

Fontan型手術後症例における血中BNP濃度の検討

片桐麻由美^{1)*}, 吉林 宗夫¹⁾, 新垣 義夫¹⁾, 山田 修¹⁾
 神谷 哲郎¹⁾, 八木原俊克²⁾, 越後 茂之¹⁾

国立循環器病センター小児科¹⁾, 心臓血管外科²⁾

*現 長野県立阿南病院小児科

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, Fontan型手術, atriopulmonary connection, total cavopulmonary connection

Plasma Concentrations of Brain Natriuretic Peptide after Fontan Procedure

Mayumi Katagiri,^{1)*} Muneo Yoshibayashi,¹⁾ Yoshio Arakaki,¹⁾ Osamu Yamada,¹⁾
 Tetsuro Kamiya,¹⁾ Toshikatsu Yagihara²⁾, and Shigeyuki Echigo¹⁾

¹⁾Departments of Pediatrics, and ²⁾Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka,

*Department of Pediatrics, Nagano Prefectural Anan Hospital, Japan

Background: Although elevated plasma concentrations of atrial natriuretic peptide (ANP) are well recognized sequelae of atriopulmonary connection (APC), few studies have examined the plasma concentration of brain natriuretic peptide (BNP) after the Fontan procedure.

Methods: The plasma concentrations of ANP and BNP in patients who had undergone APC (n=11) were compared with those in patients who had undergone total cavopulmonary connection (TCPC, n=12).

Results: Mean atrial pressure was significantly higher ($p<0.0005$) and the cardiac index was significantly lower ($p<0.005$) in the APC group than in the TCPC group. Similar to plasma concentrations of ANP, plasma concentrations of BNP were significantly higher in the APC group than in the TCPC group (both, $p<0.0005$). The concentrations of both BNP and ANP were significantly correlated with mean atrial pressure and cardiac index.

Conclusions: These results suggest the involvement of BNP as well as ANP in the cardiovascular regulatory system after Fontan's operation. Plasma ANP and BNP concentrations may be reliable indicators of atrial pressure overload in patients who have undergone the Fontan procedure.

要 旨

背 景：Fontan型手術の原法では、血漿ANP濃度が上昇するとの報告はあるがBNPについての検討はない。本研究の目的はFontan型手術後の患者におけるBNPの病態生理的意義を検討することである。

方 法：APC術後11例とTCPC術後12例について血漿ANPおよびBNP濃度を検討した。

結 果：平均心房圧は、APC群でTCPC群に比べて有意に高値で($p<0.0005$)、心係数はAPC群でTCPC群に比べて有意に低値であった($p<0.005$)。血漿BNP濃度はANP濃度と同様にAPC群ではTCPC群に比べて有意に高値であった(ともに $p<0.0005$)。血漿ANP、BNP濃度とも平均心房圧および心係数と有意な相関を示したが、体心室の諸指標(駆出率、拡張末期容積、収縮期圧、拡張末期圧)との間には相関はなかった。

結 論：より高度な心房の圧負荷がBNPの合成、分泌の刺激となりうることが示唆された。血漿BNP濃度はANP濃度と同様にFontan型手術後例の心血管調節機構に関与しており、主として心房の圧負荷の程度を反映すると考えられた。

はじめに

1971年、FontanとBaudetによりFontan型手術が報告されて以来、Fontan型手術は三尖弁閉鎖だけではなくさまざまな先天性心疾患の心内修復術として広く施行され

てきている¹⁾。

心房・肺動脈吻合は右房の慢性的な圧および容量負荷を来し、それは上室性不整脈の一因となる²⁻⁴⁾。FishbergerらはFontan型手術後症例の16%に心房粗動が見られると報告しており⁵⁾、筆者らの検討でもFontan型

平成14年1月10日受付

別刷請求先：〒399-1501 長野県下伊那郡阿南町北条2009-1

平成14年8月19日受理

長野県立阿南病院小児科 片桐麻由美

Table 1 Clinical characteristics of study patients

Gender	Diagnosis	Age at surgery(yr)	Age at examination(yr)	Duration after surgery(yr)	mAP (mmHg)	Cardiac index (l/min・m ²)
APC procedure						
M	TA, PS	2.6	15.2	12.6	16	1.83
M	UVH, CAVC, PA, PDA	3.3	13.5	10.2	11	1.71
F	TA, PS	4.2	14.5	10.2	15	2.36
M	TA, PS	8.5	18.9	10.4	14	2.01
F	PA	5.2	10.9	5.7	14	2.25
F	TA, PA	5.2	10.5	5.3	18	1.97
M	TGA, PA, HLHS	5.0	10.5	5.5	12	2.51
F	AVD, MA, PA	6.3	8.8	2.5	12	2.13
M	AVD, MA, MGA, VSD, ASD	3.1	5.9	2.9	11	2.55
M	TA, TGA, IAA, PDA	2.5	4.7	2.2	8	2.50
M	TA, PA	4.9	7.1	2.2	10	2.51
TCPC procedure						
F	UVH, CAVC, PS	8.9	11.3	2.4	6	1.55
M	DORV, PS	5.1	9.7	4.6	4	3.53
F	UVH, PS	5.0	7.4	2.4	0	3.08
F	UVH, MGA, PA	5.0	6.1	1.1	*	2.87
F	CAVC, TGA, PA	4.6	6.1	1.5	2	3.38
M	TA, VSD	2.9	4.0	1.1	*	3.24
F	AVD, MS, DORV, ASD, PDA	5.4	6.6	1.1	*	3.45
F	DORV, MA, COA	5.8	10.5	4.7	1	2.79
M	UVH, CAVC, MGA, PA, TAPVC	7.9	8.6	0.7	*	2.06
F	AVD, UVH, MGA, PA	8.7	9.4	0.7	*	*
M	UVH, CAVC, PS	16.6	20.3	3.6	1	2.96
M	UVH, CAVC, MGA	9.5	12.3	2.8	6	2.70

APC: atriopulmonary connection, ASD: atrial septal defect, AVD: atrio-ventricular discordance, CAVC: common atrio-ventricular canal, COA: coarctation of the aorta, DORV: double outlet right ventricle, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, IAA: interruption of the aortic arch, MA: mitral atresia, mAP: mean atrial pressure, MGA: malposition of the great arteries, MS: mitral stenosis, PA: pulmonary atresia, PDA: patent ductus arteriosus, PS: pulmonary stenosis, TA: tricuspid atresia, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, TCPC: total cavopulmonary connection, TGA: transposition of the great arteries, UVH: univentricular heart, VSD: ventricular septal defect

*: not done

手術後5年以上経過例に上室性不整脈が多く認められた⁶⁾。近年、術後の圧負荷、容量負荷の軽減を目的にFontan型手術にさまざまなmodificationが加えられるようになった⁷⁻¹¹⁾。

ところで、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は強力なナトリウム利尿作用、血管拡張作用を有する心臓ホルモンである¹²⁾。その主たる分泌刺激は心房の伸展であると考えられている¹³⁾。その後発見された脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)もANPに類似した働きを持つことが明らかになった^{14,15)}。BNPにおいては、心室負荷や心室肥大が主な分泌刺激となっている¹⁶⁾。

Fontan型手術の原法では、右心房の過伸展によって血中ANP濃度が上昇すると報告されているが^{17,18)}、BNPについての検討はない。

Fontan型手術後の患者におけるBNPの病態生理的意義を検討する目的で、Fontan型手術後症例を術式により原法のatriopulmonary connectionと、バツフルまたは人工血管を用いて下大静脈血の通路を作成したtotal cavopulmonary connectionに分けてその血漿ANPおよびBNP濃度を測定した。

対 象

対象はFontan型手術後症例23例(男児12例、女児11例)である(Table 1)。23例全例に術前に診断カテーテル検査を施行した。診断は単心室8例、三尖弁閉鎖7例、僧帽弁閉鎖または僧帽弁高度狭窄4例、肺動脈閉鎖または肺動脈高度狭窄4例であった。Fontan型手術の術式は、心房中隔欠損を閉鎖して右房と肺動脈を直接吻合

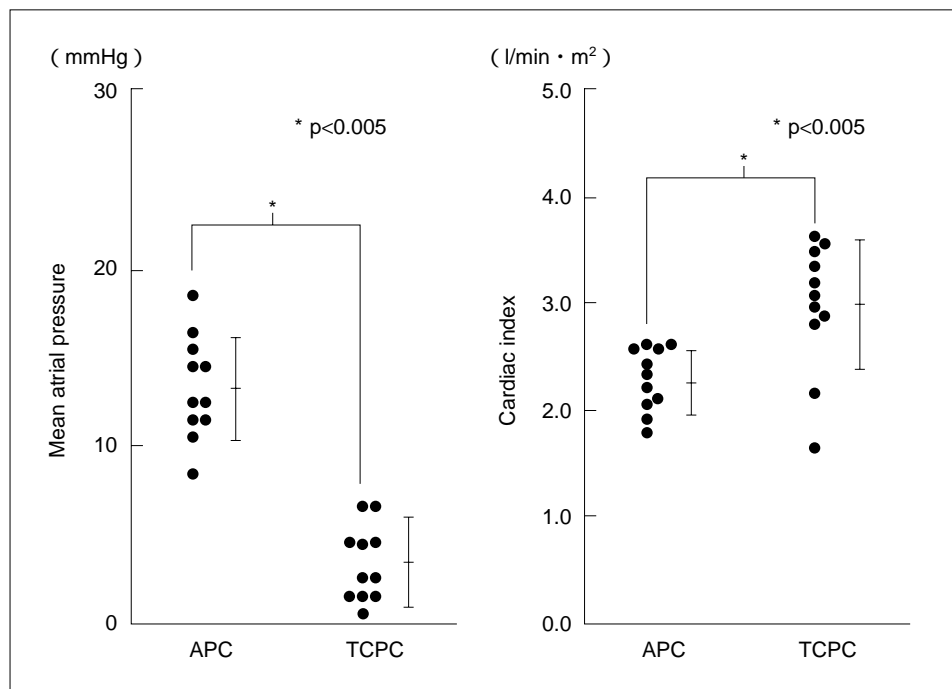


Fig. 1 Mean atrial pressure and cardiac index in the APC and TCPC groups.
APC: atriopulmonary connection, TCPC: total cavopulmonary connection

したatriopulmonary connection 11例(以下APC群), パッフルまたは人工血管を用いて下大静脈血の通路を作成したtotal cavopulmonary connection 12例(以下TCPC群)であった。Fontan型手術施行時年齢は2.5～16.6歳(平均6.0 ± 3.1歳, 中央値5.1歳), 術式別では, APC群が4.6 ± 1.8歳, TCPC群が7.1 ± 3.6歳でTCPC群が有意に高値であった($p < 0.05$)。血漿ANP, BNP測定時の年齢は4.0～20.3歳(平均10.2 ± 4.3歳, 中央値9.7歳), 術式別では, APC群が11.0 ± 4.4歳, TCPC群が9.4 ± 4.2歳で有意差は認めなかった。Fontan型手術から血漿ANP, BNP測定までの期間は0.7～12.6年(平均4.2 ± 3.6年, 中央値2.8年), 術式別では, APC群が6.3 ± 4.0年, TCPC群が2.2 ± 1.4年でAPC群が有意に高値であった($p < 0.005$)。

方 法

採血は安静空腹時に肘静脈より行った。血漿ANP, BNP濃度の測定はイムノラジオメトリック法で行い, キットはANP, BNPともにシオノギ製薬社製で, ANPはシオノリア, BNPはS-1215を用いた。本測定系の最小検出量は0.2pg/tubeで, 他のナトリウム利尿ペプチドに対する交差反応性はANP, BNPともに0.001%未満であった¹⁹⁾(正常値はANP, BNPそれぞれ, 5 - 10fmol/ml, 1 - 2fmol/ml²⁰⁾)。22例(APC群11例, TCPC群11例)に術後の心臓カテーテル検査を行い血漿ANP, BNP濃度と血行動態指標との相関を検討した。APC術後, 右房心筋は右房圧にさらされるが, TCPC術後は中心静脈圧が心

房内ロールによって遮断されるため, 右房心筋は左房圧にさらされることとなる。そのため, 平均心房圧としてAPC群では平均右房圧を, TCPC群では平均左房圧を用いた。平均心房圧はAPC群11例, TCPC群7例で測定しえた。全例高血圧および腎機能障害は認めなかった。

対照として冠動脈障害のないage-matchedの川崎病既往児で血漿ANP, BNP濃度を測定した。以上の結果を一元配置の三群間の分散分析を用いて検討した。また血漿ANP, BNP濃度と心房, 心室の各パラメータとの相関については, 回帰分析(単回帰)を用いて検討した。相関係数の有意性の検討はFisher法を用い, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

術式による平均心房圧, 心係数の比較をFig. 1に示した。平均心房圧は, APC群12.8 ± 2.9mmHg, TCPC群2.9 ± 2.5mmHgとAPC群で有意に高値であった($p < 0.0005$)。一方心係数は, APC群2.2 ± 0.3 l/min · m², TCPC群2.9 ± 0.6 l/min · m²とTCPC群で有意に高値であった($p < 0.005$)。

APC群, TCPC群, 対照群の血漿ANP, BNP濃度を比較した(Fig. 2)。血漿ANP濃度は, APC群では, TCPC群および対照群に比べ有意に高値であった(APC群43.6 ± 18.8fmol/ml, TCPC群18.6 ± 11.1fmol/ml, 対照群10.2 ± 4.6fmol/ml, とともに $p < 0.0005$)。TCPC群と対照群間には差はなかった。血漿BNP濃度は, APC群では, TCPC群

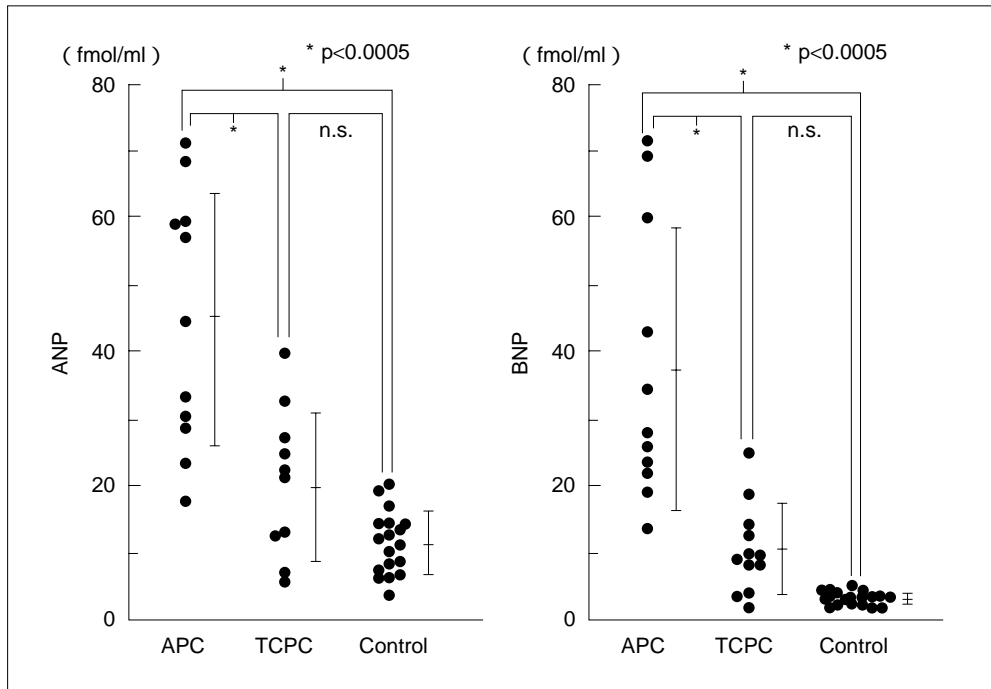


Fig. 2 Plasma ANP and BNP concentrations in the APC, TCPC, and control groups.

および対照群に比べ有意に高値であった(APC群 35.8 ± 20.5 fmol/ml, TCPC群 9.2 ± 6.5 fmol/ml, 対照群 2.0 ± 1.0 fmol/ml, とともに $p < 0.0005$). 血漿BNP濃度もTCPC群と対照群間には差はなかった.

血漿ANP濃度, BNP濃度と平均心房圧, 心係数, 体心室駆出率, 体心室拡張末期容積, 体心室収縮期圧および体心室拡張末期圧との相関を検討した. 血漿ANP濃度は平均心房圧と正の相関を, 心係数と負の相関を示した(平均心房圧 $r = 0.53$, $p < 0.05$, 心係数 $r = 0.49$, $p < 0.05$)(Fig. 3). 一方, 体心室駆出率, 体心室拡張末期容積, 体心室収縮期圧および体心室拡張末期圧とは有意な相関を示さなかった. 血漿BNP濃度もANP同様, 平均心房圧と正の相関を, 心係数と負の相関を示した(平均心房圧 $r = 0.56$, $p < 0.05$, 心係数 $r = 0.55$, $p < 0.01$). 体心室駆出率, 体心室拡張末期容積, 体心室収縮期圧および拡張末期圧もANP同様有意な相関を示さなかった.

考 察

正常心ではANPは主として心房で生成, 分泌されるのに対し, BNPは主として心室で生成, 分泌される^{14, 20}). ANPは一般に心房の伸展によって分泌されると考えられており, StewartらはFontan型手術の原法では右心房の過伸展によって血中ANP濃度は上昇すると報告している^{17, 18}). 今回のわれわれの検討ではFontan型手術後の症

例では血漿ANP濃度だけではなくBNP濃度の上昇も認められた. この結果はBNP濃度もまたFontan型手術後例の心血管調節機構に参与していることを示唆すると考えられる.

APC術後の不整脈の一因としてその高い心房圧が挙げられる²). そのため右房の伸展と右房圧の上昇を防ぐためのmodificationとしてTCPCが考案され, この術式では大静脈からの還流血がパッフルまたは人工血管に流入するため右房壁はAPCのように高い圧にさらされることはない^{8, 9}). Burchらの術後早期48時間での検討では, TCPCではAPCより血中ANP濃度の上昇が少ないとされている²¹). われわれの術後遠隔期での結果も同様で, TCPC群でAPC群より血漿ANP濃度の上昇が少なく, またBNP濃度についても同様の動態を示した.

これまでの報告ではBNPの合成, 分泌は主に心室の圧負荷, 容量負荷が刺激となって生じるとされているが¹⁴), 心房負荷によるBNPの上昇の報告も散見される. Mantymaaらはラットの心房標本に伸展刺激を加えることによりBNPの合成および分泌が誘導されるとしている²²). またQiらは, プタの心房に高頻度ペースングを行い左右心房圧を上昇させたところBNP, ANPおよびN-terminal proANPはそれぞれ両心房圧と正相関を示し, BNPと左房圧間に最も強い相関を認めたとしている²³). これらはBNPがANP同様心房圧を反映することを示している. 今回の検討で, 血漿BNP濃度は血漿ANP濃度

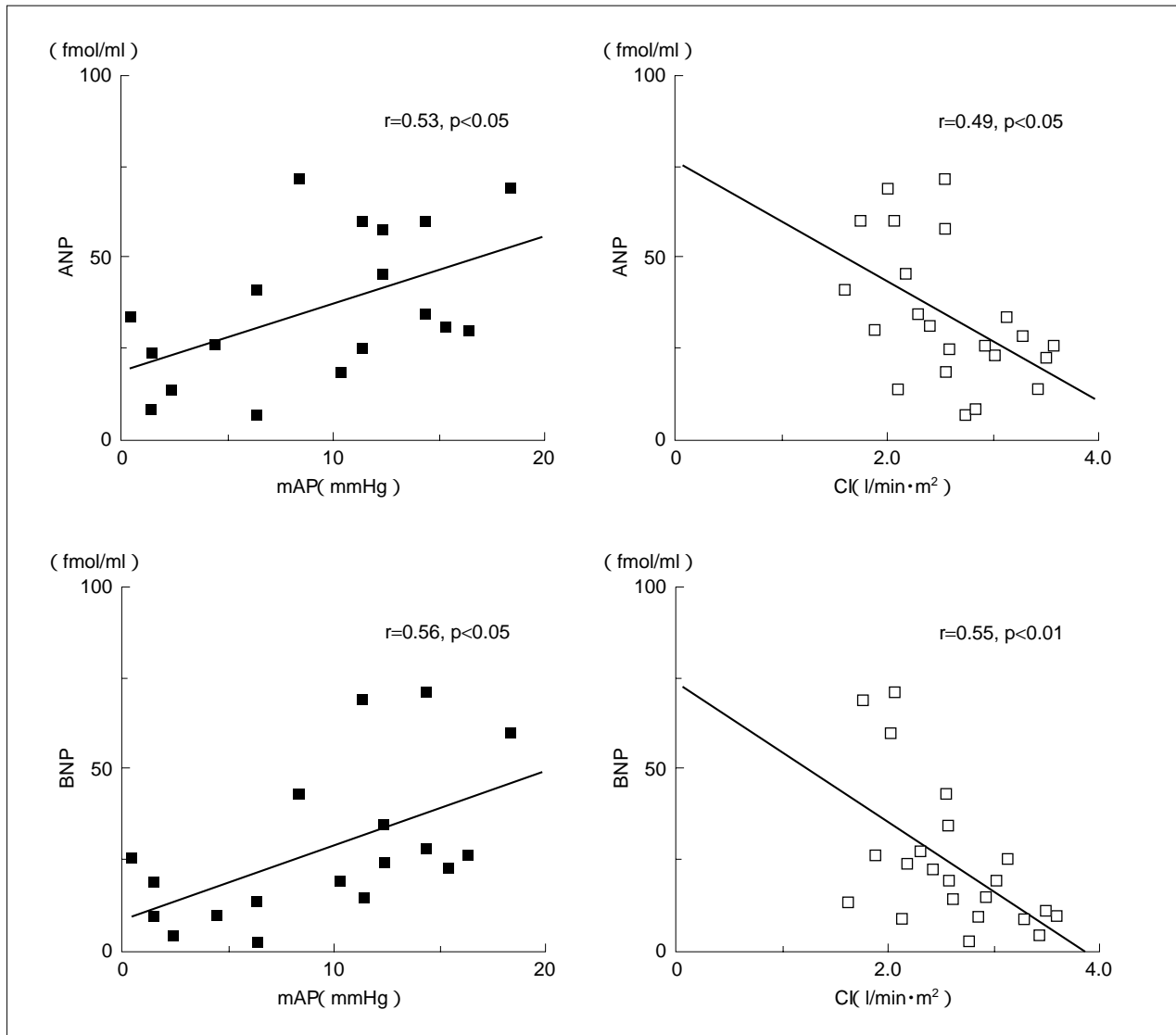


Fig. 3 Correlograms for the relationships between plasma ANP and BNP concentrations and mean atrial pressure (mAP) and cardiac index (CI).

と同様に体心室の諸指標，すなわち駆出率，拡張末期容積，収縮期圧および拡張末期圧との間に有意な相関はなく，心室側の要因によって上昇していることは否定的と考えられた．より高度で慢性的な心房圧負荷がANPのみならずBNPの合成，分泌の刺激となりうることを示唆すると思われる．

以上から，血漿ANPおよびBNP濃度は，Fontan型手術後において主として心房の圧負荷の程度を反映すると考えられた．またANP濃度，BNP濃度とも心係数とは負の相関があったことから心房，心室併せての心機能の指標となりうる可能性も考えられた．

稿を終えるにあたり，ご指導いただきました国立循環器病

センター研究所の斎藤能彦先生，松尾壽之先生に深謝いたします．

本稿の要旨は第9回ANP研究会，第34回日本小児循環器学会総会で発表した．

【参考文献】

- Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971; 26: 240-248
- Peters NS, Somerville J: Arrhythmias after the Fontan procedure. Br Heart J 1992; 68: 199-204
- Kürer CC, Tanner CS, Vetter VL: Electrophysiologic findings after Fontan repair of functional single ventricle. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 174-181

- 4 Balaji S, Johnson TB, Sade RM, et al: Management of atrial flutter after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1209–1215
- 5 Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, et al: Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 80–86
- 6 川出麻由美, 新垣義夫, 松田雅弘, ほか: 三尖弁閉鎖のFontan手術後の不整脈の検討. *日小循環誌* 1993; 9: 431–435
- 7 Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ: Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation* 1987; 76 (3Pt2): III53–60
- 8 de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, et al: Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 682–695
- 9 Gewillig M, Wyse RK, de Leval MR, et al: Early and late arrhythmias after the Fontan operation: Predisposing factors and clinical consequences. *Br Heart J* 1992; 67: 72–79
- 10 Balaji S, Gewillig M, Bull C, et al: Arrhythmias after the Fontan procedure. Comparison of total cavopulmonary connection and atriopulmonary connection. *Circulation* 1991; 84: III162–167
- 11 Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al: Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1735–1741
- 12 Roy LF, Ogilvie RI, Larochelle P, et al: Cardiac and vascular effects of atrial natriuretic factor and sodium nitroprusside in healthy men. *Circulation* 1989; 79: 383–392
- 13 Lang RE, Thölken H, Ganten D, et al: Atrial natriuretic factor: A circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264–266
- 14 Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402–1412
- 15 Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, et al: Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: Marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 207–209
- 16 Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al: Natriuretic peptides 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
- 17 Stewart JM, Seligman KP, Zeballos G, et al: Elevated atrial natriuretic peptide after the Fontan procedure. *Circulation* 1987; 76 (suppl III), III77–82
- 18 Stewart JM, Gewitz MH, Clark BJ, et al: The role of vasopressin and atrial natriuretic factor in postoperative fluid retention after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 821–829
- 19 Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, et al: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 433–434
- 20 Yoshibayashi M, Saito Y, Nakao K: Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide - Physiological and pathophysiological significance in children and adults: A review - . *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 265–268
- 21 Burch M, Shinebourne EA, Rigby ML, et al: Plasma atrial natriuretic peptide after the Fontan procedure and total cavopulmonary connexion. *Int J Cardiol* 1990; 27: 161–165
- 22 Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, et al: Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression *in vitro*. *Endocrinology* 1993; 133: 1470–1473
- 23 Qi W, Kjekshus H, Klinge R, et al: Cardiac natriuretic peptides and continuously monitored atrial pressures during chronic rapid pacing in pigs. *Acta Physiol Scand* 2000; 169: 95–102