

氏名・(本籍) 薦 本 尚 慶 (兵庫県)
学 位 の 種 類 医学博士
学 位 記 番 号 論医博第85号
学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日 平成3年6月21日
学位論文題目 心不全患者における心房性ナトリウム利尿ペプチド

審 査 委 員 主査 教授 戸 田 昇
副査 教授 木之下 正彦
副査 教授 北 里 宏

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は心臓から分泌され、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を有するペプチドホルモンである。本研究の目的は、心不全患者におけるANP分泌刺激因子、心不全治療効果判定および予後推測因子としての意義、内因性ANPの病態生理学的意義について検討することにある。

〔対象、方法〕

185名の慢性心不全患者を対象とし、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RIA法で測定した。

〔結 果〕

血漿ANP濃度は、心不全重症度 (NYHA分類) に従い上昇した (NYHA I度: 37.4 ± 2.9 pg/ml、II度: 77.7 ± 3.4 pg/ml、III度: 239 ± 19 pg/ml、VI度: 468.8 ± 64 pg/ml)。左心不全患者において、心臓カテーテル時に採血した血漿ANP濃度は、左室拡張末期圧とのみ独立で有意な正相関を示した ($r = 0.88$, $p < 0.001$)。入院患者を対象に、内科的治療により心不全の改善した患者は全例血漿ANP濃度は低下し、心不全の増悪した患者は全例上昇した。

慢性心不全で入院した120名 (NYHA II度95名、III度12名、IV度13名) を対象とし2年以上経過観察し予後との関係について検討した結果15名が死亡した。3名が突然死、12名が心不全の増悪で死亡した。死亡例はNYHA II度95名中3名、III度12名中5名、IV度13名中7名と

心不全重症例に多かった。又、左室駆出率は、生存群 $53 \pm 2\%$ 、死亡群 $30 \pm 4\%$ と死亡群で有意に低く、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 $400 \pm 24\text{pg/ml}$ 、血漿 ANP 濃度は、生存群 $92 \pm 3\text{pg/ml}$ 、死亡群 $362 \pm 52\text{pg/ml}$ といずれも死亡群で有意に高値を示した。次に心不全死に対する予後推定因子としてこれらの指標を比較する為に入院時 NYHA III 度ないし IV 度の重症心不全患者を対象として (NYHA II 度患者は 2 年間の観察中心不全死は認めなかった) 生存群、心不全死群について比較すると、NYHA 分類、年齢、治療薬には両群間で差を認めず、左室駆出率は、生存群 $35 \pm 5\%$ 、死亡群 $30 \pm 3.5\%$ 、血漿ノルエピネフリン濃度は、生存群 $360 \pm 66\text{pg/ml}$ 、心不全死群 $453 \pm 31\text{pg/ml}$ で統計学的には有意差を認めなかった。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。ANP $\geq 300\text{pg/ml}$ を予後不良と仮定すると心不全死の判定上、sensitivity、specificity とともに約 90% と高かった。

次に、心不全で上昇する内因性 ANP が実際に心不全に代償的に作用しているか否かを調べる目的で、ANP の second messenger である血漿 cGMP 濃度を心臓カテーテル時に ANP と同時に採血し測定した。さらに肺循環、体循環における ANP 代謝量、c-GMP 産生量を Fick の原理を用いて求め心不全重症度と比較した。その結果、軽症心不全群では、ANP は肺循環、体循環いずれにおいても血管抵抗に応じて代謝され、ANP 代謝量と c-GMP 産生量は有意に正相関した。一方重症心不全群では、ANP 代謝量が軽症群に比し高値にもかかわらず、cGMP 産生は低下し、ANP 代謝量に対する cGMP 産生量の比は著明に低下していた。

〔考 察〕

最近新たに発見された ANP は心臓から分泌され心不全重症度に従い上昇することが明らかになった。血行動態指標では、左心不全患者を対象とすると、前負荷の指標である左室拡張末期圧と密な正相関を示した事実は、1) 前負荷 (左室拡張末期圧) の指標としての ANP の有用性、2) 心不全で増加するとされる心室における ANP の生合成と分泌の機序に前負荷が関与している可能性を示唆している。

心不全の予後と ANP の関係についての報告は少なく他の指標 (血漿ノルエピネフリン濃度、左室駆出率) よりすぐれている可能性を示唆した報告はない。今後症例をふやして検討は必要であるが、ANP は心臓自身が、心筋の伸展や前負荷に応じて分泌しているホルモンであることを考えると特に心不全死という点からみると、血漿 ANP 濃度と予後が深くかかわっているのは当然のように思われる。ANP の利尿作用、レニン・アルドステロン分泌抑制作用、血管拡張作用等から考えると心不全患者で上昇する内因性 ANP は代償的役割を演じていると考えられる。実際に肺循環、体循環において心不全軽症患者では ANP 代謝量に応じた cGMP 産生を認め、これらの患者では、内因性 ANP は血管拡張性に作用していると考えられる。一方、重症心不全患者では、ANP 代謝量に対する cGMP 産生量の比は、著明に低下し、guanylate cyclase と coupling した ANP 受容体の down-regulation が示唆され、内因性の作用が減弱している可能性が示唆さ

れた。この ANP 受容体の down-regulation をきたす可能性の ANP 濃度は 300pg/ml 前後で心不全死が増加する ANP 濃度に一致し、今後さらに検討が必要であるが、ANP による心不全の代償と破綻に受容体が関与している可能性が示唆され興味深い。

〔結 語〕

心不全患者における血漿 ANP 濃度測定は、重症度、治療効果判定、予後推測などにおいて有用な客観的指標と考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、心不全患者における心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 分泌刺激因子ならびに内因性 ANP の心不全治療効果判定・予後推測因子としての意義と病態生理学的意義について検討したものである。

まず、重症度の異なる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認めた。治療により心不全の改善した患者ではいずれも ANP 濃度は低下し、治療にもかかわらず悪化した患者では全例に ANP の上昇を認めた。重症心不全患者を 2 年間経過観察中に生存したグループ (20 名) と心不全死群 (16 名) では、左室駆出率や血漿ノルエピネフリン濃度に差を認めなかったが、血漿 ANP 濃度は心不全死群で有意に高値を示した。以上の結果は、左室前負荷を反映する左室拡張末期圧を、血漿 ANP 濃度を測定することによって侵襲なしに推定出来ることを示す。また、ANP 濃度は心不全治療効果や予後の判定にも有用であることが示唆される。

次に内因性 ANP の機能的役割を調べる目的で、ANP の second messenger とされる cyclic GMP を血漿において測定した。その結果、軽症心不全患者では血漿 cyclic GMP 濃度は血漿 ANP 濃度と正の相関を示すことが明らかとなった。しかし、慢性重症心不全患者では血漿 ANP 濃度がさらに上昇するにもかかわらず血漿 cyclic GMP 濃度は増加しなかった。この時、ANP 静注の cyclic GMP 増加作用は著しく減弱していた。これらの結果は、慢性重症心不全患者において血管の guanylate cyclase に関連する ANP 受容体が down-regulation により減少している可能性を示唆している。

本論文は、慢性心不全患者において心不全の程度と血漿 ANP および cyclic GMP 濃度の関係を初めて明らかにし、これらが心不全の重症度と患者の予後を示す重要な指標になり得ることを明かにした興味あるものであり、医学博士を授与するに値するものと判断された。