

小児期心疾患におけるナトリウム利尿ペプチド 左室容量負荷型心疾患における心筋および肺循環での代謝の検討

高橋 徹, 佐藤 工, 大谷 勝記, 佐藤 澄人
市瀬 広太, 江渡 修司, 佐藤 啓, 米坂 勸

弘前大学医学部小児科

Key words :

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP),
脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP),
うっ血性心不全, 左室機能, 心筋代謝

Different Secretion and Metabolic Clearance of Atrial and Brain Natriuretic Peptides in Pediatric Patients with Left Ventricular Volume Overload

Tohru Takahashi, Takumi Satoh, Katsuki Ohtani, Sumito Satoh, Kouta Ichinose,
Shuji Eto, Akira Satoh, and Susumu Yonesaka

Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine, Aomori, Japan

Background: This study was designed to examine the secretion from the myocardium and clearance in the pulmonary circulation of ANP and BNP in control subjects and children with heart disease.

Methods: We measured the plasma levels of ANP and BNP from the aortic root (Ao) and coronary sinus (CS) in 28 patients with left ventricular volume overload and 13 control subjects during cardiac catheterization. The plasma levels of ANP and BNP between CS and Ao [$\Delta(\text{CS}-\text{Ao})$] reflect secretion from the myocardium, while the plasma levels from Ao nearly equal those of peripheral veins. The difference in plasma levels between CS and Ao reflects the metabolic clearance in the pulmonary circulation.

Results: $\Delta(\text{CS}-\text{Ao})$ ANP and BNP increased significantly with the severity of CHF ($p=0.03$, $p<0.0001$, respectively), while $\Delta(\text{CS}-\text{Ao})$ BNP showed a significant correlation with hemodynamic parameters. The correlation between $\Delta(\text{CS}-\text{Ao})$ and the plasma level from Ao was higher for BNP than ANP ($r=0.87$, $p<0.0001$, $r=0.28$, $p=0.08$, respectively), and the slope of the linear regression line for BNP between CS and Ao was steeper than that of ANP.

Conclusions: This study suggests that $\Delta(\text{CS}-\text{Ao})$ BNP is more powerful marker of severity of CHF and left ventricular dysfunction than that of ANP. The peripheral plasma level of BNP reflects secretion from the myocardium. Metabolic clearance in the pulmonary circulation may be higher for ANP than BNP. The peripheral plasma level of BNP may be a useful marker of the severity of CHF and left ventricular dysfunction in pediatric patients with left ventricular volume overload.

要 旨

背景：ナトリウム利尿ペプチド(ANP, BNP)は心疾患の診療に広く利用されているが、小児においては末梢レベルでの評価が中心で、心筋での代謝に関する検討はない。

対象と方法：左室容量負荷型心疾患28例とコントロール13例を対象に心筋および肺循環でのANP, BNPの代謝を検討した。冠静脈洞(CS)と大動脈バルサルバ洞(Ao)における各血漿濃度を測定し、CSとAoの血漿濃度の差(CS-Ao)を心筋からの分泌、Aoの血漿濃度を末梢レベルの指標とした。

結果：ANP, BNPともNYHA分類の重症度に比例して有意に分泌が増加した(おのおの $p=0.03$, $p<0.0001$)。心行動態指標と心筋からの分泌はBNPで良好な相関を示した。BNPではCS-AoとAoに有意な正の相関を認め($r=0.87$, $p<0.0001$)、心筋からの分泌と末梢レベルはほぼ一致した。ANPはBNPに比べCSとAoにおける血漿濃度の差が大きく、肺循環での代謝が速いことが推察され、このため心筋からの分泌と末梢レベルの間に差が生じると考えられた。

結語：左室容量負荷型心疾患においてANPに比べてBNPは臨床的心不全重症度、心行動態指標と良好な相関を認めたこと、末梢レベルが心筋からの分泌を正確に反映していたことから、末梢からの採血により心不全の重症度や左室機能の評価するにはBNPが有用であると考えられた。

平成14年2月18日受付
平成14年7月15日受理

別刷請求先：〒036-8562 青森県弘前市在府町5
弘前大学医学部小児科 高橋 徹

はじめに

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心不全において分泌が増加し、心不全の重症度の判定や予後を推定する指標として広く臨床応用されている¹⁻³⁾。また、心不全治療薬としても利用されるようになり、合成ANPはすでに臨床使用され、BNPについても有用性が報告されている⁴⁾。ナトリウム利尿ペプチドに関する小児での報告は末梢レベルでの検討が中心で、その分泌を心筋代謝の面から検討した報告はない。今回、左室容量負荷型心疾患を対象に大動脈バルサルバ洞および冠静脈洞のANP、BNPの血漿濃度を測定し、心筋および肺循環における代謝について検討した。

対象および方法

対象は左室容量負荷型心疾患28例、男16例、女12例。生後9カ月～15歳、平均 6.0 ± 4.7 歳。疾患の内訳は心室中隔欠損(VSD)16例、動脈管開存(PDA)9例、僧帽弁閉鎖不全(MR)2例、拡張型心筋症(DCM)1例。心不全の重症度分類を幼児以降はNYHA分類により、I～IV度に分類した。なお、生後9カ月と10カ月の乳児2例についてはRossらのscoring system for grading CHF⁵⁾により重症度を評価し、いずれもmild CHFとなり、NYHA分類II度と判定した。全28例の心不全重症度分類はI度19例、II度7例、III度2例であった。なお、左上大静脈遺残合併例は除外した。コントロールとして心不全、肺

高血圧がなく、ごく少量の短絡は存在するがFick法では有意の短絡が計測できないVSDおよびPDAの13例(男7例、女6例。生後9カ月～17歳、平均 8.2 ± 4.7 歳)を用いた。

方法は心臓カテーテル検査時に大動脈バルサルバ洞(Ao)と冠静脈洞(CS)にカテーテルを留置して採血し、免疫放射定量法により血漿濃度を測定した。CSとAoの濃度差(CS-Ao)を心筋からの分泌の指標とした。この指標について、心不全の重症度との比較、心臓カテーテル検査で得られた血行動態指標との相関、末梢血中濃度としてAoの濃度との相関について検討した。なお、血行動態指標としては左室造影右前斜位像から算出した左室拡張末期容積(%LVEDV、正常予測値に対する%で表示)および左室駆出率(LVEF)、Fick法を用いて計測した肺体血流量比(Qp/Qs、左右短絡のVSDとPDAのみで検討)、収縮期肺動脈圧(PAP)、左室拡張末期圧(LVEDP)を用いた。

統計学的解析には心不全重症度との検討はKruskal-Wallis検定、心行動態との相関、CS-AoとAoおよびCSとAoの血中濃度の相関は回帰分析を用い、両側検定により $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

1. 疾患別にみたANP、BNPの分泌 (Fig. 1)

コントロールにおけるANPはばらつきが多いのに対して、BNPでは少なく、心筋からほとんど分泌されていない。

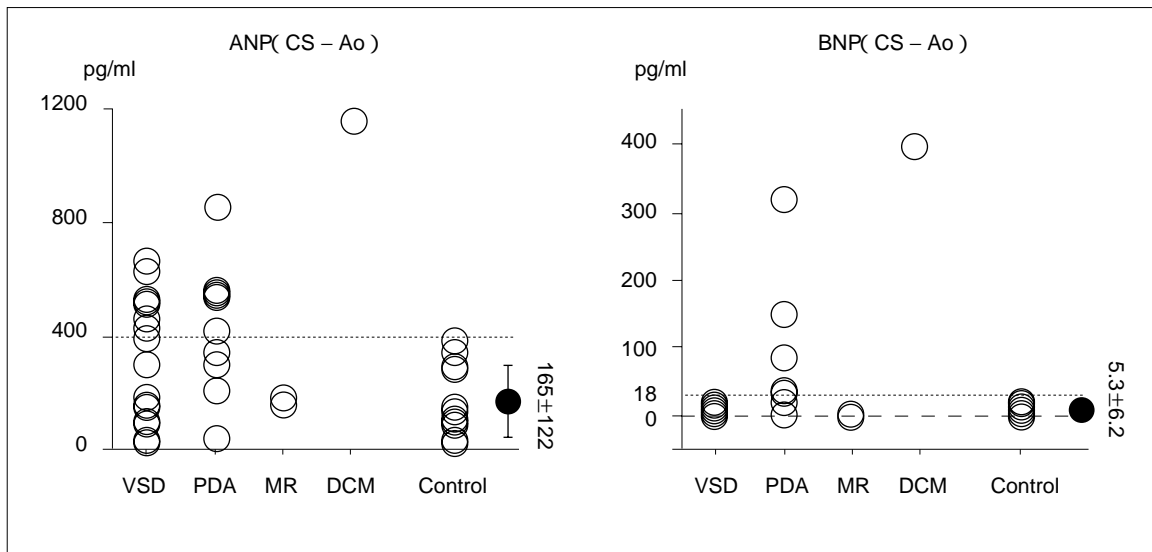


Fig. 1 ANP (left) and BNP (right) secretions from the myocardium in patient groups and control subjects. VSD: ventricular septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, MR: mitral regurgitation, DCM: dilated cardiomyopathy, Bars: mean (M) \pm standard deviation (SD) in control subjects. Dotted lines represent M+2SD.

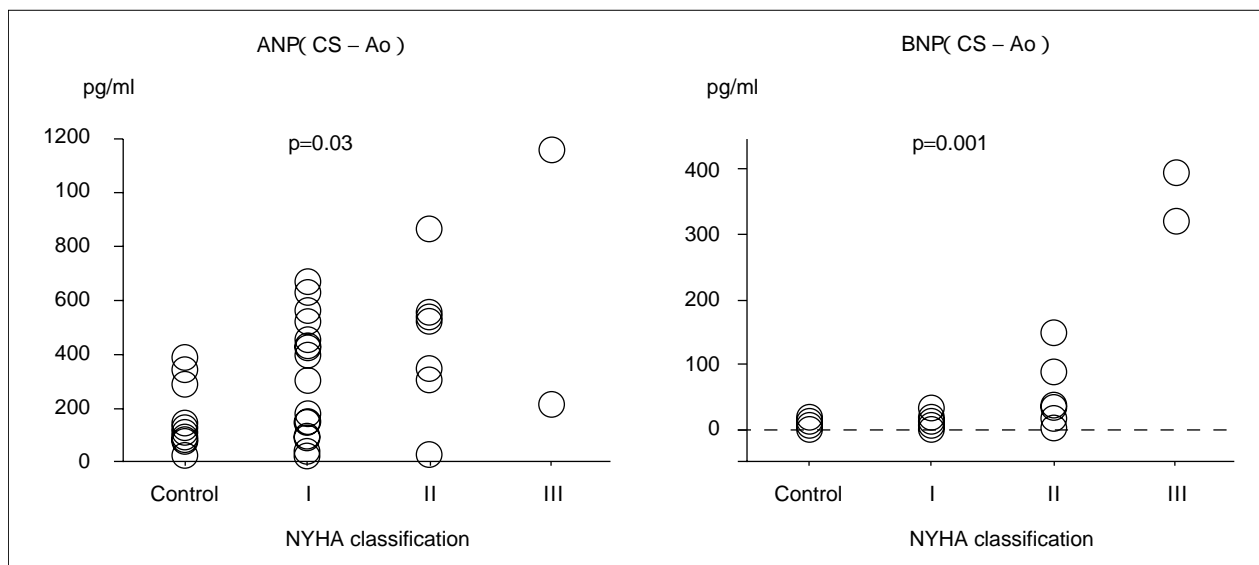


Fig. 2 ANP (left) and BNP (right) secretions from myocardium according to the degree of CHF severity.

2. 心不全の重症度による神経体液因子の分泌 (Fig. 2)

ANPとBNPともに有意に臨床的心不全重症度に比例して増加したが(それぞれ $p=0.03$, $p=0.001$), BNPの方が重症度が増すに従い分泌の増加の割合が大きかった.

3. ANP, BNPの分泌と血行動態指標との相関 (Table)

BNPの分泌と%LVEDV, LVEF, Qp/Qs (VSDとPDAのみで評価), LVEDPはそれぞれ相関係数0.50, -0.63, 0.78, 0.36の有意な相関を認めた. 左室容量負荷疾患においてBNPの分泌は血行動態指標を反映していた. ANPでは統計学的に有意であったのはLVEFのみで, 相関係数-0.37と低い相関を認めた.

4. ANP, BNPの心筋からの分泌と末梢血中レベルの相関 (Fig. 3)

Aoの血中濃度を末梢でのレベルとして, 全症例を対象に心筋からの分泌 (CS - Ao)と末梢レベル (Ao)の相関をみた. ANPでは統計学的に有意な相関を認めなかったが, BNPでは相関係数0.87と高い相関を認めた.

5. 肺循環でのANP, BNPの代謝について (Fig. 4)

ANPとBNPのCSとAoの血中濃度の相関を検討した.

Table Correlation coefficients between natriuretic peptide secretions and hemodynamic data

	ANP (CS - Ao)		BNP (CS - Ao)	
	r	p	r	p
%LVEDV	0.29	0.08	0.50	0.001
LVEF	-0.37	0.02	-0.63	<0.0001
Qp/Qs*	0.19	0.37	0.78	<0.0001
PAP	-0.08	0.63	0.29	0.07
LVEDP	0.21	0.20	0.36	0.03

%LVEDV: % left ventricular end-diastolic volume, LVEF: left ventricular ejection fraction, Qp/Qs: ratio of pulmonary to systemic blood flow, PAP: pulmonary arterial pressure (systolic), LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure

*: Qp/Qs was calculated in patients with left-to-right shunt lesions (VSD and PDA).

Fig. 4で横軸にCSの血中濃度, 縦軸にAoの血中濃度をプロットすると, ANPの傾きはBNPに比べて緩やかで, ANPの方がCSの濃度に比べAoの濃度が低くなる傾向が強く, 肺循環を経るうちに濃度の低下が大きい, すなわち肺循環での代謝分解が速いことが推察された.

考 察

ナトリウム利尿ペプチドに関して心不全を中心に多くの報告が見られ, 成人領域では正常コントロールおよび心不全例において大動脈と冠静脈洞の血漿濃度を測定して心筋からのANP, BNPの分泌動態を詳細に検討した報告があるが⁶⁾, 小児では末梢レベルでの検討が中心で心筋から代謝を検討した報告はない. 今回, ナトリウム利尿ペプチドの心筋での合成・分泌の動態を

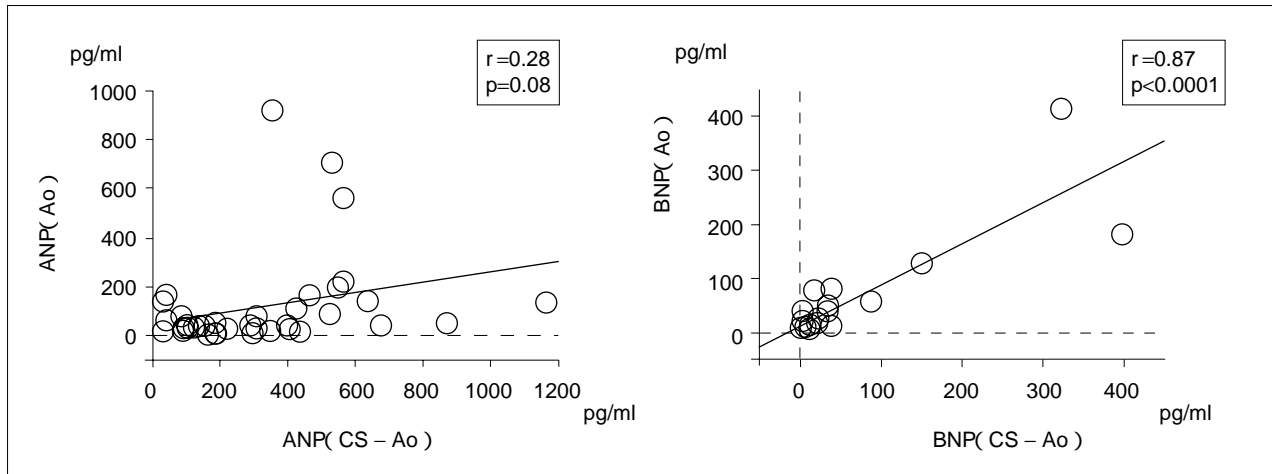


Fig. 3 Correlations between secretions from the myocardium(CS - Ao)and peripheral levels(Ao)of ANP(left)and BNP(right).

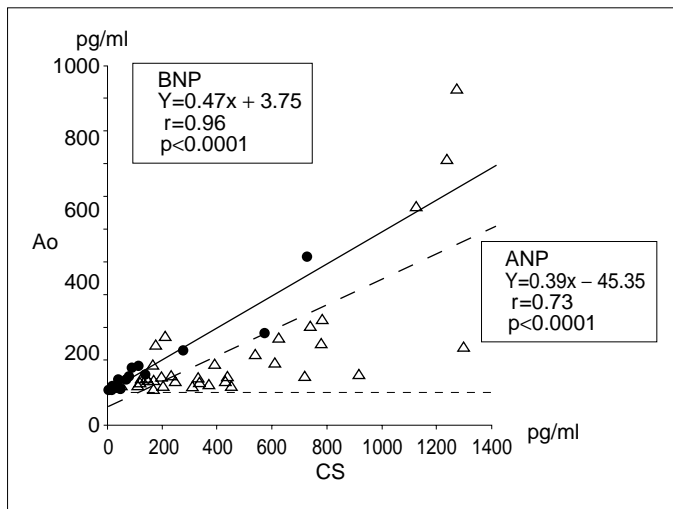


Fig. 4 Correlations for ANP and BNP concentrations between coronary sinus(CS)and aorta(Ao).

より詳細に評価する目的で心臓カテーテル検査時に大動脈バルサルバ洞と冠静脈洞から採血し、心筋および肺循環での代謝を検討した。

左室の冠循環はほとんどすべて冠静脈洞を介して右房に灌流するが、右室の一部、主に右室前壁の灌流は前心静脈を介して冠静脈洞を経ずに直接右房に灌流する。従って左室から分泌されたANP、BNPはすべて冠静脈洞に放出されると考えられ、今回の検討では左室に容量負荷のかかる疾患を対象とした。

1. コントロールにおけるANP、BNPの分泌について

Fig. 1に示したごとく、コントロールにおけるANPの心筋からの分泌はばらつきが大きいものに対して、BNPはコントロールでのばらつきはなく、ほとんど心筋からの分泌は認められない。ANPの分泌は貯蔵されているものが負荷により放出されるregulated pathwayによるた

め、体位や心拍数など採血時の状態に影響を受けやすい。一方、BNPの分泌は合成されたものが直接放出されるconstitutive pathwayによるもので、体位、心拍数などの生理的な影響を受けにくいとされ⁷⁾、そのことがコントロールにおける心筋からの分泌パターンの差になったと考えられた。

2. 臨床的心不全重症度、心行動態指標とANP、BNPの分泌について

臨床的心不全重症度および左室容量負荷型心疾患において容量負荷を反映する指標とBNPの心筋からの分泌の相関は良好であった。ANPは主として心房から分泌され、心不全の進行により心室から分泌されるのに対してBNPは主として心室から分泌されること⁶⁾、一般的に臨床的心不全重症度は左室機能が大きく関連すること、心行動態指標は左室機能を中心にみていることな

どがBNPの相関が良好になった原因と推察された。成人領域の報告によると左室機能障害例でLVEDPの高値を予測する因子としてBNPは神経体液因子のなかで最も優れていること⁸⁾、心室収縮および拡張機能障害や心室壁肥厚を検出するのにBNPの有用性が示されている⁹⁾。

3. 神経体液因子の心筋からの分泌と末梢レベル

冠静脈洞と大動脈の血中濃度の差(CS - Ao)は心筋からの分泌、大動脈の血中濃度(Ao)は末梢レベルを反映すると考え、その相関を検討した。BNPで高い相関を認め、末梢血中レベルは心筋からの分泌を良好に反映していることが示唆された。ANPでは必ずしも心筋からの分泌と末梢レベルの相関は良くなかった。その原因としてANPとBNPの血中での代謝の差異が推測されたため、肺循環での両ペプチドの代謝について検討した。

4. ANP, BNPの肺循環での代謝

血中に放出されたANP, BNPは肺, 腎臓, 肝臓, 末梢血管床などに存在するnatriuretic peptide clearance receptor(NPR-C)とneutral endopeptidase(NEP)により代謝されるが, その代謝クリアランスには差がありANPの代謝クリアランスの方が大きいことが成人例で報告されている¹⁰⁾。今回の結果も同様で, 心筋から分泌されたBNPは肺を通過しても分解されにくく, Aoでも高い濃度を維持していることが示唆された。このことがBNPにおいて心筋からの分泌と末梢レベルの高い相関が得られた理由の一つと考えられた。また今後治療薬としてのANP, BNPの薬物体内動態を検討する際に両者の血中での代謝の違いを念頭に置く必要があると考えられた。

結 語

ナトリウム利尿ペプチドの心筋からの分泌を中心に検討した結果, BNPは臨床的心不全重症度を良好に反映すること, 左室容量負荷群では血行動態指標と高い相関を認めること, 心筋からの分泌と末梢レベルの相関が高いことから, 末梢レベルの測定により心不全重症

度や心機能を評価する指標としてBNPが優れていることが示唆された。また, 肺循環におけるANP, BNPの代謝を比べると, ANPの分解が速く, 両者の体内での代謝動態に差があることが推察された。

【参考文献】

- 1) McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al: Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction: Lancet 1998; 351: 9-13
- 2) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, et al: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-Terminal proatrial natriuretic peptide: Circulation 1996; 93: 1963-1969
- 3) McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al: Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population: Heart 2001; 86: 21-26
- 4) Marcus LS, Hart D, Packer M, et al: Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled randomized crossover trial: Circulation 1996; 94: 3184-3189
- 5) Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW: Grading the severity of congestive heart failure in infants: Pediatr Cardiol 1992; 13: 72-75
- 6) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure: Circulation 1994; 90: 195-203
- 7) 吉村道博: 心不全とNa利尿ペプチド. 泰江弘文(編): 心不全と神経体液因子. 東京, 医学書院, 1999, pp71-79
- 8) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al: Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction: Am Heart J 1998; 135: 825-832
- 9) Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al: Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy: Hypertension 1996; 28: 988-994
- 10) Yoshimura M, Mizuno Y, Harada E, et al: Interaction on metabolic clearance between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with heart failure: Metabolism 2000; 49: 1228-1233