸困難を引き起こすため早期の診断ならびに適切な治療が求められる。心疾患に関連した臨床徴候の中で、発咳は非代償性CHFに先行して(心原性肺水腫に罹患していなくても)早期から中等度の心不全犬で見られる一般的な心不全徴候の一つである<sup>2)</sup>。しかし、発咳は肺炎、気管支炎、気管虚脱、鼻咽頭疾患などの呼吸器疾患でも誘発され<sup>3-6)</sup>、両者の徴候は非常に類似している。これらのことから、発咳を主訴とする症例では心疾患と呼吸器疾患との鑑別が必要不可欠であるが、時とし

て両者の鑑別が困難なケースも見受けられる。

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)やB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)などは血管拡張作用とナトリウム排泄作用を持ち、心筋の伸展刺激によって血中に放出されるホルモンであり、犬や猫のCHFの診断ならびに評価法として期待されている新しい心不全の検査法である<sup>7-9)</sup>。このうち、ANPは主に心房筋、BNPは主に心室筋で産生されるが、心不全時には心房筋でもBNPが産生されている<sup>9,10)</sup>。血中ANP濃度は犬の左心房圧の指標として有用であることが知られており<sup>11)</sup>、さらに、ANPやN末端pro B型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)の血中濃度は心不全の重症度に一致して上昇していることや、血中ANP濃度が高値であったMVD犬では心不全の予後が悪かったことなどが報告されている<sup>12-20)</sup>。これらのことから、CHF犬の循環器検査においてナトリウム利尿ペプチド

の測定は血行動態や重症度、予後の評価などさまざまな臨床的有用性が期待されている。

近年、心臓バイオマーカーを用いた心原性肺水腫と呼吸器疾患の鑑別法が注目されており、血中ナトリウム利尿ペプチド濃度の測定は両者の鑑別に有用であることが示されている<sup>12,13,21-23)</sup>。心不全と呼吸器疾患では治療法が全く異なるため、両者の鑑別は治療方針の決定や症例の予後に大きく影響する要因の一つとなる。しかし、早期から中等度のCHF（心原性肺水腫を伴っていないMVD）において、ANPやNT-proBNPに基づいた心疾患と呼吸器疾患との鑑別法は不明である。このことから本研究では、ANPならびにNT-proBNPを基準とした発咳鑑別の臨床的意義について検討した。

#### 材料および方法

本研究では2005年7月から2014年3月までに北里大学附属小動物診療センター（循環器科）を含む4施設を受診した心疾患犬および呼吸器疾患犬を対象に回顧的調査を行った。診察記録から身体検査所見、胸部X線検査所見、心エコー図検査所見、血液検査所見を収集した。MVD群には1) 心エコー図検査において僧帽弁逆流が診断されており安静時または運動時に発咳が認められる犬（International Small Animal Cardiac Counsel [ISACHC] クラスII, IIIa）、2) 胸部X線検査において気道・肺・胸腔疾患が除外されている犬をエントリーした。呼吸器疾患群には1) 発咳や努力性呼吸を含む臨床徴候に加えて、胸部X線検査において間質パターン、気管支パターン、気管・咽頭の虚脱・閉塞、胸腔マスが認められる犬<sup>24)</sup>、2) 胸部X線検査ならびに心エコー図検査において心血管系疾患が除外されている犬をエントリーした。

また、検査時に心不全ならびに呼吸器疾患の治療を受けていない犬のみを選択した。

本研究では、1) MVDと呼吸器疾患を合併している犬、2) うっ血性心不全に起因した心原性肺水腫ならびに肺高血圧症を発症している犬（ISACHCクラスIIIb）、3) 内分泌疾患、腎不全、肝不全などの全身性疾患を併発している犬は除外した。

#### 胸部X線検査ならびに心エコー図検査

胸部X線検査では右側横臥位像ならびに腹背像を撮影し、心脊椎比(VHS)と心胸郭比(CTR)を算出した。僧帽弁逆流の診断にはカラードプラ検査を用いた。心エコー図検査では右側横臥位に保定し、左室短軸像のMモードから左室内径短縮率(FS)ならびに相対的壁厚(RWT)を算出した〔FS=(左室拡張末期径-左室収縮末期径)÷左室拡張末期径×100; RWT=(拡張末期心室中隔壁厚+拡張末期左室自由壁厚)÷左室拡張末期径〕。心基底部短軸断面のBモードから左心房径・大動脈径比(LA/Ao)を算出した。左側傍胸骨長軸4腔断面からはパルスドプラ法を用いて僧帽弁血流速波形(E波ならびにA波)を計測し、僧帽弁逆流の血流速度は連続波ドプラを用いて計測した。各測定値はそれぞれの項目において3回測定した平均値を使用した。5頭の犬（MVD群の2頭と呼吸器疾患群の3頭）では弁膜症の有無を診断することはできたが、詳細な心エコー図検査を実施することはできなかった。

#### 血中ANPおよびNT-proBNP濃度の測定

すべての犬は初診時に頸静脈から採血を行い、全血をアプロチニン採血管（ANP用）ならびにEDTA採血管（NT-proBNP用）に分注し、遠心分離した（1,500g・10分・4℃）。そ

の後、上清を $-70^{\circ}\text{C}$ で保存した。血漿 ANP 濃度は化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) を用いて測定した (Shionoria-ANP, シオノギ製薬, 大阪, 日本)。血漿 NT-proBNP 濃度は酵素免疫抗体法 (EIA) を用いて測定した (Cardiopet proBNP, IDEXX Laboratories, Westbrook, ME, USA)。

### 統計処理

データは中央値 [最小-最大] で示した。2 群間の比較には Mann-Whitney の  $U$  検定を行い,  $P < 0.05$  を有意差ありとした。各測定項目における心疾患と呼吸器疾患との鑑別精度を解析するために, Receiver-operating characteristic (ROC) 解析を行い, 感度, 特異度ならびに曲線下面積 (AUC) を算出した。各測定項目の AUC は DeLong らの方法<sup>25)</sup> に従って比較した (MedCalc version 12.2.1.0; MedCalc Software, Ostend, Belgium)。

### 結 果

本研究にはチワワ (11頭), シー・ズー (9頭), マルチーズ (7頭), 雑種 (7頭), トイ・プードル (6頭), ミニチュア・ダックスフンド (4頭), キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル (4頭), ポメラニアン (4頭), パグ (2頭), パピヨン (2頭), シェットランド・シープドッグ (2頭), 柴 (2頭), その他の犬種 (5頭) が含まれていた。

このうち, MVD 群には 33 頭 (雄犬: 16 頭, 雌犬: 17 頭, 年齢: 5.0~16.0 歳, 体重: 1.6~12.6 kg), 呼吸器疾患群には 32 頭 (雄犬: 19 頭, 雌犬: 13 頭, 年齢: 0.9~15.0 歳, 体重: 1.3~17.8 kg) が含まれていた。検査時の呼吸器徴候として, 発咳 ( $n = 60$ ), 努力性呼吸 ( $n = 6$ ), 喘鳴

表1. 両群間における身体検査所見と胸部 X 線検査所見の比較

	呼吸器疾患群	MVD 群
$n$ 数	32	33
性別 (♂/♀)	19/13	16/17
年齢 (歳)	11.0 [0.9-15.0]	11.0 [5.0-16.0]
体重 (kg)	6.0 [1.3-17.8]	4.2 [1.6-12.6]
心拍数 (beat/min)	123 [72-174]	138 [84-198]*
呼吸数 (/min)	45 [18-180]	42 [30-210]
CTR (%)	61.8 [45.8-76.6]	64.9 [50.3-82.1]
VHS	10.1 [8.0-12.3]	10.7 [8.5-13.9]
LA/Ao 比	1.5 [1.2-1.8]	1.9 [1.3-3.3] <sup>†</sup>
RWT	0.59 [0.39-0.89]	0.41 [0.24-0.86] <sup>†</sup>
FS (%)	38.5 [25.0-47.7]	45.3 [33.7-60.5] <sup>†</sup>
E 波速度 (cm/s)	48.7 [32.3-93.5]	88.3 [52.4-158.0] <sup>‡</sup>
A 波速度 (cm/s)	55.4 [34.1-80.6]	77.5 [46.3-150.4] <sup>†</sup>
E/A 比	0.8 [0.6-1.8]	1.1 [0.7-2.2] <sup>†</sup>
MR 速度 (m/s)	—	5.8 [4.2-7.5]

データは中央値 [最小-最大] で示した。

A 波, 心房収縮期血流波; CTR, 心胸郭比; E 波, 僧帽弁拡張早期血流波; E/A 比, E 波/A 波比; FS, 左室内径短縮率; LA/Ao 比, 左心房径/大動脈径比; MR, 僧帽弁逆流; MVD, 僧帽弁閉鎖不全症; RWT, 相対的壁厚; VHS, 心脊椎比。

\*  $P < 0.05$  vs. 呼吸器疾患群, <sup>†</sup>  $P < 0.01$  vs. 呼吸器疾患群, <sup>‡</sup>  $P < 0.001$  vs. 呼吸器疾患群。

( $n = 2$ ) が観察された。MVD 群のうち, ISACHC クラス II には 31 頭, IIIa には 2 頭が含まれていた。呼吸器疾患群のうち, 17 頭 (53.3%) は肺炎または気管支炎, 12 頭 (37.5%) は気管虚脱であり, そのほかに胸腺腫, 肺葉捻転, 喉頭虚脱がそれぞれ 1 頭ずつ含まれていた。

各種検査の結果は表 1 に示した。MVD 群における心拍数は呼吸器疾患群と比較して有意に高値を示したが ( $P < 0.05$ ), CTR ならびに VHS は両群間で有意差が認められなかった。心エコー図検査所見において, MVD 群の LA/Ao は呼吸器疾患群と比べて有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。同様に, MVD 群の RWT は有意に低値を示し ( $P < 0.001$ ), FS は有意に高値を示した ( $P < 0.001$ )。ドプラ検査において, MVD 群の E 波ならびに A 波速度は呼吸器疾患群と比べて有意に上昇していた ( $P < 0.001$ )。結果とし

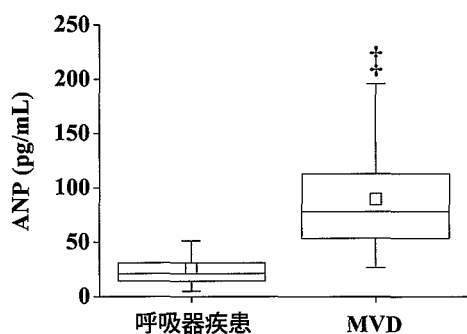


図1. MVD犬と呼吸器疾患犬における血中ANP濃度の比較  
‡,  $P < 0.001$  vs. 呼吸器疾患群。  
ANP, 心房性ナトリウム利尿ペプチド; MVD, 僧帽弁閉鎖不全症。

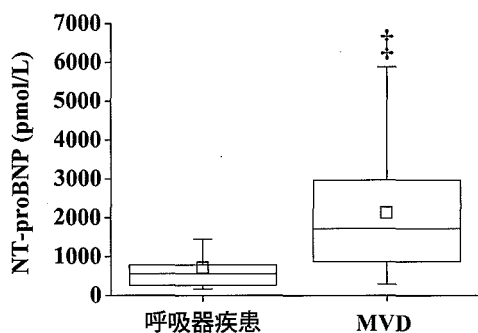


図2. MVD犬と呼吸器疾患犬における血中NT-proBNP濃度の比較  
‡,  $P < 0.001$  vs. 呼吸器疾患群。  
MVD, 僧帽弁閉鎖不全症; NT-proBNP, N末端pro B型ナトリウム利尿ペプチド。

て、MVD群のE/Aは呼吸器疾患群と比べて有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。

心臓バイオマーカー検査において、MVD群の血中ANP濃度は呼吸器疾患群と比べて有意に高値を示した (82.9 [26.6-202] vs. 20.5 [5.0-79.7] pg/mL,  $P < 0.001$ , 図1)。同様に、MVD群の血中NT-proBNP濃度は有意に高値であった (2,086 [292-5,888] vs. 603 [167-3,267] pmol/L,  $P < 0.001$ , 図2)。ANPならびにNT-proBNPはCTR, VHS, FS, 心拍数, A波速度と弱い相関を示したが、RWT, LA/Ao, E波速度と中

表2. ANPならびにNT-proBNPと各種検査所見の相関

	ANP		NT-proBNP	
	相関係数	P値	相関係数	P値
心拍数	0.39	0.001	0.32	0.009
CTR	0.34	0.005	0.26	0.033
VHS	0.41	<0.001	0.30	0.015
LA/Ao比	0.67	<0.001	0.56	<0.001
RWT	-0.58	<0.001	-0.41	<0.001
FS	0.33	0.007	0.28	0.022
E波速度	0.57	<0.001	0.45	<0.001
A波速度	0.39	0.002	0.29	0.018
E/A比	0.31	0.020	0.21	NS

ANP, 心房性ナトリウム利尿ペプチドA波, 心房収縮期血流波; CTR, 心胸郭比; E波, 僧帽弁拡張早期血流波; E/A比, E波/A波比; FS, 左室内径短縮率; LA/Ao比, 左心房径/大動脈径比; NT-proBNP, N末端pro B型ナトリウム利尿ペプチド; RWT, 相対的壁厚; VHS, 心脊椎比。

表3. MVDと呼吸器疾患を鑑別するためのANPならびにNT-proBNPのROC解析の結果

	ANP	NT-proBNP
カットオフ値	49.1 pg/mL	797 pmol/L
AUC	0.94	0.86
95%信頼区間	0.86~0.98	0.75~0.93
感度(%)	84.9	81.8
特異度(%)	92.5	75.8
偽陽性率(%)	6.5	24.2
偽陰性率(%)	15.2	18.2
陽性的中率(%)	93.3	77.1
陰性的中率(%)	85.3	80.6

ANP, 心房性ナトリウム利尿ペプチド; AUC, area under the ROC curve; MVD, 僧帽弁閉鎖不全症; NT-proBNP, N末端pro B型ナトリウム利尿ペプチド; ROC, receiver-operating characteristic.

等度の相関を示した (表2)。MVD群と呼吸器疾患群とを鑑別するためのROC解析の結果は表3ならびに図3に示した。心原性発咳を診断するための血中ANP濃度のカットオフ値を49.1 pg/mLとしたときの感度と特異度はそれぞれ84.9%ならびに92.5%であった(AUC:

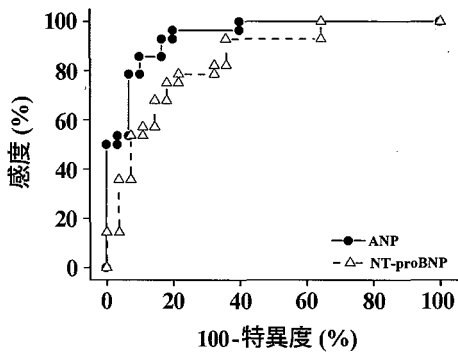


図3. MVDと呼吸器疾患を鑑別するための ANP ならびに NT-proBNP の ROC 曲線 ANP, 心房性ナトリウム利尿ペプチド; MVD, 僧帽弁閉鎖不全症; NT-proBNP, N 末端 pro B 型ナトリウム利尿ペプチド。

表4. ANP と他の検査項目の ROC 解析の比較

	AUCの差	95%信頼区間	P値
CTR	0.318	0.18~0.46	<0.001
VHS	0.303	0.16~0.44	<0.001
LA/Ao比	0.119	0.02~0.22	0.016
RWT	0.123	0.02~0.23	0.020
FS	0.188	0.05~0.33	0.008
E波速度	0.031	-0.04~0.10	0.390
A波速度	0.136	0.03~0.25	0.016
E/A比	0.256	0.10~0.41	0.001

A波, 心房収縮期血流波; ; AUC, area under the ROC curve; CTR, 心胸郭比; E波, 僧帽弁拡張早期血流波; E/A比, E波/A波比; FS, 左室内径短縮率; LA/Ao比, 左心房径/大動脈径比; RWT, 相対的壁厚; VHS, 心脊椎比; ROC, receiver-operating characteristic.

表5. NT-proBNP と他の検査項目の ROC 解析の比較

	AUCの差	95%信頼区間	P値
CTR	0.191	0.02~0.36	0.030
VHS	0.266	0.11~0.43	0.001
LA/Ao比	0.032	-0.11~0.17	0.650
RWT	0.017	-0.12~0.16	0.820
FS	0.091	-0.06~0.24	0.224
E波速度	0.063	-0.04~0.17	0.249
A波速度	0.022	-0.11~0.16	0.749
E/A比	0.171	-0.01~0.36	0.070

A波, 心房収縮期血流波; ; AUC, area under the ROC curve; CTR, 心胸郭比; E波, 僧帽弁拡張早期血流波; E/A比, E波/A波比; FS, 左室内径短縮率; LA/Ao比, 左心房径/大動脈径比; RWT, 相対的壁厚; VHS, 心脊椎比; ROC, receiver-operating characteristic.

0.94)。同様に, 血中 NT-proBNP 濃度のカットオフ値を 797 pmol/L とした時の感度と特異度はそれぞれ 81.8% ならびに 75.8% であった (AUC: 0.86)。ANP と NT-proBNP の ROC 解析の比較において, AUC の差は 0.080 であり有意差は認められなかった (95% 信頼区間, -0.125~0.176; P=0.09)。同様に, ANP の AUC は CTR, VHS, LA/Ao, RWT, FS, A波速度, E/A よりも有意に高値であり (表4), NT-proBNP の AUC は CTR ならびに VHS よりも有意に高値であった (表5)。

### 考 察

非代償性 CHF に罹患した犬では頻繁に心原性肺水腫を発症し, 発咳や努力性呼吸, 呼吸困難などの臨床徴候が見られる。この中で, 発咳は心原性肺水腫に罹患していなくても, 初期から中等度の MVD で一般的に見られる臨床徴候の一つである。さらに, 発咳はさまざまな呼吸器疾患に続発する臨床徴候であり, 両疾患を鑑別することは症例の治療方針や予後を左右する重要な事項である。本研究では, 初期から中等度の MVD と呼吸器疾患との鑑別を目的とし, ISACHC クラス II と IIIa の MVD 犬ならびに呼吸器疾患犬を研究対象とした。両群間の比較では, 胸部 X 線検査所見 (VHS と CTR) に有意差は見られなかったが, 心エコー図検査所見では MVD 群の RWT が有意に低値を示し, 同様に LA/Ao, FS, E波速度, A波速度, E/A は有意に高値を示していた。MVD では病態の進行に伴って左室拡張末期容積や内径が拡大しており<sup>1,26,27)</sup>, MVD 群における RWT の低下は左心室の遠心性肥大 (左室内腔の拡大) を示唆している。同様に, 徴候性 MVD 犬では高頻度に左心房の拡大を伴っており, LA/Ao ならびに E波速度は

MVD犬の重症度と一致して増加したことが報告されている<sup>116)</sup>。これらのことから、本研究のMVD犬では容量負荷に起因して左心房ならびに左心室が拡大していたことが示唆される。

本研究のMVD犬では、非代償性CHF（心原性肺水腫）を発症していなくても血中ANP濃度は呼吸器疾患犬と比較して有意に上昇しており、左心房の拡大と一致して増加していた。われわれは過去に犬の血中ANP濃度が急性容量負荷によって即時的に上昇し、肺動脈楔入圧と有意に相関することを明らかにしている<sup>11)</sup>。また、MVD犬では血中ANP濃度が重症度に応じて有意に上昇しており、LA/Aoと有意に相関したことも報告されている<sup>15,16,28)</sup>。本研究においてもANPとLA/Aoは最も高い相関性を示したことから、MVD犬では左心房の拡大に関連してANPの血中濃度が上昇していたと考えられる。

同様に、本研究ではMVD犬の血中NT-proBNP濃度は呼吸器疾患犬と比較して有意に上昇しており、左心房ならびに左心室の拡大と一致して増加していた。BNPは主に心室筋で産生されるホルモンであるが、心不全時には心房筋でも産生されることが報告されている<sup>9,10)</sup>。また、MVD犬の血中NT-proBNP濃度は重症度に応じて有意に上昇しており、LA/Aoと有意に相関したことも報告されている<sup>29)</sup>。本研究においても、NT-proBNPとLA/Aoは心室拡大の指標であるVHS、CTR、RWTよりも高い相関性を示したことから、本研究のMVD犬では左心房の拡大に関連してNT-proBNPの血中濃度が上昇した可能性がある。

近年、犬のCHFと呼吸器疾患との鑑別法として心臓バイオマーカーの臨床応用が注目されている<sup>12,13,21,23)</sup>。非代償性CHF犬の血中BNPまたはNT-proBNP濃度は呼吸器疾患犬と比べて

有意に高値を示し、両疾患の鑑別に有用であったことが報告されている<sup>21,23,26)</sup>。しかし、これらの報告は主に非代償性CHF（心原性肺水腫）の診断と鑑別を目的に研究が進められており、心原性肺水腫を発症していない初期から中等度のMVD犬と呼吸器疾患との鑑別における心臓バイオマーカー（特にANP）の有用性は精査されていない。本研究では、心原性発咳を診断するための血中ANP濃度のカットオフ値を49.1 pg/mLとしたときの感度と特異度はそれぞれ84.9ならびに92.5%であった。同様に、血中NT-proBNP濃度のカットオフ値を797 pmol/Lとしたときの感度と特異度は81.8ならびに75.8%であった。AUCはそれぞれ0.94と0.86であった。これらの結果は、血中ANPならびにNT-proBNP濃度の測定はMVDに起因した発咳（心原性発咳を伴わない）と呼吸器疾患を鑑別するための検査法として有用であることを示唆している。

胸部X線検査や心エコー図検査はMVDの診断や重症度評価のための標準的な検査法であるが、これらの検査には保定によるストレス、心エコー図検査技術の習熟度、X線検査による放射線被ばくなどの制約がある。一方、心臓バイオマーカー検査は採血だけで容易に心不全の重症度を評価できることからスクリーニング検査としての利便性が期待される。しかし、MVDと呼吸器疾患との鑑別を目的とした心臓バイオマーカーと他の検査法の診断精度は比較検討されていない。本研究のROC解析結果では、ANPのAUCはCTR、VHS、LA/Ao、RWT、FS、A波速度、E/AのAUCと比べて有意に高く、NT-proBNPのAUCはCTRやVHSのAUCよりも有意に高かった。これらの結果からANPやNT-proBNPはMVDと呼吸器疾患とを鑑別する上で優れた検査法であることが推察さ



れる。

本研究は呼吸器徴候を伴う犬において、心原性肺水腫を発症していない MVD と呼吸器疾患とを鑑別することを目的とした。したがって、呼吸器疾患の原因や病態によっては ANP や BNP の産生・分泌を増加させる要因が含まれている可能性があり<sup>30,31)</sup>、本研究の結果に影響した可能性があることに注意が必要である。また、両疾患を併発している症例や他の心疾患（先天性心疾患、心筋症、右心不全、不整脈など）において、ANP と NT-proBNP の臨床的意義について言及することはできない。

心原性肺水腫を発症していない MVD 犬において、ANP と NT-proBNP の血中濃度は呼吸器疾患犬よりも有意に高値を示した。ANP (>49.1 pg/mL) ならびに NT-proBNP (>797 pmol/L) は発咳を伴う犬の MVD と呼吸器疾患との鑑別法として有用であることが示唆される。これらのことから、胸部 X 線検査や心エコー図検査と合わせて心臓バイオマーカー検査を実施することで MVD と呼吸器疾患との鑑別精度が向上することが期待される。

## 文 献

- 1) Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C. and G. La Rosa (2008): Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **22**, 120-128.
- 2) López-Alvarez, J., Elliott, J., Pfeiffer, D., Chang, Y. M., Mattin, M., Moonarmart, W., Hezzell, M. J. and A. Boswood (2015): Clinical severity score system in dogs with degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **29**, 575-581.
- 3) De Lorenzi, D., Bertoncello, D. and M. Drigo (2009): Bronchial abnormalities found in a consecutive series of 40 brachycephalic dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **235**, 835-840.
- 4) Hawkins, E. C., Clay, L. D., Bradley, J. M. and M. Davidian (2010): Demographic and historical findings, including exposure to environmental tobacco smoke, in dogs with chronic cough. *J. Vet. Intern. Med.*, **24**, 825-831.
- 5) Johnson, L. R. and R. E. Pollard (2010): Tracheal collapse and bronchomalacia in dogs: 58 cases (7/2001-1/2008). *J. Vet. Intern. Med.*, **24**, 298-305.
- 6) Kogan, D. A., Johnson, L. R., Sturges, B. K., Jandrey, K. E. and R. E. Pollard (2008): Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **233**, 1748-1755.
- 7) Biondo, A. W., Liu, Z. L., Wiedmeyer, C. E., de Moraes, H. S., Sisson, D. D. and P. E. Solter (2002): Genomic sequence and cardiac expression of atrial natriuretic peptide in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **63**, 236-240.
- 8) Dzimir, N., Moorji, A., Afrane, B. and Z. Al-Halees (2002): Differential regulation of atrial and brain natriuretic peptides and its implications for the management of left ventricular volume overload. *Eur. J. Clin. Invest.*, **32**, 563-569.
- 9) Ruskoaho, H. (2003): Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.*, **24**, 341-356.
- 10) Jougasaki, M., Leskinen, H., Larsen, A. M., Luchner, A., Cataliotti, A., Tachibana, I. and J. C. Burnett, Jr. (2003): Ventricular cardiostrophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure. *Peptides*, **24**, 889-892.
- 11) Hori, Y., Sano, N., Kanai, K., Hoshi, F., Itoh, N. and S. I. Higuchi (2010): Acute cardiac volume load-related changes in plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in healthy dogs. *Vet. J.*, **185**, 317-321.
- 12) Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C. and S. Attree (2008): The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac

- disease. *J. Small Anim. Pract.*, **49**, 26-32.
- 13) DeFrancesco, T. C., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Hansen, B. D., Keene, B. W., Moore, D. T. and C. E. Atkins (2007): Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. *J. Vet. Intern. Med.*, **21**, 243-250.
  - 14) Greco, D. S., Biller, B. and C. H. Van Liew (2003): Measurement of plasma atrial natriuretic peptide as an indicator of prognosis in dogs with cardiac disease. *Can. Vet. J.*, **44**, 293-297.
  - 15) Haggstrom, J., Hansson, K., Karlberg, B. E., Kvarn, C. and K. Olsson (1994): Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Am. J. Vet. Res.*, **55**, 698-703.
  - 16) Hori, Y., Yamano, S., Kanai, K., Hoshi, F., Itoh, N. and S. Higuchi (2011): Clinical implications of measurement of plasma atrial natriuretic peptide concentration in dogs with spontaneous heart disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **239**, 1077-1083.
  - 17) O'Sullivan, M. L., O'Grady, M. R. and S. L. Minors (2007): Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J. Vet. Intern. Med.*, **21**, 92-99.
  - 18) Oyama, M. A., Sisson, D. D. and P. F. Solter (2007): Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am. J. Vet. Res.*, **68**, 42-47.
  - 19) Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A. and M. Lesser (2008): Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **232**, 1496-1503.
  - 20) Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K. and M. A. Oyama (2012): Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PRE-DICT cohort study. *J. Vet. Cardiol.*, **14**, 193-202.
  - 21) Fine, D. M., Declue, A. E. and C. R. Reinero (2008): Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **232**, 1674-1679.
  - 22) Oyama, M. A., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Fox, P. R., Reynolds, C. A., Gordon, S. G., Bulmer, B. J., Lefbom, B. K., Brown, B. A., Lehmkuhl, L. B., Prosek, R., Lesser, M. B., Kraus, M. S., Bossbaly, M. J., Rapoport, G. S. and J. S. Boileau (2009): Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **235**, 1319-1325.
  - 23) Prosek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A. and P. F. Solter (2007): Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. *J. Vet. Intern. Med.*, **21**, 238-242.
  - 24) Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M. and M. Cipone (2009): Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Med. Sci.*, **71**, 9-13.
  - 25) DeLong, E. R., DeLong, D. M. and D. L. Clarke-Pearson (1988): Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, **44**, 837-845.
  - 26) Chetboul, V., Serres, F., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Poujol, L., Hawa, G. and J. L. Pouchelon (2009): Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity

- and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **23**, 984-994.
- 27) Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K. and J. Elliott (2010): N-Terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *J. Small Anim. Pract.*, **51**, 84-96.
- 28) Asano, K., Masuda, K., Okumura, M., Kadosawa, T. and T. Fujinaga (1999): Plasma atrial and brain natriuretic peptide levels in dogs with congestive heart failure. *J. Vet. Med. Sci.*, **61**, 523-529.
- 29) Takemura, N., Toda, N., Miyagawa, Y., Asano, K., Tejima, K., Kanno, N., Arisawa, K., Kurita, T., Nunokawa, K., Hirakawa, A., Tanaka, S. and H. Hirose (2009): Evaluation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in dogs with mitral valve insufficiency. *J. Vet. Med. Sci.*, **71**, 925-929.
- 30) Woods, D., Hooper, T., Mellor, A., Hodgkinson, P., Wakeford, R., Peaston, B., Ball, S. and N. Green (2011): Brain natriuretic peptide and acute hypobaric hypoxia in humans. *J. Physiol. Sci.*, **61**, 217-220.
- 31) Haviv, M., Haver, E., Lichtstein, D., Hurvitz, H. and A. Klar (2005): Atrial natriuretic peptide in children with pneumonia. *Pediatr. Pulmonol.*, **40**, 306-309.