

学位論文題名

右心系容量負荷における神経体液性因子亢進の
意義に関する検討

学位論文内容の要旨

【背景と目的】ナトリウム利尿ペプチドファミリーは現在3種類の存在が確認され、そのうち心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) はおもに心臓から分泌され、C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) は血管内皮から分泌される。ANPは正常ではおもに心房で合成され、分泌顆粒に貯蔵された後、心房負荷による心房筋の伸展などの刺激に応じて分泌される regulated pathway に従う。心室細胞でも ANP は合成されているが正常の心臓では心房に比べごくわずかで、その分泌様式も合成されると貯蔵されずに直接分泌される constitutive pathway に従っている。しかしながら、心不全状態では心室における合成、分泌が増加し、心房と心室における合成の割合は同等にまで達する。一方、BNPは正常心の状態でもおもに心室で合成され、心不全状態になるとさらに心室での分泌がさらに増す。BNPの分泌様式は顆粒としては貯蔵されずに、合成されると直接分泌される constitutive pathway のみに従っている。

近年、様々な病態における ANP, BNP 血中濃度の検討が報告されている。しかし、その多くは左心系の疾患に関する報告であり、右心系疾患における ANP, BNP 血中濃度に関する詳細な検討は未だ少ない。今回、申請者は右心系容量負荷の病態を代表する疾患として心房中隔欠損 (ASD) における ANP, BNP の動態を明らかにし、血行動態との関連を検討した。

【対象と方法】1999年2月より2006年2月までに北海道大学病院小児科において手術適応検討目的で心臓カテーテル検査を施行した ASD の患者 71 例を対象とした。性別は男性 35 例、女性 36 例。年齢は 2 歳 7 ヶ月から 30 歳 4 ヶ月、平均月齢 97.9 ヶ月であった。

1. 71 例中 10 例は心臓カテーテル検査に際し、上大静脈、下大静脈、肺動脈、肺静脈、上行大動脈において血液を採取し、各部位における ANP, BNP 血中濃度を測定、比較検討した。

2. 上記 10 例に関して、部位別の ANP, BNP 血中濃度と心臓カテーテル検査により得られた血行動態のデータ (肺血流量 Q_p (L/min/m²), 肺体血流比 Q_p/Q_s , 右室拡張末期容積比 %RVEDV (%), 平均肺動脈圧 mPAP (mmHg)) と比較することにより、ANP, BNP 血中濃度と血行動態の関連を検討した。

3. 上記 10 例に関して、入院時に正中静脈より採取した血液の ANP, BNP 血中濃度を測定し、心臓カテーテル検査により得られた血行動態のデータとの関連を検討した。

4. さらに、対象 71 例に関して、上記 10 例と同様に、入院時に正中静脈より採取した血液の ANP, BNP 血中濃度と心臓カテーテル検査により得られた血行動態のデータとの関連を検討した。

測定値は平均値±平均誤差で表した。統計処理は t 検定および Pearson の相関係数を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

1. カテーテル検査中に各部位で得られた ANP, BNP 血中濃度の検討

ANP, BNP とも上, 下大静脈での血中濃度を平均した混合静脈血としての血中濃度より肺動脈で有意な濃度上昇がみられた (ANP: $p=0.0136$, BNP: $p=0.0061$)。肺動脈, 肺静脈, 大動脈の間においてはそれぞれ有意差を認めなかった。

2. カテーテル検査で得たパラメータと各部位での ANP, BNP 血中濃度との関連

血中濃度が上昇した後の代表値として肺動脈での血中濃度を用いたところ, ANP 血中濃度は Q_p ($r=0.82$, $p=0.0041$), %RVEDV ($r=0.67$, $p=0.0342$), mPAP ($r=0.75$, $p=0.0120$) のいずれとも有意な正の相関を認めた。 Q_p/Q_s とは相関を認めなかった。また, 肺動脈での血中 BNP 濃度は Q_p ($r=0.81$, $p=0.0045$), %RVEDV ($r=0.63$, $p=0.0496$) と有意な正の相関を認めた。 Q_p/Q_s , mPAP とは相関を認めなかった。次に, 血中濃度が上昇する前の代表値として上大静脈での血中濃度を用いたところ, ANP 血中濃度は Q_p ($r=0.87$, $p=0.0009$), %RVEDV ($r=0.72$, $p=0.0201$), mPAP ($r=0.74$, $p=0.0139$) のいずれとも有意な正の相関を認めた。 Q_p/Q_s とは相関を認めなかった。また, 上大静脈での BNP 血中濃度は Q_p ($r=0.83$, $p=0.0030$), %RVEDV ($r=0.71$, $p=0.0220$) と有意な正の相関を認めた。 Q_p/Q_s , mPAP とは相関を認めなかった。さらに, 肺動脈血中の ANP, BNP 濃度と末梢静脈における ANP, BNP 血中濃度の比較では, ANP, BNP ともに有意な正の相関を認めた ($r=0.75$, $p=0.0051$, $r=0.78$, $p=0.0043$)。

3. カテーテル検査で得たパラメータと末梢静脈血中 ANP, BNP 濃度との関連

末梢静脈血中 ANP 濃度は Q_p ($r=0.76$, $p=0.0002$), Q_p/Q_s ($r=0.53$, $p=0.0013$), %RVEDV ($r=0.50$, $p=0.0107$) および mPAP ($r=0.52$, $p<0.0001$) のいずれとも有意な正の相関を認めた。静脈血中 BNP 濃度は Q_p ($r=0.78$, $p=0.0007$), Q_p/Q_s ($r=0.64$, $p=0.0031$), %RVEDV ($r=0.34$, $p=0.019$) および mPAP ($r=0.62$, $p<0.0001$) のいずれとも有意な正の相関を認めた。

4 全例対象のカテーテル検査のパラメータと末梢静脈血中 ANP, BNP 濃度の関連

ANP 血中濃度は Q_p ($r=0.52$, $p<0.0001$), Q_p/Q_s ($r=0.44$, $p=0.0001$) および %RVEDV ($r=0.33$, $p=0.0068$) と有意な正の相関を認めた。 mPAP とは有意な相関を認めなかった。 BNP 濃度は Q_p ($r=0.26$, $p=0.0302$), Q_p/Q_s ($r=0.32$, $p=0.0084$) と有意な正の相関をみとめた。 %RVEDV および mPAP とは有意な相関を認めなかった。また, Q_p , Q_p/Q_s , %RVEDV, mPAP を説明変数とした多変量解析において, ANP 濃度は Q_p と相関を認めたが, BNP 濃度はいずれの変数とも相関を認めなかった。

【考察】 今回の検討で, 右心系容量負荷の代表疾患である ASD 患者では, 上, 下大静脈と肺動脈の間, すなわち右心房, 右心室で ANP, BNP が分泌されていることが明確に示された。さらに, 右心系容量負荷の程度と ANP, BNP 血中濃度の関連を明らかにするべく, カテーテル検査で得られるパラメータとの比較検討では, ANP, BNP 血中濃度が上昇する前後いずれの値でも, 右心系容量負荷を反映するパラメータ Q_p , %RVEDV と正の相関を示した。また, 末梢静脈血中の ANP, BNP 濃度も 右心系容量負荷を示すパラメータと正の相関を示した。

【結論】 ASD における ANP, BNP 血中濃度の増加は右心系容量負荷によってもたらされた右心房, 右心室での分泌増加を反映するものであり, その血中濃度の測定は末梢静脈からのサンプリングでも十分意義があることが証明された。この事は, 他の右心系容量負荷を示す病態にも応用していけるものと思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正

副 査 教 授 川 口 秀 明

副 査 教 授 筒 井 裕 之

学 位 論 文 題 名

右心系容量負荷における神経体液性因子亢進の 意義に関する検討

近年、様々な病態における ANP、BNP 血中濃度の検討が報告されている。しかし、その多くは左心系の疾患に関する報告であり、右心系疾患における ANP、BNP 血中濃度に関する詳細な検討は未だ少ない。今回、右心系容量負荷の病態を代表する疾患として心房中隔欠損 (ASD) における ANP、BNP の動態を明らかにし、血行動態との関連を検討した。

心臓カテーテル検査に際し、部位別に血液を採取し、各部位における ANP、BNP 血中濃度を測定、比較検討した。

次に、部位別の ANP、BNP 血中濃度と血行動態のデータを比較することにより、ANP、BNP 血中濃度と血行動態の関連を検討した。さらに、正中静脈より採取した血液の ANP、BNP 血中濃度を測定し、血行動態のデータとの関連を検討した。

最終的に、対象 71 例に関して、正中静脈より採取した血液の ANP、BNP 血中濃度と心臓カテーテル検査により得られた血行動態のデータとの関連を検討した。

カテーテル検査中に各部位で得られた ANP、BNP 血中濃度の検討では、ANP、BNP とともに混合静脈血より肺動脈で有意な濃度上昇がみられた。肺動脈、肺静脈、大動脈の間においてはそれぞれ有意差を認めなかった。

カテーテル検査で得たパラメータと各部位での ANP、BNP 血中濃度との関連では、肺動脈では ANP 血中濃度は Q_p 、 $\%RVEDV$ 、 $mPAp$ と、BNP 血中濃度は Q_p 、 $\%RVEDV$ と有意な正の相関を認めた。次に、上大静脈では ANP 血中濃度は Q_p 、 $\%RVEDV$ 、 $mPAp$ と、BNP 血中濃度は Q_p 、 $\%RVEDV$ と有意な正の相関を認めた。

カテーテル検査で得たパラメータと末梢静脈血中 ANP、BNP 濃度との関連では末梢静脈血中 ANP、BNP 濃度はともに Q_p 、 Q_p/Q_s 、 $\%RVEDV$ および $mPAp$ のいずれとも有意な正の相関を認めた。

全例対象のカテーテル検査のパラメータと末梢静脈血中 ANP、BNP 濃度の関連では、ANP 血中濃度は Q_p 、 Q_p/Q_s および $\%RVEDV$ と、BNP 血中濃度は Q_p 、 Q_p/Q_s と有意な正の相関をみとめた。

右心系容量負荷の代表疾患である ASD 患者では右心系の心臓を通過する間に ANP、BNP が分泌されていることが明確に示された。さらに、カテーテル検査で得られるパラメータとの比較検討では、ANP、BNP 血中濃度が上昇する前後いずれの値でも、右心系容量負荷を反映するパラメータと正の相関を示した。また、末梢静脈血中の ANP、BNP 濃度も右心系容量負荷を示すパラメータと正の相関を示した。

ASD における ANP、BNP 血中濃度の増加は右心系容量負荷によってもたらされた右心房、右心室での分泌増加を反映するものであり、その血中濃度の測定は末梢静脈からのサンプリングでも十分意義があることが証明された。この事は、他の右心系容量負荷を示す病態にも応用していけるものと思われる。

公開発表に際し、副査の川口秀明教授から左心系の負荷の影響は無いのかとの質問があり、左室容量は正常で、その影響は無いと思われると答えた。末梢静脈の BNP と %RVEDV に相関がでなかったのは何故かとの質問には、右室心筋自体のコンプライアンスが関与しているのかもしれないと答えた。さらに、今後、ASD の患者に対し ANP、BNP の測定をどのような(手術時期の決定?術後予後予測?など)指標にしていくのかとの質問があり、これに対しては、ASD 自体よりも他の右心系容量負荷疾患の管理に役立てていきたいとの答えをした。

次いで、副査の筒井裕之教授から右房圧や右室拡張末期圧との相関や肺動脈での血中濃度のみならず、肺動脈と混合静脈血の濃度の差と右心系容量負荷パラメータとの相関を調べてみてもよかったのではないかと意見を貰った。また、術後も右室拡大が残るが、その際に ANP、BNP はどうなるのかとの質問には、小児例では術後に右室拡大は改善していき、ANP、BNP も正常化していくと答えた。

最後に、主査の有賀正教授から BNP よりも ANP に相関が比較的強く出たのには何か理由が考えられるのかとの質問があったが、これに対しては、BNP の値が全体的に比較的低値であったことが影響している可能性があり、最近測定が可能になった NT-proBNPの方が測定値の桁が大きいため、より違いがはっきりしたのかもしれないとの答えた。

この論文は、これまであまり論じてこられなかった右心系容量負荷と神経体液性因子の関連について詳細に検討されている点で高く評価され、今後、右心系容量負荷疾患の管理のための指標として神経体液性因子を利用していく際の論理的根拠として役立つことが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。