〈原 著〉

血漿 ANP, BNP 濃度に影響を与える因子についての検討 〈老年者に特異的なものがあるか?〉

佐山 晴美* 中村 保幸* 齊藤 昇*** 土居 芳枝**
松倉 茂** 桜井 英雄*** 木之下正彦*

〈要 約〉 老年者の予後推定因子の一つとしてナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP) がある。男性54人 (83.7±8.3歳), 女性148人 (84.6±6.8歳) の老年後期が主の群で, 心臓超音波検査で心筋重量と僧帽弁波比 (A/E) を計測し, ANP と BNP の血中濃度を検討した。平均で ANP は正常の1.6倍, BNP は正常の約6.5倍であった。ANP と BNP への影響因子を検討したが, 性差はなく, 調律では心房細動が, 洞調律より ANP と BNP が増加していた。尿素窒素 $\leq 20\text{mg/dl}$ かつクレアチニン $\leq 1.0\text{mg/dl}$ を満たす腎機能正常群に対し, 低下群では ANP と BNP が増加していた。心肥大は左室心筋重量比が男性で 111g/m^2 , 女性で 106g/m^2 以上とした。約50%の症例が心肥大で, ANP と BNP は増加していた。対象の80%に A/E 計測が可能で, その97%が左室拡張機能低下を示す A/E 比 >1 であった。さらに EF が50%以上の左室収縮機能正常例の98%は A/E 比 >1 であった。62%に大動脈弁閉鎖不全が合併し, 左室伸展ストレスの増加も推定された。また左室肥大のない群で, 10歳毎の分類では, 75歳以上の群は65歳群に比べ腎機能では有意差を認めないにも関わらず, ANP, BNP が上昇する事から, 左室肥大や腎障害以外の要因が考えられた。さらに BNP は収縮機能正常, 洞調律, 腎機能正常, 左室肥大なし, 心不全 (NYHA I or II) の群でも加齢で上昇する事から, これら以外で BNP 上昇をきたす老年者特有の要因があり, 多くの老年者に適合する左室拡張機能障害が一因と考えられた。老年者の ANP と BNP に影響を与える因子として心不全, 洞調律以外, 腎機能低下, 心筋肥大, 心拡大, 左室拡張機能低下が考えられた。特に, BNP は心筋重量比と有意な正相関を示した。

Key words: 心房性ナトリウム利尿ペプチド, 脳性ナトリウム利尿ペプチド, 左室心筋重量比, 心肥大, 拡張機能障害

(日老医誌 1998; 35: 851—857)

緒 言

生活水準の向上, 医療の進歩によりわが国の平均寿命は伸びが著しく, 1995年には65歳以上が14%を超えた。これら老年者の予後推定因子の一つとしてナトリウム利尿ペプチドが注目されている。ナトリウム利尿ペプチドシステムは心房性 (以下 ANP と略す), 脳性 (以下 BNP と略す) と神経ペプチド C 型 (CNP) の3種のリガンドと, 2種の伝達受容体 (NPR-A, NPR-B), 1種のクリアランス受容体 (NPR-C) から構成される。その作用は利尿, ナトリウム利尿, 血管平滑筋弛緩, レニン, アルドステロンやバソプレッシンの分泌抑制, 血管平滑筋

の肥大・増殖抑制等と多彩である^{1)~3)}。一方腎に存在するクリアランス受容体はグアニル酸シクラーゼ活性を持たず, ナトリウム利尿ペプチドの代謝に関与すると推定されている。ANP の主要産生部位は心房で, 分泌顆粒の存在も証明され, 心房筋の伸展や心拍数の増加がその生合成や分泌を促す。一方, BNP の主要産生部位は心室で, 心筋障害や心室負荷に反応して分泌され, 血中半減期は ANP に比し長く, 健常人の BNP 濃度は ANP の約6分の1である。ANP と BNP は心不全, 腎不全, 高血圧で上昇すると報告されている^{4)~7)}。老年者に於けるこれら ANP, BNP 値の分布とそれらに影響する因子を心臓超音波検査を中心に検討したので報告する。

対象と方法

療養型病院 (II 群) に入院中の65歳以上の202人 (専門医療を必要としないリハビリを目的とする入院) が対象であり, 主要疾患は脳血管疾患66.3%, 高血圧36.6%, 糖尿病12.4%, 高脂血症12.4%, 虚血性心疾患11.9%, 心不全12.3%であった。全例に心電図と B/M モード心

*Harumi Sayama, Yasuyuki Nakamura, Masahiko Kinoshita: 滋賀医科大学第一内科

**Shigeru Matsukura, Yoshie Doi: 宮崎医科大学第三内科

***Noboru Saitou, Hideo Sakurai: 宮崎愛和病院内科成人病研究室

受付日: 1998.5.6, 採用日: 1998.7.28

臓超音波検査 (Toshiba SSA-260A, 3.75/2.5 Mhz プロープ) を施行し僧帽弁波比 (以下 A/E と略す), Teichholz 法により 1 回拍出量 (以下 SV と略す), 左心室駆出率 (以下 EF と略す), 左室心筋重量比 (以下 LVMI と略す), 相対的左室壁厚を計測した. 心臓超音波検査所見から LVMI=左室心筋重量 (Devereux 法)/体表面積 (BSA) = $[1.04 \{ (IVST + LVIDd + PWT)^3 - (LVIDd)^3 \} - 13.6] / BSA$ を計算し (IVST=拡張末期心室中隔厚, LVIDd=拡張末期左心室厚, PWT=拡張末期後壁厚), この値が男性 111 g/m^2 , 女性 106 g/m^2 以上であれば左室肥大と判定した. 採血は早朝空腹時に行われ, この血液材料から血液尿素窒素 (以下 BUN と略す) をウレアーゼ GLDH 法で, クレアチニン (以下 Cre と略す) を Jaffe

法で測定し, ラジオイムノアッセイによって血漿 ANP (正常 $\leq 43 \text{ pg/ml}$) と BNP (正常 $\leq 18.4 \text{ pg/ml}$) 濃度を測定した (Shiono RIA ANP assay kit; Shiono RIA BNP assay kit, Shionogi Co). 血液検査で $BUN \leq 20 \text{ mg/dl}$ かつ $Cre \leq 1.0 \text{ mg/dl}$ を満たす群を腎機能正常とした. 年齢別には 65 歳から 74 歳 (65 歳群), 75 歳から 84 歳 (75 歳群), 85 歳から 94 歳 (85 歳群), 95 歳以上 (95 歳群) の 4 群に分けた. 心電図所見から正常洞調律, 1 度房室ブロック, 右脚ブロック, 心房細動と VVI ペースメーカー使用 (以下 VVI と略す) に分類した. 数値は全て平均値 $\pm$ 標準誤差 ($m \pm SE$) で表した. 統計学的解析には Stat View を用い, 左室肥大と性別分類では分散分析 (ANOVA, Fisher's Least Significant Difference Test) と unpaired t-test を, 年齢, 調律と腎機能分類では Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test を行い有意水準は $p < 0.05$ とした.

Table 1 ANP, BNP, BUN, Cre, echocardiographic parameters and others according to the gender.

There is found no significant difference between male and female in all the variables.

	male	female	total
cases	54	148	202
age years	83.7 ± 1.1	84.6 ± 0.6	84.4 ± 0.5
SV ml/beat	48.9 ± 2.4	43.7 ± 1.4	45.0 ± 1.3
LVMI g/m^2	122.4 ± 6.9	115.1 ± 4.2	117.0 ± 3.5
ANP pg/ml	69.4 ± 10.1	67.8 ± 7.6	68.2 ± 6.2
BNP pg/ml	109.8 ± 19.0	122.8 ± 20.1	119.4 ± 15.5
BUN mg/dl	25.6 ± 2.8	23.2 ± 1.1	23.8 ± 1.1
Cre mg/dl	1.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1

SV-stroke volume, LVMI-left ventricular mass index, ANP-atrial natriuretic peptide, BNP-brain natriuretic peptide, BUN-blood urea nitrogen, Cre-creatinine, $m \pm SE$

結 果

① 男性 54 人 (83.7 ± 8.3 歳) と女性 148 人 (84.6 ± 6.8 歳) で SV, LVMI, ANP, BNP, BUN, Cre に男女間で有意差は認められなかった (Table 1).

② 65 歳群は 20 人, 75 歳群は 66 人, 85 歳群は 106 人, 95 歳群は 10 人で, SV, LVMI, Cre はこの 4 群間に有意差はなかった. しかし ANP, BNP, BUN は有意差がでた (Kruskal-Wallis test; $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.005$). 65 歳群に対し 75 歳群, 85 歳群, 95 歳群は有意に ANP, BNP が上昇した, しかし BUN も 65 歳群に対し各群は高値であった (Table 2).

③ 正常洞調律 138 人, 1 度房室ブロック 24 人, 右脚ブロック 12 人, 心房細動 25 人, VVI の 3 人では ANP, BNP

Table 2 ANP, BNP, BUN, Cre, echocardiographic parameters and others according to aging

Both ANP and BNP were elevated in the older 3 age groups, mild renal dysfunction in the older age groups may partially have contributed in these elevation.

	65 y.o.	75 y.o.	85 y.o.	95 y.o.
cases	20	66	106	10
SV	41.2 ± 4.2	45.5 ± 2.0	45.9 ± 1.8	41.0 ± 5.0
LVMI	112.5 ± 15.2	120.9 ± 5.9	116.4 ± 4.3	107.2 ± 26.4
ANP	25.1 ± 3.6	$73.8 \pm 14.7^{***}$	$73.3 \pm 6.9^{****}$	$64.0 \pm 26.0^*$
BNP	31.0 ± 10.2	$141.2 \pm 36.1^{***}$	$126.7 \pm 18.7^{****}$	$73.5 \pm 23.4^{**}$
BUN	22.8 ± 6.6	$21.9 \pm 1.6^*$	$25.2 \pm 1.4^{***}$	$23.5 \pm 1.6^{**}$
Cre	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1

vs 65 y.o. p value: * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.01$ **** : $p < 0.0001$

SV-stroke volume, LVMI-left ventricular mass index, ANP-atrial natriuretic peptide, BNP-brain natriuretic peptide, BUN-blood urea nitrogen, Cre-creatinine, $m \pm SE$, (LVH cases, Total cases)

Table 3 ANP, BNP, BUN, Cre, echocardiographic parameters and others according to rhythm

Both ANP and BNP were higher in patients complicated with Af as compared to the other groups such as NSR, 1 AVB and RBBB.

	NSR	1 AVB	RBBB	Af
cases	138	24	12	25
SV	43.5 ± 1.3	43.7 ± 3.6	44.4 ± 5.5	50.8 ± 4.6
LVMI	117.2 ± 4.2	103.3 ± 9.9	107.6 ± 12.4	129.0 ± 11.8
ANP	59.6 ± 7.4****	86.1 ± 19.7**	36.4 ± 6.9*	107.8 ± 19.0
BNP	94.4 ± 16.6****	152.8 ± 50.9**	51.3 ± 16.5*	245.3 ± 64.3
BUN	23.7 ± 1.4	27.2 ± 4.1	18.9 ± 1.0	23.3 ± 1.4
Cre	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1

vs Af p value: *: p < 0.05 ** : p < 0.01 *** : p < 0.001 **** : p < 0.0001

SV-stroke volume, LVMI-left ventricular mass index, ANP-atrial natriuretic peptide, BNP-brain natriuretic peptide, BUN-blood urea nitrogen, Cre-creatinine, m ± SE, (cases)

Table 4 ANP, BNP, BUN, Cre, echocardiographic parameters and others according to renal function

ANP and BNP were higher in the patients with mild renal dysfunction than those of the patients with normal renal function.

	normal	dysfunction
cases	95	107
SV	44.5 ± 1.6	45.5 ± 1.9
LVMI	113.6 ± 5.0	120.1 ± 5.0
ANP	50.4 ± 5.1	84.1 ± 10.6**
BNP	88.6 ± 14.4	146.7 ± 26.2*
BUN	15.7 ± 0.3	31.1 ± 1.7****
Cre	0.6 ± 0.1	1.2 ± 0.1****

p value: *: p < 0.05 ** : p < 0.01 *** : p < 0.001 **** : p < 0.0001

normal range : BUN ≤ 20mg/dl and Cre ≤ 1.0mg/dl

SV-stroke volume, LVMI-left ventricular mass index, ANP-atrial natriuretic peptide, BNP-brain natriuretic peptide, BUN-blood urea nitrogen, Cre-creatinine, m ± SE

で各々有意差を示したが (Kruskal-Wallis test; p < 0.0005, p < 0.0005), LVMI, BUN, Cre では有意差はみられなかった。調律別では ANP と BNP は、心房細動では正常洞調律、1 度房室ブロック、右脚ブロックのいずれに対しても有意に上昇していた (Table 3)。

④ 腎機能正常は95人、腎機能低下は107人で、ANP と BNP は腎機能低下群で有意に上昇していた。LVMI は両群間で有意差を示さなかった (Table 4)。

⑤ 心肥大について正常102人、左室肥大100人で、ANP と BNP は左室肥大群で有意に上昇していた。BUN と Cre は有意差はなかった (Table 5a)。

さらに、左室肥大のない群での年齢分類では、65歳群

Table 5-a ANP, BNP, BUN, Cre, echocardiographic parameters and others according to LVH

Both ANP and BNP were higher in patients with LVH as compared to those patients without LVH.

	LVH(-)	LVH(+)
cases	102	100
SV	38.2 ± 1.1	52.0 ± 2.0****
LVMI	82.3 ± 1.8	152.5 ± 4.8****
ANP	55.5 ± 5.6	81.1 ± 11.0*
BNP	73.3 ± 10.0	166.4 ± 29.0**
BUN	23.5 ± 1.7	24.2 ± 1.3
Cre	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1

p value: *: p < 0.05 ** : p < 0.01 *** : p < 0.001 **** : p < 0.0001

は12人、75歳群は31人、85歳群は54人、95歳群は5人で、BUN, Cre はこの4群間に有意差はなかった。しかし SV, LVMI, ANP, BNP は有意差があった (Kruskal-Wallis test; p < 0.05, p < 0.005, p < 0.005, p < 0.001)。65歳群に対し75歳群、85歳群、95歳群は有意に ANP, BNP が上昇した (Table 5b)。

⑥ ANP 正常者 (25.0 ± 0.9pg/ml) の BNP 平均値 (106.6 ± 10.4pg/ml) は高値を示すが、BNP 正常者 (11.7 ± 0.7 pg/ml) の ANP 平均値 (21.6 ± 1.7pg/ml) は正常範囲内であった (Fig. 1)。

⑦ 202人の内 A/E 比が測定できた161人中、左室拡張機能正常を示す A/E 比 1 以下の症例は5人に過ぎなかった。また、EF が50%以上の収縮機能正常の157人中154人は A/E 比が1を越えていた。大動脈弁閉鎖不全は124人にみられた。

また、洞調律で、正常腎機能の、EF が50%以上で、

Table 5-b According to aging without LVH

Both ANP and BNP were elevated in the older 3 age groups, even without LVH, without the difference of renal function.

	65 y.o.	75 y.o.	85 y.o.	95 y.o.
cases	12	31	54	5
SV	31.0 ± 3.0	38.9 ± 1.9*	40.4 ± 1.6*	28.1 ± 3.5*
LVMi	75.8 ± 6.0	84.9 ± 2.8	84.8 ± 2.3	54.5 ± 2.9
ANP	22.8 ± 3.1	49.7 ± 10.6*	62.8 ± 7.0***	91.7 ± 50.7**
BNP	14.1 ± 3.1	62.3 ± 22.0***	91.7 ± 12.9***	84.2 ± 47.0**
BUN	27.4 ± 10.8	20.8 ± 1.8	24.3 ± 2.1*	22.0 ± 2.5
Cre	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.2

vs 65 y.o. p value: *: p < 0.05 **: p < 0.01 ***: p < 0.001 ****: p < 0.0001

vs 75 y.o. p value: *: p < 0.05

SV-stroke volume, LVMi-left ventricular mass index, ANP-atrial natriuretic peptide, BNP-brain natriuretic peptide, BUN-blood urea nitrogen, Cre-creatinine, m ± SE

Fig. 1 The relation between ANP (left figure) and BNP (right figure). The dotted line show the normal range of either ANP or BNP. Many patients with normal ANP values had abnormally high BNP values. In contrast, the patients with normal BNP values had normal ANP values.

左室肥大がなく, NYHA (New York Heart Association) grade I or II 以下の41人は, 65歳群が7人, 75歳群は12人, 85歳群は20人, 95歳群は2人で, LVMi, ANP, BUN, Creはこの4群間に有意差はなかった。しかしSV, BNPは有意差があった (Kruskal-Wallis test; $p < 0.05$, $p < 0.05$)。65歳群に対し75歳群, 85歳群は有意にBNPが上昇していた (Table 6)。

考 察

Yasueらは血漿ANP, BNP濃度は年齢との間に有意な相関は認めないと報告している⁸⁾。今回, 平均84.4歳という老年後期を主とした老年者の群においてANPとBNPの血中濃度の分布を検討するとANPは平均で正常の約1.6倍, BNPは正常の約6.5倍に増加していた。

この中でANPとBNPの値に性差はなかった。加齢

と共にANPとBNPは上昇するが, この分類では, 腎機能障害や心不全のような基礎疾患を考慮をしてない為, 影響が否定できなかった。しかしANP, BNPとも95歳群で減少に転じており, この群は重篤な基礎疾患の無い本来の長寿群と推定される。また調律別では心房細動ではANPとBNPが高値を示し, 心房負荷や左室容量負荷によると推定された。

腎機能に関しては, 腎機能低下群でANPとBNPは高値を示すとの報告があるが^{5,7)}, 我々の結果もこれと一致する。またANPが糸球体輸入細動脈を拡張, 輸出細動脈を収縮し, 糸球体毛細血管圧を上昇させ⁹⁾, 腎糸球体障害の増悪を来す悪循環も指摘されている。

ANPが正常群においてもBNPは上昇しているが, BNPが正常群ではANPは基準値内であり, このことは頻脈などで容易に上昇してしまう可能性のあるANPに

Table 6 ANP, BNP, BUN, Cre, echocardiographic parameters and others according to aging ; with sinus rhythm, normal renal function, EF $\geq$ 50%, without LVH, New York Heart Association grade I or II

Only BNP was elevated in the older 2 age groups, even without LVH, with normal renal function, sinus rhythm, EF $\geq$ 50%, New York Heart Association grade I or II .

	total	65 y.o.	75 y.o.	85 y.o.	95 y.o.
cases	41	7	12	20	2
age	83.0 $\pm$ 1.7	70.1 $\pm$ 0.9	78.9 $\pm$ 0.8	88.9 $\pm$ 0.7	95.0 $\pm$ 0.0
SV	39.5 $\pm$ 1.7	29.6 $\pm$ 4.0	40.5 $\pm$ 2.3*	43.2 $\pm$ 2.5*	32.4 $\pm$ 4.1
LVMI	80.8 $\pm$ 2.8	72.8 $\pm$ 9.7	83.1 $\pm$ 4.1	84.7 $\pm$ 3.3	55.4 $\pm$ 6.7
ANP	35.9 $\pm$ 3.3	21.0 $\pm$ 4.1	36.8 $\pm$ 6.7	39.7 $\pm$ 4.9	45.7 $\pm$ 6.5
BNP	48.7 $\pm$ 7.4	16.8 $\pm$ 5.0	44.1 $\pm$ 14.1*	62.3 $\pm$ 11.5**	51.6 $\pm$ 32.2
BUN	14.8 $\pm$ 0.6	15.6 $\pm$ 1.3	12.8 $\pm$ 1.0	15.4 $\pm$ 0.9	17.5 $\pm$ 1.6
Cre	0.6 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.3

vs 65 y.o. p value : * : p < 0.05 ** : p < 0.01

SV-stroke volume, LVMI-left ventricular mass index, ANP-atrial natriuretic peptide, BNP-brain natriuretic peptide, BUN-blood urea nitrogen, Cre-creatinine, m $\pm$ SE

Fig. 2 The correlations between ANP and BNP, and between LVMI and ANP or BNP. There were significant positive correlations between them.

比べ⁹⁾, BNPの方が安定した左室機能評価に利用できると推定される。

左室肥大形成は、物理的負荷による心筋の機械的な伸展により、心筋蛋白の生合成が亢進することや¹⁰⁾, 液性

因子負荷として血圧を上昇させない微量のカテコラミンによる心筋細胞膜のアドレナリン α_1 受容体を介した機序), また血中や組織アンジオテンシン II による RNA 含量増加や, 蛋白合成亢進による機序が挙げられており¹²⁾¹³⁾, さらに老年者では循環反射機能の低下により血中カテコラミンが増加する事の関与も報告されている¹⁴⁾. 1961年に V.Korenchevsky は, 21歳から30歳の群と比べて70歳以上の群は, 骨格筋は減少するのに対し, 心筋は増加し, 老年者では相対的に心筋重量が増大すると報告しており), 加齢に伴う身体活動の低下による, 使用頻度の減少から生じる骨格筋の重量低下と異なっており, 運動停止のない心筋は液性因子負荷の継続が重量増加を促進しているのかもしれない. さらに老年者は動脈硬化も進み, 心臓への後負荷も増大している為, 心臓は代償性に肥大で対処しなければならない状態であると推定される. 今回の成績では, 老年者で約50%が左室肥大を示し, 心筋重量の増加に伴い ANP と BNP は増加していた (Fig. 2). また大動脈弁閉鎖不全が61.4%の症例に存在し, この事も左室壁伸展のストレスを増大させている可能性があるかと推定する.

また, 左室肥大のない群に於いて, 加齢による分類をしたところ, 腎機能では有意差が認められないにも関わらず, ANP, BNP が加齢で上昇する事から, 左室肥大や腎障害以外の要因が考えられた. そのため, 収縮機能正常, 洞調律, 正常腎機能, 左室肥大なし, 軽症心不全 (NY-HA Ior II) の群に限定し検討したところ, BNP は加齢で上昇する事からこれら以外の BNP 上昇をもたらす因子が, 老年者に存在することが考えられた. その一つとしてほとんどの老年者に適合する左室拡張機能障害が考えられた. 従来, 心不全は収縮障害によると考えられたが, 左室収縮機能が正常でも心不全は起こりうる事が明らかになり, むしろ拡張不全という概念, すなわち拡張期伸展性低下による充満動態障害が実証され), 本研究でも A/E 比が測定可能なのは80%であるが, その97%は A/E 比 > 1であった. この拡張不全に関係する因子が加齢以外にどのようなものがあるのかを明確にする事も今後の課題である.

まとめ

老年者の ANP と BNP に影響を与える因子として心不全の他 (I) 洞調律以外, (II) 腎機能低下, (III) 心筋肥大, (IV) 心拡大, (V) 左室拡張機能低下が本研究の成績から考えられた. 特に, BNP は心筋重量比と有意な正相関を示した.

謝辞: 本研究に際し, 終始ご協力戴いた宮崎愛和病院中央検査部の中山清児氏に深謝いたします.

文 献

- 1) Kangawa K, Tawaragi Y, Oikawa S, Mizuno A, Sakuragawa Y, Nakazota H, et al.: Identification of rat γ atrial natriuretic polypeptide and characterization of the cDNA encoding its precursor. *Nature* 1984; 312: 152—155.
- 2) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1998; 332: 78—81.
- 3) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al.: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402—1412.
- 4) Sugawara A, Nakao K, Morii N, Sakamoto M, Horii K, Shimokura M, et al.: Significance of α human atrial natriuretic polypeptide as a hormone in humans. *Hypertension* 1986; 8 (Suppl I): I-151—155.
- 5) Itoh H, Nakao K, Sugawara A, Saito Y, Mukoyama M, Morii N, et al.: γ -Atrial natriuretic polypeptide (γ ANP)-derived peptides in human plasma: cosecretion of N-terminal γ ANP fragment and α ANP. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 429—437.
- 6) Sugawara A, Nakao K, Sakamoto M, Morii N, Yamada T, Itoh H, et al.: Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet* 1985; ii: 1426.
- 7) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al.: Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet* 1990; 335: 801.
- 8) Yasue H, Yoshimura M, Jyogasaki M, Itoh H, Suga S, Ogawa Y: 健康者および心不全症例における血漿 BNP 濃度の検討. *ホルモンと臨床* 1993; 41: 397—403.
- 9) Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL, Brenner BM: Renal and systemic hemodynamic effect of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* 1986; 59: 237—246.
- 10) Mann DL, Kent RL, Cooper GIV: Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes: Growth induction by cellular deformation. *Circ Res* 1989; 64: 1079—1090.
- 11) Starkes NF, Simpson PC, Bishopric N, Coughlin SR, Lee WMF, Escobedo J A, et al.: Cardiac myocyte hypertrophy is associated with c-myc protooncogene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8348—8350.
- 12) Baker KM, Aceto JF: Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol* 1990; 259: H610—618.
- 13) Yamazaki T, Yazaki Y: 心筋の負荷への適応と破綻. 最

- 新医学 1995;1502—1507.
- 14) Shimada K, Kitazumu T, Sadakane N, Ogura H, Ozawa T: Age related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure. Hypertension 1985;7—1:113—117.
- 15) Rowe JW, Besdine RW: Geriatric Medicine 2nd. USA 1988;100.
- 16) Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, Gersh BJ, Kennedy JW: Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. J Am Coll Cardiol 1991;18:377.

Abstract

**Factors that Influence the Serum of Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide Concentrations
—Is there a Specific Marker for Senile Patients?—**

Harumi Sayama*, Yasuyuki Nakamura*, Noboru Saitou***, Yoshie Doi**,
Shigeru Matsukura**, Hideo Sakurai***, Masahiko Kinoshita*

To evaluate factors that influence of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) levels in elderly people, we measured those levels in 54 men and 148 women (84.4 ± 0.5 years old), and looked for associations of ANP and BNP with clinical factors and echocardiographic variables [left ventricular mass index and atrial to-early peak transmitral velocity ratio (A/E)]. ANP and BNP levels were 1.6 and 6.5 times higher than average. Sex was not a significant factor. We also looked for a link between cardiac rhythms and levels of ANP and BNP. Patients with atrial fibrillation had significantly higher levels of ANP and BNP than did patients with sinus rhythm. ANP and BNP levels were abnormally high in patients with left ventricular hypertrophy (LVH). We could measure A/E in 161 of 202 subjects; 154 of 157 subjects with normal LV systolic function had $A/E > 1$ which indicates abnormally low in LV diastolic function. Moreover, abnormally high LV diastolic stress might have been present, because 124 of 202 subjects had aortic regurgitation. We divided the patients into two groups; those 65 to 75 years old, and those over 75 years old. The older patients had significantly higher levels of ANP and BNP even without LVH and without a difference in renal function. Furthermore, the older patients had significantly higher levels of BNP even without LVH, with normal renal function, with sinus rhythm, with normal LV systolic function, and in NYHA Class I or II. These data indicate that ANP and BNP levels in people with senility may be associated with the cardiac rhythm and with abnormally low renal function, myocardial hypertrophy, abnormally high cardiac volume, and abnormally low diastolic function.

Key words: atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, left ventricular mass index, left ventricular hypertrophy, A/E (Jpn J Geriatr 1998;35:851—857)

*Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga Japan

**Department of Medicine, Miyazaki University of Medical Science, Miyazaki Japan

***Department of Internal Medicine, Miyazaki Aikwa Hospital, Miyazaki Japan