

学位論文題名

妊娠週数が進むにつれてB型ナトリウム利尿ペプチド濃度は減少しその値は出生後早期の新生児不全の発症を予測できる

- B型ナトリウム利尿ペプチドと周産期因子との関連 -

学位論文内容の要旨

【背景と目的】B型ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide: BNP)は32個のアミノ酸からなる心臓から分泌されるポリペプチドであり、ナトリウム排泄、利尿および血管拡張を持っている。心臓に圧もしくは容量負荷が生じた場合に心血管系を防御するために分泌される。血中BNPおよびその生成時の断片であるN-terminal pro BNP (NT-proBNP)は、成人や小児領域にて有用な心不全の指標となっている。さらに最近では未熟児における動脈管開存症に対する診断にも有用であり、インドメタシン投与による治療の指標にもなり得ることが分かってきた。また尿中のBNPも血中BNPと同様に心不全の診断に有用であることが分かってきている。胎児羊水は妊娠25週前後から、そのほとんどが胎児尿由来であることが知られており、この時期以降の羊水により胎児心機能に関して有用な情報を得ることができる可能性がある。

新生児の心機能低下による低血圧や脳血流低下は低出生体重児の出生直後にしばしば認められる病態であり、低血圧や脳循環の自律調節機能の未熟性により起こる脳血流の低下は、未熟児領域にて脳障害の重要な要因となっている。体血圧の上昇や脳血流増加の目的で、ドーパミンは未熟児領域では広く用いられている。

新生児における臍帯血中BNPや羊水中BNPは周産期治療において、出生直後のドーパミン投与の必要性を予測しうる臨床的に有用な指標となりうるが、BNPと妊娠心週数や出生体重、仮死の有無などの各種周産期因子との関連の検討は未だ十分になされていない。

本研究の目的は、BNPと各種周産期因子との関連を評価し、更に臍帯血および羊水中BNPが未熟児の出生後の低血圧症および心機能低下を指し示す指標となり得るかを検討することである。

【対象と方法】本研究は2007年10月から2010年9月までの期間、北海道大学病院周産母子センターにて出生し、臍帯血検体が得られた223名の単胎、および羊水検体が得られた140名を対象として検討を行った。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て施行され、研究参加については事前に両親からの承諾を得た。多胎、染色体異常、先天性心疾患および先天奇形を伴う症例は除外された。

BNPは臍帯静脈より採取され、羊水は帝王切開施行時に術野にて破膜前に卵膜を穿刺して採取された。採取された臍帯血および羊水は直ちにEDTA2Naチューブに入れられて氷冷し、4℃ 2330Gで5分間遠心分離した上清を用いて速やかに測定した。

統計学的分析では、log変換を行ったBNP値を使用した。二群間の変数比較にはFisherの正確検定、Studentのt検定もしくはWelchのt検定を用いた。変数間の相関についてはPearson相関分析を行った。単相関分析にて有意な相関が認められた変数について

は、引き続き BNP 値を上昇させる独立因子の評価を行うため、ステップワイズ法による多変量解析を行った。新生児心不全治療を目的としたドーパミン使用の予測における BNP 値の有効性の評価は、受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 曲線を用いて評価した。有意水準はいずれも 5%とした。

【結果】臍帯血 BNP と羊水 BNP との間には有意な正の相関を認めた ($r = 0.490$, $P < 0.01$)。91 名の健康正期産児における臍帯血 BNP 値は、平均 24.3 pg/mL (95% 信頼区間 [CI], 21.8-27.2 pg/mL) であり、91 名の早産児の方が有意に高値であった (51.0 [39.2-66.4] pg/mL, $P < 0.01$)。55 名の健康正期産児における羊水 BNP 値は、平均 20.1 [8.0-22.5] pg/mL であり、61 名の早産児ではやはり有意に高値であった (42.1 [34.0-52.0] pg/mL, $P < 0.01$)。

臍帯血および羊水 BNP とともに出生週数、アプガースコア 1 分值、small for gestational age (SGA) の存在との間に負の相関を認めた。また臍帯動脈 pH と臍帯血 BNP との間にも負の相関を認めた。ステップワイズ法による多変量解析にて、出生週数 ($\beta = -0.466$, $P < 0.01$)、臍帯動脈 pH ($\beta = -0.235$, $P < 0.01$)、SGA の存在 ($\beta = 0.122$, $P = 0.04$) が臍帯血 BNP を上昇させる独立した因子であることが分かった。同様に出生週数 ($\beta = -0.644$, $P < 0.01$) と SGA の存在 ($\beta = 0.148$, $P = 0.02$) が羊水 BNP 値を上昇させる独立因子であることが分かった。

臍帯血 BNP >143 pg/mL および羊水 BNP >51 pg/mL をカットオフ値とすると、各々感度 69%、80% 特異度 95%、88% で新生児の出生直後の心機能低下によるドーパミン投与の必要性を予測できることが分かった。

【考察】本研究ではまず健康正期産児の臍帯血および羊水の正常値を決定し、臍帯血および羊水 BNP の両者とも出生週数と負の相関を示すことを示した。健康正期産児の羊水 BNP に関する報告は、本研究が初めてである。

出生週数と臍帯血および羊水 BNP は負の相関を示し、かつ独立した因子であることが示された。BNP は妊娠初期の心臓形成期において重要な役割を担っている可能性があり、また早産児の方が正期産児よりも臍帯血 BNP が高値であることや、胎児血中の BNP 値も週数と負の相関を示すことから、妊娠週数が進むにつれて BNP 値が減少するのは、何らかの生理的な役割を反映している可能性があると思われた。

本研究にてアプガースコア 1 分值および臍帯動脈 pH と BNP 値が負の相関を示すことが分かった。低酸素や心筋虚血、貧血は心負荷が存在しない状態でも、BNP 遺伝子の発現を促すことが分かっており、アプガースコア 1 分值や臍帯動脈 pH は胎児低酸素に関与することから、これらが関与していると推察された。

羊水 BNP に関する報告は少ないが、双胎間輸血症候群の受血児の心不全と羊水 NT-proBNP の値は正の相関を示すとの報告があり、たとえ胎児循環であっても心臓の圧負荷や容量負荷が生じると胎児 BNP が上昇することが分かっており、臍帯血 BNP だけでなく羊水 BNP も胎児の心機能を反映すると考えられた。

本研究にて出生直後の心機能低下によりドーパミンを必要とする症例を、臍帯血および羊水 BNP 値のカットオフ値を用いて見いだすことができた。臍帯血および羊水 BNP が高値の症例では、出生後心機能低下および低血圧を来す可能性が高いため、早期からのドーパミン投与の介入で治療予後の改善が見込める可能性が示された。

【結論】出生時の BNP は出生週数と負の相関を示す。胎児低酸素は BNP 上昇と関連しており、BNP 高値の症例は出生後の低血圧症が認められる可能性が高い。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正

副 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 水 上 尚 典

学位論文題名

妊娠週数が進むにつれてB型ナトリウム利尿ペプチド濃度は減少しその値は出生後早期の新生児不全の発症を予測できる

－ B型ナトリウム利尿ペプチドと周産期因子との関連－

B型ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide: BNP)は32個のアミノ酸からなる心臓から分泌されるポリペプチドであり、ナトリウム排泄、利尿および血管拡張を持っている。心臓に圧もしくは容量負荷が生じた場合に心血管系を防御するために分泌される。血中BNPおよびその生成時の断片であるN-terminal pro BNP (NT-proBNP)は、現在では有用な心不全の指標となっている。最近では未熟児における動脈管開存症に対する診断にも有用であり、インドメタシン投与による治療の指標にもなり得ることが分かってきた。また尿中のBNPも血中BNPと同様に心不全の診断に有用であることが分かってきている。胎児羊水は妊娠25週前後から、そのほとんどが胎児尿由来であることが知られており、この時期以降の羊水により胎児心機能に関して有用な情報を得ることができる可能性がある。

新生児の心機能低下による低血圧や脳血流低下は低出生体重児の出生直後にしばしば認められる病態であり、低血圧や脳循環の自律調節機能の未熟性により起こる脳血流の低下は、未熟児領域にて脳障害の重要な要因となっている。体血圧の上昇や脳血流増加の目的で、ドーパミンは未熟児領域では広く用いられている。

新生児における臍帯血中BNPや羊水中BNPは周産期治療において、出生直後のドーパミン投与の必要性を予測しうる臨床的に有用な指標となりうるが、BNPと妊娠心週数や出生体重、仮死の有無などの各種周産期因子との関連の検討は未だ十分になされていない。

本研究の目的は、BNPと各種周産期因子との関連を評価し、更に臍帯血および羊水中BNPが未熟児の出生後の心機能低下を指し示す指標となり得るかを検討することである。

2007年10月から2010年9月までの期間、北海道大学病院周産母子センターにて出生し、臍帯血検体が得られた223名の単胎、および羊水検体が得られた140名を対象として検討を行った。BNPは臍帯静脈より採取され、羊水は帝王切開施行時に術野にて破膜前に卵膜を穿刺して採取された。

臍帯血BNPと羊水BNPの間には有意な正の相関を認めた ($r = 0.490, P < 0.01$)。91名の健康正常産児における臍帯血BNP値は、平均24.3 pg/mL (95%信頼区間 [CI], 21.8–27.2 pg/mL)であり、91名の早産児の方が有意に高値であった (51.0 [39.2–66.4] pg/mL, $P < 0.01$)。55名の健康正常産児における羊水BNP値は、平均20.1 [8.0–22.5] pg/mLであり、61名の早産児ではやはり有意に高値であった (42.1 [34.0–52.0] pg/mL, $P < 0.01$)。

臍帯血および羊水BNPともに出生週数、アプガースコア1分値、small for gestational age

(SGA) の存在との間に負の相関を認めた。また臍帯動脈 pH と臍帯血 BNP との間にも負の相関を認めた。ステップワイズ法による多変量解析にて、出生週数 ($\beta = -0.466, P < 0.01$)、臍帯動脈 pH ($\beta = -0.235, P < 0.01$)、SGA の存在 ($\beta = 0.122, P = 0.04$) が臍帯血 BNP を上昇させる独立した因子であることが分かった。同様に出生週数 ($\beta = -0.644, P < 0.01$) と SGA の存在 ($\beta = 0.148, P = 0.02$) が羊水 BNP 値を上昇させる独立因子であることが分かった。

臍帯血 BNP > 143 pg/mL および羊水 BNP > 51 pg/mL をカットオフ値とすると、各々感度 69%、80% 特異度 95%、88% で新生児の出生直後の心機能低下によるドーパミン投与の必要性を予測できることが分かった。

公開発表に際し、副査の水上尚典教授より、羊水中 BNP の方が臍帯血中 BNP よりも出生後の低血圧症をより鋭敏に予測できるとの結果であった理由、SGA が BNP 上昇と関連する独立因子であるとされたが、今回解析では除かれた出生体重を入れて多変量解析をした場合はどうなるのかという質問があった。次いで副査の筒井教授より、対象には出生後に判明した先天性心疾患は除かれているのか、ドーパミンを使用した児の BNP 値はどの程度だったのか、今回考察された低酸素など BNP を上昇させる因子の中で最大の要因となっているものは何と考えるのか、ドーパミン使用の予測ができるとして、出生前に介入できる可能性はあるのかの質問があった。続いて主査の有賀教授より、BNP 高値の場合に新生児に低血圧が起こる可能性があるとされるが、低血圧は多量の BNP が原因となっているのか、カットオフ値は固定値ではなく、週数に応じてカットオフ値を変えられる可能性はあるのか、今後この結果を踏まえて双胎など他の症例への応用ができそうだが計画はあるのか、との質問があった。いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究は過去に発表例のない正常値を作ったこと、妊娠週数に応じて BNP 値が変化してゆくことを初めて示したこと、臨床応用が可能なカットオフ値を示したことなどが高く評価され、本研究を基礎にさらなる症例への応用の可能性があるとされた。

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。