〔第50回総会シンポジウム〕

5. 試料測定領域における貢献と今後の役割

荒 井 孝

埼玉県立小児医療センター

Key words: Heart disease, Atrial natriuretic peptide, Radio immunoassay, Endothelin, Myosin light chain I.

ROLE OF RADIOIMMUNOASSAY —TODAY AND THE FUTURE—

TAKASHI ARAI

Department of Radiology Saitama Children's Medical Center

Summary

For diagnosing heart diseases that use a clinical inspection prior to 1980, a blood biochemical inspection was carried out. However, those evaluations were shown not to be very accurate. After 1980, radioimmunoassay has been used for diagnosing heart diseases. This method has only been developed very recently. It shows the structure and clinical significance regarding endothelin in which the myosin light chain I and arterial natriuretic peptide that are used as the clinical inspection method. This type of diagnosing is expected to have wide applications from now on.

はじめに

心疾患の診断や経過観察において、核医学試料測定が従来より果たしてきた役割は大きい。1980年以前は白血球増加, CRP (C反応性タンパク), CPK (クレアチンキナーゼ), GOT (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ), LDH (血清乳酸脱水素酵素) 等の血液生化学的検査が行われてきた。しかし、それぞれの評価は必ずしも心疾患の状態を反映するものでなかった。その中で、心筋梗塞時の代表的マーカーである CPK および LDH は、細胞質中に存在していることから、虚血により早期に細胞膜の透過性亢進によって心筋細胞から逸脱してくる。したがって長期にわたる梗塞部位の崩壊と治療経過に関するマーカーとしては、必ずしも良いものではなかった。

1980年以降には、ミオグロビン、レニン活性、アルドステロン、心筋ミオシン軽鎖 I、心房性ナトリウム利尿ホルモン (以下 ANP)、エンドセリン等の物質が次々と radioimmunoassay 法により開発され、より心臓の状態を把握できるようになった。

今回その中で心筋ミオシン軽鎖 I、ANP およびエン

ドセリンの構造および臨床的意義について述べる。

I. 心筋ミオシン軽鎖 I

心筋ミオシンは心筋細胞内に密に存在し、筋収縮の中心的役割を担っている蛋白質で構成されている。構造は2本の重鎖と4本の軽鎖から成っている。その中で心筋ミオシン軽鎖 I は、重鎖の頭部に非共有結合で付着しており、筋原線維の崩壊によりミオシン分子より解離し細胞外に逸脱して血中に流出してくる (Fig. 1)。血中の心筋ミオシン軽鎖 I を測定することにより、心筋細胞の障

Fig. 1 Myosin subunits.

Fig. 2 Results of serial determination of the serum myosin light chain I in a patient with an acute myocardial infarction³⁾.

Fig. 3 Natriuretic peptide family.

害の程度を推測することが可能である。また筋原線維の崩壊とともに放出され、血中クリアランスも早いことから、血中濃度の変動様式により障害心筋の崩壊と治療経過を知ることができる^{1,2)}。

矢崎ら³⁾は、Fig. 2 に示すように心筋梗塞発作時の血

中心筋ミオシン軽鎖 I の経時的変化について検討した。図に示すように、心筋梗塞発作後 CPK および LDH は、細胞質中に存在していることから、虚血により早期に細胞膜の透過性亢進によって心筋細胞から逸脱してくるため高値を示す。したがって長期にわたる梗塞部位の崩壊

と治療経過に関するマーカーとしては問題があった。一方心筋ミオシン軽鎖Iは、心筋梗塞後6時間の比較的早期に上昇し、さらに1週間以上の長期にわたって高値を示す。これは梗塞部心筋の筋原線維の崩壊過程を良く反映している。さらに血中最高値と梗塞の大きさは、臨床的に左室駆出率の逆数と相関が認められている。しかし成田ら⁴⁾は、左室駆出率は多くの因子に影響され必ずしも心筋梗塞量を反映する指標ではなく、心筋ミオシン軽鎖Iのピーク値と^{99m}Tc-ピロリン酸心筋シンチ断層像より求めた心筋梗塞量と良好な相関を示すと報告した。

II. 心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANP)

1984年に心臓が単に血液のポンプ器官のみならず、ナトリウム利尿ホルモンを産生し分泌する内分泌器官である⁵⁾ことが報告された。その後1988年に脳性ナトリウム利尿ホルモン⁶⁾(以下BNP)、さらに1990年にはC型ナトリウム利尿ホルモン⁷⁾(以下CNP)がそれぞれブタ脳から単離された。現在少なくとも3種類のANPファミリーを構成していることが明らかになっている (Fig. 3)。

心房細胞でのANPの主な分泌刺激は、圧・容量負荷による心房壁伸展という物理因子である。他にも神経因子、液性因子(その中には甲状腺ホルモンおよびエンドセリン等が含まれる)、また頻脈といった刺激も分泌を促進する。それぞれ刺激が、核内の遺伝子を発現させ、m-RNA

を転写してANPが放出される。また心室細胞では、心肥大によりANPが分泌されると考えられている^{8,9)}。

小児領域における心室中隔欠損症の治療前後の血漿ANP濃度変化について示す (Fig. 4)。16例の患者すべてに、治療後の病態の改善に伴い血漿ANP濃度の低下が認められた。またファロー四徴症における術前術後の血漿ANP濃度の変化は、心不全を伴わないため、術前値は低値を示すが、術後に心不全による血漿ANP濃度の上昇が認められる (Fig. 5)。さらに薦本ら¹⁰⁾は心不全重症度の分類と血漿ANP濃度の関係について検討した (Fig. 6)。I度では 37.4 ± 2.9 pg/ml, II度では 77.7 ± 3.4 pg/ml,

Fig. 4 Results of serial determination of plasma ANP levels in 16 patients with a ventricular septal defect (VSD).

Fig. 5 Results of serial determination of plasma ANP levels in 15 patients with tetralogy of Fallot.

Fig. 6 Assay results of plasma ANP levels in the cardiac function class (NYHA)¹⁰⁾.

Fig. 7 Endothelin family.

III度では 239 ± 19 pg/ml, IV度では 468.8 ± 64 pg/mlと心不全の重症度にしたがって血漿 ANP 濃度の上昇が認められた。慢性心不全の重症度の評価としては、呼吸困難、動悸等の自覚症状が診断上重要とされている。しかし、これらの評価法は不正確になることがあると言われている。ANP 濃度の測定は、客観的で繰り返し測定できることから、心不全の重症度の判定に有用である。

III. エンドセリン

エンドセリンは、1988年に血管内皮由来の血管収縮性ホルモンとして単離された¹¹⁾。エンドセリンは、既知の血管収縮物質の中でも最も強力な血管収縮および昇圧作用を示すことから注目されてきた。エンドセリンには、3種類のイソフォームが存在する。3種類のイソフォームは共通して21残基のアミノ酸から構成され、分子内に2カ所のS-S結合が存在する。エンドセリン1と2を比較すると2カ所、エンドセリン3は6カ所のアミノ酸が異なる。エンドセリン1および2の血管収縮・昇圧作用は同等であるが、3は100分1以下と弱いと報告されている。しかし、初期にみられる一過性の血管収縮・昇圧作用は3種類とも同等の活性を有すると報告されている¹²⁾ (Fig. 7)。

心筋梗塞患者のエンドセリン濃度は 4.6 ± 0.8 pg/ml ($n=5$)、健常者が 2.3 ± 0.1 pg/ml ($n=3$)を示し両者間に有意差が認められた (Fig. 8)。急性心筋梗塞におけるエンドセリンの分泌の機序についてはいくつかの可能性が考えられている。第一に冠動脈内の血栓形成には凝固系や血小板凝集が関与する結果、トロンビンや血小板由来のtransforming growth factor (TGF)- β が直接血管内皮でのエンドセリンの産生、分泌に関与していると考えられている¹²⁾。また川崎病患者では 5.7 ± 0.8 pg/ml

Fig. 8 Assay results of plasma endothelin in acute myocardial infarctions and controls.

Fig. 9 Assay results of plasma endothelin regarding mucocutaneous-lymph-node-syndrome (MCLS) and controls.

($n=7$)、健常児では 3.9 ± 1.3 pg/ml ($n=19$)を示し両者間に有意差が認められた (Fig. 9)。

以上のように、エンドセリン測定は現在心血管の病態生理学的に解明する方法として有用であるが、今後さらに臨床的意義については検討しなければならない項目である。

おわりに

核医学試料測定は、心疾患の種々の病態を明らかにし、さらに臨床的には日常検査として広く用いられている。しかし、現在のインビトロ検査法は、急性期の心疾患に対応が不十分であり、画期的な迅速測定法の開発が望まれている。また低コスト、簡便性および非侵襲的検査法の利点を生かし、さらに試料測定と画像診断法との関係を明確にし相補性を高めることが今後の課題である。

参考文献

- 1) 永井良三, 矢崎義雄, 小坂樹徳: ラジオイムノアッセイによる血中ヒト心筋ミオシン軽鎖 I の測定および急性心筋梗塞症における臨床的意義. 日本内科学会誌, **70**, 1098-1104, (1981).
- 2) 矢崎義雄, 永井良三, 磯部光章: 心筋ミオシン軽鎖. 臨床検査ガイド, 228-230, (1990).
- 3) 矢崎義雄, 山沖和秀, 磯部光章, 他: モノクローナル抗体を用いた心筋梗塞の核医学的診断. 免疫核医学, **4**(2), 41-48, (1989).
- 4) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, 他: 血中心筋ミオシン軽鎖 I による急性心筋梗塞定量の有用性. 呼吸と循環, **39**(9), 905-910, (1991).
- 5) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). Biochem. Biophys. Res. Comm., **118**, 131, (1984).
- 6) Sudoh T, et al.: A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature, **332**, 78-81, (1988).
- 7) Sudoh T, et al.: C-type natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochem. Biophys. Res. Commun. **168**, 863-870, (1990).
- 8) 平田結喜緒: ナトリウム利尿ペプチドファミリー. 日本臨床, **51**(5), 36-44, (1993).
- 9) 伊藤 裕, 菅 真一, 小川佳宏, 他: ナトリウム利尿ペプチド系の分子生物学と分子薬理. 日本臨床, **51**(6), 140-153, (1993).
- 10) 薦本尚慶, 金盛俊之, 山田浩子, 他: 慢性心不全の治療効果判定. 循環と計測と制御, **8**(1), 30-36, (1989).
- 11) Yanagisawa M. et al.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelin cells. Nature. **332**, 411-415, (1988).
- 12) 平田結喜緒: エンドセリン・エンドセリン受容体系の生理的, 病態生理学的役割. 日本臨床, **51**(6), 132-139, (1993).