

神経体液性因子における心不全 の代償機序とその限界

課題番号 03807053

平成5年度科学研究費補助金（一般研究C）
研究成果報告書

平成6年3月

研究代表者 薦本尚慶
滋賀医科大学 医学部 助手

集密図書

K

SG

TSU

滋賀医科大学附属図書館



研究組織

研究代表者： 薦本尚慶
滋賀医科大学 医学部助手

研究分担者： 杉本喜久
滋賀医科大学 医学部助手

研究分担者： 藤岡秀行
滋賀医科大学 医学部助手

研究経費

平成3年度 900千円

平成4年度 600千円

平成5年度 300千円

計 1,800千円

研究発表

学会発表

65th American Heart Association Sessions
(1992.11.16-19, New Orleans Louisiana U.S.A.)

Correlation between Endothelin-1 Production in Pulmonary Circulation and the Pulmonary Vascular Resistance in Patients with Chronic Heart Failure
Takayoshi Tsutamoto, Atsuyuki Wada, Masahiko Kinoshita
(Circulation 86:4 Suppl I-50,1992)

66th American Heart Association Sessions
(1993.11.8-22, Atlanta Georgia U.S.A.)

Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration as a Prognostic Predictor in Patients with Chronic Congestive Heart Failure
Takayoshi Tsutamoto, Yukiharu Maeda, Atsuyuki Wada, Takako Adachi, Yasuyuki Nakamura, Masahiko Kinoshita
(Circulation 88:4-2 Suppl I-26,1993)

第56回日本循環器学会学術集会 (1992.3.25-27、千葉)

冠動脈攣縮に神経体液性因子は関与しているか？

蔦本尚慶、金盛俊之、村田尚子、和田厚幸、山岡治、杉本喜久、森上直樹、中村保幸、三ツ浪健一、木之下正彦

心不全患者における血漿エンドセリン-1濃度上昇の機序

蔦本尚慶、和田厚幸、金盛俊之、村田尚子、山岡治、杉本喜久、森上直樹、木之下正彦

心不全患者における予後推測因子としての血漿エンドセリン-1濃度

蔦本尚慶、和田厚幸、村田尚子、中村保幸、三ツ浪健一、木之下正彦

第57回日本循環器学会学術集会 (1993.3-25-27、千葉)

心不全患者における肺循環でのエンドセリン-1産生とその意義
蔦本尚慶、和田厚幸、前田行治、森上直樹、杉本喜久、木之下正彦

電氣的除細動の神経体液性因子におよぼす影響ーバゾプレッシン、エンドセリン、ANPについてー
蔦本尚慶、前田行治、村田尚子、岡林旅人、田中妥典、野澤真人、中村保幸、三ツ浪健一、木之下正彦

学術論文

Uncoupling of Atrial Natriuretic Peptide Extraction and Cyclic Guanosine Monophosphate Production in the Pulmonary Circulation in Patients with severe Heart Failure

Takayoshi Tsutamoto, Toshiyuki Kanamori, Atsuyuki Wada, Masahiko Kinoshita
J Am Coll Cardiol 20 3:541-546,1992

Possibility of Downregulation of Atrial Natriuretic Peptide Receptor Coupled to Guanylate Cyclase in Peripheral Vascular Beds of Patients with Chronic Severe Heart Failure

Takayoshi Tsutamoto, Toshiyuki Kanamori, Naoki Morigami, Yoshihisa Sugimoto, Osamu Yamaoka, Masahiko Kinoshita
Circulation 87 1:541-546,1993

循環器疾患

心不全と神経体液性因子

蔦本尚慶、木之下正彦

治療 75 1:63-69,1993

研究成果概要

慢性心不全で上昇する内因性心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の代償機序は、軽症心不全では保持されているが、重症心不全患者では受容体のダウンレギュレーションにより減弱していることを心不全患者で明らかにした (1993. *Circulation*, 87;70-75)。さらにANPの特異的拮抗薬を用いて、心不全イヌモデルにおいて実験的に同様の事実を証明した。又、心不全イヌモデルにおいてはANPの生理作用の中で、血管拡張作用は心不全の比較的早期から減弱するが、利尿作用、ナトリウム利尿作用は心不全が重症化するまである程度保持されていることも明らかになった。これらの事実は、近年内に保険適用になるANPの治療薬を臨床応用する上で重要な点と考えられる。

次に、心不全患者の治療薬としての血管拡張薬と薬物耐性の指標として、ANP濃度測定が non-invasive な指標として有用であることを明らかにした (*Am Heart J*, in press)。

最近明らかになった脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度も測定し、ANP濃度と比較したその結果、心不全患者において、BNPの方がANPに比しより重症度を反映して上昇すること、さらに心不全患者の予後の指標として、ANPよりもBNP濃度の方がより有用である可能性を報告した。又、血漿エンドセリン-1濃度が心不全患者において重症度、予後の指標として有用であること、さらには血中エンドセリン-1は主として肺で産生されることを明らかにした。

研究成果概要 (英語)

Background. Plasma atrial natriuretic peptide concentrations in patients with heart failure have been reported to be higher than those in normal subjects and to increase as the severity of heart failure progresses. Although endogenous atrial natriuretic peptide is thought to improve the condition of patients with heart failure by reducing preload and afterload, recent findings have indicated that a high plasma atrial natriuretic peptide level is a prognostic predictor in patients with heart failure.

Methods and Results. To evaluate the pathophysiologic role of endogenous atrial natriuretic peptide in the pulmonary circulation, plasma atrial natriuretic peptide in the pulmonary circulation, plasma atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) levels were determined in the main pulmonary artery and pulmonary capillary wedge region in 80 patients with chronic congestive heart failure (New York Heart Association functional classes II to IV).

Results. The plasma atrial natriuretic peptide level decreased significantly from the main pulmonary artery to the pulmonary capillary wedge region, whereas the plasma cGMP level increased significantly from the main pulmonary artery to the pulmonary capillary wedge region. In patients with mild chronic heart failure (n=50), the plasma atrial natriuretic peptide level correlated with the cGMP level in the main pulmonary artery ($\gamma=0.71$, $p<0.001$). The atrial natriuretic peptide extraction level, calculated as (atrial natriuretic peptide in the main pulmonary artery - atrial natriuretic peptide in the pulmonary capillary wedge region) \times Cardiac output \times (1 - hematocrit/100) (ng/min), also correlated with the cyclic guanosine monophosphate production level, calculated as (cGMP in the pulmonary capillary wedge region - cGMP in the main pulmonary artery) \times Cardiac output \times (1 - hematocrit/100) (nmol/min) ($\gamma=0.78$, $p<0.001$). In contrast, such correlations were not found in patients with severe chronic heart failure (n=30). In those patients, the atrial natriuretic peptide extraction level was significantly higher but there was no significant difference in the cGMP production level between the two groups (mild and severe chronic heart failure). Therefore, the molar ratio of cGMP production to atrial natriuretic peptide extraction in the pulmonary circulation was significantly lower in patients with severe chronic heart failure (88 ± 16 vs. 480 ± 41 , $p<0.001$). Moreover the plasma ANP and cGMP levels were determined in the femoral artery and the femoral vein of 97 patients with chronic congestive heart failure (CHF). The plasma ANP level decreased significantly, whereas the plasma cGMP levels increased significantly from the femoral artery to the femoral vein. Among patients with mild CHF (n=52), the plasma cGMP level correlated with the ANP

level, and the calculated ANP extraction level also correlated with the calculated cGMP production in the peripheral circulation ($r=0.70$, $p<0.001$). In contrast, these correlations were not found in patients with severe CHF ($n=45$). Among these patients, the plasma cGMP levels seemed to reach a plateau despite high levels of plasma ANP, and the molar ratio of cGMP production to ANP extraction in the peripheral circulation was significantly lower than in patients with mild CHF (36.7 ± 9.5 versus 183 ± 17 , $p<0.001$). In patients with acute severe CHF ($n=9$) and those with mild CHF, patients who were administered exogenous ANP, plasma cGMP levels increased in proportion to those of plasma ANP without saturation.

Conclusions. These results indicate that down-regulation of atrial natriuretic peptide receptors coupled to guanylate cyclase may occur not only in the pulmonary vascular beds but also peripheral vascular beds of patients with severe chronic heart failure.