

氏名・(本籍)	前田圭子(兵庫県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士(論)第243号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成10年9月24日
学位論文題目	Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction (心不全症状を有する左室機能障害患者における左室拡張終期圧上昇の生化学的指標としての血漿BNP濃度の有用性)
	審査委員 主査 教授 戸田 昇 副査 教授 吉川 隆一 副査 教授 木之下 正彦

論文内容の要旨

【目的】

慢性心不全患者において種々の神経体液性因子が上昇するが、ノルアドレナリン (NE) やエンドセリン-1 (ET-1) は血管収縮に関わる因子として心不全の進展に関わっている。一方、血管拡張に関わる因子として、主として心房から分泌される心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) と主として心室から分泌される脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) も心不全で増加し、これらは血管拡張作用、利尿作用、レニン、アンジオテンシン系抑制作用、交感神経系抑制作用を有し、心保護的に働いていると考えられる。これらの因子はいずれも慢性心不全患者の予後推測因子と報告されている。左室拡張終期圧 (LVEDP) は前負荷の指標で、心機能を評価する上で重要な血行動態指標であり、LVEDP の上昇は左室機能障害を反映する。我々は以前、左室機能障害の患者においてLVEDP と血漿ANP濃度はよく相関し、LVEDP がANPの規定因子であると報告したが、心不全患者においてANPとBNPのどちらがよりLVEDP の上昇を反映するかは不明である。さらに、ET-1とNEは共に心筋障害に働く因子であり、特にET-1はin vitroでANPとBNPの分泌を刺激すると報告されている。この研究では左室機能障害の患者でBNPがANPよりもLVEDP 上昇の推測因子として有用であるか、また内因性のET-1とNEがANPおよびBNPの泌刺激に関与しているか否かを検討した。

【方法】

1994年12月から1997年3月までに当科に入院し両心カテーテルを施行した左室駆出率 (LVEF) 50%以下の左室機能障害の患者連続72名 (男性53例、女性19例、平均年齢61才) を対象とした。基礎心疾患は陳旧性心筋梗塞51例、拡張型心筋症16例、高血圧性心疾患5例で、弁膜症、肥大型心筋症、急性心筋梗塞、慢性腎不全の患者は除外した。NYHA分類I-II度は57例、III-IV度は15例であった。8例は心不全治療前後で同様の検討を行った。20分の安静の後、Swan-Ganz catheterを大腿静脈から肺動脈まで挿入し、右房圧 (RAP)、平均肺動脈圧 (MPAP)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、心係数 (CI) を測定した。pigtail catheterを大腿動脈から左心室内に挿入し、LVEDPを測定、同時に左室造影を行いLVEFを測定した。左室造影を施行できなかった症例では心プールシンチグラフィにてLVEFを測定した。心拍数 (HR) は心電図モニターにて、平均動脈圧 (MBP) は大腿動脈にて測定した。血行動態測定後、造影剤使用前に大腿動脈から採血し、血漿ANP、BNP、ET-1、NE濃度を測定した。血漿ANP、BNP濃度はimmunoradiometric assay法で、血漿ET-1濃度はradioimmunoassay法で、血漿NE濃度はhigh performance liquid chromatography法で測定した。

【結果】

血漿ANP、BNP、ET-1濃度はいずれもNYHA I-II度の軽症群に比し、NYHA III-IV度の重症群で有意に上昇していた。血漿ANP濃度と血漿BNP濃度は共に血漿ET-1、NE濃度、HR、RAP、

MPAP、PCWP、LVEDPと有意な正相関を認め、LVEFと逆相関を認めたが、MBP、CIとは有意な相関は認めなかった。次に、ANP、BNP各々の規定因子を検討するために、ET-1、NE、HR、RAP、MPAP、PCWP、LVEDP、LVEF、MBP、CIの10因子でstepwise multivariate regression analysisを行ったところ、ANPはLVEDP ($P=0.0054$)とET-1DP ($P=0.0063$)が、BNPはLVEDP ($P=0.0001$)とNE ($P=0.0003$)とET-1DP ($P=0.0006$)が独立した規定因子であった。さらに、LVEDPと血漿ANP、BNP、ET-1、NE濃度とはそれぞれ有意な正相関が認められ、これら4因子でstepwise multivariate regression analysisの結果LVEDPとの関係を検討したところ、BNPのみが独立した予測因子であった ($p=0.0001$)。心不全治療前後で測定可能であった8症例ではLVEDPは全例低下し、血漿BNP濃度も全例低下したが、血漿ANP濃度は1例が不変1例が上昇、血漿NE濃度は1例が上昇、血漿ET-1濃度は3例が上昇した。

【考 察】

心不全で上昇するANP、BNP、ET-1、NEなどの生化学的指標の中でBNPがLVEDP上昇の最も有用な予測因子であった。前負荷の指標であるLVEDPの非侵襲的指標としてBNPの方がANPより有用であった事実は、BNPが主に心室で産生され心筋虚血や壊死、心筋肥大や心室壁応力の増加などの心室負荷を鋭敏に反映するためと考えられる。事実、高血圧や心筋梗塞ラットの心室でBNPのmRNAが発現したとの報告や、臨床で左室負荷のある拡張型心筋症の患者で血漿BNP濃度とLVEDPは相関するが左室負荷のかからない僧帽弁狭窄症の患者では相関しないとの報告がある。実際に、8症例における治療前後の経過でも、血漿BNP濃度は血漿ANP、ET-1、NE濃度よりもLVEDPをよりよく反映して変化した。左室機能障害の患者において、血漿ANP及びBNP濃度はMBPとCI以外の血行動態指標と血漿ET-1、NE濃度と相関し、ANPの規定因子としてはLVEDPとET-1が、BNPの規定因子としてはLVEDP、ET-1とNEが独立した因子として認められた。カテコラミンは心筋障害をおこすが、NEがLVEDPなどの血行動態とは独立したBNPの規定因子であった事実は、BNPの上昇は血行動態とは別にカテコラミンによる直接的な心筋障害を反映した為と考えられた。一方、NEがANPの規定因子とならなかったことより、主として前負荷の上昇によりANPが分泌されると考えられた。ET-1はANP、BNPの規定因子であるが、*in vitro*の実験で、ET-1はラットの心房や心室心筋細胞からANP、BNPの分泌を刺激したと報告されており、生体内においても血行動態とは別に直接ANP、BNPの分泌を直接的に刺激する可能性があると考えられた。

【結 論】

左室機能障害の患者において、BNPはANPよりもLVEDP上昇の優れた指標であり、また左室心筋障害の生化学的マーカーとなる可能性が示唆され、心不全治療の指標として有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

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) の分泌刺激に、内因性のノルエピネフリン (NE) やエンドセリン (ET)-1が関与しているか否かを血行動態を指標として解析し、慢性心不全患者の血漿BNP濃度が左室拡張終期圧を推測する因子になり得るかどうかを検討した。

両心カテーテル検査において左室駆出率50%未満を示した左室収縮機能障害患者72例を対象として、血行動態を計測し、血漿ANP、BNP、ET-1およびNE濃度を測定した。8例は心不全治療前後で同様の検討を行った。

BNP、ANP、ET-1およびNEの血漿濃度は心不全の重症度に比例して増加した。ANPとBNPの濃度上昇を規定する因子を検討するために、ET-1、NEおよび血行動態指標の10因子で多変量解析を行ったところ、ANPでは左室拡張終期圧とET-1が、BNPでは左室拡張終期圧、NE、ET-1が独立した規定因子であった。また、左室拡張終期圧の規定因子を検討するためにANP、BNP、ET-1、NEの4因子で同様の解析を行ったところ、BNPのみが独立した予測因子であった。心不全治療によ

て左室拡張終期圧が低下した8例全例において血漿BNP濃度のみが低下した。

以上の結果より、BNPが左室拡張終期圧上昇や左室心筋障害の生化学的マーカーとなる可能性が示唆された。血漿BNP濃度が心不全治療の有用な指標であることを示唆した新しい知見であり、博士(医学)を授与するに値するものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年9月1日に実施された論文内容とそれに関連した試問において合格と認められた。