

肥大型心筋症における左室および心臓からの心房性ナトリウム利尿ペプチド分泌と心行動態, 心エコー図所見との関連

*Secretion of Atrial Natriuretic Peptide From the Left Ventricle and Heart in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Relationship With Hemodynamic and Echocardiographic Profiles*

石井 良直\*  
川嶋 栄司  
川辺 淳一  
菊池健次郎

Yoshinao ISHII, MD\*  
Eiji KAWASHIMA, MD  
Junichi KAWABE, MD  
Kenjiro KIKUCHI, MD, FJCC

**Abstract**

This study investigated whether atrial natriuretic peptide (ANP) secretion from the left ventricle occurs and correlated any secretion with the hemodynamic or echocardiographic parameters in patients with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy (HNCM). Volume overload was induced by intravenous injection of low-molecular weight dextran in 19 patients with HNCM and seven normal subjects (control group). Simultaneous measurements of plasma ANP concentrations in the aortic root, anterior interventricular vein and coronary sinus, and hemodynamic parameters were performed before and after volume overload. Echocardiographic parameters were measured under the basal conditions in the HNCM group.

There was no difference in ANP concentrations between the aorta and anterior interventricular vein either before or after volume overload in the control group, whereas they were significantly higher in the anterior interventricular vein than in the aorta both before and after volume overload in the HNCM group, suggesting increased ANP secretion from the left ventricle. Moreover, the difference in ANP concentrations between these locations was enhanced by volume overload. In the HNCM group, the differences in ANP concentrations between these locations were positively correlated with the pulmonary capillary wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure before and after volume overload, but not with left ventricular thickness or left atrial dimension.

These results suggest that enhanced ANP secretion from the left ventricle in both basal and volume overloaded states occurs in HNCM, and this ANP secretion from the left ventricle is closely related to left ventricular end-diastolic pressure but not to wall thickness and mass index of left ventricle.

J Cardiol 1997; 30: 19-28

**Key Words**

**Natriuretic peptides (atrial), Cardiomyopathies (hypertrophic), Hemodynamics, Echocardiography (transthoracic), Left ventricle**

はじめに

1984年, Na利尿作用, 血管拡張作用を有する心房性Na利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) が<sup>1</sup>ヒ

ト心房より単離され, その構造が決定された<sup>1)</sup>. 以来, ANPは血圧や体液量の調節に関与する心臓ホルモンとして, その病態生理的意義が明らかにされつつある<sup>2,3)</sup>. また近年, 不全心において, 心房のみならず心

旭川医科大学 第一内科: 〒078 旭川市西神楽4線5号3-11; \*(現) 旭川市立旭川病院 内科: 〒070 旭川市金星町1-1-65  
The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa; \*(present) Department of Internal Medicine, Asahikawa City Hospital, Asahikawa

Address for reprints: ISHII Y, MD, Department of Internal Medicine, Asahikawa City Hospital, Kinseicho 1-1-65, Asahikawa 070

Manuscript received March 11, 1996; revised April 16 and December 4, 1996; accepted April 28, 1997

室筋にも ANP が発現することが明らかにされた<sup>4-8)</sup>。

肥大型心筋症は心拡張機能障害を主体とする疾患であり、血中 ANP 値が高値を示すという報告が散見される<sup>9,10)</sup>が、その心室からの分泌の有無<sup>11)</sup>、分泌機序に関わる血行動態の意義の詳細は未解明のまま残されている。また、容量負荷は ANP 分泌を亢進させるとされる<sup>12,13)</sup>が、その肥大型心筋症における分泌動態に関する報告は殆どない。

そこで本研究では、肥大型心筋症における左室および心臓全体からの ANP 分泌動態、およびその調節機序を明らかにするために、ANP 分泌刺激である急速容量負荷を行い、その前後での ANP 分泌動態と、心行動態および心エコー図所見からみた心機能との関連について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対 象

当科に入院し、心電図、心エコー図、左室造影、右室心内膜下心筋生検所見から、厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班の診断の手引き<sup>14)</sup>に基づき診断された非閉塞性肥大型心筋症 (hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy: HNCM) 症例の中から、以下の項目を有するものを除外した 19 例 (男性 15 例, 女性 4 例, 平均 [±SE] 年齢 55±2 歳) を HNCM 群とした。

- 1) New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 III 度以上の例
- 2) 左室造影にて左室駆出率が 60% 未満、ないしは心エコー図あるいは左室造影上、局所壁運動の低下を示す例
- 3) Sellar's 分類 II 度以上の僧帽弁逆流を有する例
- 4) 冠動脈造影にて狭窄病変を認める例
- 5) 持続的な心房細動を有する例
- 6) 脚ブロックや弁膜症など、他の心合併症を有する例
- 7) 高血圧合併例や腎機能低下例

また、胸痛などのため入院し、精査の結果、器質的心疾患を認めなかった 7 例 (男性 5 例, 女性 2 例, 平均 [±SE] 年齢 53±4 歳) を対照群とした。

なお、対象者全例に本研究の目的、方法、検査の合併症、意義を説明し、同意を得た。

## Selected abbreviations and acronyms

ANP=atrial natriuretic peptide
HNCM=hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy
NYHA=New York Heart Association

### 2. 方 法

下記の全ての検討は、心血管作動薬を内服している症例においては、1 週間以上の無投与期間をおいて施行された。

#### 1) 急速容量負荷試験

20 分間の臥位安静下に血行動態が安定しているのを確認したのち、10% 低分子 dextran 溶液 500 ml を大腿静脈から 20 分間で投与した。胸痛や呼吸困難などの症状出現時にはその時点で投与を中止した。

#### 2) 心行動態の測定

対照群、HNCM 群の両者にあらかじめ Swan-Ganz カテーテルを肺動脈主幹部に、カテ先圧センサー付きピッグテールカテーテルを左室内に留置し、急速容量負荷前後の心拍数、収縮期・拡張期血圧、平均右房圧、平均肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧、熱希釈法による心拍出係数を測定した。

#### 3) 血漿 ANP 濃度の測定

あらかじめ左鎖骨下静脈から 6F の Goodale-Lubin カテーテルを冠静脈洞、更に大心静脈を越え前室間静脈まで挿入した。ANP 測定のための血液採取は、急速容量負荷前、負荷終了直後および負荷終了 20 分後に血行動態測定と同時に、前述した Swan-Ganz カテーテルを用いて肺動脈、ピッグテールカテーテルを用いて上行大動脈、Goodale-Lubin カテーテルを用いて前室間静脈と冠静脈洞のそれぞれ 4 ヶ所から行った。

採血した検体は直ちにあらかじめ冷却しておいた ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA)、トラジロール加容器に入れ、速やかに 4°C にて遠心分離し、血漿を Amprep C8 column (Amersham 製) を用いて抽出したのち、Human  $\alpha$ -ANP RIA kit (Amersham 製) を用いて ANP 濃度の測定を行った<sup>15)</sup>。

#### 4) 心エコー図

HNCM 群 19 例に経胸壁心エコー図法を施行し、まず胸骨左縁長軸像より M モード心エコー図を記録し、左房径、左室壁厚 (心室中隔壁厚+左室後壁壁厚)、および Devereux らの方法<sup>16)</sup>に従い左室心筋重量を算出、

これを体表面積で補正し、左室心筋重量係数を求めた。更にパルス・ドップラー法を用いて、心尖部四腔断層像より僧帽弁輪部左室流入血流波形を記録し、急速流入期最大速度 (E)、心房収縮期流入最大速度 (A) より A/E 比を算出した。

### 3. 統計学的検討

数値は全て平均±標準誤差で表示した。統計学的検定は、2群間の平均値の差は unpaired *t* 検定を用いて行った。同一群内の2時点での平均値の推移の検定は paired *t* 検定を、3時点での平均値の経時的推移の検定には ANOVA 検定を用いて行った。2つのパラメータの相関の検討には Pearson の一次直線回帰式を用いた。*p*<0.05 をもって有意差の判定とした。

## 成 績

### 1. 急速容量負荷時の心行動態および ANP 分泌動態の変化

#### 1) 対照群と HNCM 群の心行動態の比較 (Table 1)

HNCM 群の 1 例で容量負荷中に呼吸困難が出現し、軽度湿性ラ音を聴取したため 400 ml を静注した時点で投与を中止したが、furosemide の静注で速やかに症状は消失した。他の 18 例および対照群は全例無症状で、全量の容量負荷が遂行された。

負荷前の諸量の対比では、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍出係数には両群間で差をみなかったが、平均右房圧、平均肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧はいずれも対照群に比し HNCM 群で有意な高値を示した。負荷前と負荷終了直後の比較では、対照群、HNCM 群のいずれにおいても、心拍数、平均右房圧、平均肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧、心拍出係数は負荷前に比し負荷終了直後で有意に上昇した。収縮期血圧は HNCM 群でのみ有意に上昇したが、拡張期血圧は両群とも有意な変化をみなかった。負荷終了直後の諸量を両群間で比較すると、HNCM 群では対照群に比し平均右房圧と平均肺動脈楔入圧は有意に高く、左室拡張末期圧は有意には至らないものの高値の傾向 (*p*=0.07) を示したが、他の指標には両群間で差を認めなかった。

#### 2) 対照群および HNCM 群における容量負荷前後の部位別血漿 ANP 濃度の変化 (Table 2, Figs. 1, 2)

負荷前の部位別血漿 ANP 濃度を対照群、HNCM 群

**Table 1** Hemodynamics before and after volume overload in the control group and HNCM group

		Control group (n=7)	HNCM group (n=19)	<i>p</i> value
HR (beat/min)	Pre	67±4	67±3	NS
	Post-0	74±4**	75±3**	NS
SBP (mmHg)	Pre	139±5	130±3	NS
	Post-0	142±4	136±4*	NS
DBP (mmHg)	Pre	80±3	73±2	NS
	Post-0	80±3	74±3	NS
RAP (mmHg)	Pre	3.1±0.3	5.0±0.3	<0.01
	Post-0	9.3±0.6**	11.2±0.5**	<0.05
PCWP (mmHg)	Pre	6.9±0.6	9.4±0.5	<0.05
	Post-0	16.1±0.7**	20.7±1.0**	<0.01
LVEDP (mmHg)	Pre	10.0±0.9	15.3±1.0	<0.01
	Post-0	22.7±1.2**	26.2±1.3**	NS
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	Pre	3.7±0.4	3.5±0.2	NS
	Post-0	5.2±0.6**	4.5±0.3*	NS

Mean ± standard error (SE). \**p*<0.05, \*\**p*<0.01 vs Pre.

HR=heart rate; SBP, DBP=systolic, diastolic blood pressure; RAP=mean right atrial pressure; PCWP=mean pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; CI=cardiac index; Pre=pre-stage of volume overload; Post-0=just after volume overload.

**Table 2** Comparisons of plasma ANP concentrations between the control group and HNCM group

		Control group (n=7)	HNCM group (n=19)	<i>p</i> value
PA	Pre	11.4±2.8	23.3±3.3	<0.05
	Post-0	22.1±6.1	48.3±11.1	<0.05
	Post-20	24.3±5.3	58.8±13.3	<0.05
AO	Pre	9.1±2.2	22.6±3.3	<0.01
	Post-0	20.0±4.5	47.4±11.1	<0.05
	Post-20	25.5±6.2	60.7±13.2	<0.05
AIV	Pre	10.3±1.9	102.5±25.5	<0.01
	Post-0	32.0±9.6	206.2±47.9	<0.01
	Post-20	39.4±9.2	291.5±59.3	<0.01
CS	Pre	42.0±10.6	204.6±43.7	<0.01
	Post-0	102.7±27.3	409.6±75.8	<0.01
	Post-20	120.2±23.8	465.2±78.1	<0.01

Mean ± SE.

PA=pulmonary artery; AO=aortic root; AIV=anterior interventricular vein; CS=coronary sinus; Post-20=20 min after volume overload. Other abbreviations as in Table 1.

間で対比すると、ANP 濃度は肺動脈、大動脈、前室間静脈、冠静脈洞のいずれの部位においても、対照群に比し HNCM 群で有意な高値を示した。この対照群と HNCM 群の差異は負荷終了直後、20 分後においても同様に認められた (Table 2)。

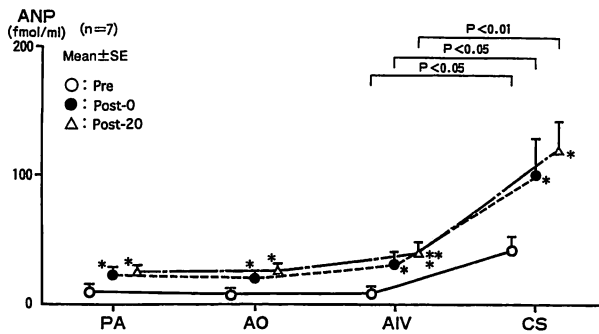


Fig. 1 Changes in plasma ANP concentrations before and after volume overload in the control group

\* $p < 0.05$  vs Pre, \*\* $p < 0.05$  vs Post-0. Abbreviations as in Tables 1, 2.

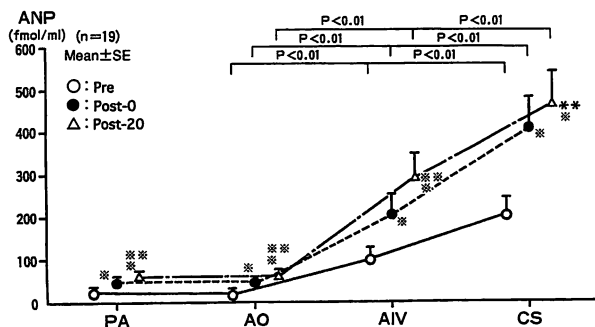


Fig. 2 Changes in plasma ANP concentrations before and after volume overload in the HNCM group

\* $p < 0.01$  vs Pre, \*\* $p < 0.01$  vs Post-0, \*\* $p < 0.05$  vs Post-0. Abbreviations as in Tables 1, 2.

容量負荷前, 負荷終了直後, 20分後の ANP 濃度を各部位別に検討した (Figs. 1, 2). その結果, 対照群, HNCM 群の両群で前記4部位のいずれにおいても, 容量負荷により経時的に ANP 濃度は有意に上昇し, 20分後で最高値を示した.

負荷前における対照群の ANP 濃度では, 冠静脈洞以外では有意な差を認めず, 冠静脈洞で他の部位より有意な高値を示した. これに対し, HNCM 群の負荷前の ANP 濃度は, 肺動脈と大動脈間では差を示さなかったが, 大動脈に比し前室間静脈で, また後者に比し冠静脈洞で有意な高値を示し, 対照群と趣を異にした. そしてこれら両群における部位別 ANP 濃度の差異は, 負荷終了直後, 20分後の時点でも同様に認められた.

### 3) 冠静脈洞と大動脈の ANP 濃度較差

心臓全体からの ANP 分泌を反映する冠静脈洞と大動脈の ANP 濃度較差 (CS-AO, f mol/ml) は, 負荷前 (対照群  $32.8 \pm 11.1$ , HNCM 群  $182.1 \pm 41.9$ ;  $p < 0.05$ ), 負荷終了直後 (対照群  $82.7 \pm 25.0$ , HNCM 群  $362.5 \pm 69.0$ ;  $p < 0.05$ ) および 20 分後 (対照群  $94.7 \pm 22.7$ , HNCM 群  $404.5 \pm 70.4$ ;  $p < 0.05$ ) のいずれにおいても対照群に比し HNCM 群で大であった.

4) 前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差 (Fig. 3)

左室からの ANP 分泌量を反映すると考えられる前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差 (AIV-AO, f mol/ml) は, 負荷前 (対照群  $1.2 \pm 1.2$ , HNCM 群  $79.8 \pm 23.1$ ;  $p < 0.01$ ), 負荷終了直後 (対照群  $12.1 \pm 6.0$ , HNCM 群  $158.8 \pm 39.0$ ;  $p < 0.01$ ), 20 分後 (対照群  $13.9 \pm 6.3$ , HNCM 群  $230.3 \pm 50.4$ ;  $p < 0.01$ ) と容量負荷前および負荷後のいずれの時点においても対照群に比し, HNCM 群で有意に高値であった. また容量負荷前後の ANP (AIV-AO) 値は, 対照群では負荷前, 負荷終了直後, 20 分後の3時点間で有意な変動を示さなかったが, HNCM 群では負荷前から負荷終了直後へ, 更に負荷終了直後から 20 分後へといずれも有意に増加した.

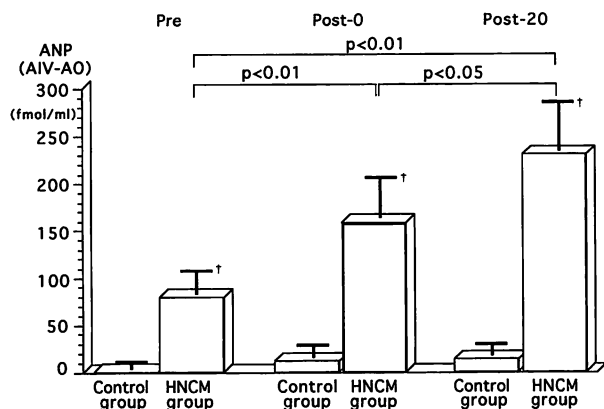
## 2. HNCM 群における ANP 分泌と心行動態, 心エコー図所見との関連

### 1) 心行動態と ANP 分泌との関連

負荷前および負荷終了直後における左室拡張末期圧, 平均肺動脈楔入圧と肺動脈, 大動脈の ANP 濃度との関係を検討すると, いずれも有意な相関関係は認められなかった. 一方, 負荷前と負荷終了直後における左室拡張末期圧, 平均肺動脈楔入圧と, 肺動脈および大動脈の容量負荷による ANP 濃度の変化度 ( $\Delta$ ANP: 負荷終了直後と負荷前の差) との間には, いずれも有意な正の相関が認められた (Table 3). また, 容量負荷による左室拡張末期圧, 平均肺動脈楔入圧の増加度と肺動脈, 大動脈の ANP 濃度との間には有意な相関関係は認められなかった.

容量負荷前後の左室拡張末期圧, 平均肺動脈楔入圧と左室由来の ANP 分泌 (AIV-AO) との関係では (Table 4, Figs. 4, 5), 負荷前の左室拡張末期圧および平均肺動脈楔入圧は, いずれも有意に負荷前の ANP (AIV-AO) および負荷終了直後の ANP (AIV-AO) と正に相関した.

一方, 負荷終了直後の左室拡張末期圧および平均肺動脈楔入圧は負荷前の ANP (AIV-AO) といずれも有意に正相関したが, 負荷終了直後の左室拡張末期圧, 平均肺動脈楔入圧と負荷終了直後の ANP (AIV-AO) との間には, いずれも有意な相関はみられなかった.



**Fig. 3** Comparisons of the ANP concentration differences in the AIV and AO before and after volume overload between the control group and HNCM group

ANP: difference in ANP concentration in the AIV and AO (AIV-AO).

Mean  $\pm$  SE, \* $p$  < 0.01 vs control group.

Abbreviations as in Tables 1, 2.

**Table 3** Correlations between hemodynamics and increased plasma ANP ( $\Delta$ ANP) in the HNCM group ( $n=19$ )

Hemodynamics	$\Delta$ ANP	Coefficients ( $r$ )	$p$ value
Pre	LVEDP vs PA	0.677	<0.01
		0.720	<0.01
	PCWP vs AO	0.699	<0.01
		0.731	<0.01
Post-0	LVEDP vs PA	0.614	<0.01
		0.618	<0.01
	PCWP vs AO	0.665	<0.01
		0.669	<0.01

$\Delta$ ANP = Post-0 - Pre. Abbreviations as in Tables 1, 2.

## 2) 心エコー図所見と ANP 分泌との関連 (Table 5)

HNCM 群の左室壁厚は平均  $30.4 \pm 0.9$  mm, 左室心筋重量係数は平均  $214 \pm 12$  g/m<sup>2</sup>, A/E は平均  $1.13 \pm 0.06$ , 左房径は平均  $39.9 \pm 0.9$  mm であった。これら心エコー図指標と、負荷前の ANP (AIV-AO), 負荷終了直後の ANP (AIV-AO) との間には、いずれも有意な相関関係は認められなかった。

## 考 案

ANP は心臓から分泌されるホルモンで, Na 利尿作用, 血管拡張作用などを有し, 心不全を始めとする循環器疾患でその血中濃度が上昇することが明らかにされている<sup>17,18)</sup>。そしてこの血中濃度の上昇は心不全の重症度と相関する<sup>7,19,20)</sup>ところから, 生体の代償機転の

**Table 4** Correlations between hemodynamics and differences in ANP concentration in the anterior interventricular vein and aortic root in the HNCM group ( $n=19$ )

Hemodynamics	ANP	Coefficients ( $r$ )	$p$ value
Pre	LVEDP vs Pre	0.604	<0.01
		0.556	<0.05
	PCWP vs Pre	0.721	<0.01
		0.508	<0.05
Post-0	LVEDP vs Post-0	0.477	<0.05
		0.387	NS
	PCWP vs Post-0	0.528	<0.05
		0.410	NS

Explanation of ANP as in Fig. 3. Abbreviations as in Table 1.

一つと考えられ, 心不全の血行動態を評価しうる初めての生化学的指標として期待されている。ANP は主に心房筋にて生成され分泌される<sup>12,21)</sup>が, 近年, 心不全患者では, 心室筋からも ANP が生成・分泌されることが報告されている<sup>5-8)</sup>。また Arai ら<sup>22)</sup>は, 高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive rat: SHR) においては, 心不全が認められない時期から, 心室内の ANP mRNA の発現や ANP 生成および分泌が増加していることを指摘している。また, Kinnunen ら<sup>23)</sup>は, ラットの単離心室灌流モデルにおいて, 心室に対する直接的な伸展刺激が, 同部における ANP の発現や放出を促進させることを明らかにした。これらの成績は, 動物実験ではあるが, 心肥大時にも心室での ANP 発現や生成が増すことを支持するものと考えられる。

一方, 临床上, 心肥大を呈する代表的な心疾患の一つである肥大型心筋症例での ANP 分泌動態<sup>9,10)</sup>, 特に心室におけるそれについて検討した報告は殆どない。Takemura ら<sup>11)</sup>は, 心不全のない肥大型心筋症例の心室からの心内膜下心筋生検標本を用いて ANP の発現を免疫組織化学的手法より検討し, 正常例には認めない心室筋細胞における ANP の発現を肥大型心筋症例の半数近くに認め, その発現は心筋細胞径, 線維化・錯綜配列の程度などの組織学的指標と関連しているが, 心エコー図所見や血行動態などとの関連は認めないと報告した。しかし, 彼らは肥大型心筋症における心室からの ANP 分泌そのものを検討したわけではなく, その詳細はなお明らかではない。

そこで本研究では, 肥大型心筋症を非閉塞性 (HNCM) 例のみに限定し, 心室, 殊に左室からの ANP

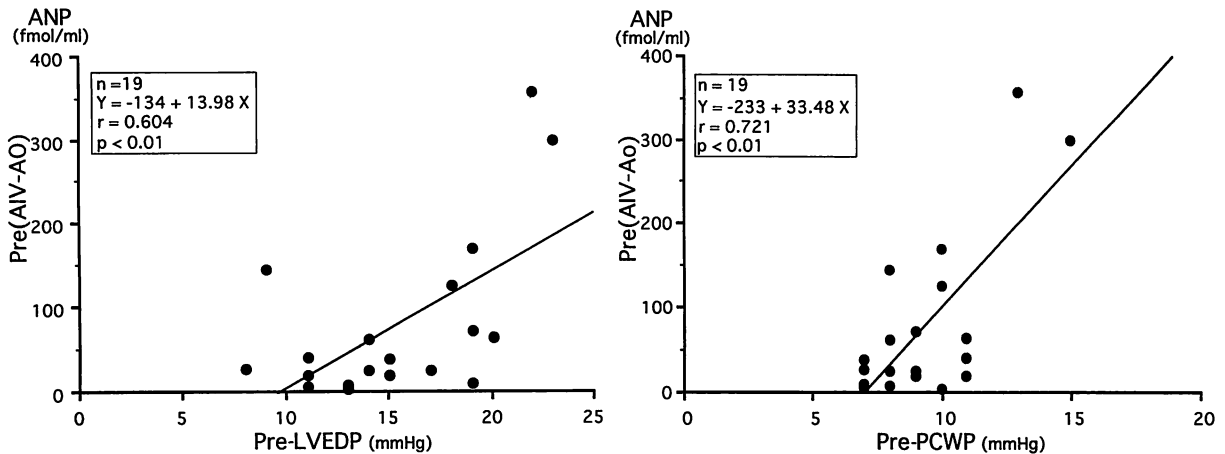


Fig. 4 ANP concentration differences in the AIV and AO before volume overload (Pre) in the HNCM group  
Explanation of ANP as in Fig. 3. Abbreviations as in Tables 1, 2.

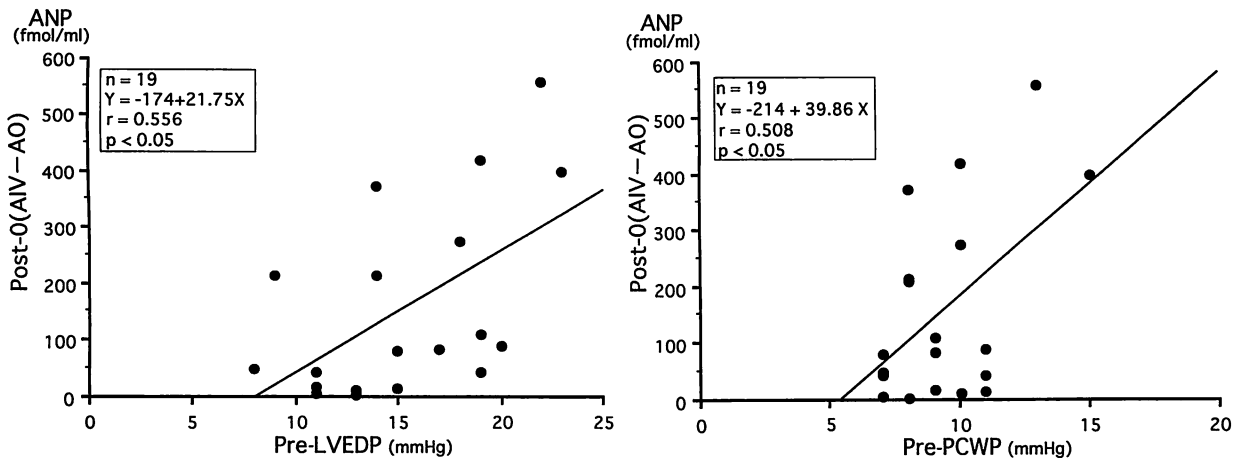


Fig. 5 ANP concentration differences in the AIV and AO at just after volume overload (Post-0) in the HNCM group  
Explanation of ANP as in Fig. 3. Abbreviations as in Tables 1, 2.

分泌を明確にすべく、ANP測定用血液採取を、冠静脈洞、前室間静脈および大動脈で行った。そしてこれらを用いて、急速容量負荷前後のANP分泌動態と心行動態や心エコー図所見との関連を検討した。

心臓から分泌されたANPは、大部分は冠循環血中に入り冠静脈洞を通して全身循環血中に放出されるので、部位別血中ANP濃度は、冠静脈洞において最高値を示す<sup>7,24)</sup>。また前室間静脈は左心室の特に前壁組織を灌流した血液を受ける<sup>25,26)</sup>ので、前室間静脈と大動脈とのANP濃度較差は左室からの分泌量を反映する<sup>7)</sup>と考えられる。

本研究の結果、まず、安静時において、肺動脈、大動脈、前室間静脈、冠静脈洞の全ての部位で対照群に比しHNCM群のANP濃度は有意な高値を示した。更

に、前室間静脈と大動脈のANP濃度較差は対照群では認められないのに対し、HNCM群では前室間静脈の濃度が有意に高いことが初めて明示された。これらの成績は、HNCM例では、心臓全体に加え左室からのANP分泌亢進を強く示唆するものと考えられる。

更に本研究では、ANP分泌刺激として低分子 dextran 500 ml 急速静注による容量負荷試験を施行した。この容量負荷試験は、心臓の前負荷を十分増大させることが示されている<sup>27)</sup>。事実、本研究においてこの容量負荷により対照群、HNCM群の平均右房圧、左室拡張末期圧はいずれも十分に上昇した。更に本研究における容量負荷により、ANP濃度は対照群、HNCM群のいずれにおいても4部位全てで有意に上昇した。また、その際のANP濃度は容量負荷前後の全ての時点に

**Table 5** Correlations between echocardiographic parameters and ANP (AIV-AO) in the HNCM group ( $n=19$ )

Echocardiographic parameters	ANP	Coefficients ( $r$ )	$p$ value
LVWT (mm)	Pre	0.123	NS
	Post-0	0.162	NS
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	Pre	0.022	NS
	Post-0	0.064	NS
A/E	Pre	-0.280	NS
	Post-0	-0.062	NS
LAD (mm)	Pre	0.311	NS
	Post-0	0.196	NS

Explanation of ANP as in Fig. 3. LVWT=left ventricular wall thickness; LVMI=left ventricular mass index; LAD=left atrial dimension. Other abbreviation as in Table 1.

において前室間静脈に比し冠静脈洞で高値であった。また、前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差は対照群では容量負荷前後を通して有意ではないのに対し、HNCM 群では容量負荷前後のいずれの時点においても有意差が認められた。そしてその較差は負荷前に比し、負荷終了直後、20 分後と漸次有意に増加した。つまり、本容量負荷が ANP 分泌刺激として十分であること、そしてこの際の ANP 分泌は心房のみならず、HNCM 群では左室からの分泌促進も認められることが示された。

このような ANP 分泌増加の機序について、心房では心房筋細胞の分泌顆粒内に ANP を貯蔵し、刺激に応じて分泌する regulated pathway を介することが知られている。一方、心室筋細胞では、ANP が生合成されると貯蔵されることなくただちに分泌される constitutive pathway が主体であると推定されている<sup>4)</sup>。しかし Kinnunen ら<sup>23)</sup>は、高血圧自然発症ラットにおける心室伸展刺激時の心室からの ANP 分泌のピークが刺激開始後 2 分以内と、constitutive pathway のみによる機序では速やかすぎることを指摘している。また、不全心や肥大心の心室における ANP 顆粒の確認<sup>5,8)</sup> などから、心室における ANP 分泌様式に心房と同様な機転が存在する可能性が推定されている。このような心室における ANP の生成・分泌機構は、京都大学グループ<sup>11,28,29)</sup>における、ヒトの心内膜下心筋生検標本を用いた ANP の免疫組織化学的手法による検討でも支持されている。

これら諸家の成績と、本研究における左室からの ANP 分泌が 20 分間の容量負荷直後、その 20 分後と漸次亢進した成績を総合すると、ヒトの肥大型心筋症で

も左室に同様の ANP 分泌機序が存在していることが強く示唆される。

HNCM 群における ANP 濃度と心行動態の関連については、容量負荷前あるいは後における左室拡張末期圧、平均肺動脈楔入圧と肺動脈、大動脈の ANP 濃度との間にはいずれも有意な相関は見出せなかった。また、肺動脈と大動脈の ANP 濃度はほぼ同等で、末梢血中のそれとはほぼ同レベルであり、HNCM 群では末梢血の ANP 濃度は左室拡張末期圧、平均肺動脈楔入圧と相関しないと考えてよいと思われる。しかし、容量負荷前および後の左室拡張末期圧、平均肺動脈楔入圧と負荷による肺動脈、大動脈の ANP 濃度の増加度との関係はいずれも良好な正の相関を示した。

一般に心不全例では、安静時の血中 ANP 濃度と心行動態の重症度との間に正の相関が認められる<sup>7,19,20)</sup>とされる。しかし、本研究での心不全を伴わない HNCM 群における検討では、安静時、および容量負荷後の心行動態指標は、その際の ANP 濃度の絶対値とは相関せず、容量負荷による ANP 分泌刺激時の ANP の増加度と初めて有意な正の相関を示し、心不全例とは趣を異にした。この心不全例との相違の機序は不明であるが、本研究の対象では NYHA 心機能分類 III 度以上の例を除いており、各症例間の心行動態指標に差が少ないため相関を見出せなかった可能性はあると思われる。今後の検討課題である。

次に、容量負荷前後の左室拡張末期圧、平均肺動脈楔入圧と左室からの ANP 分泌の指標である前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差との関連について検討を加えた。その結果、負荷前の左室拡張末期圧、平均肺動脈楔入圧と、負荷前および負荷後の前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差との間に、いずれも正の相関が認められた。この成績は、HNCM では安静時の左室拡張末期圧や平均肺動脈楔入圧が高い例ほど、安静時および容量負荷時の左室からの ANP 分泌が大であることを強く示唆している。

一方、Yasue ら<sup>7)</sup>は拡張型心筋症における検討で、前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差はいずれも有意に平均肺動脈楔入圧と正の、左室駆出率、心拍出係数とは負の相関を示したと述べている。彼らの成績と我々の成績を対比すると、前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差と平均肺動脈楔入圧との正の相関関係は両成績で軌を一にしたが、心拍出係数との関係では両者に乖離が

認められた。この乖離の成因としては、Yasue らは左室収縮力の低下が顕著な拡張型心筋症を対象としたのに対し、我々は左室駆出率からみた左室収縮能は全例で正常な HNCM を対象としたことが挙げられる。

また、本研究では容量負荷前の前室間静脈と大動脈の ANP 濃度較差と容量負荷後の左室拡張末期圧や平均肺動脈楔入圧との間に有意な正の相関が認められた。つまり、容量負荷前に左室からの ANP 分泌が亢進している例では、容量負荷後の左室拡張末期圧や平均肺動脈楔入圧が高値を示し、容量負荷による肺鬱血が生じやすと考えられる。

肥大型心筋症における左室での ANP 生成・分泌増大の機序の詳細はなお明らかではない。心室における ANP 含量は心内膜下領域に多いことが報告されている<sup>5,6,8)</sup>。左室拡張末期圧上昇を伴う肥大型心筋症では拡張期にこの領域が強い伸展刺激を受け、これにより ANP の左室での生成・分泌が亢進すると推察される。しかし、肥大型心筋症例の心室での ANP 発現には、血行動態因子以外の組織学的異常の関与を指摘する見解<sup>11)</sup>もあり、肥大型心筋症の左室における ANP 発現、およびその分泌機転については更なる検討が必要と思われる。

左室肥大の指標として心エコー図上の左室壁厚と左室心筋重量係数を、左室拡張能の指標として A/E 比を、心房負荷の指標として左房径を用い、これら指標と左室からの ANP 分泌との関連を検討したが、ANP 分泌といずれの心エコー図指標との間にも明らかな相関関係は検出されなかった。この点に関し、Derchi ら<sup>9)</sup>は、肥大型心筋症例では末梢血 ANP 濃度は左房径、心室中隔壁厚と有意に正相関したと報告、本研究の結果とは異なっていた。しかし、彼らの症例には

NYHA 心機能分類 III 度以上の心不全例や僧帽弁逆流例、閉塞型心筋症例も含まれており、対象の選択、背景に本研究のそれと相違があるためと考えられる。

近年、更に第 2 の心臓ホルモンとして brain natriuretic peptide (BNP) がブタ脳から発見され<sup>30)</sup>、これは ANP とは異なり主に心室から分泌されることが知られ注目を集めている。今後、肥大型心筋症における ANP に加えて、BNP の分泌機序や分泌動態について詳細な検討が望まれる。

## 結 論

左室からの ANP 分泌は、対照群では容量負荷前後のいずれにおいても検出できなかった。しかし、非閉塞性肥大型心筋症群では、左室からの ANP 分泌は容量負荷前から存在し、容量負荷で更に増加した。また、この心筋症群では、左室からの ANP 分泌量は平均肺動脈楔入圧や左室拡張末期圧と有意に正相関したが、心エコー図の左室壁厚や左室心筋重量係数、左房径とは相関を示さなかった。

以上より、非閉塞性肥大型心筋症では左室からの ANP 分泌は安静時から存在し、容量負荷で更に増加すること、また、左室からの ANP 分泌の程度は平均肺動脈楔入圧や左室拡張末期圧が高い例ほど大であるが、左室壁厚や左室心筋重量係数とは相関しないことが示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導を賜った小野寺壮吉名誉教授に深甚なる謝意を捧げます。また、多大なご協力をいただいた旭川医科大学第一内科の諸先生に心から謝意を表します。

## 要 約

肥大型心筋症における左室からの心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) 分泌の有無と心血行動態との関連を明らかにするために、以下の検討を行った。非閉塞性肥大型心筋症 19 例 (HNCM 群) と正常対照 7 例 (対照群) に低分子 dextran 静注による容量負荷を行い、その前後で大動脈、前室間静脈、冠静脈洞血中の ANP 濃度を測定し、これらと心血行動態、心エコー図所見との関連を検討した。

容量負荷前後の ANP 濃度は、対照群ではいずれも大動脈と前室間静脈間で差を認めなかったが、HNCM 群では負荷前後とも大動脈に比し前室間静脈で有意な高値を示し、この両部位の ANP 濃度較差は容量負荷により更に増加した。HNCM 群では、大動脈と前室間静脈の ANP 濃度較差は容量負荷前後の肺動脈楔入圧や左室拡張末期圧と正相関したが、左室壁厚や左室心筋



重量係数とは有意な相関を示さなかった。

以上より, HNCM では左室からの ANP 分泌は安静時から存在し, 容量負荷で更に増加すること, また左室からの ANP 分泌量は左室壁厚や左室心筋重量係数とは相関せず, 左室拡張末期圧上昇と関連していることが示唆された。

*J Cardiol* 1997; 30: 19-28

## 文 献

- 1) Kangawa K, Matsuo H : Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide (hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; **118** : 131-139
- 2) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, Sugawara A, Okumura K, Obata K, Sonoda R, Ban T, Yasue H, Imura H : Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure : Beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; **76** : 115-124
- 3) Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS, Shaknovich A, Pondolfino K, Clark M, Camargo MJF, Scarborough RM, Lewicki JA : Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J Clin Invest* 1986; **78** : 1362-1374
- 4) Bloch KD, Seidman JG, Naftilan JD, Fallon JT, Seidman CE : Neonatal atria and ventricles secrete atrial natriuretic factor via tissue-specific secretory pathways. *Cell* 1986; **47** : 695-702
- 5) Tsuchimochi H, Kurimoto F, Ieki K, Koyama H, Takaku F, Kawana M, Kimata S, Yazaki Y : Atrial natriuretic peptide distribution in fetal and failed adult human hearts. *Circulation* 1988; **78** : 920-927
- 6) Saito Y, Nakao K, Arai H, Nishimura K, Okumura K, Obata K, Takemura G, Fujiwara H, Sugawara A, Yamada T, Itoh H, Mukoyama M, Hosoda K, Kawai C, Ban T, Yasue H, Imura H : Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; **83** : 298-305
- 7) Yasue H, Obata K, Okumura K, Kurose M, Ogawa H, Matsuyama K, Jougasaki M, Saito Y, Nakao K, Imura H : Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989; **83** : 46-51
- 8) Edwards BS, Ackermann DM, Lee ME, Reeder GS, Wold LE, Burnett JC : Identification of atrial natriuretic factor within ventricular tissue in hamsters and humans with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1988; **81** : 82-86
- 9) Derchi G, Bellone P, Chiarella F, Randazzo M, Zino V, Vecchio C : Plasma levels of atrial natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; **70** : 1502-1504
- 10) Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Matsuo H : Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993; **329** : 433-434
- 11) Takemura G, Fujiwara H, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Kawamura A, Ishida M, Kida M, Uegaito T, Tanaka M, Matsumori A, Fujiwara T, Imura H, Kawai C : Expression and distribution of atrial natriuretic peptide in human hypertrophic ventricle of hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; **83** : 181-190
- 12) Arjamma O, Vuolteenaho O : Sodium ion stimulates the release of atrial natriuretic polypeptides (ANP) from rat atria. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; **132** : 375-381
- 13) Anderson JV, Donckier J, McKenna WJ, Bloom SR : The plasma release of atrial natriuretic peptide in man. *Clin Sci* 1986; **71** : 151-155
- 14) 戸嶋裕徳, 河合忠一 : 特発性心筋症診断の手引き, 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班・昭和 57 年度研究報告集. 1983; pp 13-15
- 15) Capper SJ, Smith SW, Spensley CA, Whateley JG : Specificities compared for a radioreceptor assay and a radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide. *Clin Chem* 1990; **36** : 656-658
- 16) Devereux RB, Reichek N, Klunder PJ : Echocardiographic determination of left ventricular mass in man : Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; **55** : 613-618
- 17) Awazu M, Imada T, Kon V, Inagami T, Ichikawa I : Role of endogenous atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Physiol* 1989; **257** : R641-R646
- 18) Lee ME, Miller WL, Edwards BS, Burnett JC Jr : Role of endogenous atrial natriuretic factor in acute congestive heart failure. *J Clin Invest* 1989; **84** : 1962-1966
- 19) Lang RE, Dietz R, Merkel A, Unger T, Ruskoaho H, Ganten D : Plasma atrial natriuretic peptide values in cardiac disease. *J Hypertens* 1986; **4** (Suppl 2) : S119-S123
- 20) Oberhänsli I, Mermillod B, Favre H, Friedli B, Girardin E, Paunier L : Atrial natriuretic factor in patients with congenital heart disease : Correlation with hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15** : 1438-1445
- 21) Needleman P, Adams SP, Cole BR, Currie MG, Geller DM, Michener ML, Saper CB, Schwarz D, Standaert DG : Atriopeptins as cardiac hormones. *Hypertension* 1985; **7** : 469-482
- 22) Arai H, Nakao K, Saito Y, Morii N, Sugawara A, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Mukoyama M, Ohkubo H, Nakanishi S, Imura H : Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricles of spontaneously hypertensive rats (SHR) and SHR-stroke prone. *Circ Res* 1988; **62** : 926-930
- 23) Kinnunen P, Vuolteenaho O, Uusimaa P, Ruskoaho H : Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium. *Circ Res* 1992; **70** : 1244-1253
- 24) Sugawara A, Nakao K, Morii N, Sakamoto M, Suda M, Shimokura M, Kiso Y, Kihara M, Yamori Y, Nishimura K, Soneda J, Ban T, Imura H :  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; **129** : 439-446
- 25) Roberts DL, Nakazawa HK, Krocke FJ : Origin of great cardiac vein and coronary sinus drainage within the left ventricle. *Am J Physiol* 1976; **230** : 486-492

- 26) Tschabitscher M : Anatomy of coronary veins. *in* The Coronary Sinus (ed by Mohl W, Wolner E, Glogar D). Springer Verlag, New York, 1984; pp 8-25
- 27) Burggraf GW, Parker JO : Effects of dextran infusion on left ventricular volume and pressure in man. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1978; **4** : 383-390
- 28) Takemura G, Fujiwara H, Horike K, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Matsuda M, Kawamura A, Ishida M, Kida M, Uegaito T, Tanaka M, Matsumori A, Fujiwara Y, Fujiwara T, Imura H, Kawai C : Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with hemodynamics and histology in dilated human hearts : Immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 1989; **80** : 1137-1147
- 29) Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Mukoyama M, Nakao K, Fujiwara T, Imura H, Kawai C : Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1993; **142** : 107-116
- 30) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H : A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; **332** : 78-81