

## 心不全患者における心房性ナトリウム利尿ペプチド

薦本尚慶

滋賀医科大学内科学第一講座

### Plasma Atrial Natriuretic Peptide as an Index of Severity and Prognosis in Patients with Congestive Heart Failure

Takayoshi TSUTAMOTO

The First Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

**Abstract:** To evaluate the value of plasma atrial natriuretic peptide (ANP) as an index of severity and prognosis in patients with congestive heart failure, the following five studies were examined: 1) the relationship between the New York Heart Association (NYHA) functional class and the plasma ANP level, 2) the relationship between hemodynamic parameters and the plasma ANP level, 3) plasma ANP level at rest and during exercise before and after drug therapy, 4) the relationship between the prognosis and the plasma ANP level, and 5) the pathophysiological role of endogenous ANP in patients with congestive heart failure.

The studies revealed that plasma ANP levels increased as the severity of heart failure progressed (Those patients in NYHA Class I (n=20) had ANP levels of  $37.4 \pm 2.9$  pg/ml; Class II (n=83),  $77.7 \pm 3.4$  pg/ml; Class III (n=24),  $239 \pm 19$  pg/ml; and Class IV (n=18),  $468.8 \pm 64$  pg/ml). There was a direct correlation between plasma ANP levels and the severity of the congestive heart failure as identified by the NYHA classes. Of various hemodynamic parameters observed, only left ventricular end-diastolic pressure was found to be an independent and significant predictor of plasma ANP levels. There were no significant differences in age, NYHA class, left ventricular ejection fraction or plasma norepinephrine levels between survivors (n=13) and non-survivors (n=12), but plasma ANP levels were significantly higher in non-survivors ( $422 \pm 56$  pg/ml) as opposed to survivors ( $177 \pm 22$  pg/ml).

The level of ANP extraction (AE) significantly correlated with the cyclic GMP production level (GP) in the pulmonary and systemic circulation in patients with mild congestive heart failure (NYHA Class I, II). The GP/AE molar ratio was significantly lower in patients with severe congestive heart failure (NYHA Class III, IV). Therefore down-regulation of ANP receptors coupled to guanylate cyclase may occur in pulmonary and peripheral vascular beds in patients with severe congestive heart failure.

**Key words:** atrial natriuretic peptide, congestive heart failure, cyclic guanosine monophosphate, prognostic index of heart failure.

## 緒 言

心不全患者において、種々の神経体液性因子が上昇しており心不全の病態生理を考える上で重要な要素と考えられている<sup>1-3)</sup>、1979年 de Bold らによりラット心房抽出物に利尿作用、血管拡張作用のあることが証明され<sup>4,5)</sup>、1984年松尾、寒川<sup>6)</sup>らによりヒト心房より分離同定された心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) はその後の数多くの研究により、利尿作用、Na 利尿作用<sup>7-9)</sup>、血管拡張作用<sup>10-17)</sup>、レニン<sup>18,19)</sup>、アルドステロン分泌抑制作用<sup>20-22)</sup>を有する心房および心室より分泌されるペプチドホルモンであることがわかってきた。心房からの ANP 分泌刺激因子は、心房圧の上昇、心房筋の伸展、心拍数やカテコールアミン、アンギオテンシン II、バゾプレッシン等の神経体液性因子の関与が報告されているが<sup>23-37)</sup>、その中でも心房圧の上昇と心房筋の伸展が重要と考えられている<sup>23-27)</sup>。一方正常心では心室における ANP の生合成は軽度であるが、心不全心では心室において大量の ANP 生合成が認められ心室からかなりの ANP が分泌されることがわかってきた<sup>38-42)</sup>。心不全患者においては、心不全重症度に従い血漿 ANP 濃度が上昇することが知られているが<sup>43-48)</sup>、心臓全体からの ANP 分泌刺激因子は同時に上昇することが知られているカテコールアミン等の神経体液性因子の関与も含めて十分明らかにはされていない。さらに、血漿カテコラミン濃度等の神経体液性因子が心不全患者の治療効果および予後推測因子として有用との報告があるが<sup>49,50)</sup>、血漿 ANP 濃度についての報告はほとんどみられない<sup>51,52)</sup>。又、心不全患者で外因性に投与された ANP に対する利尿作用、血管拡張作用が減弱していることが報告されており<sup>53-55)</sup>、最近の ANP 受容体に関する研究からは高濃度の ANP 存在下で、受容体に down-regulation の生じることが知られており<sup>56-58)</sup>、実際に心不全患者で上昇する内因性 ANP がどの程度生理的に作用しているかは明らかではない。本研究の目的は、臨床的立場から心不全患者における血漿 ANP 濃度測定の意味について心不全重症度との関係、ANP 分泌刺激因子、心不全治療経過及び予後との関係さらには内因性 ANP の生理的役割について検討し、

心臓のポンプ失調により生じる心不全という病態の中で、ホルモン産生臓器としての側面から心不全の代償と限界について検討することにある。

## 方 法

全体として対象は185名の慢性心疾患患者で男115名、女70名、平均年齢54歳であった。検査は、患者の承諾を得て施行し、基礎疾患は虚血性心疾患81名、心臓弁膜症25名、高血圧性心疾患20名、肥大型心筋症16名、拡張型心筋症15名、先天性心疾患10名、その他の心疾患患者18名であった。血漿 ANP 濃度は原則として早朝空腹時安静臥床時に採血し既報の RIA 法で測定した<sup>48)</sup>。結果はすべて、平均±標準誤差で示し、統計は原則として paired 又は unpaired Student's t test、相関関係は最小二乗法により直線回帰式として求め、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

### [研究—1]

(目的)

心不全重症度分類 (NYHA 分類) との比較

(方法)

145名の各種心疾患患者 (表1) を対象として入院時、早朝空腹時安静臥床時に末梢静脈より採血し血漿 ANP 濃度を既報の RIA 法<sup>48)</sup>で測定し、心不

表1. 対象患者の背景 (研究-1)

1986年7月から1988年12月までに、当科に入院した各種心疾患患者145名 (男91名、女54名、平均年齢53.8才)		
虚血性心疾患	(陳旧性心筋梗塞 48名) (狭心症 17名)	65名
拡張型心筋症		10名
肥大型心筋症		10名
弁膜症		20名
高血圧		14名
先天性心疾患		8名
その他		18名

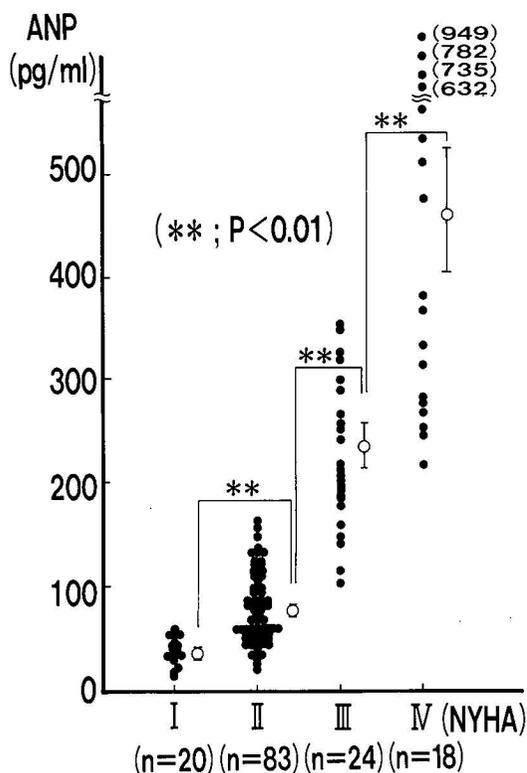


図1 心不全重症度 (NYHA 分類) と血漿 ANP 濃度

全重症度 (NYHA 分類) と比較した。対象は全例慢性心疾患患者で、心筋梗塞は発作後3か月以上経過した症例を対象とし、肺疾患、腎疾患等の合併例は除いた。

#### (結果)

図1に示すごとく、NYHA I度 (n=20) ;  $37.4 \pm 2.9$  pg/ml, II度 (n=83) ;  $77.7 \pm 3.4$  pg/ml, III度 (n=24) ;  $239 \pm 19$  pg/ml, IV度 (n=18)  $468.8 \pm 64$  pg/mlと心不全の重症度に従って上昇した。尚、正常人 (n=18) における値は  $33.5 \pm 3$  pg/mlであった。

#### (考察)

NYHA 分類がI度, II度, III度, IV度と重症になるに従い血漿 ANP 濃度が上昇する結果は従来の報告<sup>43-47,59)</sup>と同様であり、その他の心不全で上昇すると報告される血漿ノルエピネフリン、レニン活性、アルギニンバゾプレッシン等では NYHA 分類全てにおいて有意差の認められる報告はなく、<sup>59,60)</sup> 心不全重症度を評価する上で他の神経体

液性因子に比し、有用な指標と考えられる<sup>61)</sup>。

## [研究—2]

### (目的)

心臓カテーテル時の各種血行動態指標及び血漿カテコールアミン濃度との比較により ANP 分泌刺激因子を検討する。

### (方法—1)

40名の慢性心不全患者 (表2) を対象として、心臓カテーテル時に肺動脈幹 (mPA) と上行大動脈 (Ao) で採血し血漿 ANP 濃度を測定し、肺動脈 ANP 濃度と、平均右房圧、肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧の関係を直線回帰で求め、これらの指標にさらに心拍数、平均血圧、心拍出係数、一回拍出係数、全末梢血管抵抗を加え各種血行動態指標を変量として多変量解析を行った。又、肺動脈幹、上行大動脈間の血漿 ANP 濃度の比較は Student's paired t test を用いた。全ての患者は検査30分前に5mgの diazepam を経口投与し、少なくとも30分以上の安静臥床後に右心カテーテルを7FのSwan-Ganzカテーテルで、左心カテーテルは7Fのpig-tailカテーテルを用いて行い採血は造影剤使用前に行った。

### (方法—2)

内因性カテコールアミンが ANP 分泌に関与するか否かを調べる目的で40名中20名において心臓を直接環流する上行大動脈から採血し、血漿エピネフリン濃度、血漿ノルエピネフリン濃度を HPLC 法で測定し、肺動脈 ANP 濃度との相関関係を単回帰ならびに各種血行動態指標も加えて多変量解析を用いて血漿カテコールアミンが ANP 分泌に関与するか否かを調べた。さらに慢性左心不全患者17名を対象とし、右房ペーシングで心拍数を基本調律の15%増しで一定とした後血行動態が安定した時点で末梢静脈よりニトログリセリン (NTG) を  $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  より開始、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と収縮期血圧が  $100\text{mmHg}$  以下になるまで10分ごとに漸増し、各用量ごとに上行大動脈より血漿カテコールアミン濃度、肺動脈より血漿 ANP 濃度を測定した (図2)。

### (結果—1)

表2に40名の年齢、性別、疾患、NYHA 分類と、

表 2. 患者背景と血漿 ANP 濃度, 血漿カテコールアミン濃度

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	NYHA	ANP (pg/ml)		NE (pg/ml)	E (pg/ml)
					mPA	Ao		
1	46	M	OMI	I	48	47	365	315
2	62	M	OMI	I	104	91	71	23
3	42	M	OMI	I	66	59	292	202
4	38	M	OMI	I	52	47	166	150
5	25	M	OMI	I	57	57	96	32
6	59	M	OMI	I	63	78		
7	67	M	OMI	II	52	57	313	273
8	64	F	OMI	II	86	81	150	78
9	62	M	OMI	II	134	121	128	38
10	53	F	OMI	II	68	61	186	56
11	51	M	OMI	I	51	45		
12	63	M	OMI	I	40	28		
13	48	M	OMI	I	51	45		
14	51	M	OMI	I	40	37	151	67
15	51	M	OMI	I	52	49		
16	63	M	OMI	II	139	138		
17	51	M	OMI	I	70	66		
18	65	F	OMI	I	73	53		
19	62	F	OMI	II	150	140		
20	53	M	OMI	II	199	154		
21	67	M	OMI	II	105	93	72	27
22	58	M	OMI	III	417	470		
23	41	M	OMI	I	53	48		
24	49	M	OMI	I	73	67	171	115
25	71	M	OMI	II	204	164		
26	44	M	OMI	II	103	93		
27	49	M	OMI	I	62	52	114	20
28	65	F	OMI	II	90	77		
29	50	M	OMI	II	134	96		
30	60	M	OMI	II	92	73		
31	51	F	DCM	II	87	67		
32	42	M	DCM	III	112	123		
33	49	F	DCM	II	322	301	384	52
34	53	F	DCM	III	463	479	758	75
35	70	M	OMI	II	130	97	209	53
36	64	M	OMI	II	124	94	82	26
37	73	F	OMI	III	197	175	222	36
38	68	M	OMI	III	461	514	374	114
39	55	M	OMI	III	324	310	303	33
40	63	M	OMI	III	262	251		

OMI=old myocardial infarction : DCM=dilated cardiomyopathy :

mPA=main pulmonary artery : Ao=ascending aorta :

NE=norepinephrine in the Ao : E=Epinephrine in the Ao

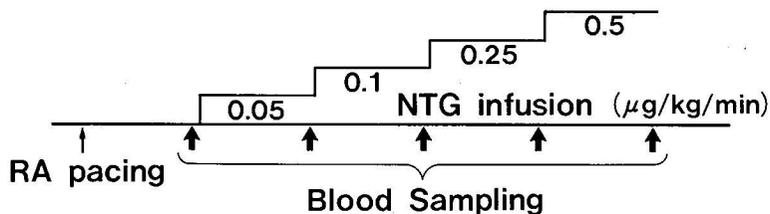


図 2 ニトログリセリン点滴静注プロトコール

心房 (RA) ペーシングで心拍数を一定とし, ニトログリセリン (NTG) を持続点滴し, 各用量で血漿ノルエピネフリン, ANP 濃度を測定

表 3. 血行動態指標

Patient No.	HR (bpm)	MAP (mmHg)	RAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	CI (l/min/m <sup>2</sup> )	SI (ml/beat/m <sup>2</sup> )	EF (%)	SVR (dyne · sec ·cm <sup>-5</sup> )
1	75	97	3	7	7	2.7	36	62	1799
2	63	99	5	11	16	2.7	43	41	1730
3	83	83	3	12	12	2.5	30	35	1534
4	65	92	3	8	8	2.9	45	48	1558
5	75	82	3	9	12	3.7	49	42	1097
6	75	107	2	4	8	3.0	40	78	1800
7	107	104	2	7	5	5.8	55	51	902
8	68	87	2	4	6	2.5	37	40	1770
9	58	78	7	11	13	2.0	34	42	1933
10	52	79	4	8	13	2.0	38	50	2045
11	71	90	4	7	5	2.5	36	66	1773
12	71	90	2	7	8	2.3	32	67	1704
13	65	90	5	10	10	2.4	37	58	2030
14	56	90	5	8	8	2.9	52	67	1504
15	60	76	3	7	9	3.4	56	77	1154
16	65	126	3	8	12	3.3	51	78	2400
17	71	90	4	7	5	2.5	36	66	1773
18	48	80	5	9	9	3.4	71	78	1103
19	79	100	4	7	14	3.6	42	45	1122
20	75	94	5	15	25	2.0	26	38	2170
21	56	100	2	6	12	3.2	57	59	1555
22	71	85	3	20	32	2.7	39	33	1307
23	55	96	6	9	12	2.8	63	64	1614
24	60	110	3	7	12	2.8	47	57	1594
25	64	100	2	6	12	2.4	38	51	2040
26	60	112	4	7	15	3.3	55	64	1489
27	75	95	3	4	7	3.6	48	54	1290
28	58	118	3	6	6	4.6	79	58	1281
29	83	92	6	11	17	2.7	33	51	1529
30	88	82	2	5	8	3.9	45	35	1344
31	71	73	3	6	8	3.3	47	60	1363
32	60	85	3	10	17	3.2	54	28	1223
33	75	80	4	19	22	3.5	44	32	1228
34	102	79	8	25	27	1.9	19	21	2270
35	62	91	3	6	12	2.6	42	58	1564
36	58	108	4	9	13	2.6	44	37	1849
37	79	130	4	9	12	2.5	32	50	2290
38	97	102	5	16	27	3.7	38	28	1158
39	72	98	3	24	28	2.8	40	47	1652
40	68	110	5	14	20	3.0	44	55	1647

HR=heart rate : MAP=mean arterial pressure : RAP=right atrial pressure : PCWP=pulmonary capillary wedge pressure : LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure : CI=cardiac index : SI=stroke index : EF=ejection fraction : SVR=systemic vascular resistance

肺動脈幹および上行大動脈血漿 ANP 濃度, 上行大動脈血漿ノルエピネフリン濃度, エピネフリン濃度を示す。血漿 ANP 濃度は肺動脈幹の方が上行大動脈に比し有意に高値を示した ( $135.3 \pm 18.1$  pg/ml VS  $127.4 \pm 19.4$  pg/ml  $P < 0.05$ )。心不全重症度別の肺動脈 ANP 濃度は, NYHA I 度;  $59.7 \pm 3.9$  pg/ml, NYHA II 度;  $130.5 \pm 15.5$  pg/ml, NYHA III 度;  $310.4 \pm 51.5$  pg/ml と 3 群間に有意差

を認めた (一元配置分散分析と Scheffe test)。表 3 に, 血行動態指標を示す。心拍数は  $69.9 \pm 2.0$  beats/min で全例洞調律であった。平均血圧は  $94.5 \pm 2.1$  mmHg で, 平均右房圧は  $3.7 \pm 0.2$  mmHg とほとんどの患者で正常範囲であった。平均右房圧と肺動脈 ANP 濃度は  $\gamma = 0.34$  と粗な正相関を認めた (図 3)。肺動脈楔入圧は,  $9.6 \pm 0.8$  mmHg, 左室拡張末期圧は  $13.1 \pm 1.1$  mmHg で 40

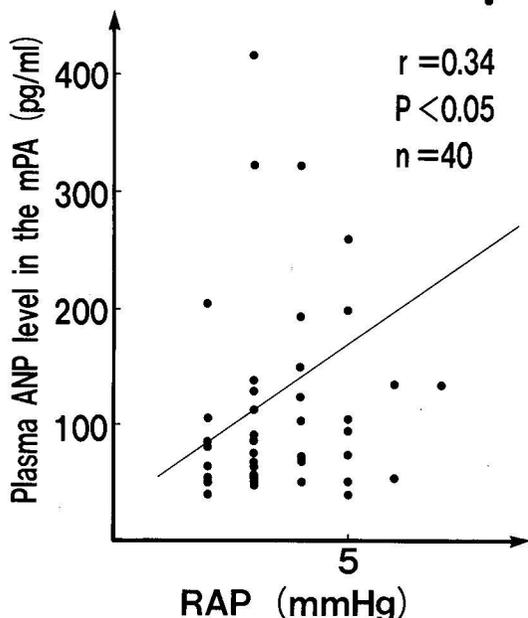


図3 平均右房圧 (RAP) と血漿 ANP 濃度の関係  
mPA : main pulmonary artery, RAP : right atrial pressure

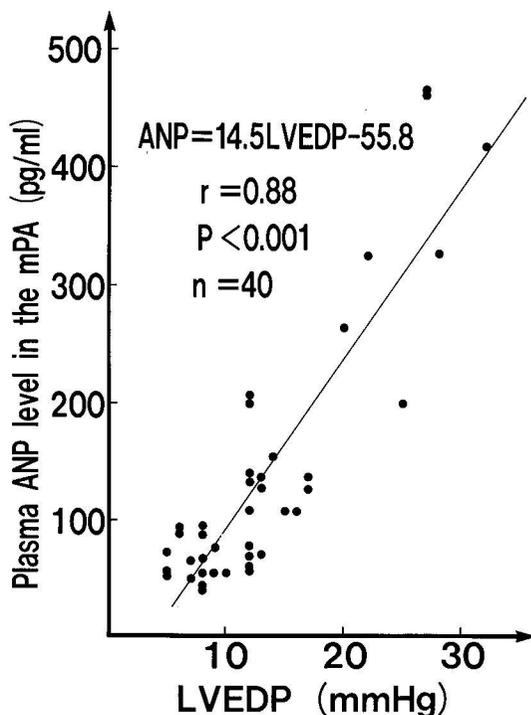


図5 左室拡張末期圧 (LVEDP) と血漿 ANP 濃度の関係  
mPA : main pulmonary artery, LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure

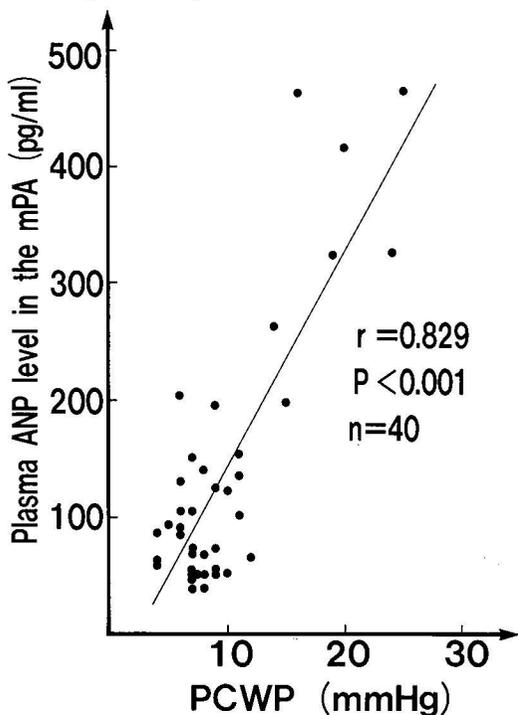


図4 肺動脈楔入圧 (PCWP) と血漿 ANP 濃度の関係  
mPA : main pulmonary artery, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure

名中33名において両者は異なり、33名中32名において左室拡張末期圧の方が高値を示した。肺動脈 ANP 濃度は肺動脈楔入圧と  $r=0.829$  (図4)、左室拡張末期圧と  $r=0.88$  (図5) と密な正相関を認めた。心拍数、平均血圧、平均右房圧、肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧、心係数、左室駆出率、全末梢血管抵抗の中で、重回帰解析の結果、左室拡張末期圧のみが唯一、独立で肺動脈 ANP 濃度と有意な正相関を認めた ( $ANP=14.5 \times LVEDP-55.8$ )。

(結果-2)

上行大動脈エピネフリン濃度と肺動脈 ANP 濃度の間には有意な相関を認めなかった (図6-A)。一方上行大動脈エピネフリン濃度と肺動脈 ANP 濃度の間には  $r=0.71$  と有意な正相関を認めた (図6-B)。各種血行動態指標に上行大動脈血漿ノルエピネフリン濃度を加えた重回帰解析でも、左室拡張末期圧のみが唯一、肺動脈 ANP 濃度と有意な正相関を認めた。ニトログリセリン (NTG) を投与した17名の患者において NTG 投与後のデ

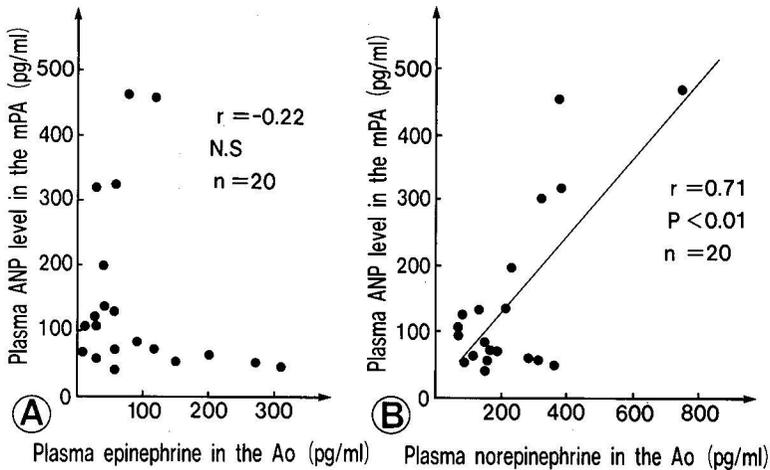


図6 血漿カテコールアミン濃度と血漿 ANP 濃度の関係

mPA : main pulmonary artery, Ao : ascending aorta

表4. ニトログリセリン点滴静注前後での血行動態の推移

	SBP(mmHg)	MAP(mmHg)	CO(l/min)	PAd(mmHg)	LVEDP(mmHg)
Before NTG	140±7.4	102±4.6	5.3±0.2	11.2±1.4	13.8±1.4
	*	*	*	*	*
After NTG	114±4.3	90±3.3	4.5±0.2	6.7±0.6	8.2±0.9
	*	*	*	*	*

(\*\*P<0.01, Mean±SEM)

NTG : nitroglycerin, SBP : systolic blood pressure, MAP : mean arterial pressure, PAd : pulmonary arterial diastolic pressure, LVEDP : left ventricular end diastolic pressure

ータを表4に示す。収縮期血圧 140±7.4mmHg から 114±4.3mmHg へと有意に低下し平均血圧も 102±4.6mmHg から、90±3.3mmHg へと有意に低下した。右房ペースングによる平均心拍数は 88 beats/min で、熱希釈法による心拍出量は NTG 投与により 5.3±0.2 l/min から 4.5±0.2 l/min へと有意に減少した。さらに肺動脈拡張期圧は 11.2±1.4 mmHg から 6.7±0.6mmHg へと左室拡張末期圧は 13.8±1.4mmHg から 8.2±0.9mmHg へと有意に減少した(表4)。上行大動脈より採血した血漿ノルエピネフリン濃度は、NTG の用量依存性に増加したが、血漿エピネフリン濃度は有意な変化を示さなかった(図7)。NTG 投与前後での血漿ノルエピネフリン濃度と肺動脈 ANP 濃度は  $\gamma = -0.31$  と有意な逆相関を認めた(図8)。肺動脈 ANP 濃度と左室拡張末期圧の関係は、NTG の用

量依存性に、NTG 投与前の回帰直線(図9—破線)に平行に左室拡張末期圧の低下にともない低下した(図9)。

## 考 察

従来の報告によれば心房圧ないし心房筋の伸展が ANP 分泌の主な因子と考えられている<sup>23-27</sup>。心不全患者において ANP は心房のみならず心室においても生合成され分泌されていることが知られており<sup>38-42</sup>、慢性心不全患者における心臓全体からの ANP 分泌を何が規定しているかは明らかではない。本研究では、肺動脈 ANP 濃度は、平均右房圧、肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧と有意な正相関を認めたと、重回帰分析では左室拡張末期圧のみが、有意

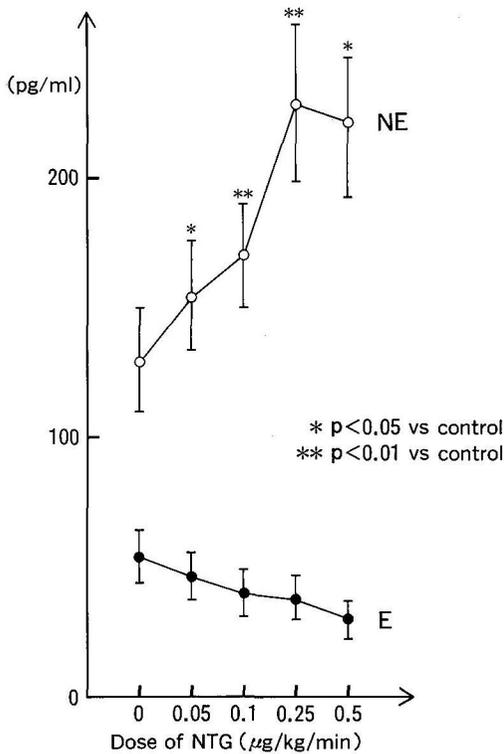


図7 ニトログリセリン点滴静注前後での血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度, エピネフリン (E) 濃度の変化  
ニトログリセリン (NTG) 点滴静注で血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度は増加したが, 血漿エピネフリン (E) 濃度は不変であった

な正相関を認めた。血漿 ANP 濃度と肺動脈楔入圧の関係を見た報告は多くあるが、左室拡張末期圧との関係を調べた報告はほとんどない。Richards<sup>62)</sup>らは、各種心疾患患者 (弁膜疾患, 右心不全, 心房細動を含む) において左室拡張末期圧と  $\gamma=0.33$  と粗ではあるが有意な正相関を認めたと報告している。左心不全患者を対象とし血漿 ANP 濃度と左室拡張末期圧の関係を認めた報告はなく、本研究の結果、両者は  $\gamma=0.88$  と密な正相関を認めた。左室拡張末期圧は心機能を考える上で、preload の指標として重要でありこの結果より、左室の preload としての左室拡張末期圧の predictor として血漿 ANP 濃度が有用と考えられた。又、この結果は慢性左心不全患者においても preload の増加に応じて心臓より ANP 分泌が亢進していることを示している。本研究では平均右房圧とは弱い相関しか認

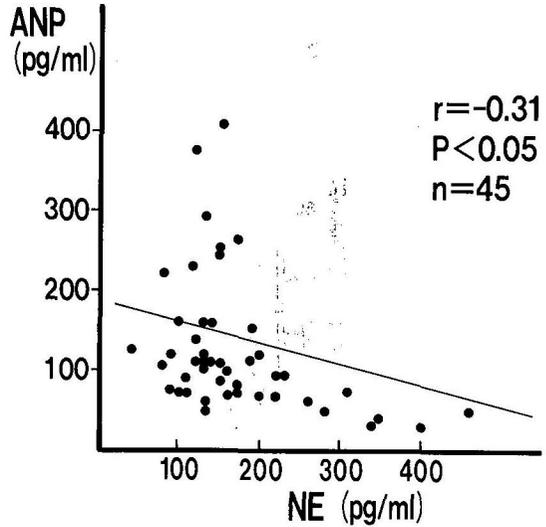


図8 ニトログリセリン点滴静注前後での血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度と血漿 ANP 濃度の関係  
ニトログリセリン静注前と、ニトログリセリンの各用量における血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度と血漿 ANP 濃度の関係は負の相関を認めた。

めなかったがこれは Bates<sup>45)</sup>が報告したように対象とした患者に右心不全患者が含まれなかった為と考えられる。血漿 ANP 濃度と左室拡張末期圧が正相関した機序については不明であるが、一つの理由は左房圧と左室拡張末期圧が正相関することによると考えられる。Bouchard<sup>63)</sup>、正常心機能患者では、肺動脈楔入圧と左室拡張末期圧は一致するが、慢性心不全患者では両者に discrepancy が生じると報告している。本研究でも40名中32名において肺動脈楔入圧より左室拡張末期圧が高値を示し、これは対象とした患者において左室収縮能のみならず拡張能の低下した患者が存在した為と考えられる。Saito<sup>41)</sup>慢性心不全患者において心房のみならず心室において ANP 遺伝子発現が増強し生合成された ANP はすみやかに分泌され血漿 ANP 濃度に心室由来の ANP の関与が大きい事を報告した。Yasue<sup>42)</sup>、実際に拡張型心筋症患者において心室から冠循環を経て ANP が分泌されていることを示した。SHR-SP を用いた研究では、心室由来のものが血漿 ANP 濃度の約70%をしめるとの報告もある。これらの事実と、本研究での左室拡張末期圧と血漿 ANP 濃度の正相関を考えあわ

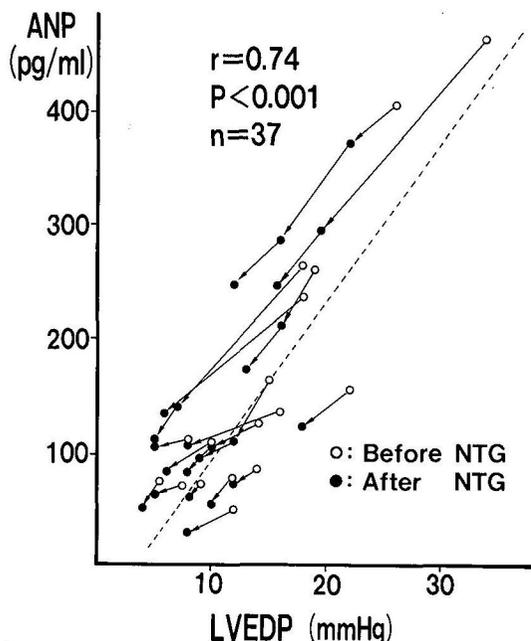


図9 ニトログリセリン点滴静注前後での左室拡張末期圧 (LVEDP) と血漿 ANP 濃度との関係

○：ニトログリセリン投与前，●：ニトログリセリン投与後，破線：ニトログリセリン投与前の血漿 ANP 濃度と左室拡張末期圧 (LVEDP) の回帰直線

せると心室からの ANP 分泌の機序は今のところ全く不明であるが、左室からの ANP 分泌に左室の伸展ないし、壁応力の増加が関与している可能性が示唆され興味深い、というのは心房からの ANP 分泌は心房の伸展によると考えられており、左室心筋からの ANP 分泌も同様に伸展によるものとするると左室拡張末期圧は、左室心筋の伸展と密接に関係しておりこれが心室からの ANP 分泌に関与している可能性が考えられるからである。従来、ANP 分泌刺激因子としては心房筋の伸展、心房圧以外に心拍数、血圧、神経体液性因子等の関与が報告されている<sup>23-37</sup>。本研究では心拍数や血圧との間に相関は認めなかったが、血漿ノルエピネフリン濃度と正相関を認め (図6-B)、心不全で上昇する内因性カテコールアミンが ANP 分泌に関与している可能性が考えられた。外因性カテコールアミンが ANP 分泌を促進させるとの報告もあるが<sup>29,64</sup>、カテコールアミン投与により、血圧、心拍数、心房

内圧等 ANP 分泌にかかわる種々の因子が同時に変化する為、直接 ANP 分泌にかかわっているか否かの判定は困難である。また、in vitro の系においても、拍動培養心筋での実験では、カテコールアミン投与で、心筋の tension に変化が生じ判定は複雑になる。そこで本研究では、心不全で上昇する内因性カテコールアミン濃度が ANP 分泌に関与しているか否かを調べる為に、心房ペースングで心拍数を一定とし、ニトログリセリンの静注前後での大動脈ノルエピネフリン濃度と肺動脈 ANP 濃度の関係を調べた結果、ニトログリセリン投与前は両者は正相関していたが (図6-B)、投与後逆に関係性を認め (図8)、肺動脈 ANP 濃度はニトログリセリン投与により左室拡張末期圧の低下にともない、ニトログリセリン投与前の回帰直線に平行に低下した (図9)。これらの結果は内因性ノルエピネフリンが直接的に ANP 分泌に関与している可能性が少ないことを示唆している。この事実は、ニトログリセリンを投与しない患者で血漿ノルエピネフリン濃度と ANP 濃度に正相関がみられたのは、両者とも心不全の重症度に従い上昇するホルモンであり、直接の因果関係と関係なく正相関したと考えられる。実際、重回帰分析ではノルエピネフリン濃度は関与していなかった。

本研究でのもう一つ重要な発見は、肺動脈 ANP 濃度の方が上行大動脈 ANP 濃度より有意に高値を示した事実である。Bates らは<sup>49</sup>種々の心疾患患者で左室と右室間で差がなく、大腿静脈で心室での約1/2となることから、ANP は肺循環では代謝されず、体循環で代謝されると報告した。今回の我々の結果は、ANP の受容体が肺に大量に存在する事実<sup>65,66</sup>と考えあわせると ANP は肺循環で代謝されることを示唆している。しかし、肺動脈—上行大動脈間の差が肺での ANP 代謝を十分反映していない可能性が考えられる。つまり左房、左室から心腔内への ANP 分泌量も無視出来ないと考えられているからである。この点については研究—6でさらに詳細に検討した。

[研究—3]

(目的)

心不全治療における安静時血漿 ANP 濃度の推移。

(方法)

NYHA II度以上の入院患者46名を対象に、早朝空腹時臥床時に採血し、臨床経過と対比した。採血は少なくとも2週間以上の間隔をあけて施行し、通常的心不全治療で、NYHA 分類でI度以上改善した23名を心不全改善群、明らかな自覚症状の改善を認めなかった13名を心不全不変群、経過中にNYHA 分類でI度以上の心不全の増悪を認めた10名を心不全悪化群とした。さらに、11名の左心不全患者においては、Swan-Ganz カテーテル下にニトログリセリン持続点滴を24hr 施行し、経時的に末梢静脈 ANP 濃度の変化と肺動脈楔入圧の変化を比較した(1名につき24hr で8回採血施行)。

(結果)

臨床経過と血漿 ANP 濃度の変化を図10に示した。自覚症状の改善が認められた心不全改善群23名は全例血漿 ANP 濃度の低下を認めた。自覚症状の不変であった心不全不変群は、血漿 ANP 濃度は有

意な変化を認めなかった。一方心不全悪化群は全例、血漿 ANP 濃度の上昇を認めた。11名の左心不全患者で、24hr 経時的に観察した経過、血漿 ANP 濃度は肺動脈楔入圧と良好な正相関を認めた(図11)。

(考察)

研究—1で示したように、血漿 ANP 濃度は NYHA 心機能分類を比較的良好に反映している。さらに本研究では、血漿 ANP 濃度を繰り返し測定することで個々の患者の臨床経過を客観的に評価出来る可能性を示唆している。又、個々の患者での血漿 ANP 濃度の変化は、左心不全患者では肺動脈楔入圧と良い相関を示したことは、個々の患者での血漿 ANP 濃度の変化も主として preload の変化によるものと考えられる。

[研究—4]

(目的)

運動時血漿 ANP 濃度の変化と治療による効果。

(方法)

正常14名、慢性心疾患患者42名(NYHA I度: 12名, NYHA II度: 16名, NYHA III度: 14名)

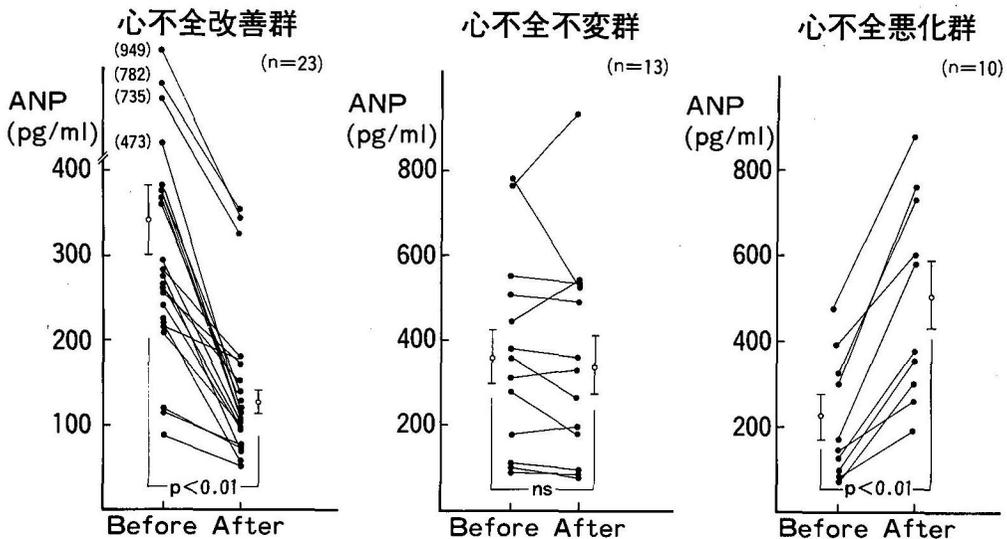


図10 臨床経過と血漿 ANP 濃度の推移

心不全改善群: NYHA 分類でI度以上の改善を認めた患者, 心不全不変群: NYHA 分類で変化のなかった患者, 心不全悪化群: NYHA 分類でI度以上悪化した患者

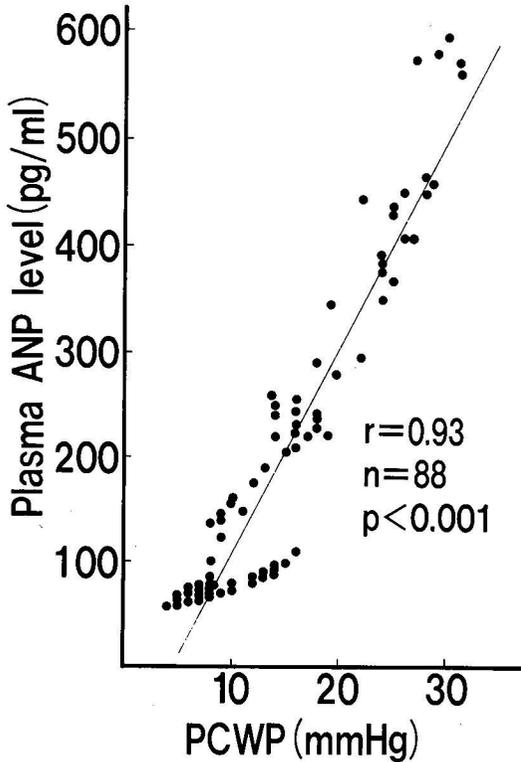


図11 ニトログリセリン持続点滴患者における肺動脈楔入圧 (PCWP) と血漿 ANP 濃度の関係  
心不全患者 (11名) にニトログリセリン持続点滴を24時間施行した際の肺動脈楔入圧 (PCWP)、血漿 ANP 濃度の経時的推移の関係

を対象とし、運動負荷前後で末梢静脈より採血し、血漿 ANP 濃度を測定した。運動負荷は Treadmill を用いて行い、正常者、NYHA I 度、II 度患者は Bruce 法で、III 度患者は修正 Bruce 法で施行した。さらに9名の心筋症患者 (肥大型8名、拡張型1名) において Swan-Ganz カテーテルを右鎖骨下静脈より挿入し血行動態の安定後、臥位 Ergometer を施行し、運動前後での血漿 ANP 濃度と、平均右房圧、肺動脈楔入圧を比較した。次に10名の拡張型心筋症患者において、アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) 投与前、投与1週後で運動負荷テストを行い血漿 ANP 濃度を測定した。

(結果)

平均運動時間は正常者：8.9分、NYHA I 度：8.5分、NYHA II 度：6.8分 (いずれも Bruce 法)。NYHA III 度：8.4分 (修正 Bruce 法) と心

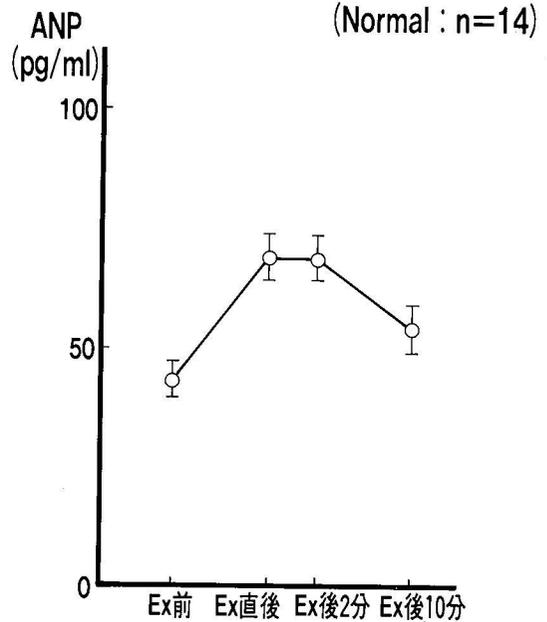


図12 正常者における運動前後での血漿 ANP 濃度の関係

正常者における Treadmill による運動 (Ex : Exercise) により血漿 ANP 濃度は有意に上昇した

不全が重症となるにつれて運動耐容能の低下を認めた。正常者では (図12) 血漿 ANP 濃度は、運動前：43±4.4pg/ml、直後：69±6.9pg/ml、運動後10分：54±6.1pg/ml、と運動で約60%上昇し10分後にはほぼ前値にまで低下した。図13に示すように、NYHA I 度群は運動前：44±4.1pg/ml、直後：68±5.0pg/ml、運動後10分：59±4.4pg/mlと正常群と有意差は認めなかった。NYHA II 度群は、運動前：101±7pg/ml、直後：142±11pg/ml、運動後10分：131±10pg/ml、NYHA III 度群は運動前：250±24pg/ml、直後：375±48pg/ml、運動後10分：319±29pg/mlであった。運動終了時、呼吸困難を訴えたのは、正常群：0/14、NYHA I 度：2/12、NYHA II 度：5/16、NYHA III 度：11/14と心不全が重症になるにつれて増加した。Swan-Ganz カテーテル下での、運動前後の血漿 ANP 濃度は、平均右房圧 (図14) および肺動脈楔入圧 (図15) と有意の正相関を示した。アンギオテンシン変換酵素阻害剤投与 (ACEI) 前後の比較では、図16に示すように、投与前は、運動前：182±16pg/ml、直後：

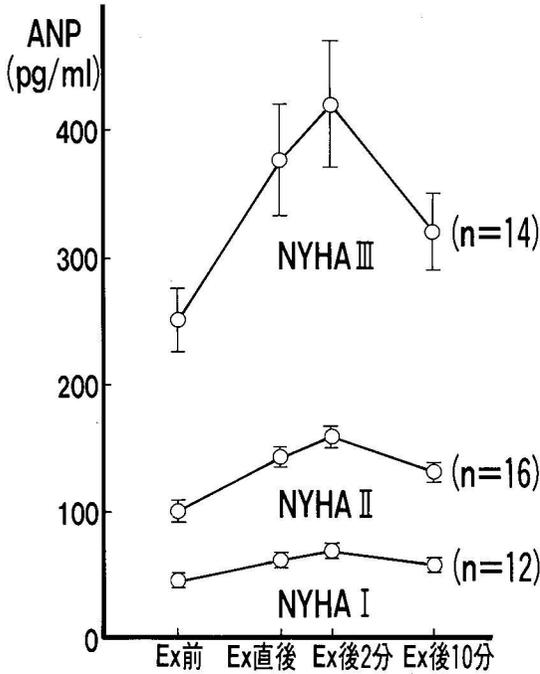


図13 心不全患者における運動前後での血漿 ANP 濃度の変化

心不全患者における Treadmill による運動 (Ex : Exercise) により血漿 ANP 濃度は、NYHA I 度、II 度、III 度いずれの群でも有意に上昇したが心不全が重症になるに従い運動による増加は大きくなった

300±18pg/ml, 運動後10分: 250±19pg/mlであったが、ACEI 投与1週後は、運動前: 106±13pg/ml, 直後: 130±12pg/ml, 運動後: 128±12pg/mlと有意に低下し、10名中8名で運動時間の延長を認めた。(考察)

正常群、心不全群とも運動で有意に血漿 ANP 濃度の増加を認めた。正常者、高血圧患者での運動前後での血漿 ANP 濃度は多くみられるが<sup>67,68)</sup>、心不全患者で、心不全重症度別に調べた報告はない、又運動前、直後のみならず運動後の改復過程の報告もない。本研究の結果、安静時において NYHA 分類で I 度、II 度、III 度、と血漿 ANP 濃度は心不全が重症になるにつれて高値を示しさらに、心不全が重症になるにつれて、運動による血漿 ANP 濃度の増加は有意に大であった (I 度: 25±5 pg/ml, II 度: 45±6pg/ml, III 度: 125±25pg/ml)。運動前後の血漿 ANP 濃度は、肺動脈楔入圧と正

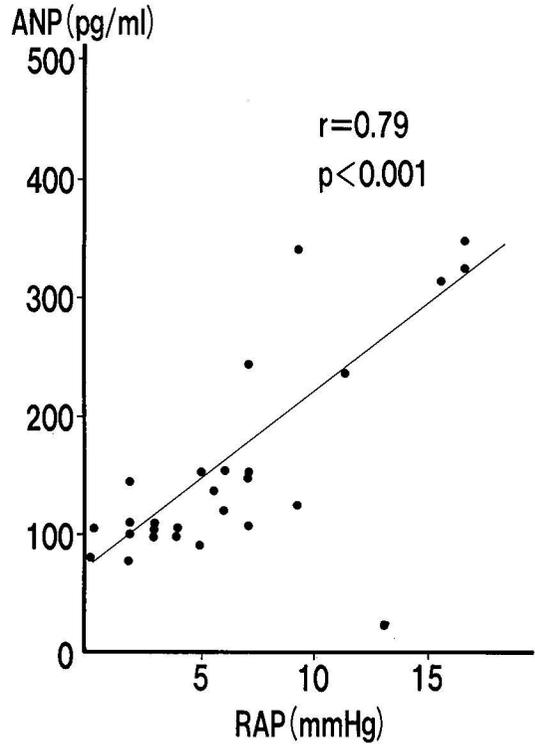


図14 運動前後での平均右房圧 (RAP) と血漿 ANP 濃度の関係

臥位自転車エルゴメーターでの運動前後での平均右房圧 (RAP) と血漿 ANP 濃度は有意に正相関した

相関する (図15) ことから、運動による血漿 ANP 濃度の増加は、肺動脈楔入圧の増加を反映していると考えられ、心不全が重症となるにつれて、運動耐容能が低下し、軽い労作で、より肺動脈楔入圧が上昇していることが推測される。さらにこのような症例で運動終了時に呼吸困難の訴えが有意に高頻度だった事実は興味深く、心不全患者の労作時呼吸困難の一つの原因として肺動脈楔入圧の上昇が示唆された。運動後の改復過程においては、心不全が重症になるについて、運動前値まで低下する症例は少なく、高値のまま持続する症例もあり、有意差はないが改復が遅れる傾向にあった。ACEI 投与により、肺動脈楔入圧の低下にともない血漿 ANP 濃度が低下するとの最近の報告のように<sup>69,70)</sup>、本研究においても運動前、182±16pg/mlから、106±13pg/mlへと有意な低下を認めた。ACEI 投与前後で、運動中の血漿 ANP 濃度をみた報告はないが、運動時間が

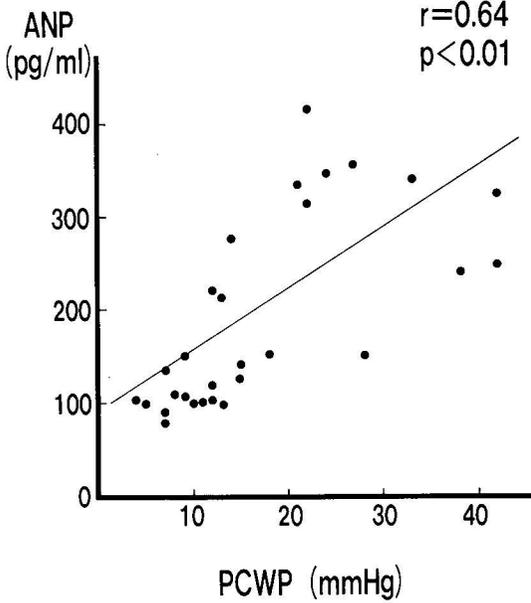


図15 運動前後での肺動脈楔入圧 (PCWP) と血漿 ANP 濃度の変化  
臥位自転車エルゴメーターでの運動前後での肺動脈楔入圧 (PCWP) と血漿 ANP 濃度は有意に正相関した

延長したにもかかわらず運動終了時血漿 ANP 濃度は ACEI 投与前に比し有意に低下した。ACEI は心不全患者の quality of life を改善させる治療薬であるという報告は多くあるが、運動耐容能の改善の一つの機序として、本研究より運動前後における減負荷 (preload の低下) が示唆される。又、運動前後での血漿 ANP 濃度の測定が、quality of life すなわち運動耐容能の一つの客観的指標となり得る可能性を示唆している。

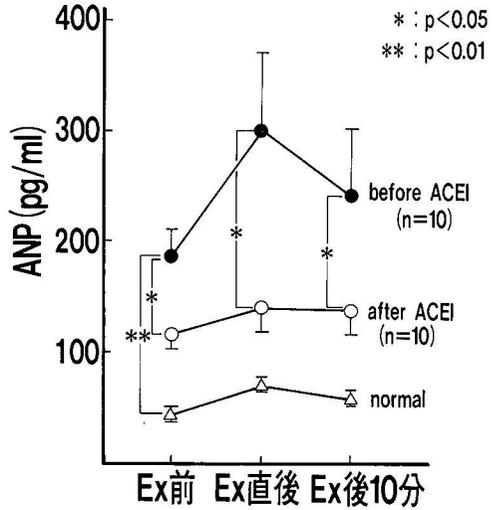
[研究 - 5]

(目的)

心不全患者の予後との関係。

(方法)

慢性心疾患で入院した120名 (NYHA II度95名, III度12名, IV度13名) を対象 (表5) とし、状態が安定した後、早期安静臥床時に採血し、血漿 ANP 濃度、血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度を測定した。又、左室駆出率 (LVEF) を心臓カテーテル時



(ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor)  
図16 心不全患者におけるアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) 投与前後での血漿 ANP 濃度の変化  
心不全患者にアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) 投与前、投与1週間後に Treadmill で運動 (Ex : Exercise) 負荷試験を行ない、血漿 ANP 濃度は ACEI 投与後低下した

の左室造影又は心プール法より求めた。これらの患者を2年以上経過観察した。120名の平均年齢は59歳で基礎疾患は、虚血性心疾患67名、拡張型心筋症13名、心臓弁膜症12名、肥大型心筋症11名、高血圧性心疾患8名、その他9名であった。

(結果)

平均経過観察期間は2.3年であった。120名中、15名が死亡した。このうち2名が入院中に、1名が自宅でいずれも突然死した。3名とも死亡直前までは

表5. 対象患者の背景 (研究-5)

慢性心不全患者	120名
(19才~88才, 平均59才, 男84名, 女36名)	
基礎疾患: 虚血性心疾患	(n=67)
拡張型心筋症	(n=13)
心臓弁膜症	(n=12)
肥大型心筋症	(n=11)
高血圧性心疾患	(n= 8)
その他	(n= 9)

NYHA class II (n=95), III (n=12), IV (n=13)

表6. 心不全重症度(NYHA 分類)と死亡原因

NYHA (class)	2年生存者	死亡	
		心不全死	突然死
II 95	92	0	3
III 12	7	5	0
IV 13	6	7	0

表7. 生存群と死亡群の比較

	NYHA(class)	LVEF(%)	NE(pg/ml)	ANP(pg/ml)
生存群 (n=105)	2.2±0.2	53±2	218±18	92±3
死亡群 (n=15)	3.3±0.3	30±4	400±24	362±56

\*\* (NYHA), \* (LVEF, NE), \*\* (ANP)

(\* : P<0.01, \*\* : P<0.001, Mean±SEM)

(死亡原因; 心不全死12名, 突然死3名)

NYHA: New York Heart Association, LVEF: left ventricular ejection fraction, NE: norepinephrine, ANP: atrial natriuretic peptide

表8. 重症心不全患者(NYHA III~IV度)における生存群(S)と心不全死群(Non-S)の比較

	NYHA(class)	LVEF(%)	NE(pg/ml)	ANP(pg/ml)
Non-S (n=12)	3.6±0.5	30±3.5	453±31	422±56
S (n=13)	3.4±0.5	35±5.0	330±66	177±22

\* (ANP)

(Non-S : non-survivors, S : survivors, Mean±SEM ; \* : P<0.001)

NYHA: New York Heart Association, LVEF: left ventricular ejection fraction, NE: norepinephrine, ANP: atrial natriuretic peptide

NYHA II度で, 心電図上心室細動を確認した. 残りの12名は入院中に心不全の増悪により死亡した(表6). 図17に120名のNYHA分類と入院時の血漿ANP濃度, 血漿ノルエピネフリン濃度を示す. 研

究一で示したように血漿ANP濃度は, NYHA II度, III度, IV度と心不全が重症になるに従い有意に上昇したが, 血漿ノルエピネフリン濃度は, NYHA II度とIII度では有意差はあったが, III度,

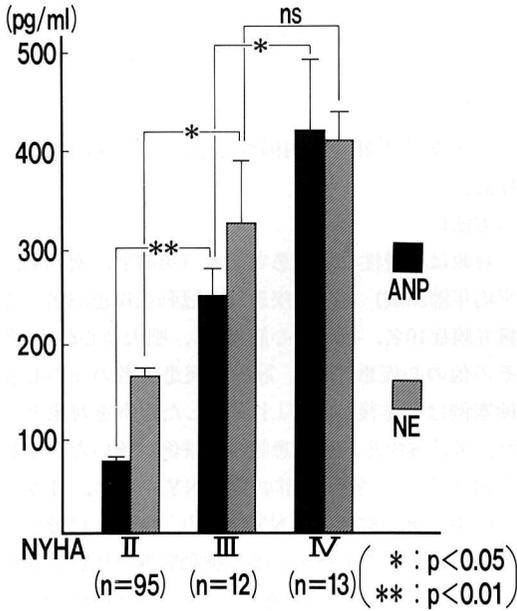


図17 心不全重症度 (NYHA 分類) と血漿 ANP 濃度, 血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度の比較  
血漿 ANP 濃度は心不全重症度に従い上昇したが, 血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度は NYHA III度とIV度間では有意差を認めなかった

IV度間では有意差はなかった。105名の生存群と15名の死亡群を比較すると, 死亡例は入院時 NYHA II度95中3名, NYHA III度12名中5名, NYHA IV度13名中7名と, 心不全重症例に死亡例が多かった(表6)。左室駆出率も, 生存群 $53 \pm 2\%$ , 死亡群 $30 \pm 4\%$ と死亡群で有意に低値だった。一方血漿ノルエピネフリン濃度は生存群 $218 \pm 18 \text{ pg/ml}$ , 死亡群 $400 \pm 24 \text{ pg/ml}$ と死亡群で有意に高値を示した(表7)。又, 血漿 ANP 濃度は, 生存群 $92 \pm 3 \text{ pg/ml}$ , 死亡群 $362 \pm 56 \text{ pg/ml}$ と死亡群で有意に高値を示した(表7)。次に心不全死に対する予後推測因子としてのこれらの指標について検討する為に, 入院時 NYHA III度ないしIV度の重症心不全患者25名を対象として (NYHA II度患者は2年間の経過観察中心不全にて死亡した症例はなかった), 生存群 (n=13) と心不全死群 (n=12) について比較検討した。両群間に, 年齢, 疾患, 治療薬剤における統計学的差異は認めなかった。表8に示すように, NYHA 分類では, 生存群:  $3.4 \pm 0.5$ , 心不全死群:  $3.6 \pm 0.5$ ,

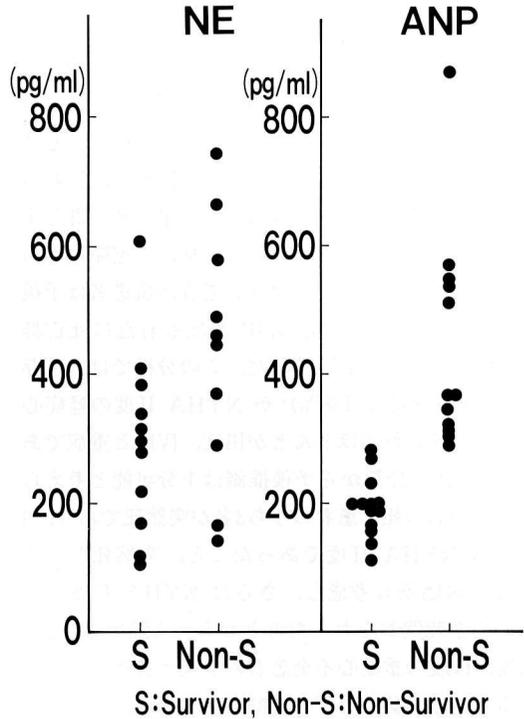


図18 重症心不全患者 (NYHA III~IV度) における生存群 (S) と心不全死群 (Non-S) の血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度と血漿 ANP 濃度の比較  
血漿 ANP 濃度が $300 \text{ pg/ml}$ 以上の患者に高率に心不全死を認めた

左室駆出率は, 生存群: $35 \pm 5.0\%$ , 心不全死群: $30 \pm 3.5\%$ といずれも両群間に統計学的に有意差は認めなかった。同様に血漿ノルエピネフリン濃度は生存群: $330 \pm 66 \text{ pg/ml}$ , 心不全死群: $453 \pm 31 \text{ pg/ml}$ と心不全死群で高値の傾向を示したが統計的には有意ではなかった。一方血漿 ANP 濃度は生存群: $177 \pm 22 \text{ pg/ml}$ , 心不全死群: $422 \pm 56 \text{ pg/ml}$ と心不全死群で有意に高値を示した。図18に症例別の血漿ノルエピネフリン濃度と, 血漿 ANP 濃度を示すが, 対象とした患者群の予後の predictor として, sensitivity, specificity とともに ANP の方がすぐれていると考えられる。

(考察)

慢性心不全の予後推測因子として, 従来より左室駆出率の低下<sup>71-74)</sup>, 血漿カテコールアミン濃度高値<sup>49,50)</sup>等はよく知られているが, 血漿 ANP 濃度と

長期予後の報告はほとんどない<sup>51,52)</sup>。心不全患者の心臓死の原因は突然死と心不全の増悪による心不全死に分けられ、突然死に直接関係するのは致死的不整脈と考えられている。今回我々の経験した3名の突然死も明らかな心不全の増悪のない状態で、心室細動にて死亡した。これら3名の突然死と、12名の心不全死患者をあわせて検討した結果、死亡群と生存群で比較すると従来<sup>5)</sup>の報告と同様、左室駆出率の低値と、血漿ノルエピネフリン濃度高値患者は予後が悪かった。又、血漿 ANP 濃度も有意に死亡群で高値であった(表7)。ただ、この分析では、生存者の108名中95名(88%)が NYHA II度の軽症心不全で、死亡群のほとんどがIII度、IV度と重症であり、NYHA 分類から予後推測は十分可能と考えられる。15名の死亡患者のうち3名が突然死であり、3名とも NYHA II度であったこと、突然死と心不全死の病態差も考慮し、さらに NYHA II度患者の心不全死例がなかったことから、入院時 NYHA III度、IV度の重症心不全患者の予後と各指標を比較すると、生存群、心不全死群間に、年齢、疾患、治療薬、NYHA 分類上有意差は認めず、左室駆出率は心不全死群で低値の傾向を認め、血漿ノルエピネフリン濃度も心不全死群で高値の傾向を認めたが有意差はなかった(表8)。しかし、血漿 ANP 濃度は心不全死群で有意に高値を示した(表8)。以上の結果をあわせて考えると、NYHA 分類、左室駆出率、血漿ノルエピネフリン濃度等は従来から言われているように確かに予後を反映する指標であるが(表7)、これらの指標に差がない患者群において、血漿 ANP 濃度高値患者の予後が悪かった事実は、血漿 ANP 濃度測定の有用性を示している。実際に図18に示すごとく、300pg/ml以上の患者の予後が悪く、sensitivity, specificity ともにすぐれた指標と考えられる。血漿 ANP 濃度が予後と強くかかわっている理由として、従来拡張型心筋症等で、左室拡張末期圧高値患者の予後の悪いことはよく報告されているが<sup>74)</sup>、研究-2で示したように、血漿 ANP 濃度が左心不全患者においては、左室拡張末期圧を反映していると考えられ、両心不全患者では、左室拡張末期圧が同じでも右心系の圧の上昇を介して、さらに血漿 ANP 濃度が上昇すると考えられこのような病態を反映している為予後と深く関係していると考えられる。

## [研究—6]

### (目的)

心不全で上昇する内因性 ANP の生理的意義の検討。

### (方法)

対象は、慢性心疾患患者64名(男44名、女20名、平均年齢58歳)で基礎疾患は、冠動脈疾患33名、心臓弁膜症10名、拡張型心筋症9名、肥大型心筋症7名、その他の心疾患5名で、冠動脈疾患患者のうち心筋梗塞例は発作後3ヶ月以上経過した症例を対象とした。又、肺疾患、腎疾患等の合併例は除いた。これら64名を心不全軽症群47名(NYHA I, II度)、と心不全重症群17名(NYHA III, IV度)に分けた。

方法は心臓カテーテル時に肺動脈幹(PA)、肺動脈楔入部(PC)、上行大動脈(Ao)、末梢静脈(V)より採血し、血漿 ANP 濃度、cGMP 濃度を RIA 法で測定した。採血は30分以上の安静臥床後、造影剤使用前に行い、熱希釈法で同時に心拍出量(CO)を求め、血行動態指標およびヘマトクリット値(Ht%)も同時に測定し、Fick の原理を用いて、肺循環、体循環における ANP 代謝量をそれぞれ、(PA-PC) ANP×CO×(1-Ht/100) (ng/min)、(Ao-V) ANP×CO×(1-Ht/100) (ng/min) とし、肺循環、体循環における cGMP 産生量をそれぞれ(PC-PA) cGMP×CO×(1-Ht/100) (n mol/min)、(V-Ao) cGMP×CO×(1-Ht/100) (n mol/min) と定義した。又全身血管抵抗(systemic vascular resistance)は、(mBP-RA)/CO×80 dyne·sec·cm<sup>-5</sup>、肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance)は、(mPA-PCWP)/CO×80 dyne·sec·cm<sup>-5</sup> とし算出した(mBP: mean blood pressure, RA: right atrial pressure, mPA: mean pulmonary arterial pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure)。さらに肺循環、体循環における ANP 摂取率(ANP extraction ratio)をそれぞれ(PA-PC) ANP/PA・ANP×100 (%), (Ao-V) ANP/Ao・ANP×100 (%) とし、全身および肺血管抵抗との関係についても調べた。

### (結果)

ANP の細胞内 second messenger は、cGMP と考えられており<sup>75)</sup>外因性に ANP を投与すると

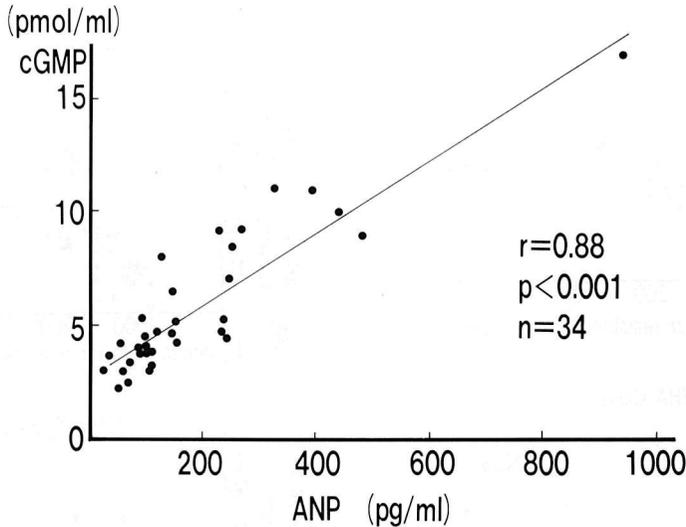


図19 肺動脈における血漿 ANP 濃度と cGMP 濃度の関係

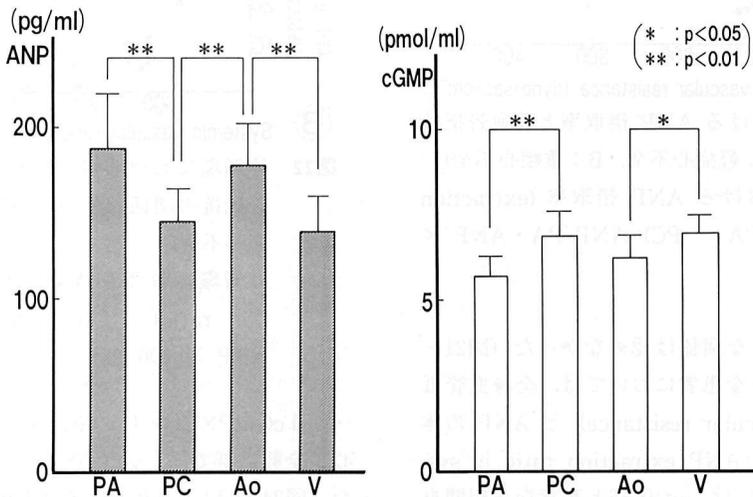


図20 採血部位別の血漿 ANP 濃度，血漿 cGMP 濃度 (PA：肺動脈幹，PC：肺動脈枝入部，Ao：上行大動脈，V：末梢静脈)

その作用に応じて，血漿 cGMP 濃度が上昇することが知られているが<sup>76,77)</sup>，本研究の予備的研究として34名の心疾患患者について，肺動脈より採血した血漿 ANP 濃度は，血漿 cGMP 濃度と  $\gamma=0.88$  と良好な正相関を認めた (図19)。

心臓カテーテル時の採血部位別の血漿 ANP 濃度は，PA： $236 \pm 34$  pg/ml，PC： $184 \pm 22$  pg/ml，Ao： $208 \pm 26$  pg/ml，V： $173 \pm 21$  pg/mlと，肺循環 (PA - PC 間) で約22%の有意な低下を，体循環 (Ao - V 間) で約17%の有意な低下を認めた (図

20-左)。一方，血漿 cGMP 濃度は，PA： $6.2 \pm 0.4$  p mol/ml，PC： $7.8 \pm 0.5$  p mol/ml，Ao： $6.8 \pm 0.4$  p mol/ml，V： $7.6 \pm 0.5$  p mol/mlと，肺循環 (PA - PC 間) で約26%の有意な上昇を，体循環 (Ao - V 間) で約12%の有意な上昇を認めた (図20-右)。心不全軽症群においては，肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance) と ANP の肺循環での摂取率 (ANP extraction ratio in pulmonary circulation) は， $\gamma=0.73$  と有意な正相関を認めた (図21-A)。しかし，心不全重症群にお

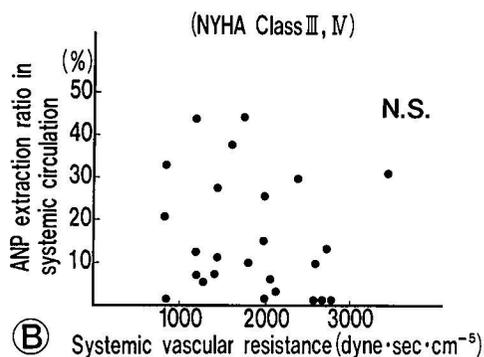
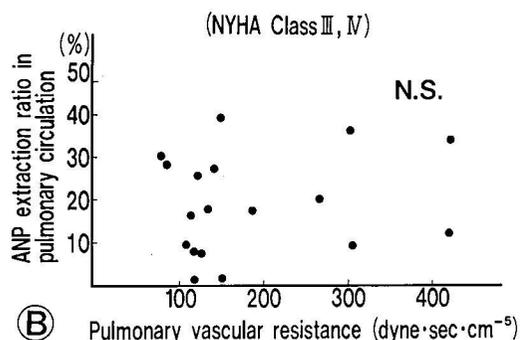
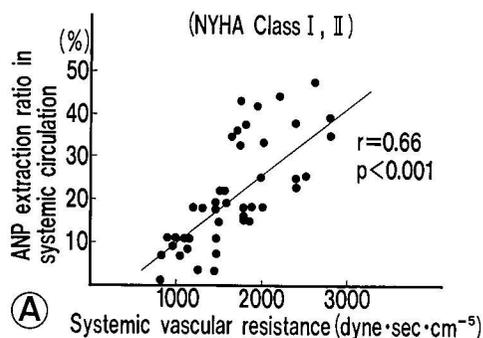
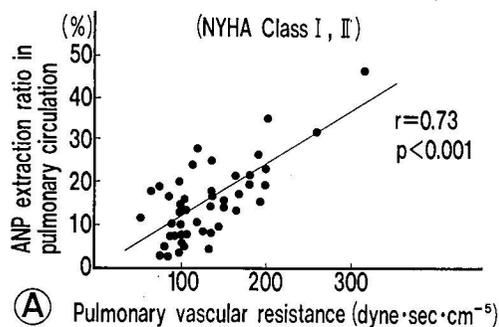


図21 肺循環における ANP 摂取率と肺血管抵抗の関係 (A: 軽症心不全, B: 重症心不全)  
肺循環における ANP 摂取率 (extraction ratio) =  $(PA - PC) ANP / PA \cdot ANP \times 100$  (%)

図22 体循環における ANP 摂取率と末梢血管抵抗の関係 (A: 軽症心不全, B: 重症心不全)  
体循環における ANP 摂取率 (extraction ratio) =  $(Ao - V) ANP / Ao \cdot ANP \times 100$  (%)

いては、このような関係は認めなかった (図21-B)。同様に、心不全患者においては、全身血管抵抗 (systemic vascular resistance) と ANP の体循環での摂取率 (ANP extraction ratio in systemic circulation) は、 $\gamma=0.66$  と有意な正相関を認めた (図22-A)。しかし、心不全重症群においては、このような関係は認めなかった (図22-B)。

肺循環における ANP 代謝量 [ $(PA - PC) ANP \times CO \times (1 - Ht/100)$  (ng/min)] と、cGMP 産生量 [ $(PC - PA) cGMP \times CO \times (1 - Ht/100)$  (nmol/min)] は心不全軽症群では、 $\gamma=0.79$  と有意な正相関を示した (図23-A)。しかし心不全重症群では両者に相関は認めず (図23-B)、ANP 代謝量に対する cGMP 産生量のモル比 (cGMP 産生量/ANP 代謝量) は軽症群に比して有意に低下していた ( $66 \pm 15$  VS  $449 \pm 57$ ,  $P < 0.001$ )。

体循環における ANP 代謝量 [ $(Ao - V) ANP \times CO \times (1 - Ht/100)$  (ng/min)] と cGMP 産生量 [ $(V$

$- Ao) cGMP \times CO \times (1 - Ht/100)$  (nmol/min)] は、心不全軽症群では、 $\gamma=0.78$  と有意な正相関を認めた (図24-A)。しかし心不全重症群では両者に相関は認めず (図24-B)、ANP 代謝量と cGMP 産生量のモル比 (cGMP 産生量/ANP 代謝量) は軽症群に比して有意に低下していた ( $-14 \pm 1.2$  VS  $197 \pm 24$ ,  $P < 0.001$ )。

(考察)

心不全患者で重症度にともない上昇する内因性 ANP 濃度の病態生理的意義を臨床的に評価することは困難であり試みた報告はない。理論的には、内因性 ANP の生理作用を調べる良い方法は抗 ANP 抗体や ANP 受容体に対する抗体等の投与であるが、これは、動物実験では可能であるが<sup>78,79)</sup>、ヒト特に重症心不全患者ではほとんど不可能である。ANP の細胞内 second messenger は cGMP と考

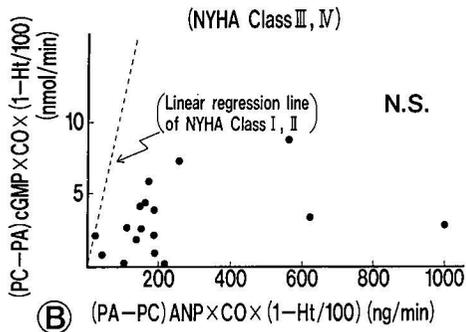
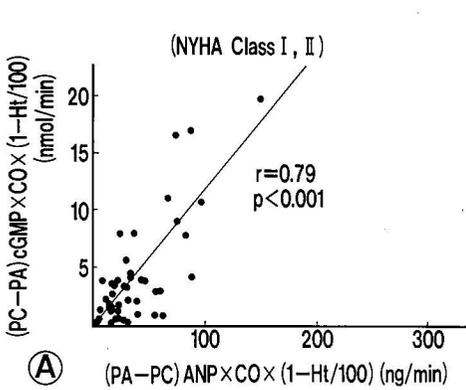


図23 肺循環における ANP 代謝量と cGMP 産生量の関係 (A: 軽症心不全, B: 重症心不全)  
PA: 肺動脈幹, PC: 肺動脈楔入部, CO: 心拍出量 (l/min), Ht: ヘマトクリット (%)

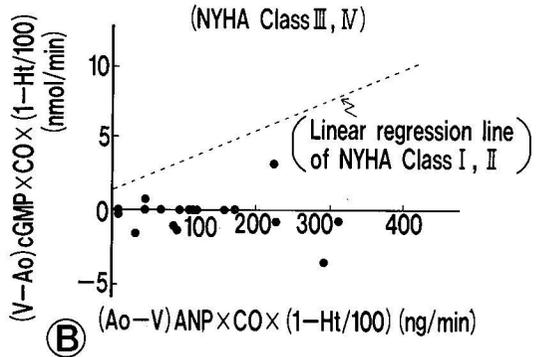
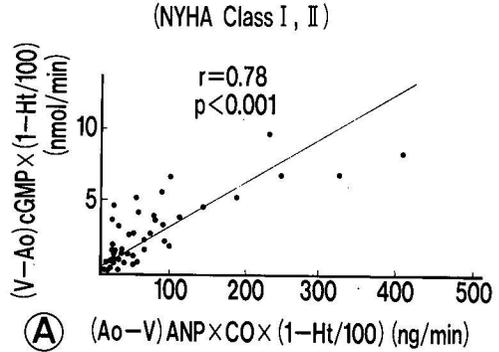


図24 体循環における ANP 代謝量と cGMP 産生量の関係 (A: 軽症心不全, B: 重症心不全)  
Ao: 上行大動脈, V: 末梢静脈, CO: 心拍出量 (l/min), Ht: ヘマトクリット (%)

えられており<sup>75)</sup>, in-vitro の実験系で細胞内 cGMP 濃度の増加にともない培養液中 (medium) の cGMP 濃度の上昇をともなうことから, 細胞内 cGMP の一部が細胞外に漏出 (遊離) すると考えられている. 本研究では, 予備的研究において従来の報告と同様に<sup>80-82)</sup>血漿 ANP 濃度と血漿 cGMP 濃度は良好な正相関を認めた (図19). さらに, 個々の心不全患者において, 心不全の軽快, 増悪や運動負荷試験等で肺動脈楔入圧や右房圧の経時的变化と血漿 ANP 濃度および血漿 cGMP 濃度の変化が正相関することを観察している. 又, 外因性に ANP を投与すると, Na 利尿作用や血管拡張作用等の生理的作用と平行して血漿 cGMP 濃度が上昇する事実等より<sup>76,77)</sup>, 本研究において ANP の生理的作用の指標として血漿 cGMP 濃度を用いた.

血管部位別に採血し血漿 ANP 濃度を測定した報告はあるが<sup>45,83)</sup>, 血漿 cGMP 濃度を測定した報告は少なく, 心不全患者で肺動脈楔入部も加えて,

両方を同時に測定した報告はない. 肺動脈楔入部からの採血については, 予備的研究において心房中隔欠損症患者で肺動脈楔入部と肺静脈での採血において血漿 ANP 濃度, cGMP 濃度に明らかな差を認めなかった事, さらに同時に血液ガス分析を施行し得た24名の肺動脈楔入部における酸素飽和度が平均 93.5%であり動脈血であった事実により妥当と判断した. 本研究において, 肺動脈幹と肺動脈楔入部間で血漿 ANP 濃度は  $236 \pm 34$  pg/ml から  $184 \pm 22$  pg/ml へと有意に低下し, 血漿 cGMP 濃度は逆に,  $6.2 \pm 0.4$  p mol/min から  $7.8 \pm 0.5$  p mol/min へと有意に上昇した事実は, 肺動脈幹と肺動脈楔入部の間において ANP が代謝され, cGMP が産生されていることを示唆しており心不全患者において肺循環における ANP 代謝と cGMP 産生が示唆された. ANP 受容体が肺に多量に存在することや<sup>65,66)</sup>, 肺

での ANP のクリアランスが高い報告からも、この事実は心不全患者において ANP が肺血管床において ANP 受容体と結合して何らかの生理的役割を演じている可能性が強く示唆される。外因性 ANP が、ヒトおよび動物に投与されて肺血管拡張作用のあることが報告されているが<sup>17,84)</sup>、心不全で上昇する肺血管抵抗に対して内因性 ANP がどの程度調整機序として働いているかを臨床的に評価した報告はない。今回我々の観察した結果によると軽症心不全群では肺血管抵抗と ANP の肺での摂取率が正相関したこと (図21-A)、さらには ANP の肺での代謝量に応じた cGMP の産生を認めたことは (図23-A)、少なくとも軽症心不全では ANP は肺血管床の ANP 受容体と結合して肺血管を拡張する方向に働いているものと推測される。もし内因性 ANP がないと肺血管抵抗はさらに高くなっている可能性が考えられるが、これは今回の方法では直接証明出来ない。以上みられた軽症群での関係は心不全が重症になると消失した。つまり肺血管抵抗と肺循環での ANP の摂取率は相関せず (図21-B)、肺循環での ANP 代謝量と cGMP 産生量も相関は認めなくなり ANP 代謝量に対する cGMP 産生量の比は有意に減弱した (図23-B)。つまり重症心不全例では ANP が肺循環で消費されているにもかかわらず軽症群に比し cGMP 産生量の相対的な低下を認めた。さらにこれら重症では軽症群に比し肺血管抵抗は高値を示した。ANP 受容体には、guanylate cyclase と coupling した受容体と<sup>75)</sup>、そうでないいわゆるクリアランスに関係した受容体の存在が知られており<sup>75,85)</sup>、臓器による割合が異なる可能性も考えられるが、以上の結果より生理活性と関係の深いと考えられる guanylate cyclase と coupling した肺血管床の ANP 受容体は重症心不全患者において down-regulation をきたしている可能性が示唆され、内因性 ANP 濃度は上昇しているにもかかわらず肺循環において十分な代償的役割を果たしていない可能性が考えられた。

体循環においても、上行大動脈と末梢静脈の間で血漿 ANP 濃度は有意な減少を認め (図20-左)、血漿 cGMP 濃度の上昇を認めた (図20-右)。心不全軽症群では全末梢血管抵抗と体循環での ANP 摂取率とは正相関し (図22-A) さらに ANP 代謝量に応じた cGMP 産生を認めた (図24-A)。この

事実は ANP が全身の血管床に存在する ANP 受容体<sup>86-88)</sup>と結合して肺循環同様おそらくは血管拡張性に作用しているものと推測される。実際、心不全患者に ANP を投与すると、全末梢血管抵抗の低下と、心拍出量の増加が認められる<sup>89)</sup>。つまり軽症心不全患者においては内因性 ANP の上昇により末梢血管床に働いて後負荷を低下させるように代償的に作用していると考えられる。ところが、心不全重症群ではこのような関係は認めなくなり、軽症群に比し、全末梢血管抵抗は有意に高値となり、血漿 ANP 濃度が高値を示すにもかかわらず末梢血管床における cGMP 産生は明らかに減少し (図24-B)、ANP 代謝量と cGMP 産生量の uncoupling が生じた。体循環におけるこれらの結果も、心不全重症群では、末梢血管床において guanylate cyclase と coupling した ANP 受容体の down-regulation の可能性を示唆している。

ANP には、利尿作用、Na 利尿作用、血管拡張作用、レニン、アルドステロン分泌抑制作用等の心不全を代償する作用がある。ポンプ失調にともない上昇してくる心房圧や、前負荷 (左室拡張末期圧) にともない心臓自身が ANP を分泌し、そのような生理作用が実際に働けば、心房圧や前負荷が減少する方向に feed back がかけられる。実際最近の ANP モノクローナル抗体を投与した動物実験 (心不全ラット) では、ANP 抗体投与により左室拡張末期圧が上昇するとの報告がある<sup>79)</sup>。本研究では ANP の生理作用のうち血管拡張作用について ANP 代謝量と cGMP 産生量の関係について肺および末梢の血管床において検討したが、その結果から、心不全軽症時には、内因性 ANP 上昇により肺および末梢の血管に作用して、前負荷、後負荷を減少させるように、実際に心不全を代償するように作用していると考えられたが、心不全が重症になると、つまり血漿 ANP 濃度の高値が長時間持続すると血管床の ANP 受容体の down-regulation 等の機序により上昇した内因性 ANP が十分な代償的役割を果たせなくなり、交感神経系、レニン、アンギオテンシン、アルドステロン系等の血管収縮性の神経体液因子の亢進もあり、さらに前負荷、後負荷の上昇をきたすと考えられる。又、内因性 ANP の利尿作用、レニン、アルドステロン分泌抑制作用等の心不全に拮抗すると考えられる作用は、今回の

検討からは判断できないが、ANP が受容体を介して作用するホルモンである以上、ANP が長期にわたり高値を示す慢性心不全という病態において受容体の desensitization の可能性は十分考えられる。研究-5の結果に示された慢性心不全患者で、血漿 ANP 濃度高値患者の予後が悪いのはこのような機序によるものと推測される。又、これらの事実は、現在 ANP が心不全治療薬として検討されているが、今後投与方法、投与時間を考慮して用いる必要性を示唆しているかもしれない。

## 総 括

1. 血漿 ANP 濃度は、心不全重症度 (NYHA 分類) に従い上昇し心不全重症度をよく反映した。
2. 左心不全患者において血漿 ANP 濃度は左室拡張末期圧と良好な正相関を示し、血漿 ANP 濃度は左室拡張末期圧の predictor として有用と考えられた。
3. 心不全患者で上昇している内因性カテコールアミンは直接的には ANP 分泌に関与していないと考えられた。
4. 心不全治療効果の客観的な指標として、安静時および運動時の血漿 ANP 濃度を測定することは有用と考えられた。
5. 心不全患者の予後 (心不全死) の推測因子として、血漿 ANP 濃度は血漿ノルエピネフリン濃度よりすぐれた指標である可能性が示唆された。
6. 心不全で上昇する内因性 ANP は、軽度~中等症の心不全患者においては肺循環、体循環いずれにおいても代謝され、cGMP の産生を認めていることから血管拡張性に作用し心不全に対し代償的に働いていると考えられるが、慢性に血漿 ANP 濃度高値の持続する重症心不全患者では ANP 受容体に down-regulation をきたしている可能性が考えられ ANP による代償機構が十分に働いていないと考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲いただきま

した滋賀医科大学内科第一講座木之下正彦教授に心より感謝の意を表します。また、本研究に御指導、御助言いただきました国立療養所千石荘病院副院長尾藤慶三先生ならびに第一内科の皆様には謝意を表します。さらに本研究で検体処理、原稿清書等で御手伝いいただいた西川滋子、松尾玲子、長谷川幸子様にも心より感謝致します。

## 文 献

1. Kinoshita, M. (1968) Studies on cardiac output to blood volume and renal circulation in chronic congestive heart failure. *Jpn Circ J.* 32: 249-270.
2. Bito, K., Kubo, S. & Saimyoji, H. (1980) Role of endocrine factors in chronic congestive heart failure, with emphasis on catecholamines. *Jpn. Circ. J.* 44: 117-127.
3. Packer, M. (1988) Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circ.* 77: 721-729.
4. de Bold, A.J. (1979) Heart atria granulariry effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 161: 508-511.
5. de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T. & Sonnenberg, H. (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28: 89-94.
6. Kangawa, K. & Matsuo, H. (1984) Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 118: 131-139.
7. Richards, A.M., Tonolo, G., Montorsi, P., Finlayson, J., Fraser, R., Inglis, G., Towrie, A. & Morton, J.J. (1988) Low dose infusions of 26-and 28-amino acid human atrial natriuretic peptides in normal man. *J. Clin. Endocri. Metab.* 66(3), 465-472.
8. Solomon, L.R., Atherton, J.C., Bobinski, H.,

- Hillier, V. & Green, R. (1988) Effect of low dose infusion of atrial natriuretic peptide on renal function in man. *Clin. Sci.* 75: 403-410.
9. Morice, A., Pepkezeba, J., Loysen, E., Lapworth, R., Ashby, M., Higenbottan, T. & Brown, M. (1988) Low dose infusion of atrial natriuretic peptide causes salt and water excretion in normal man. *Clin. Sci.* 74: 359-363.
  10. Winquist, R.J., Faison, E.P. & Nutt, R.F. (1984) Vasodilator profile of synthetic atrial natriuretic factor. *Er. J. Pharm.* 102: 169-173.
  11. Ohstein, E.H. & Berkowitz, B.A. (1985) Cyclic guanosine monophosphate mediates vascular relaxation induced by atrial natriuretic factor. *Hypertension.* 7: 306-310.
  12. Faison, E.P., Siegl, P.K.S., Morgen, G. & Winquist, R.J. (1985) Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit vessels. *Life Sci.* 37: 1073-1079.
  13. Ishihara, T., Aisaka, K., Hattori, K., Hamasaki, S., Morita, M., Noguchi, T., Kangawa, K. & Matsuo, H. (1985) Vasodilatory and diuretic actions of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Life Sci.* 36: 1205-1215.
  14. Bolli, P., Müller, F.B., Linder, L., Raine, A.E.G., Resink, T.J., Erne, P., Kiowski, W., Ritz, R. & Bühler, F.R. (1987) The vasodilatory potency of atrial natriuretic peptide in man. *Circ.* 75: 221-228.
  15. Labat, C., Norel, X., Benveniste, J. & Brink, C. (1988) Vasorelaxant effects of atrial peptide II on isolated human pulmonary muscle preparations. *Eur. J. Pharm.* 397-400.
  16. Hughes, A., Thom, S., Goldberg, P., Martin, G. & Sever, P. (1988) Direct effect of  $\alpha$ -human atrial natriuretic peptide on human vasculature in vivo and in vitro. *Clin. Sci.* 74: 207-211.
  17. Raj, J.U. & Anderson, J. (1990) Pulmonary venous responses to thromboxane A<sub>2</sub> analogue and atrial natriuretic peptide in lambs. *Circ.* 66: 496-502.
  18. Burnett, J.C., Granger, J.P. & Opgenorth, T.J. (1984) Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am. J. Physiol.* 247: F863-F866.
  19. Struthers, A.D., Anderson, J.V., Rayne, N., Causon, R.C., Slater, D.H. & Bloom, S.R. (1986) The effect of atrial natriuretic peptide on plasma renin activity, plasma aldosterone and urinary dopamine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 31: 223-226.
  20. Kudo, T. & Baird, A. (1984) Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature.* 312: 756-757.
  21. Lawrence, D.L., Skatrud, J.B. & Shenker, Y. (1990) Effects of hypoxia on atrial natriuretic factor and aldosterone regulation in humans. *Am. J. Physiol.* 258: E243-E248.
  22. Clinkingbeard, C., Sessions, C. & Shenker, Y. (1990) The physiological role of atrial natriuretic hormone in the regulation of aldosterone and salt and water metabolism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 70: 582-589.
  23. Dietz, J.R. (1984) Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by arterial distention. *Am. J. Physiol.* 247: R1093-R1096.
  24. Lang, R.E., Tölken, H., Ganten, D., Luft, F.C., Ruskoaho, H. & Unger, T. (1985) Atrial natriuretic factor—a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 314: 264-266.
  25. Ledson, J.R., Wilson, N., Courneya, C.A. & Rankin, A.J. (1985) Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 63: 739-742.
  26. Schiebinger, R.J. & Linden, J. (1986) The influence of resting tension on immunoreactive atrial natriuretic peptide secretion by rat atria superfused in vitro. *Circ. Res.* 59:

- 105-109.
27. Edwards, B.S., Zimmerman, R.S., Schwab, T.R., Heublein, D.M. & Burnett, J.C. (1988) Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ. Res.* 62: 191-195.
  28. Sonnenberg, H. & Veress, A.T. (1984) Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 124: 443-449.
  29. Currie, M.G. & Newman, W.H. (1986) Evidence for  $\alpha$ -1 adrenergic receptor regulation of atriopeptin release from the isolated rat heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 137: 94-100.
  30. Yamaji, T., Ishibashi, M., Nakaoka, H., Imataka, K., Amano, M. & Fujii, J. (1985) Possible role for atrial natriuretic peptide in polyuria associated with paroxysmal atrial arrhythmias. *Lancet* 1: 1211.
  31. Schiffrin, E.L., Gutkowska, J., Kuchel, O., Cantin, M. & Genest, J. (1985) Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. *N. Engl. J. Med.* 312: 1196-1197.
  32. Eskay, R., Zukowska-Grojec, Z., Haass, M., Dave, J.R. & Zamir, N. (1986) Circulating atrial natriuretic peptides in conscious rats: regulation of release by multiple factors. *Science* 232: 636-639.
  33. Sugimoto, T., Ishii, M., Hirata, Y., Matsuo, H., Sugimoto, T., Miyata, A., Tohimori, T., Masuda, H., Kangawa, K. & Matsuo, H. (1986) Increased release of atrial natriuretic polypeptides in rats with DOCA-salt hypertension. *Life Sci.* 38: 1351-1358.
  34. Sugawara, A., Nakao, K., Sakamoto, M., Morii, N., Yamada, T., Itoh, H., Shiono, S. & Imura, H. (1985) Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet* 2: 1426-1427.
  35. Sagnella, G.A., Markandu, N.D., Shore, A.C. & MacGregor, G.A. (1986) Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1: 179-181.
  36. Rankin, A.J., Courneya, C.A., Wilson, N. & Ledsome J.R. (1986) Tachycardia releases atrial natriuretic peptide in the anesthetized rabbit. *Life Sci.* 38: 1951-1957.
  37. Fyhrquist, F., Tikkanen, I., Totterman, K.J., Hynynen, M., Tikkanen, T. & Anderson, S. (1987) Plasma atrial natriuretic peptide in health and disease. *Eur. Heart. J.* 8 (suppl B): 117-122.
  38. Nemer, M., Lavigne, J.P., Drouin, J., Thibault, G., Gannot, M. & Antakly, T. (1986) Expression of atrial natriuretic factor gene in heart ventricular tissue. *Peptides* 7: 1147-1152.
  39. Day, M.L., Schwartz, D., Wiegand, R.C., Stockman, P.T., Brunnert, S.R., Tolunay, H.E., Currie, M.G., Standaert, D.G. & Needleman, P. (1987) Ventricular atriopeptin: unmasking of messenger RNA and peptide synthesis by hypertrophy or dexamethasone. *Hypertension* 9: 485-491.
  40. Ding, J., Thibault, G., Gutkowska, J., Garcia, R., Karabatsos, T., Jasmin, G., Genest, J. & Cantin, M. (1987) Cardiac and plasma atrial natriuretic factor in experimental congestive heart failure. *Endocrinology* 121: 248-257.
  41. Saito, Y., Nakao, K., Arai, H., Sugawara, A., Morii, N., Yamada, T., Itoh, H., Shiono, S., Mukoyama, M., Obata, K., Yasue, H., Ohkubo, H., Nakanishi, S. & Imura, H. (1987) Atrial natriuretic polypeptide (ANP) in human ventricle increased gene expression of ANP in dilated cardiomyopathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 148: 211-217.
  42. Yasue, H., Obata, K., Okumura, K., Kurose, M., Ogawa, H., Matsuyama, K., Jougasaki, M., Saito, Y., Nakao, K. & Imura, H.

- (1989) Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 83: 46-51.
43. Raine, A.E.G., Phil, D., Erne, P., Brügisser, E., Müller, F.B., Bolli, P., Burkart, F. & Bühler, F.R. (1986) Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 315: 533-537.
  44. Burnett, J.C., Kao, P.C., Hu, D.C., Hesser, D.W., Heublein, D., Granger, J.P., Opgenorth, T.J. & Reeder, G.S. (1986) Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231: 1145-1147.
  45. Bates, E.R., Shenker, Y. & Grekin, R.J. (1986) The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 73: 1155-1161.
  46. Hara, H., Ogihara, T., Shima, J., Saito, H., Rakugi, H., Iinuma, K., Kumahara, Y. & Minanino, T. (1987) Plasma atrial natriuretic peptide level as an index for the severity of congestive heart failure. *Clin. Cardiol.* 10: 437-442.
  47. Nakaoka, H., Imataka, K., Amano, M., Fujii, J., Ishibashi, M. & Yamaji, T. (1985) Plasma levels of atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 313: 892-893.
  48. Tsutomoto, T., Bito, K. & Kinoshita, M. (1989) Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. *Am. Heart J.* 117: 599-606.
  49. Chon, J.N., Levine, T.B., Olivari, M.T., Garberg, V., Lura, D., Francis, G.S., Simon, A.B. & Rector, T. (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 311: 819-823.
  50. Cohn, J.N. & Rector, T.S. (1988) Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am. J. Cardiol.* 62: 25A-30A.
  51. Gottlieb, S.S., Kukin, M.L., Ahern, D. & Packer, M. (1989) Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 13: 1534-1539.
  52. Tsutomoto, T., Kanamori, T., Mitsunami, K., Motomura, M. & Kinoshita, M. (1989) Which is a better predictor of prognosis in patients with congestive heart failure, plasma norepinephrine or atrial natriuretic peptide? *Eur. Heart J.* 10: Suppl: 140.
  53. Kohzuki, M., Hodsman, G.P., Harrison, R.W. & Johnston, C.I. (1988) Attenuated renal response to atrial natriuretic peptide infusion in rats with heart failure. *Cli. Exp. Pharm. Physiol.* 15: 323-326.
  54. Cody, R.J., Atlas, A. & Laragh, J.H. (1988) Renal responses to atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 9 (suppl H): 29-33.
  55. Hirooka, Y., Takeshita, A., Imaizumi, T., Suzuki, S., Yoshida, M. & Nakamura, M. (1990) Attenuated forearm vasodilative response to intra-arterial atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *Circulation* 82: 147-153.
  56. Hirata, Y., Emori, T., Ohta, K., Shichiri, M. & Marumo, F. (1989) Vasoconstrictor-induced heterologous down-regulation of vascular atrial natriuretic peptide receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 164: 603-606.
  57. Schiffrin, E.L. & Louis, J.S. (1987) Decreased density of vascular receptors for atrial natriuretic peptide in DOCA-Salt hypertensive rats. *Hypertension* 9: 504-512.
  58. Roubert, P., Lonchampt, M.O., Chabrier, P.E., Plas, P., Goulin, J. & Braquet, P. (1987) Down-regulation of atrial natriuretic factors and correlation with cGMP stimulation in rat cultured vascular smooth muscle

- cells. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 148: 61-67.
59. Ogawa, K. & Ito, T. (1989) Pathophysiologic and prognostic considerations in circulatory insufficiency in congestive heart failure: receptor function. *Jpn. Cir. J.* 53: 123-130.
  60. Fyhrquist, F. & Tikkanen, I. (1988) Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 62: 20A-24A.
  61. Caidahl, K., Hedner, J. & Hedner, T. (1988) Atrial natriuretic peptide and catecholamines in peripheral blood as indicators cardiac dysfunction in the general population. *Clin. Sci.* 74: 587-594.
  62. Richards, A.M., Cleland, J.G.F., Tonolo, G., McIntyre, G.D., Leckie, B.J., Dargie, H.J., Ball, S.G. & Robertson, J.I.S. (1986) Plasma  $\alpha$ -natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br. Med. J.* 293: 409-412.
  63. Bouchard, R.J., Gault, J.H. & Ross, J. (1971) Evaluation of pulmonary artery end-diastolic pressure as an estimate of left ventricular end-diastolic pressure in patients with normal and abnormal left ventricular performance. *Circulation* 44: 1072-1097.
  64. Tunny, T.J., Bachmann, A.W. & Gorden, R.D. (1988) Response of atrial natriuretic peptide to adrenaline and noradrenaline infusion in man. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* 15: 299-303.
  65. Bianchi, C., Gutkowska, J., Thibault, G., Garcia, R., Genest, J. & Cantin, M. (1985) Radioautographic localization of  $^{125}$ I atrial natriuretic factor (ANF) in rat tissues. *Histochemistry* 82: 441-452.
  66. Kanai, Y., Ohnuma, N. & Matuso, H. (1987) Rat atrial natriuretic polypeptide increases net water, sodium and chloride absorption across rat small intestine in vivo. *Jpn. J. Pharmacol.* 45: 7-13.
  67. Richards, A.M., Tonolo, G., Cleland, J.G.F., McIntyre, G.D., Jeckie, B.J., Dargie, H.J., Ball, S.G. & Robertson, J.I.S. (1987) Plasma atrial natriuretic peptide concentrations during exercise in sodium replete and deplete normal man. *Clin. Sci.* 72: 159-164.
  68. Saito, Y., Nakao, K., Sugawara, A., Nishimura, K., Morii, N., Yamada, T., Itoh, H., Shiono, S., Mukoyama, M., Arai, H., Sakamoto, M., Ban, T. & Imura, H. (1988) Exaggerated secretion of atrial natriuretic polypeptide during dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Am. Heart J.* 116: 1052-1057.
  69. Crozier, I.G., Nichollis, G., Ikram, H., Espiner, E.A. & Yandle, T.G. (1989) Atrial natriuretic peptide levels in congestive heart failure in man before and during converting enzyme inhibition. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* 16: 417-424.
  70. Borghi, C., Magelli, C., Boschi, S., Costa, F.V., Capelli, M., Verani, E., Magrani, B. & Ambrosoni, E. (1989) Peripheral hemodynamic and humoral effects of oral zofenopril calcium (SQ. 26, 991) in patients with congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* 29: 1077-1082.
  71. Nelson, G.R., Cohn, P.F. & Gorlin, R. (1975) Prognosis in medically treated coronary artery disease. Influence of ejection fraction compared to other parameters. *Circulation* 52: 408-412.
  72. Schulze, R.A., Strausee, H.W. & Pitt, B. (1977) Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation of ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am. J. Med.* 62: 192-199.
  73. Franciosa, J.A., Wilen, M., Ziesche, S. & Cohn, J.N. (1983) Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 51: 831-836.
  74. Hofmann, T., Meinertz, T., Kasper, W.,

- Geibel, A., Zehender, M., Hohnloser, S., Stienen, U., Treese, N. & Just, H. (1988) Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: A multivariate analysis of prognostic determinants. *Am. Heart J.* 116: 1455-1463.
75. Clinkers, M., Garbers, D.L., Chang, M.S., Lowe, D.G., Clin, H., Goeddl, D.V. & Schulz, S. (1989) A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 338: 78-83.
76. Heim, J.M., Gottmann, K., Weil, J., Haufe, M.C. & Gerzer, R. (1988) Is cyclic GMP a clinical useful maker for ANF action? *Z. Kardiol.* 77: suppl 2: 41-46.
77. Cusson, J.R., Hamet, P., Gutkowska, J., Kuchel, O., Genest, J., Cantin, M. & Larochelle, P. (1987) Effects of atrial natriuretic factor on natriuresis and cGMP in patients with essential hypertension. *J. Hypertension* 5: 435-443.
78. Sasaki, A., Kida, O., Kato, J., Nakamura, S., Kodama, K., Miyata, A., Kangawa, K., Matsuo, H. & Tanaka, K. (1987) Effects of antiserum against  $\alpha$ -rat atrial natriuretic peptide in anesthetized rats. *Hypertension* 10: 308-312.
79. Drexler, H., Hirth, C., Stasch, H.P., Lu, W., Neuser, D. & Hugsteterstr, J.H. (1990) Vasodilatory action of endogenous atrial natriuretic factor in a rat model of chronic heart failure as determined by monoclonal ANF antibody. *Cir. Res.* 66(5): 1371-1380.
80. Hirata, Y., Ishii, M., Matsuoka, H., Sugimoto, T., Iizuka, M., Uchida, Y., Serizawa, T., Sato, H., Kohmoto, O., Mochizuki, T., Sugimoto, T., Miyata, A., Kangawa, K. & Matsuo, H. (1987) Plasma concentrations of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide and cyclic GMP in patients with heart disease. *Am. Heart J.* 113: 1463-1469.
81. Dussaule, J.C., Vahanian, A., Michel, P.L., Soullier, I., Czekalski, S., Acar, J. & Ardailou, R. (1988) Plasma atrial natriuretic factor and cyclic GMP in mitral stenosis treated by balloon valvulotomy. Effect of atrial fibrillation. *Circulation* 78: 276-285.
82. Nakaoka, H., Imataka, K., Kitahara, Y., Fujii, J., Ishibashi, M. & Yamaji, T. (1988) Relationship between plasma levels of atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate in patients with heart diseases. *Jpn. Cir. J.* 52: 30-34.
83. Sato, F., Kamoi, K., Wakiya, Y., Ozawa, T., Arai, O., Ishibashi, M. & Yamaji, T. (1986) Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 823-827.
84. Hargrave, B., Roman, C., Morville, P. & Heymann, M. (1990) Pulmonary vascular effects of exogenous atrial natriuretic peptide in sheep fetuses. *Pediatr. Res.* 27: 140-143.
85. Fuller, F., Porter, J.G., Arfsten, A.E., Miller, J., Schilling, J.W., Scarborough, R.M., Lewicki, J.A. & Schenk, D.B. (1988) Atrial natriuretic peptide clearance receptor. *J. Biol. Chem.* 263: 9395-9401.
86. Schiffrin, E.L., Chartier, L., Thibault, G., St-Louis, J., Cantin, M. & Genest, J. (1985) Vascular and adrenal receptors for atrial natriuretic factor in the rat. *Circ. Res.* 56: 801-807.
87. Schenk, D.B., Johnson, L.K., Schwartz, K., Sista, H., Scarborough, R.M. & Lewicki, J.A. (1985) Distinct atrial natriuretic factor receptor sites on cultured bovine aortic smooth muscle and endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 127: 433-442.
88. Pandey, K.N., Inagami, T. & Misono, K.S. (1987) Three distinct forms of atrial natriuretic factor receptors: kidney tubular epithelium cells and vascular smooth muscle cells contain different types of receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 147:

1146-1152.

89. Saito, Y., Nakao, K., Nishimura, K., Sugawara, A., Okumura, K., Obata, K., Sonoda, R., Ban, T., Yasue, H. & Imura, H. (1987)

Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 76: 115-124.