

## 先天性心疾患における心房性および脳性ナトリウム利尿 ペプチドの血漿濃度の周術期における変化

(平成10年11月5日受付)

(平成11年5月10日受理)

社会保険中京病院心臓血管外科, 同小児循環器科\*

櫻井 一 前田 正信 宮原 健  
中山 雅人 長谷川広樹 松島 正氣\*  
後藤 雅彦\* 大橋 直樹\* 沼口 敦\*

**key words**: 心房性ナトリウム利尿ペプチド, 脳性ナトリウム利尿ペプチド, 心室中隔欠損, ファロー四徴症, 単心室

### 要 旨

心室中隔欠損症(VSD), ファロー四徴症(TOF), 単心室性疾患(SV)の小児開心術周術期の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)の血漿レベルの変動を検討した。VSD群はパッチ閉鎖術を行った5例(60.4±35.8カ月, 18.4±8.4kg), TOF群は根治術を行った7例(34.3±5.9カ月, 13.2±2.4kg), SV群は右心バイパス術を行った7例(62.4±35.7カ月, 13.6±4.5kg)で, 採血は, 麻酔導入時, 体外循環開始後10分と60分, 手術終了時, 術後1, 3, 7, 14, 28日に行った。ANP値はTOF群で術後7日に最高値を示し, BNP値はTOF群とSV群で術後7日に最高値を示した。VSD群のANP, BNP値の術後の変化は他の群に比し小さかった。SV群における術後のANP値は右心耳-肺動脈直接吻合術を行った例でtotal cavopulmonary connectionを行った例より有意に高かった。今回の検討では血漿ANP, BNPレベルの変動は心室拡張末期圧, 房室弁逆流の程度, 肺体血流量比, 肺血管抵抗, PA index, 術前短絡術の有無との関係を明らかにすることはできなかった。今後ANP, BNP値の測定は小児でも有用な指標になりうると考えられた。

### はじめに

ナトリウム利尿ペプチドは, 現在3種類のペプチドからなるファミリーを形成し, うちANP(心房性またはA型ナトリウム利尿ペプチド)とBNP(脳性またはB型ナトリウム利尿ペプチド)はおもに心臓から分泌され, CNP(C型ナトリウム利尿ペプチド)はおもに血管内皮から分泌される<sup>1)</sup>。CNPが血管ト-ヌスや血管増殖を調節する局所因子として働くのに対し, ANPとBNPは強力なナトリウム利尿作用, 血管拡張作用を有し, さらにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系, ADH, 交感神経系を抑制する作用をもつ心臓ホルモンであると考えられている<sup>1)~3)</sup>。

ANPは, おもに心房にて合成され顆粒として蓄えられており, 心房負荷による心房筋の伸展や頻拍刺激などで顆粒中のANPは直ちに血中に放出され(regulated pathway<sup>4)</sup>), また心不全の重症化に伴って心室からの分泌も増加する<sup>2)</sup>。一方, BNPは主に心室で合成され, 顆粒としての貯留は少なく, 合成されたBNPは常に血中に放出される(constitutive pathway<sup>5,6)</sup>)。この分泌量は心不全の重症化に伴い増加し, 心不全予後の予想因子といわれる<sup>2,5,6)</sup>。

これまで, 成人例での虚血性心疾患, 弁疾患, 心筋症でのANPとBNP値測定の臨床的有用性について多くの報告がなされているが<sup>7)</sup>, 小児の先天性心疾患の周術期の変動に関する報告は少ない<sup>8)</sup>。今回われわれは, 根治手術により心容量負荷が軽減する心室中隔欠損症(VSD)と, 根治手術後に心容量負荷が増加す

るファロー四徴症(TOF),および理論的に心容量負荷が減少する術後Fontan循環となる単心室性疾患(SV)の3疾患を対象とし,周術期のANPとBNP値を測定しその変動について検討した.

### 対象と方法

1997年3月から98年6月までに行った上記3疾患群の開心術例のうち,他の合併疾患がなく体外循環回路の無血充填が可能であった症例を対象とした.各疾患群の症例数,平均月齢および平均体重は,VSD群;5例,60.4±35.8カ月,18.4±8.4kg,TOF群;7例,34.3±5.9カ月,13.2±2.4kg,SV群;7例,62.4±35.7カ月,13.6±4.5kgであった.VSD群5例の内訳はperimembranous typeが3例,subarterial typeが2例で,いずれもパッチ閉鎖術を行った.肺体血流量比は,1.91±0.86(1.04~3.05)で,肺体血圧比は,0.29±0.07(0.20~0.37)であった.TOOF群7例の内訳は5例に肺動脈弁輪切開と1弁付き右室流出路-肺動脈パッチによる根治術を,他の2例では肺動脈弁交連切開と右室流出路パッチによる根治術を行った.なお,7例中5例に先行手術として片側Blalock-Taussig(BT)短絡術が行なわれていた.SV群7例の内訳は三尖弁閉鎖症4例, right isomerism, left isomerism, 右室低形成を伴う共通房室弁孔が各1例であり,先行手術として三尖弁閉鎖症の1例で両側BT短絡術を,三尖弁閉鎖症, right isomerism, left isomerismの各1例に片側BT短絡術を,三尖弁閉鎖症1例と右室低形成を伴う共通房室弁孔の1例で肺動脈絞扼術を行っていた.残る三尖弁閉鎖症1例には,姑息術は施行されていなかった.SV群の右心バイパス手術として,三尖弁閉鎖症の4例に右心耳肺動脈直接吻合術(RA-PA吻合術)を,他3例には心房外に人工血管を用いたtotal cavopulmonary connection(TCPC)手術を行った.

採血は,術前(麻酔導入時),体外循環(CPB)開始後10分,CPB開始後60分,手術終了時,術後1,3,7,14,28日に行い,検体は直ちにEDTA-2Na入りの採血管に入れ,4℃にて3,000rpmで10分間冷却遠沈したのち-80℃で凍結保存した.ANPとBNPの測定にはイムノラジオメトリックアッセイ(IRMA)法を用い,3群間で以下の2点につき比較検討を行った.

#### 1. 術中・術後のANP, BNP値の変化.

2. 2種類の右心バイパス手術々式,すなわちRA-PA吻合術とTCPC手術による術後ANP, BNP値の相違.なお,術後ANP, BNP値は手術そのものの影響がほぼなくなったと考えられた術後14日と28日の値

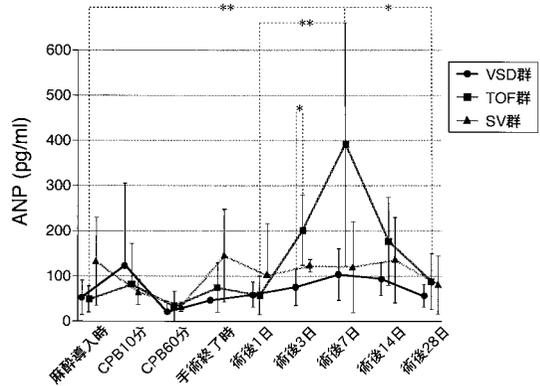


図1 術中・術後のANP値の変化

TOF群で術後7日目をピークに高値を示した.

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.005$ , ANP: 心房性ナトリウム利尿ペプチド, CPB: 体外循環, SV: 単心室性疾患, TOF: ファロー四徴症, VSD: 心室中隔欠損症

を用いた.

なおVSD群の1例, SV群の3例に対して,術後1日から最長13日までカルペリチド(HANP®, サントリー株式会社, 大阪)を投与したが,これらの症例のHANP®使用中のANP値のデータ,およびHANP®使用の影響がみられる術後14日のデータは検討から除外した.

数値は平均±標準偏差で示し,統計学的検討は,3群間の比較をKruskal-Wallis testを用い,各群内の比較を,麻酔導入時,術後1,7,28日でのデータ間でFriedman testを用いて行った.Post hoc testには,Scheffeの方法を用いた.検討2の両群間の比較には,Mann-WhitneyのU検定を用いた.

### 結果

各群間の平均体重に有意差はなかったが,TOF群の平均月齢が他の2群に比べ有意に小さかった.

#### 1. 血漿ANP濃度の変動(図1).

3群とも麻酔導入時は成人における正常値( $ANP < 43.0 \text{ pg/ml}$ )より若干高値であったが,群間の差は有意ではなかった.CPB開始後60分で一旦減少し,術後はVSD群とTOF群では徐々に上昇し,ほぼ術後7日をピークに以後減少した.VSD群ではその変化は小さく,TOF群で大きい傾向にあった.SV群では手術終了時から高値で以後もその状態が続く傾向にあった.統計学的には,群間の比較で,術後3日においてVSD群とTOF群間に有意差( $p < 0.05$ )を認め,群内の比較では,TOF群で麻酔導入時と術後7日( $p < 0.005$ ),術

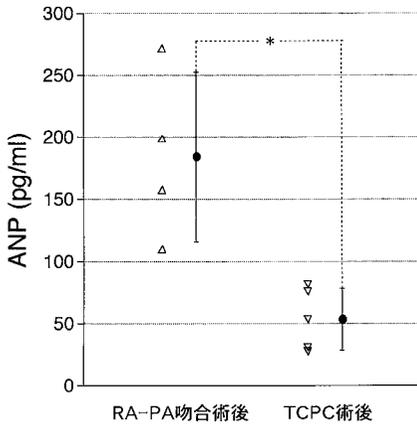


図2 右心バイパス術式による ANP 値の差  
TCPC手術の方がRA-PA 吻合術より有意に術後 ANP 値が低かった。  
\* : p<0.05, RA-PA 吻合術：右心耳 肺動脈直接吻合術, TCPC : total cavopulmonary connection

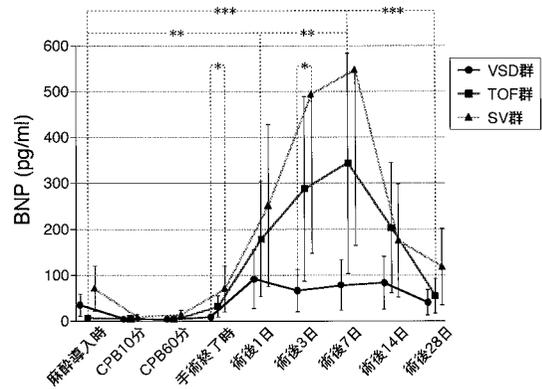


図3 術中・術後のBNP値の変化  
TOF群とSV群で術後7日目をピークに高値の傾向を示した。  
\* : p<0.05, \*\* : p<0.005, \*\*\* : p<0.001, BNP : 脳性ナトリウム利尿ペプチド

後1日と7日(p<0.005), 術後7日と28日(p<0.05)の間におのおの有意差を認めた。

2. 右心バイパス術式別の術後血漿 ANP 濃度 (図2).

TCPC手術の方がRA-PA 吻合術より有意(p<0.05)に術後 ANP 値が低かった。

3. 血漿 BNP 濃度の変動 (図3).

VSD群とSV群で,麻酔導入時は成人における正常値(BNP<18.4 pg/ml)より若干高値であったが,群間の差は有意ではなかった.3群ともCPB開始とともに一旦減少した.術後は,VSD群では全般的にやや高値が続くが,TOF群とSV群では術後7日をピークに大きく上昇し以後減少した.統計学的には,群間の比較で,手術終了時と術後3日においてVSD群とSV群間に有意差(p<0.05)を認め,群内の比較では,TOF群で麻酔導入時と術後1日(p<0.005),麻酔導入時と術後7日(p<0.001),術後1日と7日(p<0.005),術後7日と28日(p<0.001)の間におのおの有意差を認めた。

4. 右心バイパス術式別の術後血漿 BNP 濃度.

TCPC手術の方がRA-PA 吻合術より,有意ではないが術後BNP値が低い傾向にあった(それぞれ,76.6±69.1 pg/ml,241.5±158.5 pg/ml).

考 察

成人では心不全との関連においてANPとBNPの診断的意義についての報告は多いが<sup>(2,5,7)</sup>,小児の先天

性心疾患における報告は少く<sup>(8)</sup>,今回の検討ではVSD,TOF,およびSVを対象に,血行動態指標と合わせそれらの疾患における血漿ANP値とBNP値の周術期の変動の意義について考察を行った。

術前は,VSD群とTOF群では,ANP,BNP値とも正常値ないしはそれよりわずかに高い程度であったが,SV群では有意ではないがANP,BNP値ともに他の2群に比し高値の傾向を示した.これは,両側BT短絡術施行していた1例でANP値が,肺動脈絞扼術を行っていた1例でBNP値が,2度の房室弁閉鎖不全を伴っていた1例と心室ペースメーカー埋め込み術後でかつ2度の房室弁閉鎖不全を伴っていた1例でANP,BNP値ともとくに高値であり,これらの症例では,短絡術や房室弁閉鎖不全による心房,心室の容量負荷と心房心室が非同期収縮を行っていることによる心房圧負荷,肺動脈絞扼術による心室圧負荷などを反映していると考えられた。

術後は,各群でANP,BNP値とも術前より高い値を示し,今回の採血ポイントの範囲内では,術後7日目が最も高い傾向にあった.その上昇の程度は,VSD群でANP,BNP値とも他の2群に比し小さい傾向を示したが,術後カテコラミン使用による頻拍の影響や,BNPがおそらく急性相反応物質の一つである<sup>7)</sup>ことなどから手術侵襲やCPBそのもの影響で上昇することも考えられるが,術後の循環動態の改善による効果と相殺し,分泌亢進に結びつかなかったのではないかと考えられた。

TOF 群では、術後 ANP, BNP 値とも著明に上昇したが、これは術後の肺循環血液量の正常化による左房壁や左室壁の緊張増加や、一部三尖弁閉鎖不全による右房壁の緊張増加を反映し、その後心不全の軽快とともに低下したものと考えられた。事実、心エコー上術前後で左室拡張末期径は、 $25.4 \pm 5.0$  mm から  $28.8 \pm 3.2$  mm へと、有意ではないが増加していた。この意味では TOF 群の術後の心不全治療に ANP を投与することは合目的であるかもしれない。しかし、TOF 群では他の 2 群に比べ平均月齢が有意に小さく、年齢の違いが影響している可能性も残される。また、術前に shunt 術を行っていた 5 例と、不要であった 2 例との間には、症例数が少なく確実性に乏しいものの、ANP, BNP 値の変動に差は認めなかった。術後心カテーテル検査時の肺動脈弁閉鎖不全の程度 ( $1.3 \pm 0.8$  度; 0~2 度) との関係、左室拡張末期圧との関係、術前 PA index との関係についても検討したが、一定の傾向は認められなかった。症例を増やしての検討が必要と考える。

今回の検討では SV 群で ANP 値に、大きな変化はみられなかったが、これは術後 1~13 日に HANP<sup>®</sup> を使用した心不全がより重いと考えられた症例を除外したため症例数が少なく、かつ右房圧が上昇しない TCPC 手術例が含まれているためではないかと推察される。

従来、単心室性疾患では体肺並列循環から、Fontan 循環での体肺直列循環となることにより心室の後負荷は増すものの、容量負荷から解放され、心筋の酸素や他の物質の需給のバランスも改善されるため全体的に有利になるとされるが<sup>9)</sup>、SV 群の BNP 値は TOF 群より高く 3 群で最も高値の傾向を示し、やや矛盾する結果であった。その原因として、手術侵襲が 3 群で SV 群が最も大きく、BNP の急性相反応物質としての上昇が大きくなった可能性、後負荷の増大で心室筋が負荷を受け、BNP 合成が促進した可能性<sup>2)</sup>などが考えられるが、明らかではなく今後の検討課題と考えている。また、TCPC 手術例の 1 例で術後に 2 度の房室弁逆流が残存したが、この症例の術後 ANP, BNP 値は TCPC 手術例の中でもむしろ低値で、房室弁逆流との関係は明らかでなかった。さらに、疾患ごとに手術適応となる時期が異なるため、群間の年齢の違いも大きく、いまだ小児例での正常値や成長に伴う値の変化などは不明であり、年齢による差も考慮していく必要がある。

右房圧と ANP 値は正の相関関係をなすとされ<sup>2)10)</sup>、とくに、右心バイパス手術における心房負荷に関して

は、TCPC 手術の方が RA-PA 吻合術より ANP 値が低く、当然ではあるが心房圧負荷がより少ないことが示された。また、TCPC 手術の方が RA-PA 吻合術より、術後 BNP 値も低い傾向にあったが、これは正常心では ANP 生成は心房がほとんどなのに比し、BNP では主として心室で生成されるものの、その特異性は ANP ほどでなく 4 分の 1 程度は心房由来であると報告されており<sup>11)</sup>、心房からの BNP 分泌量の差が術式による術後 BNP 値の差として現れたのかも知れず、これが SV 群での術後の BNP 値上昇に関与している可能性も残される。今後両術式の違いが、遠隔期の上室性不整脈や心房拡大などとの関連から、今後の ANP, BNP 値にどう反映されていくのかも興味のもたれるところである。

今回の検討では、術後 ANP, BNP 値の変動の疾患による差や、BNP の急性相反応物質としての可能性が示唆された。ほかに右室および左室拡張末期圧と ANP, BNP 値の関係なども検討したが、症例数が少ないためか有意な相関関係は得られなかった。ANP, BNP 値ともに心不全の重症度と相関して上昇するといわれ<sup>7)</sup>、心不全の病態把握に臨床的な有用性が報告されてきており<sup>5)7)</sup>、とくに BNP は ANP より正常値からの変動幅が大きく鋭敏に反応する傾向にあるとされる<sup>5)</sup>。今後さらに症例数を増やし、とくに心不全との関連において、右室および左室拡張末期圧や拡張末期容量との関係、房室弁逆流の程度との関係、術前肺体血流量比との関係、術前肺血管抵抗との関係、術前 PA index との関係、術前体肺動脈短絡術の有無による差などの点からも検討していきたいと考えている。これらとの関係が明らかとなれば、ANP, BNP 値の測定は、小児循環器領域においても術後血行動態の把握に有用な指標になりうると考えられた。

## 文 献

- 1) 寒川賢治, 南野直人: ANP とそのファミリーの生化学, 井村裕夫, 松尾壽之(監修), 中尾一和, 寒川賢治(編集): ナトリウム利尿ペプチドファミリー. その発見から世界最初の臨床応用へ. 東京, 講談社サイエンティフィック, 1995, pp 47-62
- 2) 吉村道博, 泰江弘文: ナトリウム利尿ペプチドファミリーの診断的意義. *Mebio* 1995; 12: 37-44
- 3) Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Imura H: Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide

- infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991 ; 84 : 1581 1588
- 4) Obata K, Yasue H, Horio Y, Naomi S, Umeda T, Sato T, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H : Increase of human atrial natriuretic polypeptide in response to cardiac pacing. *Am Heart J* 1987 ; 113 : 845 847
- 5) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, Kambayashi Y, Inoue K, Imura H : Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans : evidence for an exquisite dual natriuretic system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1402 1412
- 6) Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Suga S, Jougasaki M, Imura H : Natriuretic peptide as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats : the ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991 ; 69 : 491 500
- 7) 泰江弘文, 吉村道博 : 循環器疾患における ANP ・ BNP の意義, 井村裕夫, 松尾壽之( 監修 ), 中尾一和, 寒川賢治( 編集 ): ナトリウム利尿ペプチドファミリー . その発見から世界最初の臨床応用へ . 東京, 講談社サイエンティフィック, 1995, pp 117 127
- 8) Hiramatsu T, Imai Y, Takashi Y, Seo K, Terada M, Nakazawa M : Hemodynamic effects of human atrial natriuretic peptide after modified Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 65 : 761 764
- 9) Pasque MK : Fontan hemodynamics. *J Card Surg* 1988 ; 3 : 45 52
- 10) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H : Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993 ; 87 : 464 469
- 11) 斎藤能彦, 中尾一和 : 心臓ホルモンとしての ANP ・ BNP, 井村裕夫, 松尾壽之( 監修 ), 中尾一和, 寒川賢治( 編集 ): ナトリウム利尿ペプチドファミリー . その発見から世界最初の臨床応用へ . 東京, 講談社サイエンティフィック, 1995, pp 104 116

Perioperative alterations of plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in pediatric patients with congenital heart diseases

Hajime Sakurai, Masanobu Maeda, Ken Miyahara, Masato Nakayama,  
Hiroki Hasegawa, Masaki Matsushima\*, Masahiko Goto\*,  
Naoki Ohashi\*, Atsushi Numaguchi\*

Department of Cardiovascular Surgery and Department of Pediatric Cardiology\*,  
Shakaihoken Chukyo Hospital, Nagoya, Japan

The accumulating knowledge of the atrial natriuretic peptide ( ANP ) and brain natriuretic peptide ( BNP ) has disclosed the evidence that the plasma levels of these peptides play an important role for the diagnosis and management of congestive heart failure in the adult patients. By contrast, however, the plasma levels of these peptides in the pediatric patients remain to be clarified. This study was conducted to investigate the perioperative alterations of ANP and BNP in the pediatric patients with various congenital heart diseases. During the period from 1997 and 1998, five patients with ventricular septal defect ( VSD ), seven patients with tetralogy of Fallot ( TOF ), and seven patients with single ventricular physiology ( SV ) underwent perioperative measurements of ANP and BNP. All patients underwent definitive surgical repairs with the aid of cardiopulmonary bypass ( CPB ) in which no homologous blood was used. The mean age and body weight of the patients with VSD, TOF, and SV were ;  $60.4 \pm 35.8$  months and  $18.4 \pm 8.4$  kg,  $34.3 \pm 5.9$  months and  $13.2 \pm 2.4$  kg, and  $62.4 \pm 35.7$  months and  $13.6 \pm 4.5$  kg, respectively. Four of the patients with SV underwent atriopulmonary connection and the remaining three underwent total cavopulmonary connection ( TCPC )

Blood samples were obtained at multiple measuring points ; after the induction of anesthesia, 10 and 60 minutes after the commencement of CPB, at the termination of the operation, and on the first, third, seventh, 14-th, and 28-th postoperative days. The highest plasma ANP value was observed in the patients with TOF on the seventh postoperative day. The highest plasma BNP value was observed in the patients with TOF and SV on the seventh postoperative day. The postoperative alterations of both peptides were less marked in the patients with VSD. As for the patients with SV, those with atriopulmonary connection revealed significantly higher (  $p < 0.05$  ) plasma ANP values than those with TCPC.

These results implicate that the measurement of plasma values of ANP and BNP is a useful adjunct for the perioperative management of the pediatric patients with congenital heart diseases.

Key words ; atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, ventricular septal defect, tetralogy of Fallot, single ventricle

---