

## フォンタン型手術後におけるBNP値の検討

渋田 昌一<sup>1)</sup>, 山村 英司<sup>2)</sup>, 近藤 千里<sup>2)</sup>, 中澤 誠<sup>2)</sup>

社会保険紀南総合病院小児科<sup>1)</sup>,  
東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科<sup>2)</sup>

Key words :

フォンタン型手術, BNP, 心房分泌,  
心房負荷

## Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) Level in Patients after Fontan-type Operation

Shouichi Shibuta,<sup>1)</sup> Hideshi Yamamura,<sup>2)</sup> Chisato Kondo,<sup>2)</sup> and Makoto Nakazawa<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Kinan General Hospital, Wakayama,

<sup>2)</sup>Department of Pediatric Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, Japan

**Background:** BNP is secreted from the ventricle and is elevated in a variety of cardiovascular pathophysiological states. We demonstrated that the plasma BNP level was positively correlated with atrial pressure in adult patients with heart failure, suggesting that BNP is also secreted from the atrium.

**Purpose:** Since right atrial pressure is elevated and its volume is increased in patients after Fontan-type operation, we hypothesized that the plasma BNP level might be elevated as a result of its secretion from the right atrium. We carried out an investigation to examine this hypothesis.

**Methods and results:** Subjects were 24 Fontan patients, including 18 patients who had undergone direct atrial-pulmonary anastomosis and six who had undergone total cavopulmonary connection (TCPC) with lateral tunnel. On postoperative cardiac catheterization, we sampled blood from the SVC, IVC, PA, PV, and Ao, and measured the BNP level in each sample. We analyzed the relationship between hemodynamic data and the BNP level. BNP levels in Ao ranged from 8.4 to 569 pg/ml, with a mean of 106 pg/ml. Atrial and ventricular filling pressures averaged 12 mmHg and 7 mmHg, respectively. End-diastolic volume and ejection fraction of the main ventricle averaged 98% of normal and 0.50, respectively. BNP levels were increased at PA above the mixed vein and at Ao from PV. The BNP level at Ao was positively correlated with atrial volume and pressure but not with other parameters. In six patients with TCPC, BNP levels were not increased between the mixed vein and PA.

**Conclusions:** The plasma BNP level in patients with Fontan-type operation is high, but this increase is not related with ventricular function. BNP is secreted not only from the ventricle but also from the atria, and the plasma BNP level increases with atrial pressure and volume load.

### 要 旨

**背景:** BNP (brain natriuretic peptide) は主に心室から分泌され、心臓血管疾患、腎疾患、その他のさまざまな疾患において上昇し、とりわけ左心不全で上昇するといわれている。また、心房圧に相関してBNPが上昇することも示されており、心房からの分泌亢進が示唆される。

**目的:** 右房の圧上昇と拡大があるフォンタン型手術後で、右房からのBNP分泌が亢進しているか否かを検討する。

**対象と方法:** フォンタン型手術後の24例で、18例は心房肺動脈直接吻合、6例はlateral tunnel型total cavopulmonary connection (TCPC)であった。術後の心臓カテーテル検査の際、上大静脈、下大静脈、肺動脈、肺静脈、大動脈 (Ao) でのBNP値を測定し、血行動態指標および容積特性との関係を検討した。

**結果:** BNP値はAoで8.4 - 569pg/ml (平均106pg/ml) で、2例では正常であった。採血部位間での変化を見ると、混合静脈から肺動脈の間、および、肺静脈からAoの間で上昇した ( $p < 0.05$ )。AoでのBNP値は心房圧および心房容積に正相関していた ( $p < 0.05$ )。主心室容積特性および拡張末期圧とは相関がなかった。TCPCの6例では混合静脈から肺動脈でのBNP値の上昇はなかった。

**結論:** フォンタン型手術後では心室ポンプ機能と関係なくBNP値は高い。BNPは心室だけでなく心房からも分泌され、心房負荷と相関する。

平成14年1月28日受付

別刷請求先: 〒646-8588 和歌山県田辺市湊510

平成14年8月19日受理

社会保険紀南総合病院小児科 渋田 昌一

## 緒 言

BNP (brain natriuretic peptide) はナトリウム利尿ペプチドの1つで、主に心室から分泌される心臓ホルモンである。さまざまな心血管疾患、腎疾患、内分泌疾患で上昇することが報告されている<sup>1-3)</sup>。左室機能との関連では、左室拡張末期圧が高いほど、左室駆出分画が低いほど上昇する<sup>4-6)</sup>。このことから、BNP血中濃度は、病態の重症度診断および治療の効果判定として利用されている。一方で、その生理作用としての血管拡張作用、利尿作用、交感神経系およびレニン-アンジオテンシン系の抑制作用などは、心不全の病態を改善する方向の作用とするが、生理的意義、分泌様式、調節についてはまだ不明な部分も多い<sup>7,8)</sup>。

他方、成人心不全において右房圧とBNP値の関連が示されている<sup>9,10)</sup>。フォンタン型手術後では、心室容積は術前より小さく、右房圧は上昇し、低心拍出である。すなわち左室容量負荷のない心不全という特異な病態においてBNP値がいかなる変化を示すか、その変化の決定要因は何かについての検討はない。そこで今回われわれは、フォンタン型手術後の症例においてBNP値を心内各部位で測定し、分泌部位、生理的および臨床的意義について考察した。

## 対 象

対象はチアノーゼ性心疾患に対するフォンタン型手術後の24例で、心房肺動脈直接吻合が18例、lateral tunnel型total cavopulmonary connection (TCPC) が6例であった (Table)。基礎疾患の内訳は、三尖弁閉鎖5例、無脾症候群4例、左室低形成5例、純型肺動脈閉鎖2例、右室性単心室5例、左室性単心室2例、修正大血管転位1例であった。検査時年齢は2~33歳 (平均13歳)、術後6カ月~11年であった。全例で冠静脈洞はcutbackされて左房側に開口しており、このため冠静脈血は左房から左室へ流入する。

## 方 法

心臓カテーテル検査時、上大静脈、下大静脈、肺動脈、肺静脈、大動脈 (Ao) から採血し、それぞれの試料のBNP値をRIA固相法で測定した。両側上大静脈のあった1例では、左右上大静脈のBNP値を平均した。下大静脈は横隔膜直下で採血した。肺動脈のBNP値は13例で左右いずれか一方での値、10例で左右での値の平均値を用いた。なお、1例では肺動脈の試料が得られなかった。肺静脈は、20例で左右いずれかの値、4例では左右の平均値を用いた。

これらの値から、採血部位間での比較を行った。さらに以下のように求めたカテーテルデータとの相関を検討した。

心内圧を測定後、熱希釈法で心拍出量を測定し、心房および心室造影を行った。心房および右室はSimpson法によって、左室はarea-length法によって、それぞれ計測した。二心室がある例では容積・駆出率とも加重平均で求めた。心室および心房容積は正常値と比較して正常の% (%N) で表した<sup>11,12)</sup>。

統計上、数値は平均 ± 標準偏差で表し、採血部位間の比較はpaired t test, BNP値と右房圧または右房容積との相関は最小二乗法で検定した。p<0.05を統計学的に有意とした。

## 結 果

### 1. 各部位での比較

#### 1) 動脈血でのBNP値

AoでのBNP値は平均107pg/mlで、基準値とされている20.0pg/ml以下の症例は2例のみであった。心房肺動脈直接吻合術後群の平均値は130 ± 127pg/mlで、これはTCPC群の34.8 ± 21.7 pg/mlに比べて有意に高かった。

基礎疾患別、術後経過年数とは有意の関連がなかった。

#### 2) 体循環での変化

下大静脈系での変化は、Aoでの107 ± 114pg/mlから下大静脈での81.1 ± 107pg/mlへと有意に低下していた (p<0.001)。しかし、上大静脈系では、Aoと上大静脈でのBNP値に差はなかった (Ao; 107 ± 114pg/ml, SVC; 99.7 ± 98.9pg/ml) (Fig. 1)。

#### 3) 肺循環での変化

肺動脈で97.0 ± 105pg/ml、肺静脈では90.0 ± 86.0pg/mlと、肺循環内では有意の変化はなかった (Fig. 2)。

#### 4) 左房左室での変化

肺静脈での90.0 ± 86.0pg/mlに比べ、Aoでは107 ± 114pg/mlで、有意に上昇していた (p<0.05) (Fig. 2)。

#### 5) 心房での変化

上大静脈と下大静脈の血流比を1:2と仮定して<sup>13)</sup>、混合静脈血のBNP値を計算して肺動脈のBNP値と比較した。心房肺動脈直接吻合術後に限ると (Fig. 3)、混合静脈血では107 ± 112pg/mlであり、肺動脈では121 ± 111pg/mlへと上昇していた (p<0.005)。すなわち、心房を通過する間にBNP値は有意に上昇していた。この結果は上大静脈・下大静脈血流比を1:1としても同様であった。なお、TCPC例では、混合静脈血で27.0 ± 17.1pg/ml、肺動脈で25.5 ± 15.8pg/mlと差がなかった。

Table

Case	Diagnosis	Age (y)	Post op (y)	BNP (pg/ml)				Hemodynamic data									
				SVC	IVC	PA	PV	Ao	RA vol (%N)	CVP (mmHg)	EDP (mmHg)	VEDV (%N)	EF (%N)	CI (l/min/m <sup>2</sup> )	BP	HR	
1	TA	13	12	266	220	224	217	272	360	18	12	94	53	2.1	105/70(85)	61	
2	Asp. CAVW (TCPC)	8	7	64.9	27.8	37.8	33.8	59.5	15	10	56	47	2.0	85/63(72)	92		
3	TA (TCPC)	33	32	64.2	55.0	54.0	57.5	67.8	17	8	75	59	2.1	100/63(78)	66		
4	ECD small LV (TCPC)	29	28	14.9	12.4	11.0	10.3	16.1	11	10	53	46	2.1	110/70(90)	96		
5	Asp. CAVW	14	6	74.2	51.0	67.4	67.0	78.8	161	9	4	92	54	1.7	100/65(88)	70	
6	PPA (TCPC)	17	9	10.1	6.6	9.6	5.0	8.4	8	6	139	54	2.2	120/75(94)	81		
7	SRV	2	1	143	114	129	133	142	165	12	4	133	60	3.4	90/50(70)	65	
8	I-TGA (TCPC)	17	8	26.7	15.7	17.8	25.4	29.2	11	9	114	52	2.3	102/64(82)	81		
9	SRV	23	15	42.5	29.8	47.3	50.6	30.9	135	7	2	84	44	2.1	106/76(86)	72	
10	SRV	18	6	87.3	61.7	76.7	64.9	101	142	11	8	59	41	2.5	130/90(110)	88	
11	Asp. CAVW	3	2	198	116	186	185	197	207	18	16	96	45	2.4	84/55(66)	94	
12	Asp. CAVW	13	12	86.6	53.7	79.6	77.5	101	137	11	7	135	28	2.8	80/58(68)	103	
13	SLV	5	4	59.8	46.3	58.4	58.4	61.6	150	11	6	93	57	2.3	96/65(78)	95	
14	TA	6	3	160	120	168	138	162	200	14	7	96	49	2.7	95/65(78)	70	
15	SRV	7	5	134	68.5	138	108	131	126	12	5	123	46	3.0	92/60(75)	78	
16	SRV	16	5	18.5	15.0	18.0	20.5	22.7	115	12	6	105	43	2.1	115/75(90)	72	
17	ECD small LV	2	1	126	103	142	146	148	142	10	4	107	38	2.0	95/65(80)	116	
18	TA	2	1	476	542	521	413	569	238	18	9	86	63	2.1	85/48(68)	88	
19	DORV small LV	10	8	65.2	49.2	66.7	64.7	70.8	226	13	9	121	40	2.6	100/66(80)	80	
20	PPA	5	2	82.7	74.2	95.8	93.7	95.3	234	9	5	92	52	2.0	124/78(96)	92	
21	TGA (III) small LV	2	1	60.0	49.3	51.5	58.6	63.1	165	12	6	79	67	2.9	85/50(65)	100	
22	SLV (TCPC)	20	19	26.3	21.6	22.7	23.1	27.6	148	11	7	89	51	3.2	120/74(88)	57	
23	TA	31	22	42.2	32.6	27.1	33.8	43.5	148	13	8	136	64	1.8	110/70(90)	69	
24	RORV small LV	13	12	64.6	60.7	74.3	74.3	62.9	225	14	3	108	46	2.5	110/70(88)	90	

SVC: superior vena cava, IVC: inferior vena cava, PA: pulmonary artery, PV: pulmonary vein, Ao: aorta, RA: right atrium, CVP: central venous pressure, VEDV: ventricular endodiastolic volume, EDP: endodiastolic pressure, EF: ejection fraction, CI: cardiac index, BP: blood pressure, HR: heart rate, TA: tricuspid atresia, Asp: asplenia, CAVW: common AV valve, ECD: endocardial cushion defect, LV: left ventricle, PPA: pure pulmonary atresia, SRV: single right ventricle, TGA: transposition of the great arteries, SLV: single left ventricle, DORV: double-outlet right ventricle, TCPC: total cavopulmonary connection, Post op: post operation

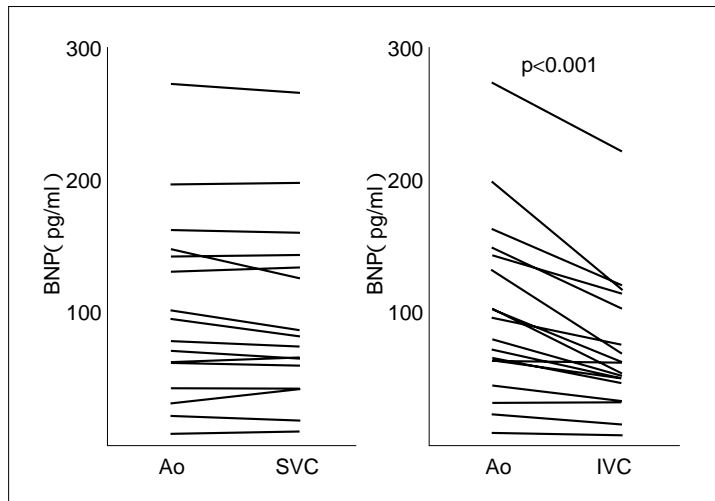


Fig. 1

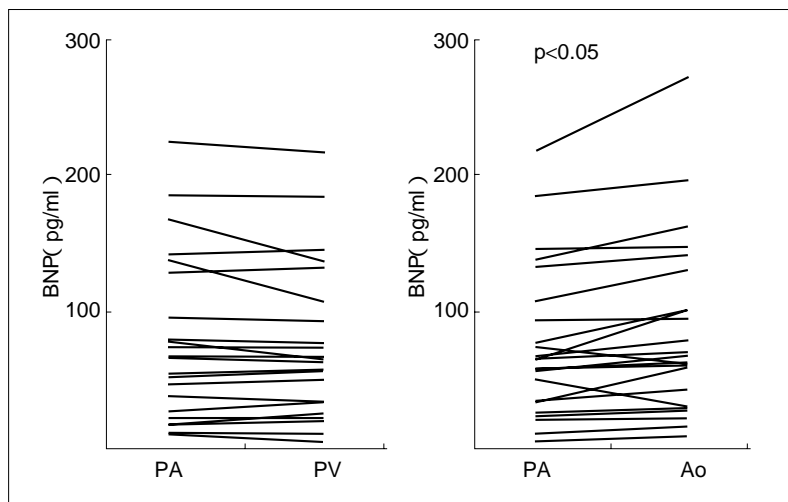


Fig. 2

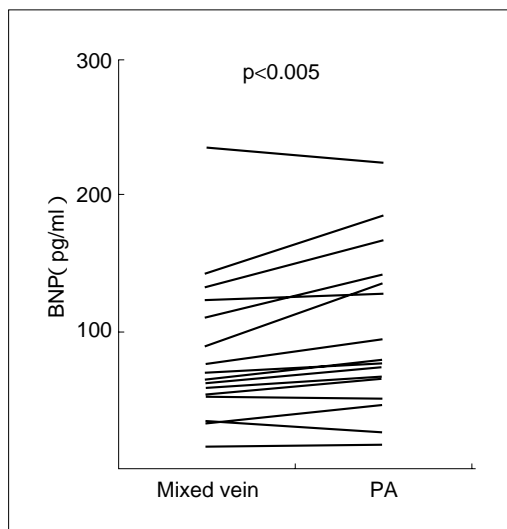


Fig. 3

## 2. カテーテルデータとの比較

### 1) 血行動態の基本データとBNP値

心係数は平均 $2.4 \text{ l/min/m}^2$ で、主心室の拡張末期圧は平均 $7.1 \text{ mmHg}$ であった。これらの値と動脈血BNP値とは関連がなかった。

心房圧ないし中心静脈圧は平均 $12 \text{ mmHg}$ と高く、この圧とBNP値は正相関を示した (Fig. 4 :  $r=0.676$ ,  $p<0.01$ )。

### 2) 心房および主心室容積特性とBNP値

心房最大容積はTCPC例を除く17例で平均 $98 \text{ ml/m}^2$ であった。これはGrahamらの正常値 ( $541 \text{ ml/m}^2$ )<sup>2)</sup>より拡大していた。この心房容積とBNP値は正相関を示した (Fig. 4 :  $r=0.676$ ,  $p<0.01$ )。

主心室拡張末期容積は平均 $98\% \text{ N}$ 、駆出分画は平均 $50\%$ であった。これらの値とBNP値の間には有意の相関はなかった。

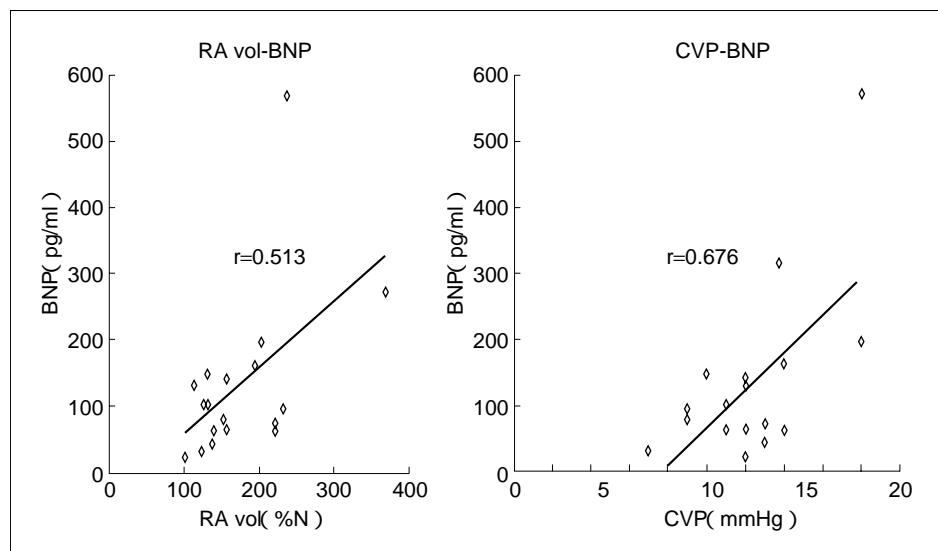


Fig. 4

## 考 察

BNPのmRNAは通常その80%が心室に存在するが、心肥大や心不全では99%が心室で合成され血中に分泌される。そのためBNPの血中濃度は、急性および慢性心不全の生物学的マーカーとなっている<sup>4-6, 14, 15</sup>。フォンタン型手術では、術後には術前に比べて主心室の容量負荷がとれ心室容積は小さくなる。しかし、フォンタン型手術後でもBNP値は基準値以上の症例が多いとの報告があり<sup>16</sup>、われわれのデータも同様であった。しかし、フォンタン型手術後では、結果の項に見るように、全体として、主心室の拡張末期圧、容積、駆出分画とBNP値は何ら関連がなかった。個々の例を見ると、主心室拡張末期圧が11mmHg以上の症例が2例あり、BNP値はそれぞれ272pg/ml、197pg/mlと高かった。しかし、この両者ともに心房圧も18mmHgと高かった。フォンタン型手術後では主心室流入圧の上昇は容易に心房圧の上昇につながり、以下に述べるように心房からの分泌も増えるので、いずれがBNP高値の原因かは断定できない。

今回のデータでは、肺静脈から大動脈の間および混合静脈から肺動脈の間でBNPの有意な上昇がみられた。肺静脈から大動脈の間での上昇は、左房からの分泌ないし冠静脈血(対象の項で述べたように、冠静脈洞は全例で左房へ還流している)に流出する心室からの分泌を反映すると考えられる。いずれかの確証はなかったが、上に引用した研究結果を踏まえて考えると、心室から分泌していると考えるのが妥当であろう。一方、混合静脈から肺動脈での上昇は、その間に存在する心房からの分泌を示したものと考えられる。そのことを

支持する所見として、BNP値上昇の程度と心房負荷を表す心房容積および心房圧とが正相関を示したことが挙げられる。さらに、心内導管を用いているため心房の圧負荷が少ないTCPC術後群では、この間でのBNP上昇は認められなかった。

Doyamaらは、ヒトの右房筋を用いて圧負荷を掛けることにより、心内膜下にBNP mRNAが増加することを報告した<sup>10</sup>。また、Bruneauらは、ラットの心房を用いて、伸展とET-1によってBNP mRNAが増加することを報告している<sup>9</sup>。これらの実験結果は、フォンタン術後の心房からBNP分泌が亢進しているとのわれわれの結論を支持している。さらに、臨床的にも、肺高血圧症<sup>17-19</sup>、右心不全<sup>17, 20</sup>の指標としてもBNPは有用であるとの報告がある。いずれも右房圧が高い状態が推定され、そのBNPの上昇には右房からの分泌亢進も関与していることを示唆している。

大動脈と上大静脈でBNP値に差がなかった(Fig. 1)。BNPはブタ脳より単離同定された物質であるが、ヒトおよびラットの脳ではほとんど検出されないとの報告がある<sup>14</sup>。すなわち、BNPはヒトの脳において分泌も代謝もされないとすると、われわれのデータはそのことと整合性がある。また同時に、BNP測定のために上肢から採血することは、動脈血のBNP値を反映し適当と考えられる。BNPの代謝についての報告は少なく、いまだ論争中であるが<sup>21, 22</sup>、今回のデータからは腹腔内臓器による代謝が考えられる。腎不全で上昇すること<sup>2</sup>、ナトリウム利尿ホルモン分解に関与するneutral endopeptidaseが腎臓に多く存在すること<sup>23</sup>から、腎臓が代謝の主要臓器と考えられる。今回のデータは間接的にそれを支持する

結果となっている。

高BNP血症の生理的意義は、高い右心房の反映であることが第一点である。しかし、BNPは利尿作用を有するほかに、その肺血管拡張作用を示唆する報告があり<sup>18, 19, 24)</sup>、これらの作用は、フォンタン循環においてむしろ合目的に有利に働いていることも考えられる。このことはBNP値と真の長期予後との関連を見るまでは結論付けられない。

## 結 論

1. フォンタン型手術後では心室機能と関係なくBNP値は高い。
2. BNPは心室だけでなく心房からも分泌され、心房負荷と関連する。

## 【参考文献】

- 1) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130
- 2) Lang CC, Choy AM, Henderson IS, et al: Effect of haemodialysis on plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 1992; 82: 127-131
- 3) Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353
- 4) Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al: Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. An immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens using specific monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1993; 142: 107-116
- 5) Choy AM, Darbar D, Lang CC, et al: Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994; 72: 16-22
- 6) Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, et al: Increased plasma level of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; 127: 1635-1636
- 7) Okumura K, Yasue H, Fujii H, et al: Effects of brain (B-type) natriuretic peptide on coronary artery diameter and coronary hemodynamic variables in humans: Comparison with effects on systemic hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 342-348
- 8) Yasue H, Yoshimura M: Natriuretic peptides in the treatment of heart failure. *J Card Fail* 1996; 2: S277-S285
- 9) Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ: BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol* 1997; 273: H2678-H2686
- 10) Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, et al: Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1832-1838
- 11) Nakazawa M, Marks RA, Isabel-Jones J, et al: Right and left ventricular volume characteristics in children with pulmonary stenosis and intact ventricular septum. *Circulation* 1976; 53: 884-890
- 12) Graham TP Jr, Atwood GF, Faulkner SL, et al: Right atrial volume measurements from biplane cineangiography. Methodology, normal values, and alternations with pressure or volume overload. *Circulation* 1974; 49: 709-716
- 13) Hultgren H, Selzer A, Purdy A, et al: The syndrome of patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension. *Circulation* 1953; 8: 15
- 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) Takeda T, Kohno M: Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertens Res* 1995; 18: 259-266
- 16) Ohuchi H, Hasegawa S, Yasuda K, et al: Severely impaired cardiac autonomic nervous activity after the Fontan operation. *Circulation* 2001; 104: 1513-1518
- 17) Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al: Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-208
- 18) Cargill RI, Lipworth BJ: Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in cor pulmonale. Hemodynamic and endocrine effects. *Chest* 1996; 110: 1220-1225
- 19) Klinger JR, Warburton RR, Pietras L, et al: Brain natriuretic peptide inhibits hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1646-1652
- 20) Tulevski II, Groenink M, van Der Wall EE, et al: Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: Correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86: 27-30
- 21) Stein BC, Levin RI: Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-923
- 22) Struthers AD: Natriuretic peptides in congestive heart failure: More than just markers, in Coats A, Cleland JGF (eds): *Controversies in the management of heart failure*, Guildford, Churchill Livingstone, 1997, pp133-146
- 23) Tauc M, Chatelet F, Verroust P, et al: Characterization of monoclonal antibodies specific for rabbit renal brush-border hydrolases: Application to immunohistological localization. *J Histochem Cytochem* 1988; 36: 523-532
- 24) Cargill RI, Lipworth BJ: Acute effects of ANP and BNP on hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 585-590