

# 先天性心疾患児のヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド ( $\alpha$ -hANP)

## 血中濃度の血行動態の相関についての検討

(昭和61年9月25日受付)

(昭和62年1月14日受理)

長崎大学医学部附属病院小児科

山崎 士郎 渡辺 幹生 柳 忠道 辻 芳郎

**key words** : ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド, 体液量の調節, 左房伸展受容器

### 要 旨

近年, ヒトの心房より体液量および電解質濃度の調節に関与する3種類のヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -human atrial natriuretic polypeptides 以後  $\alpha$ -hANP,  $\beta$ -hANP,  $\gamma$ -hANP と略す) が分離精製され, アミノ酸配列も明らかとなり臨床上也注目をあげている。しかし小児科領域における報告は数少なく, その正常値や先天性心疾患児の分泌動態は不明である。今回我々は, 健常児 (50名), 先天性心疾患児 (65名) について3種のペプチド中最も生物活性が強いとされる  $\alpha$ -hANP 血中濃度を測定し検討を行なった。結果, ①正常値は, 理由は不明であるが1歳6カ月以下の乳幼児群が他の年齢群に比較して高値を示した ( $p < 0.05$ )。②チアノーゼや圧負荷の有無との関係は少なく心拡大症例が高値を示し,  $\alpha$ -hANP 血中濃度と心胸廓比の間には正の相関が認められた ( $r = 0.748$ ,  $p < 0.01$ )。③左房拡大疾患は右房拡大疾患に比較して上昇傾向が著明であり, 左房壁 stretch receptor を介する機構の  $\alpha$ -hANP 分泌調節における重要性が推測された。

### はじめに

従来よりラットの心房内に, 内分泌顆粒に類似する特殊顆粒の存在が知られていたが, その意義については不明であった。しかし1979年に deBold らがこの顆粒は体液量および電解質濃度の調節に関与している可能性を指摘した<sup>1)</sup>。その後多くの研究者により, その事実が確認され, 1984年には寒川, 松尾らはヒト心房より3種のヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドの分離精製に成功, アミノ酸配列も明らかとなった<sup>2)</sup>。現在では化学合成も可能であり, 多くの研究が蓄積され生物活性, 作用機序についての詳細も明らかとなりつつある。しかし小児科領域における正常値や各種先天性心疾患における分泌動態についての報告は数少ない。今回我々は健常児50名, 先天性心疾患児65名について3種のヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド中最も生物活性が強力とされる  $\alpha$ -human atrial natriuretic polype-

ptide ( $\alpha$ -hANP)の血中濃度をRIA法にて測定し, 小児科領域の正常値とその分泌動態について検討を行なった。

### 対象および方法

対象は, 健常児として心疾患や腎疾患を合併しない外来患児50名 (1カ月~18歳, 平均5歳8カ月)であり, 末梢静脈より採血し, EDTA-トラジロール添加分離後の血漿を用いて, 成瀬らが開発したRIAにて測定を行なった<sup>8)</sup>。本測定方法に用いた抗血清は Atriopeptin I (rat 5-25ANP) を抗原とし, 家兎に免疫して得たもので, 認識部位は主として  $\alpha$ -ANP のリング構造であり, 1-28ANP 以外にも血中に存在する fragment (たとえば5-25ANP等のリング構造を持つもの)も含めて測定する。このため他の抗血清 (Peninsula社製はC末端を認識する)に比較して3~4倍高値を示す結果となったが, 成瀬らにより両者の相関はすでに証明されている。

### 結 果

#### ① 年齢別小児正常値の検討

別刷請求先: (〒852)

長崎大学医学部附属病院小児科

山崎 士郎

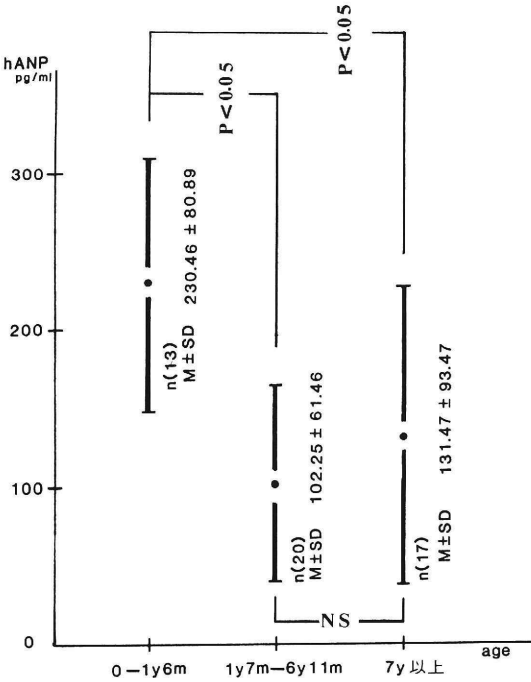


図1 年齢別小児正常値の検討。0～1歳6ヵ月(13名)、1歳7ヵ月～6歳11ヵ月(20名)、7歳以上(17名)の3群に分類し、 $\alpha$ -hANP 血中濃度を比較検討した。p<0.05で0～1歳6ヵ月の群が他の2群より有意に高値を示した。

小児正常値について年齢による影響を知るために、I群(1ヵ月～1歳6ヵ月, 13名)、II群(1歳7ヵ月～6歳11ヵ月, 20名)、III群(7歳以上, 17名)の3つの群に分類し、それぞれについて $\alpha$ -hANP 血中濃度の平均値と標準偏差を求め、各母集団分散が等しい事をF分布で確認した上でt検定を行なった。結果(図1)、I群(230.46±80.89pg/ml)、II群(102.25±61.46pg/ml)、III群(131.47±93.47pg/ml)であり、I群はII、III群に比較して高値を示し、総計学的にもp<0.05で有意差を認めたと、II、III群では正常成人の参考値(男子127±77pg/ml, 女子134±67kg/ml)と同程度であった。

② 臨床上的重症度と $\alpha$ -hANP 血中濃度の検討  
まず心胸廓比、心電図所見および体重増加、肝腫大、呼吸症状等による総合判定で分類した臨床上的重症度の軽症群(27名)、中等症群(23名)、重症群(15名)について $\alpha$ -hANP 血中濃度の比較検討を行なった。結果(図2)、軽症群(216.7±187.5pg/ml)、中等症群(568.3±249.7pg/ml)、重症群(1,577.2±587.7pg/ml)

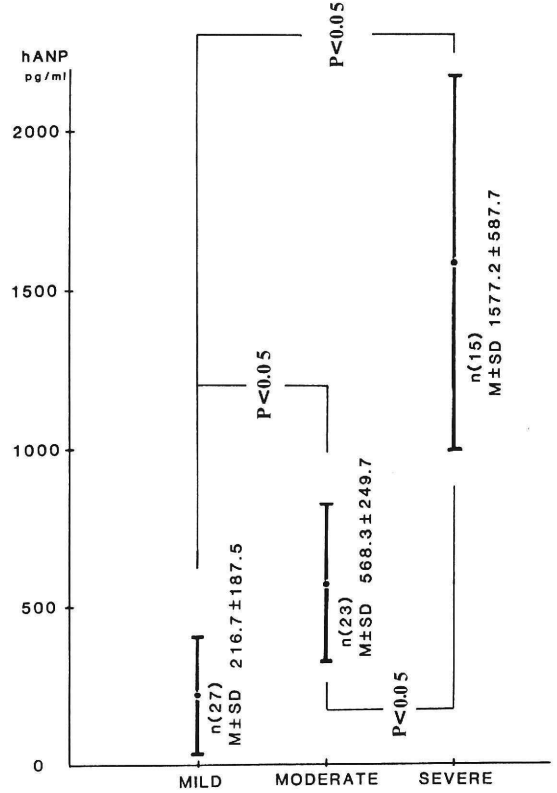


図2 臨床上的重症群と $\alpha$ -hANP 血中濃度の検討。先天性心疾患児(65名)を臨床上的重症群にて軽症群(MILD, 27名)中等症群(MODERATE, 23名)、重症群(SEVERE, 15名)の3群に分類し、 $\alpha$ -hANP 血中濃度の比較検討をおこなった。結果、重症度に従って高値を示し、各群の間にはp<0.05で有意差を認めた。

ml)となり重症度に従って高値を示し、各群間にはp<0.05で統計学的に有意差を認めた。

③ ジギタリス投薬の有無による $\alpha$ -hANP 血中濃度の検討

ジギタリス投薬の本来の目的は、心不全に対する治療もしくは潜在的な心不全に対する予防的投薬であり、このことは当然重症度の一つの表現となる。このことを考慮してジギタリス投薬の有無を一つのパラメーターとして、投薬群(26名)、非投薬群(39名)について $\alpha$ -hANP 血中濃度を検討した。結果(図3)のごとく、投薬群(1,154.5±694.9pg/ml)、非投薬群(322.1±243.9pg/ml)とp<0.05で有意に投薬群が高値を示した。尚ジギタリス投薬群において標準偏差がおおきめであるのは潜在的な心不全状態に対する予防投

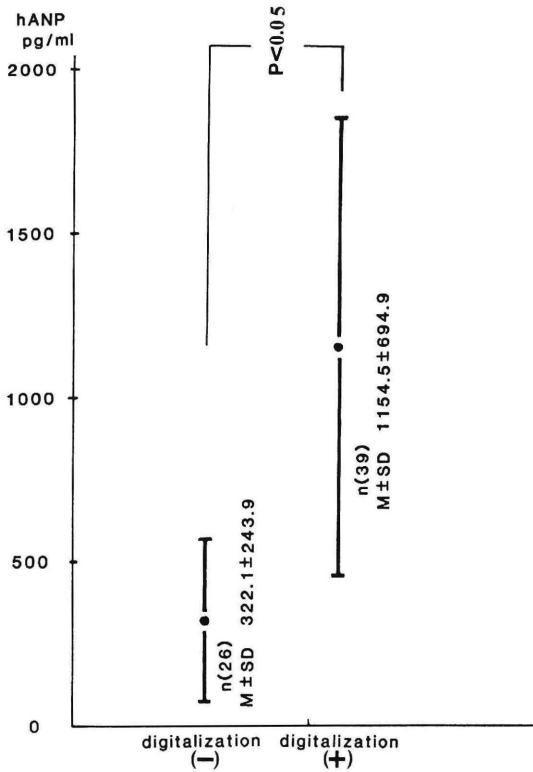


図3 ジギタリス投薬の有無による $\alpha$ -hANP血中濃度の検討。先天性心疾患児(65名)をジギタリス投薬群(39名)、ジギタリス非投薬群(26名)の2群に分け、 $\alpha$ -hANP血中濃度を比較検討すると、 $p<0.05$ で投薬群が有意差を持つて高値を示した。digitalization (+):ジギタリス投薬群, digitalization (-):ジギタリス非投薬群

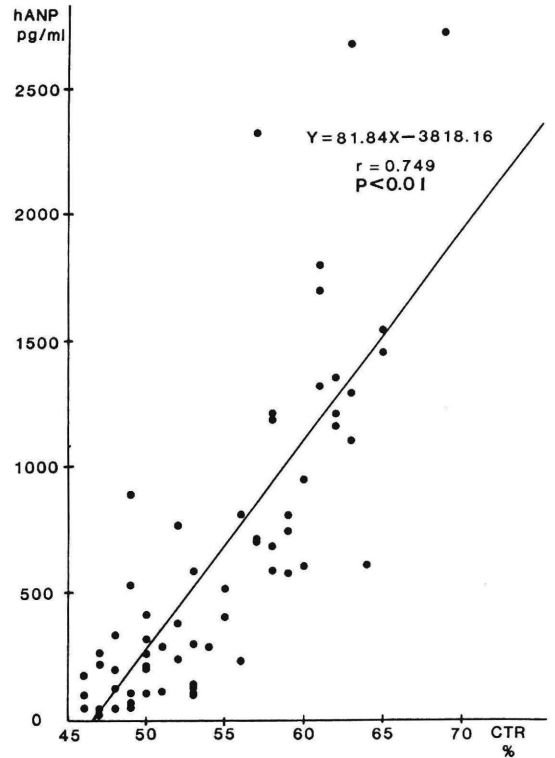


図4 CTRと $\alpha$ -hANP血中濃度の相関についての検討。 $\alpha$ -hANP血中濃度と心胸廓比(CTR)の間には、 $Y=81.84X-3818.16$ と正の相関が認められた。 $r=0.749$ ,  $p<0.01$ )

薬の症例が含まれていることがその原因と考えられた。

④ 心胸廓比(CTR)と $\alpha$ -hANP血中濃度の相関についての検討

次に心拡大に注目し、 $\alpha$ -hANP血中濃度とCTRの相関を調べるために、縦軸を $\alpha$ -hANP血中濃度(Y)、横軸をCTR(X)として相関直線を描いてみると図4に示すごとく、 $r=0.748$ ,  $p<0.01$ で $Y=81.84X-3,818.16$ と正の相関が得られた。以上よりCTRが大きい症例ほど $\alpha$ -hANP血中濃度は高値を示す事がわかった。

⑤ 左房拡大と $\alpha$ -hANP血中濃度についての検討

心拡大についての分析を更に進めるために左房拡大と $\alpha$ -hANP血中濃度との検討を行なった。今回は左房拡大を心エコー所見や心血管造影所見にて直接的に定

量する事が困難であったため、L→R shuntの結果、主に左房拡大をきたす疾患で著明な肺血管閉塞病変を伴わない心室中隔欠損症(VSD)19名、動脈管開存症(PDA)3名、VSD+PDA1名の計23名について、L→R shunt率を左房拡大の指標として、shunt率39%以下の群(11名)shunt率40%以上の群(12名)に分類し $\alpha$ -hANPの血中濃度の検討を行なった。結果(図5)のごとく39%以下群( $344.3\pm222.7\text{pg/ml}$ ), 40%以上の群( $1,349.4\pm532.4\text{pg/ml}$ )となり $p<0.01$ で有意にshunt率40%以上の群が高値を示した。

⑥ 右房拡大と $\alpha$ -hANP血中濃度についての検討。

右房拡大についても左房拡大と同様に $\alpha$ -hANP血中濃度と関連を調べた。左房同様に拡大の直接的な定量が困難であるためL→R shuntの結果、主に右房拡大を呈する心房中隔欠損症(ASD)6名についてL→R shunt率を拡大の指標として検討を行なった。症例数が6名と少ないため統計学的な検討ではなく、図6のごとく縦軸を $\alpha$ -hANP血中濃度、横軸をL→R

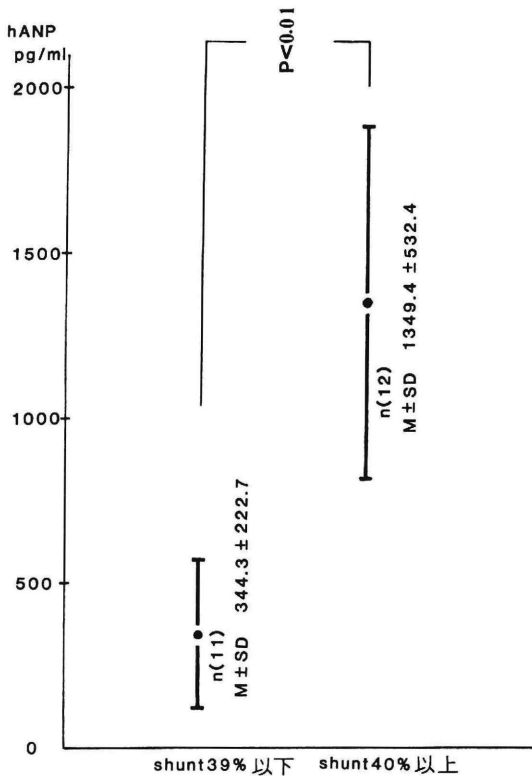


図5 左房拡大と $\alpha$ -hANP血中濃度についての検討。明らかな肺血管閉塞病変を伴わない左房拡大疾患VSD(19名), PDA(3名), VSD+PDA(1名)の計23名を, L→R shunt率39%以下の群(11名), 40%以上の群(12名)に分け,  $\alpha$ -hANP血中濃度の比較検討をおこなった。結果 $P<0.01$ で, 40%以上の高シャント群が有意に高値を示した。

shunt率として各症例をプロットしてみると, 30%以下の3例では増加なく正常範囲にとどまっております, 40%以上の3例においても1例は正常範囲にあり, 他の2例は増加を示すが, その程度はVSD, PDAにみられる左房拡大症例に比較すると軽度の上昇にとどまっていた。

⑦ 心拡大を合併しない重症圧負荷疾患における $\alpha$ -hANP血中濃度についての検討

圧負荷疾患で心拡大を合併しない症例における $\alpha$ -hANP血中濃度の検討を行なうため, 心拡大を伴わないファロー四徴症(TOF)6名, 肺動脈狭窄症(PS)3名, 大動脈縮窄症(Co/Ao)1名, Eisenmenger1名の計11名について $\alpha$ -hANP血中濃度を測定し, 正常対照群および臨床軽症群との比較を行なった。結果は図7のごとく, 圧負荷群(240.2±107.3pg/ml)はコ

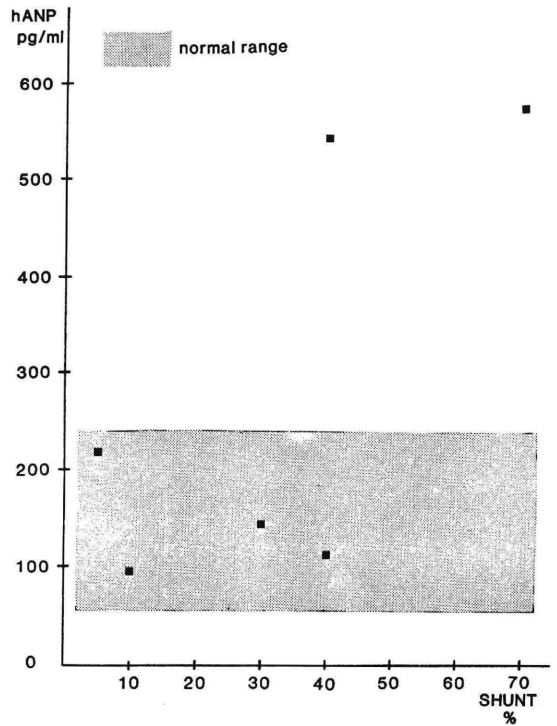


図6 右房拡大と $\alpha$ -hANP血中濃度についての検討。右房拡大疾患ASD6名について,  $\alpha$ -hANP血中濃度とL→R shunt率の関係を見ると, シャント率39%以下の3名は正常範囲にあり, 40%以上の3名においても1名は正常範囲にあり, 他の2名の上昇も600pg/ml以下の中等度にとどまっていた。

ントロール群(145.5±92.2pg/ml)と母集団分散が等しい事を確認した上でt検定で比較検討すると $p<0.05$ で有意に高値を示したが, 臨床軽症群(216.7±187.5pg/ml)と同程度の上昇にとどまっていた。

⑧ TOFにおける $\alpha$ -hANP血中濃度についての検討

チアノーゼの影響を調べるためTOFにおける $\alpha$ -hANP血中濃度を心拡大の有無を考慮して検討してみると, 図8のごとく単に圧負荷のみの症例6名(281.5±108.6pg/ml)はコントロール群(145.5±92.2pg/ml)に比較して $p<0.05$ で有意差をもって軽度の上昇を認めるも, 心拡大合併の症例2名に見られた(1,560, 1,220pg/ml)様な著明な上昇はなかった。

考 察

ナトリウム利尿ペプチドの歴史は, 1964年 James & Palade が分泌顆粒である事を推定した<sup>4)</sup>に始まり, 以後多くの研究を経てヒト心房由来の3種のペプチド

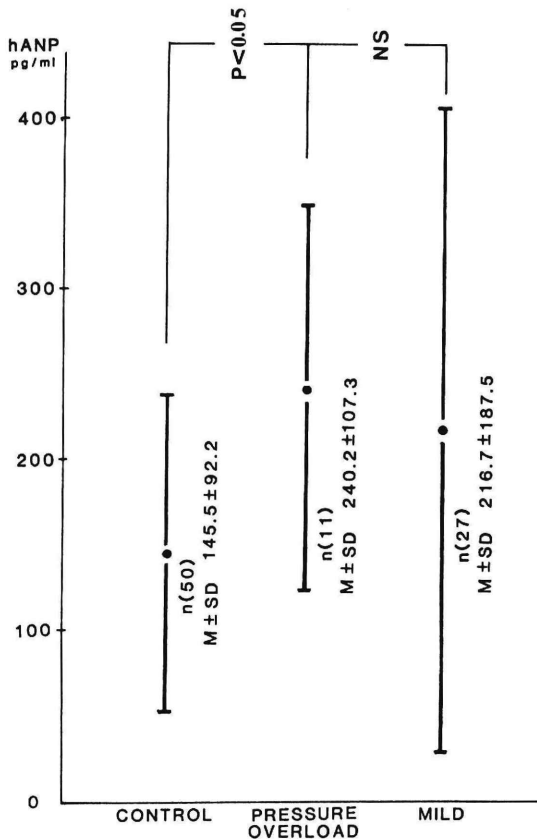


図7 心拡大を合併しない重症圧負荷疾患における $\alpha$ -hANP 血中濃度について検討。明らかな心拡大を合併しない重症圧負荷疾患(11名)の $\alpha$ -hANP 血中濃度は、正常対照児 (CONTROL, 50名) と比較すると  $p < 0.05$  で有意に高値を示したが、その増加は軽度であり、臨床上の重症度分類の軽症群 (MILD, 27名) と有意差はなかった。

が分離、精製され、アミノ酸配列の決定により化学合成可能となったことは、はじめに述べた。生物活性は血管拡張作用、利尿作用については明らかであるが、まだ不明の部分も多く今後の研究を待たねばならない状態であり、又作用機序についてもいまだ明確な定説はない。

症例数は50名と少ないが小児科領域における正常値を年齢により検討してみると、1歳6カ月以下の幼若乳幼児が他の年齢層に比べて統計学的有意差をもって高値を示し、この傾向は吉原らの報告と一致していた<sup>5)</sup>。しかしこの理由については全く不明であり今後の研究テーマと思われる。又先天性心疾患児の分泌動態についての検討では、チアノーゼ性、非チアノーゼ

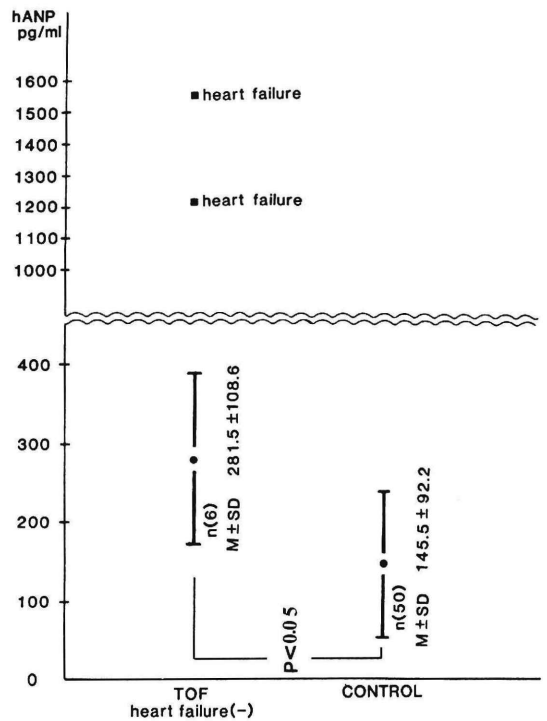


図8 TOFにおける $\alpha$ -hANP 血中濃度についての検討。代表的チアノーゼ疾患TOFにおける $\alpha$ -hANP 血中濃度を検討してみると、心拡大を伴わない6名は正常対照児(50名)に比べて  $p < 0.05$  で有意に高値を示したがその上昇の程度は軽度であり、心拡大を伴う2例に見られる様に著明ではなかった。

性にかかわらず心不全による心拡大を合併している症例は高値を示し成人の報告と同様であった<sup>6)7)</sup>。この事は $\alpha$ -hANP 血中濃度とCTR間に正の相関が認められた事でも明らかである。又、成人領域においては、心不全状態の改善後に $\alpha$ -hANP 血中濃度の急速な低下がみられるとの加藤らの報告もある<sup>8)</sup>。

以上より $\alpha$ -hANPはヒトにおいても心不全状態では体液量の調節の一つの手段として分泌が促進されると考えられた。また分泌機構としては上述した様に心拡大が重要な因子であり、心拡大を伴わない圧負荷疾患やTOFの症例においては上昇は軽度であった。さらに心拡大についてはVSD, PDA, VSD+PDA等主に左房拡大を伴う症例について、L→R shunt率を左房拡大の指標として検討したところ、左房拡大症例すなわちshunt率の大きい症例では著明な高値を示した。次に右房拡大の影響をみるため、主に右房拡大を示すASDについて拡大の指標をL→R shunt率と

して検討すると30%以下では正常範囲, 40%以上でも正常範囲もしくは中程度の上昇にとどまっていた。以上より, 例数が少なく直ちに結論は出せないが,  $\alpha$ -hANPの分泌促進においては左房拡大が右房拡大に比べて重要な要因である可能性が強く示唆された。現在動物実験において体液量の調節にあずかる stretch receptor (伸展受容器) の存在場所や重要性については, 様々の報告があり見解の一致をみていない。しかし  $\alpha$ -hANPの分泌に関する研究ではないが Schultzらはイヌの実験でその volume receptor は左房に存在し, 抗利尿剤ホルモン(ADH), レニン分泌の関与を介した体液量の調節を行なっているとの報告をしており<sup>9)</sup>, 左房での情報認識と内分泌機構を介しての体液量の調節という点では, 今回の結果と一致している様に思えた。現時点では,  $\alpha$ -hANPの分泌機構の詳細はほとんど不明であるが, 様々の要因が複雑に関与し, 決して単一の要因で説明出来ない事は容易に想像がつく, しかし今回の我々の結果より  $\alpha$ -hANP分泌においては, 心房壁に存在が考えられる stretch receptor を介する分泌調節機構が強く関与しており, 中でも左房 stretch receptor を介する機構の重要性が推測された。

#### 結 語

- ①  $\alpha$ -hANP 小児正常値は, 年齢別にみると, 1歳6カ月以下の乳幼児に高い傾向を認め, それ以上の群では正常成人の参考値と有意差はなかった。
- ②  $\alpha$ -hANP は心不全による心拡大の症例は明らかに高値を示し, 体液量の調節に何らかの役割をはたしていると思われた。
- ③  $\alpha$ -hANP は心房拡大症例で高値を示し, 左房拡大群は右房拡大群に比べてその傾向が強かった。その分泌調節においては, 心房の stretch receptor を介する機構が関与しており, 特に左房の stretch receptor

介する機構が重要な役割を果たしている可能性が推測された。

#### 文 献

- 1) de Bold, A.J., et al.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Science*, 28: 89, 1981.
- 2) Kanagawa, K. and Matsuo, H.: Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 118: 131, 1984.
- 3) Naruse, M.: Immunoreactive  $\alpha$ -natriuretic polypeptide in human plasma. *Peptides*, 7: 141, 1986.
- 4) Jamieson, J.D. and Palade, G.E.: Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell. Biol.*, 23: 151, 1964.
- 5) 吉原隆夫, 岡本 力, 石原義紀, 浜岡健城, 栗本文彦: 小児の心房性ナトリウム利尿ペプチド。医学のあゆみ, 138: 449—450, 1986.
- 6) Giuseppe, A.S., Nirmala, D.M., Amgela, C.S. and Graham, A.M.: Rised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* January, 25: 179, 1986.
- 7) Burnett, J.C., Kao, P.C., Hu, D.C., Hesser, D.M., Heullein, D., Granger, J.P., Opgenorth, T.J. and Seeder, G.S.: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science*, 231: 1145, 1986.
- 8) Katoh, Y., Kurosawa, T., Takeda, S., Kurokawa, S., Sakamoto, H., Marumo, F. and Kikawada, R.: Atrial natriuretic peptide levels in treated congestive heart failure. *Lancet* April, 1(2): 851, 1986.
- 9) Suhultz, H.D., Fater, D.C., Sundet, W.D., Geer, P.G. and Goetz, K.L.: Effect of ischemia on mechanical function and high-energy in rabbit myocardium. *Am. J. Physiol.*, 242: H1065, 1982.

## The Correlation Between Plasma Atrial Natriuretic Polypeptide Levels and Hemodynamics in Children with Congenital Heart Disease

Shiro Yamasaki, Mikio Watanabe, Tadamichi Yanagi and Yoshiro Tsuji  
Department of Pediatrics, School of Medicine, Nagasaki University

We measured plasma  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) in both 50 normal children and 65 children with congenital heart disease to investigate normal value in children and secretory dynamics in those with congenital heart disease. In the normal children, the plasma peptide levels were statistically higher in the youngest group (under 18 months old) than in the older groups ( $p < 0.05$ ).

This mechanism of the difference remains unknown. In the congenital heart disease group the patients with cardiac enlargement had high peptide levels whether they had cyanosis and pressure overload or not. We found the positive correlation between plasma peptide level and roentgenographic cardiothoracic ratio ( $r = 0.748$ ).

We compared plasma peptide levels in left atrial enlarged patients with those in right atrial enlarged ones. The plasma peptide levels were elevated in both RA and LA enlarged group, but especially high in LA group. Consequently, we speculate that  $\alpha$ -hANP plays an important role in autoregulation of body fluid volume and that the stretch receptor in the left atrium is one of important regulators of  $\alpha$ -hANP secretion.

---