

学位論文題名

The cause of B-type natriuretic peptide (BNP) elevation and the dose dependent effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) in patients late after repair of tetralogy of Fallot

(ファロー四徴症術後遠隔期における、脳性利尿ペプチド上昇の要因とアンギオテンシン変換酵素阻害薬の効果についての検討)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

近年先天性心疾患に対する手術成績の向上により、心内修復術後の成人先天性心疾患症例の増加を認めている。しかし心内修復術は治癒とは異なり、術後にさまざまな問題を残すことが知られている。最も多いチアノーゼ性心疾患であるファロー四徴症も長期生存成績は良好であるが、遠隔期には潜在的な心不全状態となり心室性の不整脈や突然死のリスクが高いことがわかってきた。それには様々な要因が関わっているが、中でも肺動脈弁閉鎖不全に伴う右室容量負荷は心血管イベントの大きなリスクとなることが報告されている。しかし、その問題に対する治療としての肺動脈弁置換術は必ずしも予後の改善をもたらしてはおらず、外科的治療を選択しなかった症例と比べ予後は改善しないといった報告や、術後にも不整脈の完全な消失が得られないという症例報告なども散在する。再手術のリスクや使用する弁の問題などの関与も大きいと思われるが、我々は外科的介入の適応およびタイミングに問題が有るのではないかと考えている。実際、肺動脈弁置換術後には右室の機能自体は改善すると言われているにもかかわらず予後の改善には結びついていないのは、不可逆な心筋の変化が有るのではないかと考えられる。よって今後これらの患者の予後の改善をもたらす為に、まず右心室の状態を鋭敏に評価できる指標、および外科的治療にかわる、もしくは不可逆な変化を予防する内科的治療法が必要と考えた。

成人の心不全(主に左心不全)ではアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)や β 受容体遮断薬など大規模臨床試験において内科的な治療法の有効性が証明されており、さらに脳性利尿ペプチド(BNP)を鋭敏な心不全マーカーとして使用するBNPガイド下の治療法などが行われている。ファロー四徴症術後遠隔期における右室容量負荷も潜在的な心不全と考えれば、これらの治療法が効果的でありうると考えた。

今回我々は、ファロー四徴症術後遠隔期における、BNP上昇の要因についての検討、およびBNPをマーカーとしたACE-Iの効果について研究した。

【対象と方法】

この研究には大きく分けて2つのパートがある。まず“BNP study”はファロー四徴症術後における

BNP上昇の要因を探ることを目的とし、過去5年間に当院で心臓カテーテル検査をおこなった症例について、血行動態パラメーターと同時期に採取したBNPについて比較検討した。

“ACE-I study”はフォロー四徴症術後でACE-Iを内服中の症例において、BNPや心房性利尿ペプチドの値と体重あたりのACE-I用量を経時的に収集した。また心臓超音波検査の結果や心臓カテーテル検査を施行している者に関してはそのデータも検討に加えた。いずれの検討においても重篤な不整脈を有する症例や主要体肺側副動脈など疾患の背景が著しく異なると考えられた症例は除外した。

【結果】

“BNP study”の対象は31例で、BNPは平均77.1pg/mlと上昇していた。右室拡張末期容積係数は平均115ml/m²と上昇していたが、左室駆出率などは保たれていた。これらの症例においてlog BNPは右室拡張末期容積係数(R=0.40, p=0.02) および拡張末期圧(R=0.49, p<0.01)との相関を認めた。また両方を乗じたものはさらに良好な相関を認めた(R=0.64, p<0.01)。その他には有意な相関関係はみとめなかった。よってBNPは主に右室に対する拡張末期の負荷を反映している可能性が高いことがわかった。

“ACE-I study”の対象は11例で無症状、心臓超音波検査では中等度以上の肺動脈弁逆流を認める症例が10例であり、右室容量負荷が主の症例と考えられた。そのうち4例(36%)では体重あたりのACE-I量とlog BNPの有意な相関、つまり明らかな用量依存性のBNP低下をみとめた。体重あたりのACE-Iが最大のときのBNPは最小投与時と比べ有意に低く(p<0.01)、またACE-I増量前後でもBNPの有意な低下を認めた(p<0.01)。よってACE-Iは用量依存性にBNPを低下させる効果が示唆された。“ACE-I study”の症例のなかで、心臓カテーテル検査を施行した症例について検討したところ、“BNP study”と同様にBNPは右室拡張末期容積係数と圧を乗じたもとの良好な相関を認めた(R=0.88, p<0.01)。

【考察】

今回の研究は後方視的な検討の為、フォロー四徴症術後症例でも主に右室容量負荷が主である症例が集まった。フォロー四徴症術後には他にも左室の容量負荷や右室圧の上昇など様々な問題が起る可能性がありBNPは複合的要因で上昇を示すと考えられるが、今回のような症例においては、心臓超音波検査や心電図よりも鋭敏な負荷の評価が可能と思われた。またACE-Iの効果においても明らかにBNPが低下する症例があり、また増量によるBNP低下はすべての症例において有意と考えられた。今回の研究ではまだ症例数が少なくこれからの蓄積が必要と思われた。ACE-Iの効果は血行動態的な改善も認めるのか、もしくはBNPを下げるのみなのかについても今後投与前後での検討が必要であるが、直接的に右室容量負荷の軽減が見込まれるので有れば、予後の改善に結びつくと考えられる。フォロー四徴症においてのBNPと予後の関係が明らかとなればさらに本研究の意義が高まると考えられる。

【結論】

フォロー術後遠隔期における主に右室容量負荷の強い症例では、BNPは右室拡張末期の容積および圧の負荷と相関しており、またACE-IがBNPを低下させる可能性が示唆された。フォロー四徴症術後遠隔期症例においてBNPが鋭敏な右室負荷のマーカーとなる可能性、およびACE-I治療の先天性心疾患術後症例に対して有用であり予後を改善する可能性があることが考えられた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	丸藤	哲
副査	教授	三輪	聡一
副査	教授	西村	正治
副査	教授	筒井	裕之
副査	教授	有賀	正

学位論文題名

The cause of B-type natriuretic peptide (BNP) elevation and the dose dependent effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) in patients late after repair of tetralogy of Fallot

(ファロー四徴症術後遠隔期における、脳性利尿ペプチド上昇の要因とアンギオテンシン変換酵素阻害薬の効果についての検討)

近年、先天性心疾患(CHD)に対する手術成績の向上により、心内修復術後の長期生存例は増加しているが、術後様々な問題を生じることが少なくない。TOF術後遠隔期にも右室容量負荷(RVVO)等の様々な心負荷により突然死や不整脈のリスクが高いことが知られている。しかし同症例における外科的介入の時期・適応などについてはいまだ議論があり、また内科的治療の報告も少ない。一方成人ではBNPガイド治療の効果が証明されており、RVVOを潜在的な心不全と考えればTOF術後症例でも同様の診療が可能なのではないかと考えた。今回TOF術後症例における、BNPと血行動態指標の関係(BNP study)、およびACEI投与下の症例での薬剤量とBNPの関連(ACEI study)を検討した。BNP studyの対象は31例で、無症状かつRVVOが比較的強い症例群であった。心カテーテル検査データとBNPとの関連を検討し、log BNPと右室拡張末期(RVED)の容積、圧との相関を認めた。その他には有意な相関を認めなかった。ACEI studyは11例を対象とし、後方視的に薬剤量とその時点でのBNPを比較した。BNP studyと同様にRVVOが強い症例が多かった。体重あたりのACEI投与量(ACEI mg/kg)とBNPの全体での検討では明らかな相関は認められなかったが、ACEI mg/kgが多いほどBNPは低値という傾向を認めた。ACEI mg/kgが最大時のBNPは最少時と比べ有意に低く、ACEIの増量後は増量前と比べ有意なBNPの低下を認めた。11例中7例で施行されていた心カテーテル検査では、ACEI投与下でもBNPとRVED容積および圧との相関を認めた。これらの結果よりTOF術後症例のRVVOの強い症例において、BNPはRVEDの負荷に相関すること、またACEI増量によりBNPが低下する可能性があり術後のRVVOに対する内科的治療の可能性を示唆できたと考えられた。

学位論文非公開発表はスライドを用いながら約18分にわたって行った。副査の三輪聡一

教授より、一般的なBNPの上昇要因について、またACEI studyにおけるACEIの血中濃度測定の有無についての質問があった。BNP上昇は心筋のストレッチによるものとされている事、ACE-Iの血中濃度は後方視的な研究であり測定されていない旨を回答した。副査の西村正治教授より小児におけるBNP測定の実情について、またBNP studyでの右室負荷以外の要因によるBNP上昇の可能性についての質問があった。小児でのBNP測定は特に循環器疾患を伴う症例では日常診療行われている事、今回の症例群に関しては左室容量負荷や右室圧負荷がRVVOより比較的弱く影響は少ないと考えていることを回答した。また臨床研究・後方視的研究では測定条件などの制限が多く、特にACEIの効果については結論を言うには困難であるというコメントがあった。副査の筒井裕之教授よりBNPとRVED圧との相関の有無についての質問があり、発表では割愛したが相関を認めたこと、右心室の負荷を示す指標の報告が少なく今回拡張末期の負荷をより総合的にみるため容積と圧を乗じたものを用いたと回答した。容積、圧別々での検討を加える旨を伝えた。またACEIの目標量到達時点でのBNPを用いた検討の有無についての質問には、検討しておらず学位論文にて新たに加える旨を回答した。副査の有賀正教授から他の小児例へのACEI投与の報告について、ACEIがその他の要因に効果を示している可能性の有無について質問があった。ACEIに関しては大動脈弁逆流や僧坊弁逆流の小児例での報告がある事、ACEI studyの対象は左室負荷や右室圧負荷が軽度であり、ACEIはRVVOに効果があったと考えている旨を回答した。主査の丸藤哲教授より学位論文中にある多重解析に含まれている右室収縮期圧とBNPの関連性について、またACEIの効果がある例とない例の相違点について質問があった。右室収縮期圧に関して単独では相関は見られず検査結果に食い違いを認め再考する事、また統計学的には有意とは言えないが効果がある例の方がより高度なRVVOを認めた結果を伝えた。また主査および副査全員より学位論文の内容・記載法において修正点をあげていただき期間内に修正する事とした。

この論文は修正が必要ながらも、TOF術後症例におけるBNP上昇の要因およびACEI治療の有効性を示唆した点で高く評価され、今後症例の蓄積から、先天性心疾患術後症例、特にRVVOの症例に対する内科的治療の更なる知見が得られる事も期待される。

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会わせ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有する者と判定した。