

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 古川 卓朗

学位論文題名

The cause of B-type natriuretic peptide(BNP) elevation and the dose dependent effect of angiotensin converting enzyme inhibitor(ACE-I) in patients late after repair of tetralogy of Fallot.

(ファロー四徴症術後遠隔期における、脳性利尿ペプチド上昇の要因とアンギオテンシン変換酵素阻害薬の効果についての検討)

【背景と目的】

近年先天性心疾患に対する手術成績の向上により、心内修復術後の成人先天性心疾患症例の増加を認めている。しかし心内修復術は治癒とはことなり、術後にさまざまな問題を残すことが知られている。最も多いチアノーゼ性心疾患であるファロー四徴症も長期生存成績は良好で有るが、遠隔期には潜在的な心不全となり心室性の不整脈や突然死のリスクが高いことがわかってきた。それには様々な要因が関わっているが中でも肺動脈弁閉鎖不全に伴う右室容量負荷は心血管イベントの大きなリスクとなることが報告されている。しかし、その問題に対する治療としての肺動脈弁置換術はかならずしも予後の改善をもたらしてはならず、外科的治療を選ばなかった症例と比べ予後の改善にならないといった報告や、術後にも不整脈の完全な消失が得られない症例報告なども散在する。再手術のリスクや使用する弁の問題などの関与も大きいと思われるが、我々は外科的介入の適応およびタイミングに問題が有るのではないかと考えている。実際肺動脈弁置換後には右室の機能自体は改善すると言われているにもかかわらず、予後の改善には結びついていないのは不可逆な心筋の変化が有るのではないかと考えられる。

よって今後の予後の改善をもたらす為にはまず右心室のさらに鋭敏な評価および外科的治療にかわるもしくは不可逆な変化を予防する治療法が必要と考えた。

成人の心不全（主に左室）ではアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)や β 遮断薬など大規模臨床試験において内科的な治療法の有効性が証明されており、さらに脳性利尿ペプチド(BNP)と鋭敏なマーカーとして使用するBNPガイド下の治療法などが行われている。ファロー四徴症術後遠隔期における右室容量負荷も潜在的な心不全と考えれば、これらの治療法が効果的である可能性はありうると考えた。

今回我々はファロー四徴症術後遠隔期における、BNP上昇の要因についての検討およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬の効果とBNP低下という形で研究した。

【対象と方法】

この研究には大きく分けて2つのパートがある。まずBNP studyはファロー四徴症術後におけるBNPと血行動態的パラメーターの比較を目的とし、過去5年間に当院で心臓カテーテル検査をおこなった症例を集め検討した。

ACE-I studyはフォロー四徴症術後でACE-Iを内服中の症例において、BNPや心房性利尿ペプチドの値と体重あたりのACE-I用量を経時的に収集した。また超音波検査の結果や心臓カテテル検査を施行している者に関してはそのデータも検討に加えた。いずれの検討においても重篤な不整脈の症例や主要体肺側副動脈など疾患の背景が著しく異なると考えられた症例は除外した。

【結果】

BNP studyの対象は31例で、BNPは平均77.1pg/mlと上昇していた。右室拡張末期容積係数は平均115ml/m²と上昇していたが、左室駆出率などは保たれていた。これらの症例においてlog BNPは右室拡張末期容積係数(R=0.40, p=0.02) および拡張末期圧(R=0.49, p<0.01)との相関を認めた。また両方を乗じたものはさらに良好な相関を認めた(R=0.64, p<0.01)。その他には優位な相関関係はみとめなかった。よってBNPは主に右室の拡張末期の負荷を反映している可能性が高いことがわかった。ACE-I studyの11例も同様に無症状で超音波検査では中等度以上の肺動脈弁逆流を認める症例は10例で、右室容量負荷がメインの症例と考えられた。そのうち4例(36%)では有意な体重あたりのACE-I量とlog BNPの相関、つまり明らかな容量依存性のBNP低下をみとめた。全体の検討ではBNP値の個々の症例差が大きく検査回数なども関連しており、この結果から結論を出すのは不適当と考えられた。体重あたりのACE-Iが最大のときのBNPは最小投与時と比べ有意に低く(p<0.01)、またACE-I増量前後でもBNPの有意な低下を認めた(p<0.01)。よってACE-Iは用量依存性にBNPを低下させる効果が示唆された。ACE-I studyの症例のなかで、心臓カテテル検査を行っている症例について検討したところ、BNP studyと同様に右室拡張末期容積係数と圧を乗じたものとの良好な相関を認めた(R=0.88, p<0.01)。

【考察】

今回の研究は後方視的な検討の為フォロー四徴症術後症例でも主に右室容量負荷がメインの症例が集まった。フォロー四徴症術後にはその他にも左室の容量負荷や右室圧の上昇など様々な問題が起こる可能性がありBNPは複合的な上昇を示すと考えられるが、今回のような症例においては、超音波検査や心電図よりも鋭敏な負荷の評価が可能と思われた。またACE-Iの効果においても症例数が少なく明確な評価には至っていないが、明らかにBNPが低下する症例があり、また増量によるBNP低下はすべての症例において有意と考えられ、これからの症例の蓄積が必要と思われた。ACE-Iの効果は血行動態的な改善も認めるのか、もしくはBNPを下げるのみなのかについても今後投与前後での検討が必要であるが、直接的に右室容量負荷の軽減が見込まれるのであれば、予後の改善に結びつくと考えられる。フォロー四徴症症におけるBNPと予後の関係が明らかとなればさらに本研究の意義が高まると考えられる。

【結論】

フォロー術後遠隔期における主に右室容量負荷の強い症例では、BNPは右室拡張末期の容積および圧の負荷と相関しており、またACE-IがBNPを低下させる可能性が示唆された。フォロー四徴症術後遠隔期症例においてBNPが鋭敏な右室負荷のモニターとなる可能性およびACE-I治療の先天性心疾患術後症例に対する効果を示唆した点において有意義な研究と考えられた。