

# 論 文 要 旨

B-type natriuretic peptide for assessment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants.

(未熟児の症候性動脈管開存症における B 型ナトリウム利尿ペプチドの意義)

関西医科大学小児科学講座  
(指導：金子一成 教授)

峰 研治

### 【研究目的】

症候性動脈管開存は未熟児でしばしば観察される疾患である。動脈管における左右短絡の増加に伴い左室容量負荷が生じ、その結果、体血流量が減少し、一方で肺血流量は増加する。体血流量の減少により腸および腎臓の血流量が減少し、肺血流量の増加によりうっ血性心不全や肺出血がおこり、頭蓋内出血が引き起こされ、慢性肺疾患が悪化する可能性がある。心エコー検査は診断に用いられるだけでなく、インドメタシン治療の時期と量の評価に使用できると推論されている。しかしながら、未熟児症候性動脈管開存症の治療薬としてのインドメタシン投与の時期と量などについて、一定の治療戦略は存在しない。ナトリウム利尿ペプチド (B-type natriuretic peptide : BNP) は、成人における慢性心不全の診断や、その治療経の応答の評価に使用されてきている。小児患者においても、血中 BNP 値は先天性心疾患の評価に役立つと推論されている。本研究では、未熟児症候性動脈管開存の治療の必要性を評価するにあたり、血中 BNP 値は、有用なバイオマーカーとして利用できるかどうかを調査した。

### 【研究方法】

2007年10月～2010年7月の期間に関西医科大学病院の新生児集中治療室に入院した、胎齢33週未満で体重1500g未満の未熟児46例を対象とした。染色体異常、先天性心疾患（動脈管開存症を原因とするものは除く）、子宮内胎児発育遅延または頭蓋内出血のある未熟児は、これらの状況が血中BNP値に影響を与える可能性があるため、本研究の対象から除外した。未熟児症候性動脈管開存患者（I群）と症候性動脈管開存の発症がみられない未熟児（N群）において、生後5日間にわたり血中BNP値の連続測定をおこなった。症候性動脈管開存は、インドメタシン治療や外科的結紮を必要とする動脈管開存と定義した。

### 【結果】

46名の被験者を登録した。N群と比較して、I群の血中BNP値は生後24～96時間において顕著に高く、生後24～48時間にピークを示した。I群では、インドメタシン投与を、生後初期（6～72時間、17症例）、あるいはそれより後期（4～7日、3症例）に受けていた。インドメタシン治療の必要性のための血液BNPのカットオフ値を同定するため、I群における生後24～48時間の結果をもとにしたROC曲線を用い、インドメタシン治療を予測する値として血液BNP値を250 pg/mLとしたところ、5.0（95% CI、1.4～17.9、 $p = 0.016$ ）と高いオッズ比が得られた。インドメタシン投与率は66.7%であり、一方、PDAの自然閉鎖率は71.4%であった。

同様に、生後5日以内での最高血中BNP値をもとにしたROC曲線を用い、外科的結紮を予測する値として2,000 pg/mLを推定した。注目すべきは、出生後5

日以内の最高血中 BNP 値が 2000 pg/mL を超えた 6 症例中 4 症例に外科的結紮が必要であったことである。これに対して、最高血中 BNP 値が 2000 pg/mL 未満である 14 症例の全ては外科的結紮を必要としなかった。したがって、症候性動脈管開存の治療のための外科的結紮の必要性を予測する血中 BNP のカットオフ値を 2000 pg/mL と定めると、52.2 (95% CI、2.1~1300、 $p = 0.021$ ) と高いオッズ比が得られた。外科的結紮率は 66.7%であった。

#### 【結論】

(i) 生後初期において、症候性動脈管開存のある未熟児の方が、hsPDA 症候性動脈管開存のない未熟児より、生後 24~96 時間の間血液 BNP 値は有意に高い。(ii) 症候性動脈管開存のない未熟児の生後初期血中 BNP 値は、24~48 時間をピークとしてかなりの変動を示したが、一方で症候性動脈管開存のない未熟児はそのような顕著な変化を示さなかった。(iii) 症候性動脈管開存治療のためのインドメタシンの必要性を予測する生後 24~48 時間のカットオフ値を、ROC 曲線から 250 pg/mL と定めると、妥当なオッズ比 5.0 が得られた。同様に、症候性動脈管開存治療のための外科的結紮の必要性を予測する生後 5 日以内の最高 BNP 値のカットオフ値を、ROC 曲線から 2000 pg/mL と定めると、オッズ比 52.2 が得られた。

したがって、生後 24~48 時間の BNP 値 250 pg/mL と生後 5 日以内の BNP 値 2000 pg/mL は、それぞれインドメタシン治療と外科的結紮の可能性の高さを示すという結論にたどりついた。血液 BNP 値は、生後間もない期間における未熟児 hsPDA の治療の必要性を評価するための有用なバイオマーカーとなりうる。