シンポジウム うつ血性心不全の病態生理

(3) うつ血性心不全と血漿antidiuretic hormone (ADH)

関西医科大学第二内科

山根 曜子 塩田登志也

SYMPOSIUM ON PATHOPHYSIOLOGY OF CONGESTIVE HEART FAILURE

(3) PLASMA ADH LEVELS IN CONGESTIVE HEART FAILURE

Yoko YAMANE, M.D. and Toshiya SHIOTA, M.D.

The Second Department of Internal Medicine, Kansai Medical School

はじめに

うつ血性心不全における浮腫の発生機序として、血行力学的因子の他に、体液のhomeostasisを司る腎の関与、aldosterone, renin, antidiuretic hormone (ADH) の役割や交感神経系の関与が論議されて来た。

ADHについては1940年以来、うつ血性心不全患者とくに浮腫を有するものの血中や尿中に、抗利尿物質の増加を認めたという報告が¹⁾⁻⁷⁾ある。うつ血性心不全ではNaと共に水が貯留するが、末期になると時に低Na血症を来す場合があり、この場合には水負荷に正常に反応せず⁸⁾⁻¹⁰⁾、ADHが増加しているためではないかと言われた⁷⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。これらの報告にみられるADH測定法は特異性や感度・精度の点で問題があつた。また最近イヌの実験的心不全でADHの増量を認めたという報告がある¹³⁾。

すでに報告した¹⁴⁾様に92例のうつ血性心不全患者で、右心不全77例中45%に血漿ADHは増加し、15例の左心不全では正常範囲内にあつた。ADHと右室拡張終期圧および右房圧の間には、それぞれ統計的に有意の相関がみられたが、末梢静脈圧との間には相関がなかつた。この報告では主として中心静脈圧および末梢静脈圧上昇の血漿ADHに及ぼす影響をしらべ、うつ血性心不全にお

ける水貯留に対するADHの役割を考察した。

方 法

I. 臨床観察

患者は関西医大と京大医学部附属病院の入院患者で、digitalisとfurosemide投与前後の血漿ADHを測定した。digitalis投与群は、入院後2~3日安静のみで観察し、lanatoside C静注によつてdigitalizationを行ない、投与前および翌日採血してADHを測定した。furosemide投与群では13時間脱水後に50mlの水と共にfurosemide40mgを経口投与し、投与前と利尿のピーク時(投与後約1時間半)に採血しADHを測定した。同時に静脈圧、血漿滲透圧、循環血液量等を測定した。また13時間脱水後のADHの値を、僧帽弁狭窄症、閉鎖不全症、その他の心疾患に分類、心房細動の有無によつて分類して示した。

II. 動物実験

1. 急性大静脈狭窄

4頭でsodium pentobarbital30mg/kg麻酔下にballoon catheterを上大静脈および下大静脈の右房流入口附近に挿入し、balloonを10分間ふくらませ、10分目に上大静脈から採血した。2例では心カテーテル法によつて心内圧を記録した。

2. 慢性胸部下大静脈狭窄

11頭でMcKeeの方法¹⁵⁾に従い胸部下大静脈に

teflon tapeをかけて狭窄を行なった。狭窄の程度は径を約 $\frac{2}{3}$ に減少せしめ、遠位静脈に軽いうつ血が起こる程度とした。経過を追って6頭ではsodium pentobarbital, 2頭ではKetamine-HCl 5~7 mg/kg麻酔下に末梢静脈より採血し、3頭では予め外頸静脈より挿入留置したteflon catheterによつて上大静脈より採血した。

3. 実験的三尖弁閉鎖不全および肺動脈狭窄

3頭でsodium pentobarbital麻酔下にbiopatomを用いて三尖弁々帆の1~2こを切断し、三尖弁閉鎖不全を作製した。三尖弁逆流は心内圧、右室造影により、1例では剖見により確認した。心カテーテル法により心内圧を記録し、術前、弁帆切断後10~15分と約2時間に採血した。

この中1例では逆流が不確定だったもので、開胸して肺動脈起始部にteflon tapeをかけて肺動脈狭窄(P S)を作つた。

他の2頭で開胸後右室壁に小切開を加え、経右室的に三尖弁々帆を支持する腱索を切断して三尖弁閉鎖不全(T I)を作製した。P S犬では術後44日目に、T I犬ではそれぞれ16日と19日目に心カテーテルと右室造影を行ない、末梢静脈より採血した。

慢性実験では血漿ADHと共に滲透圧、Na, K, ヘマトクリット、循環血液量を測定した。

ADHの血漿からの抽出は吉田法¹⁶⁾により行ない、bioassayは実験的尿崩症ラットを用いて行なつた¹⁷⁾。血漿滲透圧はFiske滲透圧計により、Na, Kは焰光々度計により、循環血液量は¹²⁵I または¹²⁵I HSAを用いる希釈法により測定した。

結 果

I. 臨床観察

Digitalisによつて、静脈圧の高かつた例ではその低下と共に血漿ADHは正常化し(図1 A)、循環血液量は減少した。静脈圧正常例にdigitalisを投与してもADHの変化は少ない。静脈圧が高く、循環血液量が増加しているものにfurosemideを投与するとADHは減少し、静脈圧低下、循環血液量は減少する(図1 B)。furosemideによつて

1 B. furosemide 40mg経口投与の効果

V P: 静脈圧, C B V: 循環血液量.

.....正常対照群

——うつ血性心不全患者

図1 A. digitalisの効果

MS: 僧帽弁純型狭窄, MI: 僧帽弁閉鎖不全症.

MSI: 僧帽弁狭窄と閉鎖不全を有するもの.

Other HD: その他の心疾患, AF: 心房細動.

図2. 13時間脱水後の血漿ADH.

利尿が起こるに拘らず循環血液量の変化が少ない場合はADHの変化は少なく、これは浮腫液が血管外から血管内へ移行するために循環血液量の変化が少ない事によると思われる¹⁴⁾。正常対照群では静脈圧は変化なく、循環血液量は減少してADHは著増した。

僧帽弁純型狭窄では閉鎖不全やその他の心疾患

に比し、血漿ADHは有意に低い値を示し（図2）心房細動の有無とは無関係であった。

II. 動物実験

1. 急性上・下大静脈狭窄

大静脈内でballoonをふくらませると、遠位静脈圧が100mmH₂O以上になると血漿ADHは増加した（図3）。この反応は上・下大静脈で差がなく、balloonをしぼませて遠位静脈圧を下げるとADHは元の値に戻った。心内圧を記録した例では、balloonによる静脈還流減少の結果、左室圧低下軽度のものではADHは3～5倍となり、大動脈平均圧は有意の変化を示していない。左室圧

VP: 遠位静脈圧. IVC: 下大静脈. SVC: 上大静脈. RVP: 右室圧. LVP: 左室圧. LVSP: 左室収縮期圧. LVEDP: 左室拡張終期圧. RVSP: 右室収縮期圧.

図3. balloonによる大静脈狭窄後の変化

Bwk: 体重, PV: 循環血液量, Posm: 血漿滲透圧, W: 週.

図4. 慢性胸部下大静脈閉鎖による変化.

が80mmHgに低下するとADHは約7.5倍に、54mmHgに低下すると30倍に増加した。遠位静脈圧とADHは4例中1例においてのみ有意の相関を示した。血漿滲透圧, Na, K, ヘマトクリットには一定の変化がなかった。

2. 慢性胸部下大静脈狭窄

術後11頭中9頭において種々の程度の腹水貯留と下半身の浮腫を来した。術前および術後経時的に血漿ADHを測定した（図4）。麻酔下採血例では術後17日目に最高2倍になったが、何れも正常範囲内（ 7.7 ± 5.13 , $n=15$ ）にあり、血漿滲透圧は著変なく、循環血液量は1例で7週後に減少した以外は増加した。無麻酔採血例では2例にADH増加を認めた。1例は腹水著明であつたがADHは正常範囲内（ 3.1 ± 1.57 , $n=6$ ）にあり、1例では術後1週で著明な低Na, 低滲透圧血症が発生し、他の1例ではADHは著増し、血漿滲透圧, Naの軽度の増加、ヘマトクリット増加、体重減少等から循環血液量減少が疑われた。腹水の程度と血漿ADHとは有意の相関はなかった。

3. 実験的三尖弁閉鎖不全と肺動脈狭窄

三尖弁々帆切断後10～15分で血漿ADHは増加

LVP: 左室圧, RVP: 右室圧, LAP: 左房圧, RAP: 右房圧, LVSP: 左室収縮期圧, LVEDP: 左室拡張終期圧, RVSP: 右室収縮期圧, RAa: 右房a波, RAv: 右房V波, RAm: 右房平均圧, LAm: 左房平均圧。

図5. bioptronによる三尖弁閉鎖不全作成前後の変化。

した (図5), このADH増加の程度は, balloonによる左室圧低下を伴わない程度の静脈還流阻止の場合と同程度であった。同時に左房圧または左室拡張終期圧が軽度低下し, 右房圧とくにv波の増高を認めた。血漿滲透圧, 血漿Na, K, ヘマトクリットには一定の変化を認めなかった。

肺動脈狭窄後44日目に, 右室拡張終期圧, 右室収縮期圧, 右房圧とくにa波の増高を認め, 主として右室の圧負荷が起こっている事を示している。この例ではADHは動揺しながらも正常範囲内にあり, 循環血液量は術前より増加した。三尖弁閉鎖不全犬では術後16日または19日目に右室収縮期圧, 右室拡張終期圧の上昇と右房圧, とくにv波の増高を認め, 主として容量負荷が起こっている事を示している (図6)。3例共X線像上心陰影の拡大をみた。ADHはすべて正常範囲内にあり, 循環血液量の変化は軽度で, 血漿滲透圧,

TI: 三尖弁閉鎖不全作成, BV: 循環血液量, PV: 循環血漿量, Ht: ヘマトクリット, Posm: 血漿滲透圧, Bwt: 体重, Pr: 圧, RVSP: 右室収縮期圧, RVEDP: 右室拡張終期圧, IVCv: 下大静脈v波, IVCa: 下大静脈a波, 岐

図6. 実験的三尖弁不全犬の経過。

ヘマトクリットは低下した。この3例は代償期にあると思われる。

考案

心臓が一定の仕事をするには, その機能状態に応じて一定の心室拡張終期容積および拡張終期圧を必要とする事はStarlingの心臓法則より明らかである。そしてこの拡張終期容積および拡張終期圧を規定するのに, 静脈還流の量と静脈圧は大きい役割を果たすと考えられている。もし心拍出量が必要以下に低下すると, 神経性, 体液性の因子が動員され, 腎は水とNaを貯留する事によつて循環血液量を増加せしめる。同時に静脈のtoneの増加が加わつて静脈圧が上昇し, 静脈還流が増加すると考えられている。しかし或範囲をこえると心は充分に血液を駆出出来なくなり, 末梢におけるStarlingの法則が破綻して浮腫を生じる。

われわれは右心不全の45%に血漿ADHが増加

する事をすでに報告した¹⁴⁾。そして慢性胸部下大静脈狭窄実験では、腹水や浮腫が著明でもADHは増加しないものもあり、この事はADHが浮腫形成や腹水貯留に一次的因子ではない事を示唆し、Laraghらの成績と一致する¹⁸⁾。

大静脈でballoonをふくらませた左室圧や、大動脈平均圧に有意の変化を来たさない程度の静脈還流阻止を行なう時には、左房のstretch^{19)~20)} receptorの關係する事によつてADHの軽度増加がおり、左室圧低下を伴う時には動脈系のbaroreceptor²⁸⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾⁸²⁾が刺激されてADHが動員されられると思われ。急性三尖弁閉鎖不全作製後10~15分の変化は左房のreceptorの関与が考えられる。因に左房圧が2~7 cmH₂O低下するとADHは増加し、腎からのNaと水の再吸収が高まるといわれている²⁶⁾。

慢性胸部下大静脈狭窄犬の1例に低Na, 低滲透圧症が発生した。うつ血性心不全の末期には時に低Na血症が発生する¹²⁾が、この原因として、①腎の近位尿細管におけるNaの再吸収が増すと、遠位尿細管へのvolume flowが減少し自由水の生成が妨げられる事¹⁰⁾⁸⁸⁾⁸⁴⁾、②ADHが増加する事⁷⁾⁸⁵⁾、③いわゆるosmoreceptorの“primary resetting¹⁰⁾”があげられている。ADHの増加は有効循環血液量の減少¹²⁾、inappropriateな分泌⁸⁾⁸⁶⁾、osmoreceptorの滲透圧レベルのreadjust¹⁰⁾⁸⁶⁾による等の説がある。われわれのイヌの低Na血症がADHによるものかどうかは不明であるが、有効循環血液量減少によつて生理的に分泌された¹⁴⁾ADHが低Na血症をさらに増悪させる場合もあるかも知れない。しかし重症心不全においてもADHは循環血液量の増減によく反応する事はすでに報告した¹⁴⁾。

実験的三尖弁閉鎖不全、肺動脈狭窄犬で、右室拡張終期圧や右房圧が上昇しているのにADHは正常範囲内にあり、心は代償期にあると考えられた。しかし一方代償期にすでに腎によるNaと水の貯留が起こる事が知られている³⁷⁾⁸⁸⁾。右心不全でADHが増加する機序は明らかではないが、体

液量の増加、体静脈圧上昇によつて体液は血管外へ出て浮腫を作り、その結果静脈還流は減少し、また膠質圧上昇を伴うであろう。このためにADHが分泌されて腎による水貯留を促進して、“必要な有効循環血液量”を保つ事にあずかるが、このためにさらに体液量の増加と浮腫がおり悪循環が形成される。digitalisやfurosemideはこの悪循環を切る事によつてADHが減少すると思われる。また減少した心拍出量の下で、新しい平衡状態を生ずればADHは正常化する。

左心不全や僧帽弁狭窄症でADHは比較的低い値であるが、この場合左房を含めて肺循環系の血液量増加のためにADHは増加しないと思われる。僧帽弁狭窄症では、閉鎖不全に比し左房への圧負荷がより大で、閉鎖不全では容量負荷のために左房はより拡大し、壁がflaccidになるためと思われる。また僧帽弁交連切開術後にADHが増加する⁸⁹⁾事も報告されており左房壁の組織学的変化があるに拘らずstretch receptorとして働いている事を示唆する。

Dingmanら⁴⁰⁾はglucocorticoidとADHが拮抗する事を見出したが、mineralocorticoidのglucocorticoidに対する比が多いとADH分泌が多くなるという考え⁴¹⁾がある。また腎血流分布の変化によつて⁴²⁾、renin-angiotensin-aldosterone系が賦活されangiotensinを介してADH分泌が起こる可能性⁴³⁾⁴⁴⁾もあり、これらの点の解明には今後の研究がまたれよう。

結 論

1) 右室拡張終期圧、右房圧が上昇しても心が代償期にある間はADHは正常値を示す。

2) 慢性胸部下大静脈狭窄犬では11例中無麻酔の2例にADHは増加した。1例に低Na血症が発生した。

3) Digitalis, furosemideによつて心機能が改善すると増加していたADHは正常化する。

4) 僧帽弁狭窄症では閉鎖不全やその他の心疾患に比し、ADHは低値を示した。

5) ADHは心不全における浮腫形成の一次的

因子ではないと思われる。ADHは“必要な有効循環血流量”を維持するために働く一つの因子である。

文 献

1) Robinson, F.H. & Farr, L.E.: The relation between clinical edema and the excretion of an antidiuretic substance in the urine. *Ann. Int. Med.* 14: 42, 1940. —2) Bercu, B.A., Rokaw, S.N. & Massie, E.: An antidiuretic substance in the urine of patients with cardiac failure. *J. Lab. clin. Med.* 34: 1585, 1949. —3) Dechios, M. & Dreifus, L.S.: Antidiuretic hormone studies in patients presenting edema. *Amer. J. med. Sci.* 222: 538, 1951. —4) Perry, W.F. & Fyles, T.W.: Antidiuretic activity of the serum of normal and diseased subjects. *J. clin. Endocr.* 13: 64, 1953. —5) Stein, M., Schwartz, R. & Mirsky, I.A.: Antidiuretic activity of plasma of patients with hepatic cirrhosis, congestive heart failure, hypertension and other clinical disorders. *J. clin. Invest.* 33: 77, 1954. —6) Hirata, K., Hagiwara, T., Kato, E., Asano, S. & Aizawa, T.: Studies on water and electrolyte-regulating hormones. I. Plasma antidiuretic activity and sodium-retaining activity in patients with edematous diseases. *Keio J. Med.* 11: 43, 1962. —7) Leaf, A. & Mamby, A.R.: Antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity. *J. clin. Invest.* 31: 60, 1952. —8) Weston, R.E., Grossman, J., Borun, E.R. & Hanenson, I.B.: The pathogenesis and treatment of hyponatremia in congestive heart failure. *Amer. J. Med.* 25: 558, 1958. —9) Hanenson, I.B., Gobuboff, G., Grossman, J., Weston, R.E. & Leiter, L.: Studies on water excretion following intravenous hydration and the administration of pitressin or nicotine in congestive heart failure. *Circulation* 13: 242, 1956. —10) Orloff, J., Walser, M., Kennedy, T.J.Jr. & Bartter, F.C.: Hyponatremia. *Circulation* 19: 284, 1959. —11) Buchborn, E.: Vasopressin und Oedementstehung. *Dtsch. Med. Wschr.* 48: 2135, 1958. —12) Leaf, A.: The clinical and physiologic significance of the serum sodium concentration. *New Engl. J. Med.* 267: 24, 77, 1962. —13) Belleau, L., Mion, H., Simard, S., Granger, P., Bertrano, E., Nowaczinski, W., Boucher, R. & Genest, J.: Studies on the mechanism of experimental congestive heart failure in dogs. *Can. J. Physiol.* 48: 450, 1970. —14) Yamane, Y.: Plasma ADH level in patients with chronic congestive heart

failure. *Jap. Circul. J.* 32: 745, 1968. —15) McKee, F.W., Schilling, J.A., Tishkoff, G.H. & Hyatt, R.E.: Experimental ascites. Effect of sodium chloride and protein intake on protein metabolism of dogs with constricted inferior vena cava. *Surg. Gynec. & Obst.* 89: 529, 1949. —16) Yoshida, S., Motohashi, K., Ibayashi, H. & Okinaka, S.: Method for the assay of antidiuretic hormone in plasma with a note on the antidiuretic titer of human plasma. *J. Lab. clin. Med.* 62: 279, 1963. —17) Yamane, Y. & Kunishige, K.: Bioassay of ADH on the experimental diabetes insipidus rats. *Jap. Circul. J.* 30: 1381, 1966. —18) Laragh, J.H., vanDyke, H.B., Jacobson, J., Adamsons, K. & Engel, S.L.: The experimental production of ascites in the dog with diabetes insipidus. *J. clin. Invest.* 35: 897, 1956. —19) Henry, J.P., Gauer, O.H. & Reeves, J.L.: Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ. Res.* 4: 85, 1956. —20) Henry, J.P. & Pearce, J.W.: The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J. Physiol.* 131: 572, 1956. —21) Ledsome, J.R., Luiden, R.J. & O'Conner, W.J.: The mechanisms by which distension of the left atrium produces diuresis in anesthetized dogs. *J. Physiol.* 159: 87, 1961. —22) Gauer, O.H. & Henry, J.P.: Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol. Rev.* 43: 423, 1963. —23) Share, L.: Effects of carotid occlusion and left atrial distension on plasma vasopressin titer. *Am. J. Physiol.* 208: 219, 1965. —24) Gupta, P.D., Henry, J.P., Sinclair, R. & von Baumgarten, R.: Responses of atrial and aortic baroreceptors to nonhypotensive hemorrhage and to transfusion. *Amer. J. Physiol.* 211: 1429, 1966. —25) Gauer, O.H.: Osmocontrol versus volume control. *Fed. Proc.* 27: 1132, 1968. —26) Johnson, J.A., Moore, W.W. & Segar, W.E.: Small changes in left atrial pressure and plasma antidiuretic hormone titer in dogs. *Amer. J. Physiol.* 217: 210, 1969. —27) Zehr, J.E., Johnson, J.A. & Moore, W.W.: Left atrial pressure, plasma osmolality and ADH levels in the unanesthetized ewe. *Amer. J. Physiol.* 217: 1672, 1969. —28) Share, L.: Vasopressin, its bioassay and the physiological control of its release. *Am. J. Med.* 42: 701, 1967. —29) Brennan, L.A. Jr., Malvin, R.L., Jochim, K.E. & Roberts, D.E.: Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin. *Amer. J. Physiol.* 221: 273, 1971. —30) Share, L.: Control of

- plasma ADH titer in hemorrhage; role of atrial and arterial receptors. *Amer. J. Physiol.* 215: 1384, 1968. —31) Share, L. & Levy, M.N.: Carotid sinus pulse pressure, a determinant of plasma antidiuretic hormone concentration. *Amer. J. Physiol.* 211: 721, 1966. —32) Ukai, M., Moran, W.H. & Zimmermann, B.: The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion and urinary excretory patterns during surgical stress. *Ann. Surg.* 168: 16, 1968. —33) Schedl, H.P. & Bartter, F.C.: An explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhotics. *J. clin. Invest.* 39: 248, 1960. —34) Luckey, E.H. & Rubin, A.L.: Correction of hyponatremia in congestive heart failure. *Circulation* 21: 229, 1960. —35) Weston, R.E., Hanenson, I.B., Borum, E.R., Grossman, J. & Wolfman, M.: Production of water retention and hyponatremia without sodium loss by administration of pitressin-tannate to patients in congestive heart failure. *Circulation* 21: 229, 1960. —36) Orloff, J. & Burg, M.B.: The pathogenesis of the hyponatremia in congestive heart failure. *Heart, kidney and electrolytes*. ed. by Friedberg, C.K. Grune & Stratton, New York, 1962, p. 206. —37) Barger, A.C. Ross, R.S. & Price, H.L.: Reduced sodium excretion in dogs with mild valvular lesions of the heart and in dogs with congestive heart failure. *Amer. J. Physiol.* 180: 249, 1955. —38) Barger, A.C., Rudolph, A.M. & Yates, F.E.: Sodium excretion and renal hemodynamics in normal dogs, dogs with mild valvular lesions of the heart and dogs in frank congestive heart failure. *Amer. J. Physiol.* 183: 595, 1955. —39) Shu'ayb, W.A., Moran, W.H. Jr. & Zimmermann, B.: Studies of the mechanism of antidiuretic hormone secretion and postcommissurotomy dilutional syndrome. *Ann. Surg.* 162: 690, 1965. —40) Dingman, J.F. & Desponintes, R.H.: Adenoid inhibition of vasopressin release from the neurohypophysis of normal subjects and patients with Addison's disease. *J. clin. Invest.* 39: 1851, 1960. —41) Thompson, D.D.: Salt and water excretion in heart failure. *Heart, kidney and electrolytes*. ed. by Friedberg, C.K., Grune & Stratton, New York, 1962, p. 126. —42) Sparks, H. V., Kopald, H.H., Carriere, S., Chimoskey, J.E., Kinoshita, M. & Barger, A.C.: Intrarenal distribution of blood flow with chronic congestive heart failure. *Amer. J. Physiol.* 223: 840, 1972—43) Bonjour, J.P. & Malvin, R.L.: Stimulation of ADH release by the renin-angiotensin system. *Amer. J. Physiol.* 218: 1555, 1970. —44) Mouw, D., Bonjour, J.P., Malvin, R.L. & Vander, A.: Central action of angiotensin in stimulating ADH release. *Amer. J. Physiol.* 220: 239, 1971.