



## Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-28 キーワード: 作成者: 富田, 守 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1575">http://hdl.handle.net/10271/1575</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 298号	学位授与年月日	平成11年 3月 9日
氏名	富田 守		
論文題目	Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage (くも膜下出血患者の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度)		

博士(医学) 富田 守

## 論文題目

Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage

(くも膜下出血患者の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度)

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

くも膜下出血後に起こる水、ナトリウム利尿をとともなう低ナトリウム血症の状態 (cerebral salt wasting) は脳血管攣縮による症状を増悪させ临床上極めて重要である。しかし、その原因については議論が多い。脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) がこの低ナトリウム血症と関連があるか否かを検討した。

## 〔患者ならびに方法〕

くも膜下出血後の患者18名に対して発症後、第0-2病日 (第1期間)、第7-9病日 (第2期間)、第14病日以降 (第3期間) にそれぞれ一回ずつ血漿 BNP をイムノラジオメトリックアッセイ法をもちいて測定した。また、第2期間に血漿抗利尿ホルモン、心房性ナトリウム利尿ホルモン、ノルアドレナリンを測定した。また、すべての患者について、第14病日まで連日、水、ナトリウムバランスを測定し、血清ナトリウム値を少なくとも3日に一回以上は測定した。

## 〔結果〕

血清ナトリウム値 $135\text{mEq/L}$ 以下となった患者 (低ナトリウム群) は11名で、その血清ナトリウムの最低値は $127 \pm 4\text{mEq/L}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)、最低日は第 $10 \pm 3$ 病日、低ナトリウム期間は $6 \pm 3$ 日であった。他の7名 (正常ナトリウム群) は、血清ナトリウム値は正常範囲内であった、第7病日までの積算の水バランスは、低ナトリウム群:  $-2600 \pm 1600\text{ml}$ 、正常ナトリウム群:  $-950 \pm 1500\text{ml}$  で有意に低ナトリウム群で負バランスであった。また、第7病日までの積算のナトリウムバランスも低ナトリウム群:  $-170 \pm 290\text{mEq}$ 、正常ナトリウム群:  $91 \pm 200\text{mEq}$  で、低ナトリウム群で負バランスとなった。低ナトリウム群の血漿BNPは、第1期間:  $38 \pm 33\text{pg/ml}$ 、第2期間:  $95 \pm 75\text{pg/ml}$ 、第3期間:  $35 \pm 37\text{pg/ml}$ であった。正常者の平均値 ( $6.7 \pm 4.9\text{pg/ml}$ ) に対して、各期間とも有意に高値であった。また、第2期間は第1、3期間にくらべ有意に高値であった。

一方、正常ナトリウム群の血漿BNPはそれぞれの期間で、 $109 \pm 147\text{pg/ml}$ 、 $59 \pm 80\text{pg/ml}$ 、 $23 \pm 31\text{pg/ml}$ であった。第1期間に $100\text{pg/ml}$ 以上の高値となった2例のために平均値が大きくなったが、正常者平均値との比較、また各期間との比較いずれにも統計的に有意差を認めなかった。また、第2期間の血漿抗利尿ホルモン、心房性ナトリウム利尿ホルモンは低ナトリウム群、正常ナトリウム群ともに正常範囲内で有意差を認めなかったが、血漿ノルアドレナリンは低ナトリウム群:  $518 \pm 189\text{pg/ml}$ 、正常ナトリウム群:  $274 \pm 164\text{pg/ml}$ で、低ナトリウム群で有意に高値となった。

## 〔考察〕

低ナトリウム群では正常ナトリウム群に比べて水利尿が有意に強く起こり、また、ナトリウム利尿が強く起こる傾向を認め、cerebral salt wastingの状態と思われた。また、低ナトリウム群では、血漿BNP

値はどの時期に於いても健常者の値よりも有意に高く、特に低ナトリウム期の値が他の時期に比べ有意に高くなった。以上より、BNP はくも膜下出血後の低ナトリウム血症の発症に関与している可能性があると思われる。また、くも膜下出血時におけるBNP分泌の機序は不明な点が多いが、主なBNP分泌刺激が左心室に対する負荷であること、我々の結果では低ナトリウム群では正常ナトリウム群に比べ血漿中のノルアドレナリン値が有意に高値であったことから、後負荷の亢進による左心室負荷の可能性があるとされた。

#### 〔結論〕

くも膜下出血後のcerebral salt wastingにともなう低ナトリウム血症の原因の一つとしてBNPが関与している可能性があり、また、その分泌にノルアドレナリンによる心室負荷の可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

くも膜下出血後に起こる低ナトリウム (Na) 血症は、くも膜下出血発症後5-14日で発生し、脳血管攣縮の症状を増悪させ、臨床上重要である。この低Na血症の多くは、腎臓より水、Na利尿が起こり、循環血液量の減少を伴う状態 (中枢性塩喪失) であるとの報告が多い。その原因については心房性Na利尿ペプチド (ANP) などとの関連が報告されているが、一定の見解が得られておらず、別のNa利尿因子の関与が考えられている。この低Na血症と脳性Na利尿ペプチド (BNP) との関連についての報告は極めて少ないことから、申請者は心疾患、腎疾患を伴わないくも膜下出血18例について、くも膜下出血発症後、第0-2病日、第7-9病日、第14病日以降の3期間にそれぞれ1回ずつ血漿BNP値をイムノラジオメトリックアッセイ法で測定した。また、第7-9病日に血漿ANP、抗利尿ホルモン (ADH)、ノルアドレナリン値を測定した。

その結果、以下の如き知見が得られた。

- 1) 血清Na値が135mEq/L未満となった11例 (低Na群) では135mEq/L以上であった7例 (正常Na群) に対し、水、Naバランスが有意に負バランスとなった。
- 2) 低Na群では、血漿BNP値は正常者に対し、どの時期でも有意に高値となり、また、第7-9病日の血漿BNP値は、第0-2病日、第14病日以降の時期に対して有意に高値となった。
- 3) 血漿BNP値と尿中Na値は有意な相関を示した。
- 4) 血漿ノルアドレナリン値は低Na群では、正常Na群に対し有意に高値であった。また、血漿ノルアドレナリン値と血漿BNP値は相関を示した。
- 5) 血漿ANP、ADHは低Na群と正常Na群間で有意な差は認められなかった。

以上の所見より、申請者は以下の如き結論を考えた。

低Na血症は中枢性塩喪失の状態と考えられる。この低Na血症には、血漿BNPが関連する可能性がある。BNP値の上昇に交感神経系が関与すると推測されるが、心機能の評価が不十分であり症例数も少ないため、今後さらに検討する必要がある。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) くも膜下出血後の状態がSIADHでないといえる根拠
- 2) くも膜下出血後の血中ADH値の変動についてのこれまでの報告
- 3) ANPやBNPが低ナトリウム血症をきたしうる機序
- 4) 患者におけるナトリウムバランスのばらつきの大きさとその統計処理法
- 5) 正常ナトリウム群で7-9病日ごろから尿中ナトリウムの排泄量が低下してくる機序
- 6) BNPとノルアドレナリンが関連する機序
- 7) 症例全体で、BNPレベルと血中ナトリウム値の間の相関
- 8) くも膜下出血後のカテコールアミンが上昇する機序
- 9) くも膜下出血後の低ナトリウム血症の発生におけるADHの関与
- 10) 本症例のレニン、アルドステロン系
- 11) 本研究から得られた成績は、くも膜下出血患者にどう応用されるか
- 12) カテコールアミンの分泌抑制や血管拡張薬が低ナトリウム血症を是正する可能性があるか

以上の質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 中 村 浩 淑

副査 教授 梅 村 和 夫 副査 教授 菅 野 剛 史