

各種循環器疾患における心
内各部エコー計測値と血中
心房利尿ペプチド値の相関

Relations of intracardiac
dimensions as measured
by echocardiography
and plasma atrial natri-
uretic peptide levels in
various cardiovascular
diseases

友田 春夫

Haruo TOMODA

Summary

The correlation between the plasma atrial natriuretic peptide (ANP) levels and echocardiographically measured atrial and ventricular dimensions was studied in various cardiovascular diseases. A total of 107 patients (valvular heart disease 27, cardiomyopathy 11, ischemic heart disease 17, hypertension 42, congenital heart disease 2, and normal 8) were studied. None of the patients had overt signs of heart failure, though 22 of them had atrial fibrillation. Left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters, ejection rate and end-diastolic posterior wall thickness were measured by M-mode echocardiography.

Maximal left and right atrial diameters and right ventricular end-diastolic diameter were measured by the apical four-chamber view. Following echocardiographic evaluation and blood pressure measurement, blood sampling was performed via the antecubital vein into a tube containing aprotinin and the samples were analyzed by radioimmunoassay.

There was no significant correlation between ANP level and heart rate, systemic blood pressure, left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters, ejection fraction, posterior wall thickness or right ventricular end-diastolic diameter. The most probable reason for the insignificant relationships was that the correlation varied according to the underlying cardiovascular diseases; e.g., correlation between ANP level and left ventricular diameter was significantly positive in mitral regurgitation, while it was significantly negative in hypertrophic cardiomyopathy. There was a significant correlation between ANP level and the maximal right ($r=0.40$, $p<0.001$) or left atrial diameter ($r=0.57$, $p<0.001$). There were, however, several patients with markedly dilated atria and normal ANP level; they had massive atrial thrombi, mitral prosthetic valve or were advanced in age, suggesting lowered ANP secretion due to atrial degeneration.

Key words

Atrial natriuretic peptide	Left atrial diameter	Right atrial diameter	Left ventricular diameter
Echocardiography	Radioimmunoassay		

東海大学医学部 内科
伊勢原市望星台 (〒259-11)

Department of Cardiology, Tokai University, School
of Medicine, Boseidai, Isehara 259-11

Received for publication January 19, 1988; accepted May 30, 1988 (Ref. No. 35-115B)

はじめに

循環器疾患症例における血中心房ナトリウム利尿ペプチド (以下 ANP) レベルに関しては、既に多数の報告が見られ、特に心不全例^{1,2)}、頻拍症例³⁾、高血圧症例^{4,5)}などにて高値が示されている。心不全の程度と血中 ANP 値の間により相関が見られているが¹⁾、高血圧例のうち、軽、中等症例では ANP 値が正常範囲にある例も少なくはなく⁴⁾、頻拍症では心拍数の増加自体よりも、心拍数の増加に伴う心房圧の上昇による ANP 上昇の機序が考えられている³⁾。血行動態的には血中 ANP レベルは右房圧、左房圧 (肺動脈楔入圧) と有意の相関を示すが^{6,7)}、各種心疾患につき左房径を超音波法で計測した報告では、左房径と血中 ANP レベルは必ずしも相関しないとするものもある⁸⁾。極端な例としては、心タンポナーデの場合は心房内圧は高度の上昇を示すが、血中 ANP 値は正常範囲で⁹⁾、心房内圧やその大きさ自体よりも、心房の伸展が ANP 分泌の刺激となるであろうことも示唆されている¹⁰⁾。したがって、現状では個々の病態、疾患による影響とは別に、各種循環器疾患症例において、一般的に、心内各部の形態、機能の変化がいかに血中 ANP レベルと関連しているかを十分に分析、検討した報告はない。本検討は、安定した病態にあると思われる各種循環器疾患症例につき、超音波法を用い、その形態、機能上の所見と血中 ANP 値との関連を検討したものである。

対象および方法

対象は正常 8、本態性高血圧症 42、狭心症 10、陳旧性心筋梗塞 7、肥大型心筋症 9、拡張型心筋症 2、僧帽弁疾患 13 (狭窄症 4、閉鎖不全症 9)、大動脈弁閉鎖不全症 2、三尖弁閉鎖不全症 3、連合弁膜症 9、心房中隔欠損症 2 の計 107 例である。年齢は 30 歳から 85 歳で、いずれも心不全や頻拍症は無いが、あるいは治療により代償され、安定した状態の症例である。

超音波法には東芝製超音波断層装置 SSH-11A を用い、M モード心エコー図は strip chart recorder にて、断層静脈画像はポラロイドフィルム、一部 strip chart にて記録した。傍胸骨アプローチ M モード法にて、左室拡張終期径、収縮終期径、収縮率 (左室拡張終期径 - 収縮終期径 / 拡張終期径 × 100)、左室拡張終期後壁厚を計測した (Fig. 1A)。また心尖部四腔断層像より、左房最大径、右房最大径、右室拡張終期径を測定した (Fig. 1B)。

超音波法施行後、通常のマンスェット法にて、体血圧を腕頭動脈にて測定、引き続き、肘静脈より ANP 測定用の採血を行った。採血はアプロチニン加試験管内に行い、直ちに冷却遠沈、血清分離、 -80°C にて保存した。ANP 測定時には、シリカゲルにて抽出、ANP (α -h ANP, Peninsula Laboratories Inc, Belmont, CA)、同抗体 (ペプチド研) を用い、RIA 法にて測定した。

成績

疾患別の末梢静脈血中 ANP 値 (以下、平均値 ± 標準誤差) は、正常例 (n=8) 28 ± 5 pg/ml、高血圧症例 (n=42) 73 ± 7 pg/ml、狭心症例 (n=10) 43 ± 5 pg/ml、陳旧性心筋梗塞症例 (n=7) 93 ± 27 pg/ml、肥大型心筋症例 (n=9) 87 ± 23 pg/ml、拡張型心筋症例 (n=2) 60 pg/ml、僧帽弁疾患 (n=13) 106 ± 17 pg/ml、大動脈弁疾患症例 (n=2) 48 pg/ml、三尖弁疾患症例 (n=3) 77 pg/ml、連合弁膜症例 (n=9) 181 ± 31 pg/ml、先天性心疾患症例 (n=2) 77 pg/ml であった。例数が少ない群については、参考のため平均値のみを示しているが、やはり弁膜疾患、特に僧帽弁疾患およびこれを合併する連合弁膜症例での高値が目立った。

心室性期外収縮、上室性期外収縮などの不整脈の有無と血中 ANP 値との間には、有意の相関は認められなかった。しかし心房細動例 (n=22) での ANP 値は 137 ± 17 pg/ml で、然らざる例 (n=85) の 69 ± 6 pg/ml に比し、有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

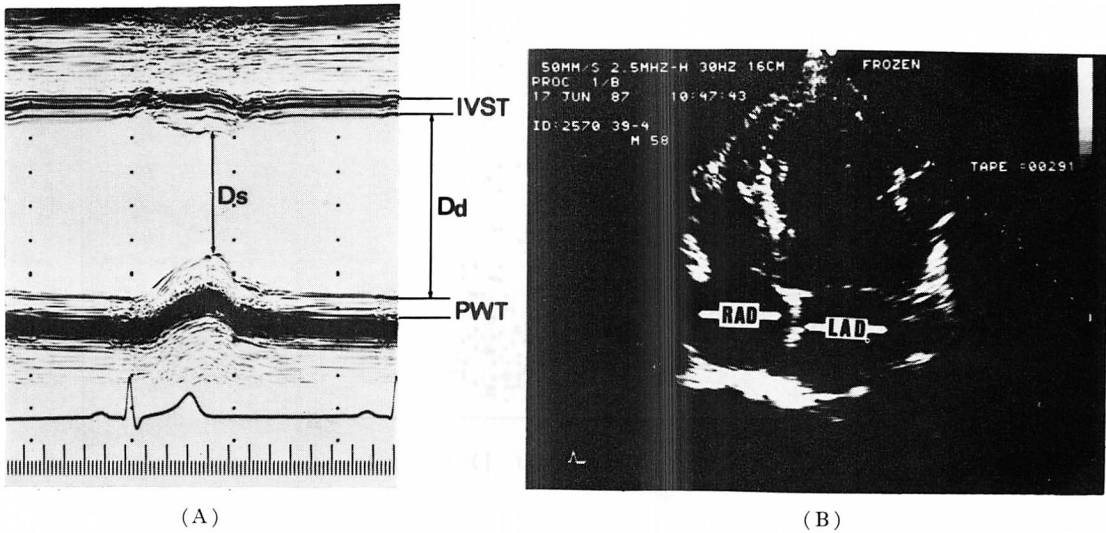


Fig. 1. Measurements of intracardiac dimensions.

A: parasternal M-mode tracing, B: apical four-chamber view.

Dd=left ventricular end-diastolic diameter; Ds=left ventricular end-systolic diameter; IVST=interventricular septal thickness; PWT=posterior wall thickness; LAD=left atrial diameter; RAD=right atrial diameter.

心不全の既往のある例 ($n=13$) での ANP 値は 145 ± 19 pg/ml で, 無い例 ($n=94$) 75 ± 6 pg/ml に比し有意に高値を示した ($p < 0.001$).

ANP 測定時における心拍数と血中 ANP 値との間には有意な相関は見られず, 同様に体血圧平均値と ANP 値との間にも有意な相関を認めなかった.

Fig. 2 に示すように, 左室拡張終期径と血中 ANP 値との間, 左室収縮終期径と血中 ANP 値との間には有意な相関を認めなかった. 右室拡張終期径と血中 ANP 値との間にも有意な相関を認めなかった. Fig. 3 に示すように, 左室機能を示す左室収縮率と血中 ANP 値との間にも相関を認めず, 左室壁厚と血中 ANP 値との間も同様であった.

Fig. 4 は左房最大径と血中 ANP 値との相関を示すが, $r=0.57$ にて 0.1% 以下の危険率で, 有意な相関が認められた. Fig. 5 は右房径と血中 ANP との関係を示すが, $r=0.40$ にて同様に

正の相関を認めた ($p < 0.001$). しかしこれらの関係は統計学的には密な相関であるが, 個々の例ではかなりのばらつきが見られた. 例えば, 左房径と ANP の関係について見ると, 左房径の拡大がかなりあるにもかかわらず, 血中 ANP レベルがむしろ低い例, 特に図右下の 3 例が目につく.

これら 3 例につき少し詳しく示すと, 1 例は 65 歳の女性, 僧帽弁狭窄症, 心房細動例で, 左房内巨大な壁在血栓あり, 既往の脳血栓症のため歩行困難な状態で, 本人, 家族の希望により, 手術せずに経過を見ている. 左房径は 59 mm, 右房径は 44 mm であるが, ANP 値は 50 pg/ml, 再検値も 49 pg/ml と低値であった (Fig. 6). 他の 1 例は 55 歳の女性, 僧帽弁狭窄症, 心房細動例で, 左房内巨大壁在血栓, 脳卒中既往あったが, 7 年前人工弁置換手術を施行している. その左房径は 52 mm, 右房径は 40 mm であるが, ANP は再検値とも 36 pg/ml にて低値を示した. 別の 1 例は 85 歳の男性, 高血圧症, 心房細動例で左房径

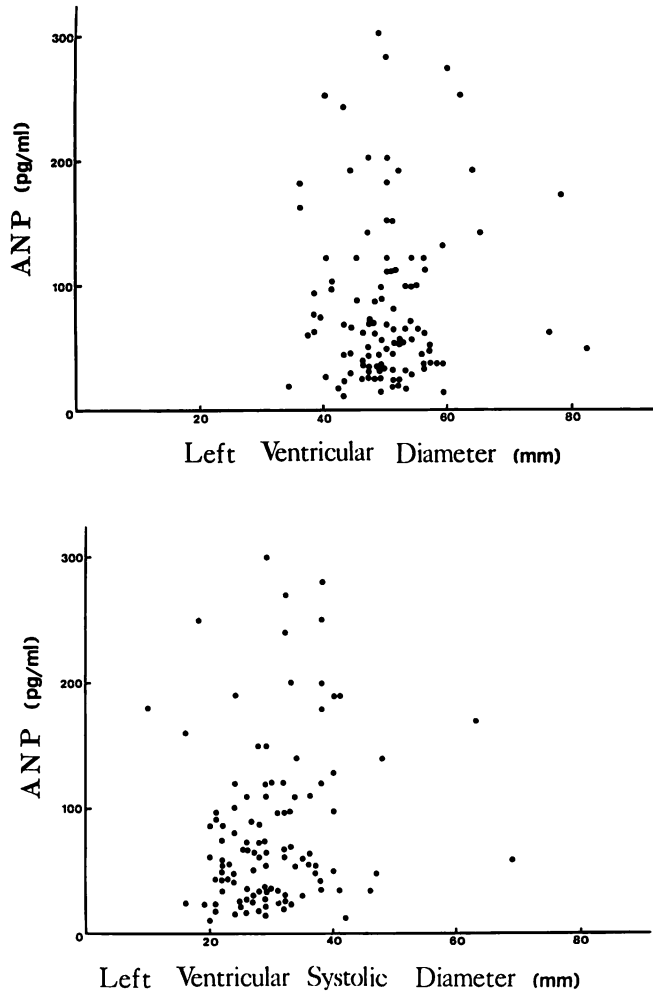


Fig. 2. Relations between plasma atrial natriuretic peptide level (ANP) and left ventricular end-diastolic diameter (left ventricular diameter) or left ventricular end-systolic diameter (left ventricular systolic diameter).

60 mm, 右房径 50 mm と巨大な心房を有しているが, ANP は 23 pg/ml にて低値を示した。

各疾患別に検討した成績のうち, 対照的な 2 群として, 肥大型心筋症と僧帽弁閉鎖不全の場合につき示す (Table 1). 肥大型心筋症例で血中 ANP と有意の相関を示すのは, 右房径, 左室壁厚であり, 左室内径, 右室内径は負の相関関係を示した。一方, 僧帽弁閉鎖不全症で血中 ANP 値と有意

の相関を示すのは, 右房径, 左房径, 左室収縮終期径, 左室壁厚であった。

考 按

ANP は原則として心房実質内で産生, 蓄積され¹¹⁾, 心房圧の上昇^{6,7)}, 心房の伸展¹⁰⁾により, 主として冠静脈血中に放出されて全身を循環するポリペプチドであり, ナトリウム利尿作用, 全身血管

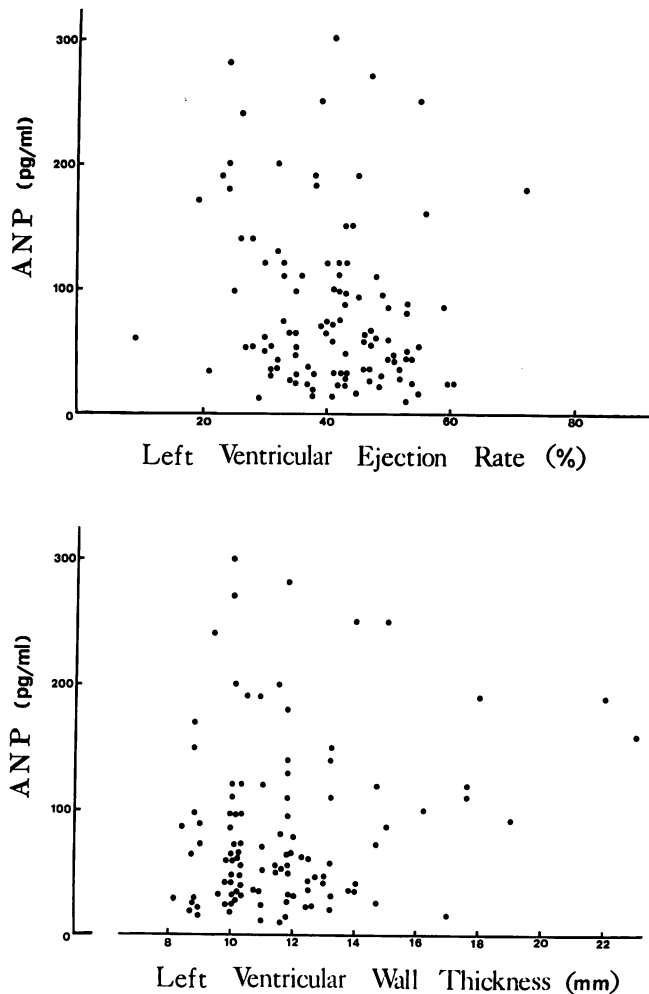


Fig. 3. Relations between plasma atrial natriuretic peptide level (ANP) and left ventricular ejection rate or left ventricular end-diastolic posterior wall thickness (left ventricular wall thickness).

拡張作用を有する¹²⁻¹⁴。

本検討では、血中 ANP レベルは、左房径、右房径と有意の相関を示した。しかし、比較的少数例で、同様に超音波法を用いて左房径を計測した検討では、左房径と血中 ANP 値との間に有意な相関を認めていない⁸。実際今回の検討でも、心房径と ANP 値との関係にはばらつきがあり、また人工弁置換例では、左房拡大所見は残存しても、左房への負荷は軽減ないし消失している可能

性がある。また、巨大な心房で壁血栓を伴うようなもの、高齢者などで、長期の負荷による心房の退行性変性により ANP 産生が低下している可能性もあるが、長期におよぶ心房負荷では心房内 ANP は枯渇している場合があることや¹⁵、長期に及ぶ心房伸展により ANP 分泌が減少することを示した実験成績¹⁰がこれを説明するかも知れない。

血中 ANP 値と血圧の間に有意な相関が認め

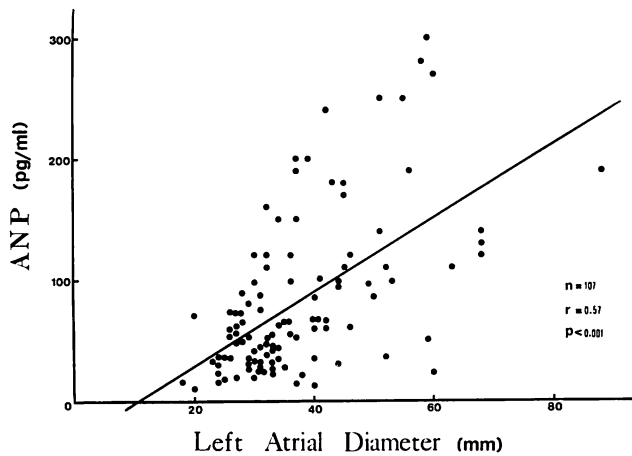


Fig. 4. Relation between plasma atrial natriuretic peptide level (ANP) and the left atrial maximal diameter (left atrial diameter).

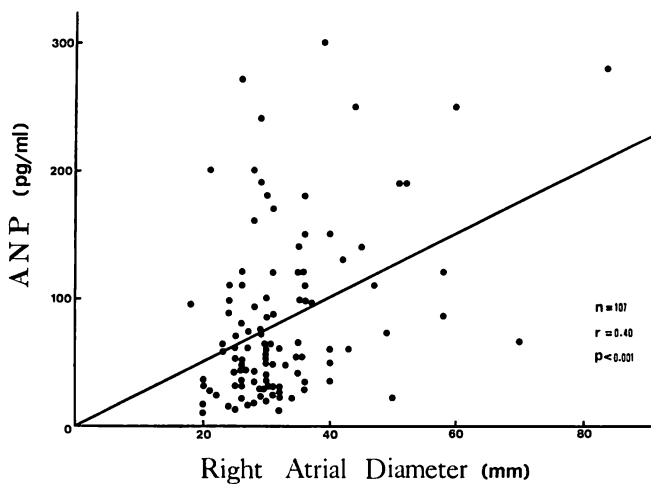


Fig. 5. Relation between plasma atrial natriuretic peptide level (ANP) and the right atrial maximal diameter (right atrial diameter).

られなかった点は、対象とした高血圧症例が治療により血圧の安定した状態にあったためと考えられ、中等度までの高血圧症例では血中 ANP 値の多くは正常範囲にあるとする報告と一致する⁴⁾。心拍数についても同様、治療により頻拍や心不全状態がコントロールされた状態の症例を対象としていることから、ANP 値との間に特に有意の相関は認めなかったものと思われた。

一方、心室の形態、機能と血中 ANP レベルの関係については、報告は少ないが、左室駆出率と血中 ANP 値の間に有意の逆相関を認めたという報告がある¹⁶⁾。心機能不全の程度と血中 ANP レベルとがよく相関するという事は既に広く認められており¹⁻²⁾、心室、特に左室の形態、機能と血中 ANP レベルの間には、間接的にせよ、有意の相関があることが予想されたが、今回の検討

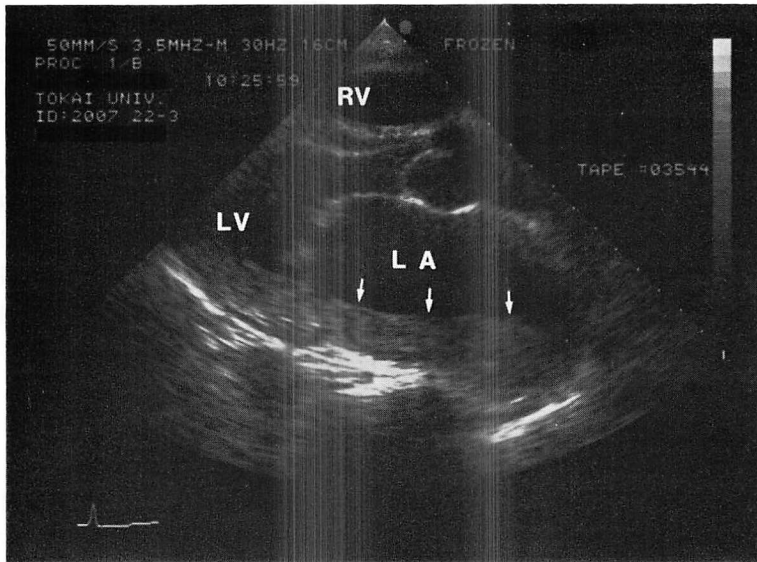


Fig. 6. Two-dimensional echocardiogram of a 65-year-old woman with mitral stenosis and left atrial thrombus.

The atria are markedly dilated (left atrial maximal diameter is 59 mm and right atrial maximal diameter is 44 mm), while plasma atrial natriuretic peptide level is 50 pg/ml. Atrial degeneration due to long-standing atrial strain appears to result in reduced atrial natriuretic peptide secretion in this case.

Table 1. Correlations between plasma ANP levels and intracardiac dimensions in hypertrophic cardiomyopathy (HCM, n=9) and mitral regurgitation (MR, n=9)

	HCM		MR	
	r	p	r	p
Right atrial maximal diameter	0.84	<0.005	0.73	<0.05
Left atrial maximal diameter	0.59	n.s.	0.69	<0.05
Left ventricular end-systolic diameter	-0.68	<0.05	0.75	<0.05
Left ventricular end-diastolic diameter	-0.61	n.s.	0.52	n.s.
Left ventricular ejection rate	0.60	n.s.	-0.61	n.s.
Left ventricular posterior wall thickness	0.86	<0.005	0.83	<0.01
Right ventricular end-diastolic diameter	-0.76	<0.02	0.31	n.s.

n.s.: not significant

ではこれらの間に有意の相関は認められなかった。その一つの可能性として、本検討では血中 ANP 値と関連する共通の心内計測値を検討することを目的とし、各種循環器疾患症例を一つの群として検討したが、この相関は細部にわたっては

個々の疾患群では異なることも考えられた。このことは Table 1 に示したように、肥大型心筋症と僧帽弁閉鎖不全の差にも現われている。

僧帽弁閉鎖不全症という左室容積負荷例では、心房サイズの他に、左室内腔が大なるほど、また

左室収縮が低下するほど、心房への負荷が大となることが考えられ、他方、肥大型心筋症という左室肥大を一義的な病因とする場合は、左室の肥大が著明で、左室、右室内腔の狭小化、左室の過大収縮がみられるものほど、心房への負荷が増大すると考えられる。したがって、左室の径や収縮に関する指標については、これら2群において血中 ANP レベルは全く逆の傾向を示すことになる。したがってすべての症例を一つのグループとして扱う場合には、諸因子が互いに打ち消し合い、心室サイズや収縮能に関する計測値が血中 ANP 値と有意の相関を示さないという結果になる。一方、肥大型心筋症、僧帽弁閉鎖不全症のいずれにおいても、左室壁厚と血中 ANP 値との間には有意な相関が認められている。しかしすべての症例についてみると、これらの間に有意な相関が認められなくなるという一因は、左室壁厚が正常またはこれ以下であるにもかかわらず、血中 ANP が異常高値を示す一群が存在するためである。その内訳は、心房中隔欠損症、三尖弁閉鎖不全症、僧帽弁狭窄症主体の連合弁膜症、陳旧性心筋梗塞症、80歳以上の高齢者などで、右心系への負荷、左室壁の疾患、加齢による菲薄化、萎縮に由来するものである。以上のことは、ある程度限られた症例について、心室機能、大きさ、壁厚と ANP 値との間に有意な相関がみられたにしても¹⁶⁾、多数例の各種循環器疾患症例の検討ではその相関関係が崩れ、これらの計測値が直ちに血中 ANP レベルと直接関連するものではないことを示唆している。

以上の成績から、血中 ANP 値は心房、特に左房の拡大と相関し、心室の大きさ、肥大、機能の障害は、心房への負荷を介する間接的な相関にすぎないことが示唆された。

要 約

各種循環器疾患症例における心房ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 値と、各心房、心室の大きさ、機能との関連につき検討した。

対象は弁膜疾患 27 例、心筋症 11 例、虚血性心疾患 17 例、高血圧症 42 例、先天性心疾患 2 例、正常 8 例、計 107 例で、平均 61 歳、そのうち 22 例が心房細動例である。また心不全が代償され、安定した状態の症例のみを対象とした。超音波法により、M モード法で左室拡張終期径、収縮終期径、収縮率、左室後壁厚、心尖部四腔断層像より、左房、右房最大径、右室拡張終期径を測定した。超音波法を施行して血圧を測定した後、肘静脈よりアプロチニン加試験管内に採血、ANP を RIA 法にて測定した。

静脈血中 ANP 値は、心拍数、体血圧との間に有意の相関を示さなかった。

血中 ANP 値と左室収縮終期径、拡張終期径、収縮率、壁厚、右室拡張終期径の間には、全体としては有意な相関を認めなかった。これは、各疾患群により、これらの関係において異なった傾向を示すものがあり、例えば僧帽弁閉鎖不全症では左室内径と ANP 値は正相関を示すが、肥大型心筋症では逆相関を示すなども一因と考えられた。

一方、血中 ANP 値と右房最大径との間には、 $r=0.40$ ($p<0.001$)、左房最大径との間には $r=0.57$ ($p<0.001$) にて有意の相関が認められた。ただし、高度の左房拡大、特に巨大血栓を伴うものや弁置換術施行例では、過大な心房径に比し、ANP 値は低値を示すものがみられた。

文 献

- 1) Burnett JC, Jr, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Oppenorth TJ, Reeder GS: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* **231**: 1145-1147, 1986
- 2) Richards AM, Cleland JGF, Tonolo G, McIntyre GD, Leckie BJ, Dargie HJ, Ball SG, Robertson JIS: Plasma α natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br Med J* **293**: 409-412, 1986
- 3) Roy D, Paillard F, Cassidy D, Bourassa MG, Gutkowska J, Genest J, Cantin M: Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* **9**: 509-514, 1987
- 4) Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, Takaku F,

- Nakaoka H, Fujii J: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* **63**: 815-818, 1986
- 5) Kohno M, Yasunari K, Takaori K, Takeda T: Increased plasma atrial natriuretic polypeptide in patients with severe essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy with nifedipine. *Arch Int Med* **146**: 1226-1227, 1986
 - 6) Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ: The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* **73**: 1155-1161, 1986
 - 7) Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, Hollister AS, Robertson D, Inagami T: Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. *J Am Coll Cardiol* **8**: 18-26, 1986
 - 8) Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA: Relation between left atrial diameter and plasma atrial natriuretic peptide, renin and vasopressin. *Am J Cardiol* **58**: 1134-1136, 1986
 - 9) Koller PT, Grekin RJ, Nicklas JM: Paradoxical response of plasma atrial natriuretic hormone to pericardiocentesis in cardiac tamponade. *Am J Cardiol* **59**: 491-492, 1987
 - 10) Nakamura N, Takeshita A, Narabayashi H, Higashi H, Sasaki T, Imaizumi T, Kanaide H: Adaptation in release of atrial natriuretic peptide (ANP) during atrial stretch (abstract). *Circulation* **74**: II-463, 1986
 - 11) Genest J: The atrial natriuretic factor. *Br Heart J* **56**: 302-316, 1986
 - 12) Atlas SA, Laragh JH: Atrial natriuretic peptide: A new factor in hormonal control of blood pressure and electrolyte homeostasis. *Ann Rev Med* **37**: 397-414, 1986
 - 13) Needleman P, Greenwald JE: Atriopeptin: A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med* **314**: 828-834, 1986
 - 14) Ballermann BJ, Brenner BM: Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. *Circ Res* **58**: 619-630, 1986
 - 15) Edwards BS, Ackermann DM, Schwab TS, Heublein DM, Edwards WD, Wold LE, Burnett JC, Jr: The relationship between atrial granularity and circulating atrial natriuretic peptide in hamsters with congestive heart failure. *Mayo Clin Proc* **61**: 517-521, 1986
 - 16) Schiffrin EL, Taillefer R: Correlation of left ventricular ejection fraction and plasma atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* **315**: 765-766, 1986