シンポジウム うつ血性心不全の病態生理

（7） うつ血性心不全の二次性因子としての低蛋白血症の

出現機序とその意義

久留米大学医学部第三内科

横田 泰司 水口 宜信

戸嶋 裕徳 木村 登

SYMPOSIUM ON PATHOPHYSIOLOGY OF CONGESTIVE HEART FAILURE (7) PATHOGENESIS OF OCCURRENCE OF HYPOPROTEINEMIA IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE AND ITS SIGNIFICANCE

Yasushi YOKOTA, M.D., Takanobu MIZUGUCHI, M.D.,

Hironori TOSHIMA, M.D., and Noboru KIMURA M.D.

The Third Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

はじめに

血漿蛋白は膠質滲透圧の維持、ホルモンや薬物輸送担体、組織蛋白の供給源等の重要な役割を持つためにその低下は生体にとって種々の不利な状態をつくり出す。とくにうつ血性心不全患者に発生した低蛋白血症は、薬物効果や心筋代謝の面で大きな影響を及ぼし本症の治療を困難にしその予後に大いに関係すると考えられる。今回わたくしどもはこのように重要な意味をもつ心不全患者の低蛋白血症について、その発生機序と心筋の蛋白代謝におよぼす影響について検討したので報告する。

I. 低蛋白血症の発生機序

心不全患者における低蛋白血症は総蛋白の低下というよりも、A/G比の低下の形をとることが多い。すなわち多くの症例で低アルブミン血症の形をとるために、本研究では血清アルブミンを中心としてその低下の機序を検討した。

〔1〕 対象および研究方法

対象は肝機能、腎機能、内分泌機能に異常なく

血清アルブミン濃度正常のNYHA I度の患者9名（先天性心臓病2名、本態性高血圧症3名、神経性循環無力症4名）をcontrolとして、心不全患者34名（リウマチ性心臓病23名、先天性心臓病3名、虚血性心臓病3名、高血圧性心臓病1名、収縮性心臓炎4名）で、心不全患者はその血清アルブミン濃度により3群に分類した。すなわち血清アルブミン濃度が3.9 g/dl以上で正常値をしめすものを1群、3.9 g/dlから3.3 g/dlの間で軽度ないし中等度の低下をしめすものを2群、3.3 g/dl以下で高度の低下をしめすものを3群として各群につき同時に次のような事項につき検討した。すなわち低アルブミン血症の発生機序の可能性として、（1）循環血漿量増大による希釈、（2）腸管へのアルブミンの漏出、（3）アルブミンの合成障害、（4）アミノ酸のnet intake不足による蛋白合成素材の不足を考えて、（1）¹²⁵I-RISAの希釈法による循環血漿量の測定、（2）⁵¹Cr-RISAの糞便への排泄率¹⁾、（3）¹²⁵I-RISA投与後の尿および血中放射能のBerson²⁾、Sterling³⁾らの方法

による数学的解析による分解量の算出, (4) 4 日間の摂取食事中および糞便中の窒素量測定によるアミノ酸の net intake について測定した.

〔2〕 結果および考察

(1) 循環血漿量

循環血漿量の平均値および標準誤差は, control $47.3 \pm 1.8 \text{ ml/kg}$, I 群 $53.1 \pm 2.8 \text{ ml/kg}$, II 群 $54.7 \pm 2.6 \text{ ml/kg}$, III 群 $55.9 \pm 3.0 \text{ ml/kg}$ で II 群および

図 1. 血清アルブミン濃度と循環血漿量

図 2. 各群の便排泄量

III 群は control に比べ有意の増大がみられた ($p < 0.05$). したがって低アルブミン血症の原因としてこの循環血漿量増大による希釈の可能性もあるが, 図 1 にみられるように血清アルブミン濃度と循環血漿量との間には相関はみられず, 血漿量の増大による希釈では統一的には説明出来ないようである.

(2) 腸管へのアルブミンの排泄量

^{51}Cr -RISA (約 $50 \mu\text{Ci}$) 静注後 4 日間の糞便を集めて, その放射能を測定し投与量に対する割合で腸管への漏出の割合を検討した. 図 2 は各群の値をしめすものであるが, control $0.72 \pm 0.12\%$, I 群 $0.74 \pm 0.15\%$, II 群 $0.96 \pm 0.10\%$ でこの 3 者の間には有意差はみられなかった. またこれらの値は Waldmann¹⁾の基準に照し合わせても正常範囲の排泄と考えられた. これに対して高度の低アルブミン血症群である III 群では 3 名が高い値をしめし, 腸管への異常な漏出が証明された. したがって, 心不全患者において 3.3 g/dl 以下をしめすような高度の低アルブミン血症では, 常に腸管への漏出がその原因となり得る例のあることを考慮しなければならない. 心疾患における蛋白漏出症としては Jimenez-Diaz の報告以来収縮性心膜炎が多く発表されてきたが, この疾患に特有なものではなく先天性心臓病や弁膜症等でも認められるが, その数は少ない. また同じ高度の低アルブミン血症群である 3 群の中でも漏出の異常に大きいものと正常域のものがみられるが, 両者の間には静脈圧, 右房平均圧, 心不全症状の経過年数, 肝機能等には差を認めなかった. 静脈圧は漏出群ではすべて 160 mmHg 以上であつたが, 160 mmHg 以上の患者でも漏出の認められないものも多数あり血行動態的異常のみではこの漏出は説明出来ない⁴⁾⁵⁾.

(3) アルブミン分解量 (合成量)

低アルブミン血症の次の可能性は, 肝におけるアルブミンの合成障害があげられる. 各群のアルブミン分解量は control $250.8 \pm 5.0 \text{ mg/kg/day}$, I 群 $271.1 \pm 8.7 \text{ mg/kg/day}$, II 群 $213.9 \pm 4.6 \text{ mg/}$

図3. 血清アルブミン濃度とアルブミン分解量

kg/day, III群 $169.0 \pm 10.3 \text{ mg/kg/day}$ (但し腸管への異常な漏出をみとめたNo. 8, 9, 10は除く)をしめし, II群はcontrolおよびI群に有意に低下し ($p < 0.005$), III群はcontrol, I群, II群のすべてに対して有意の低下をしめた ($p < 0.005$). ここでこの検査期間中においては, 血清アルブミン濃度は一定であつたので定常状態と考えられるので, 分解量は合成量に等しいと考えられる. そこでこの分解量を合成量という言葉でおきかえて考えると, I群の合成量はcontrolと差を認めないが, II群III群の合成量有意の低下をしめすと考えられる. No. 8, 9, 10では腸管への漏出が大きいためにアルブミンの真の分解量 (合成量) よりも計算上大きな値が得られると推定されるので, これらの例は除いた. 図3はこのアルブミン分解量 (合成量) と血清アルブミン濃度の関係をしめすものであるが, 両者の間には高い相関が認められた ($r = 0.835$, $p < 0.005$). したがって心不全患者における血清アルブミン濃度は, 肝におけるアルブミンの合成量と密接な関係を有し, 合成の低下が低アルブミン血症の主要な因子と考えられる. また図4にしめすようにアルブミン分解量 (合成量) は静脈圧とも逆相関をしめしており ($r = -0.650$, $p < 0.005$), これらの結果を考慮合

図4. 血清アルブミン分解量と静脈圧

せると, 心不全患者における低アルブミン血症の多くは静脈圧上昇による肝のうっ血によつて肝におけるアルブミンの合成が低下し, それが低アルブミン血症の主要な因子となると推定される.

(4) アミノ酸のnet intake

肝におけるアルブミン合成低下はうっ血肝による肝細胞の障害により招来される以外に摂取アミノ酸の不足や消化吸収障害によるnet intakeの不足により蛋白合成素材の不足でも発生するはずである. 窒素のbalance studyの結果では, 蛋白のnet intakeはcontrol $1.62 \pm 0.09 \text{ g/kg/day}$, I群 $1.64 \pm 0.07 \text{ g/kg/day}$, II群 $1.83 \pm 0.10 \text{ g/kg/day}$, III群 $1.71 \pm 0.29 \text{ g/kg/day}$ でII群, III群ではcontrolより高い値をしめすものもかなり認められ全体的には, 心不全患者で蛋白のnet intakeの不足はないようであつた. しかしcontrol, I群, II群ではすべての例が 1.25 g/kg/day であつたが, III群では 1.01 g/kg/day 1.04 g/kg/day と比較的低い値をしめしたものもあり, 食餌蛋白のnet intakeの不足がアルブミン合成量の低下を起こす可能性は否定出来ないであろう.

【3】小 括

以上のようなデーターから心不全患者における低アルブミン血症の発生機序として,

(1) 肝におけるアルブミン合成障害が主因を

なす。

(2) 高度の低アルブミン血症では腸管への漏出がその原因となる例もみられる。

(3) アミノ酸のnet intake不足が関与すると推定される例もある。

(4) 循環血漿量の増大による希釈では統一的には説明出来ない。

II. 低蛋白血症の心筋蛋白代謝に及ぼす影響

心不全患者における低蛋白血症は種々の面で病態を修飾し、心不全の進展に関与すると考えられるが、中でも心筋蛋白代謝に及ぼす影響は大きいであろう。そこでこの点を検討するために動物実験を行なった。

〔1〕 対象および研究方法

対象は9頭の雑種成犬を用いてその中の4頭に大動脈閉塞不全を作製し、左室負荷の状態をつくり(以下これをA I犬群と記す)、後ろ5頭を正常犬群としてplasmapheresisとその後の低蛋白食飼育で低蛋白血症の状態を作成して、その前後の遊離アミノ酸の冠動静脈較差、左室max dp/dtについて冠静脈洞カテーテルおよび左室カテーテル法を用いて測定した。さらに低蛋白血症の心筋アクトミオシンへのアミノ酸のとり込みに対する影響をみるために、屠殺4時間前にglycine-2-¹⁴Cを40μCi/kgの割合に静注して左室および骨格筋(大腿筋)アクトミオシンをStraub-Feverの大沢、朝倉変法で抽出しその放射能を測定した。

〔2〕 結果および考察

(1) Plasmapheresisと低蛋白食後の血清蛋白
Plasmapheresisと2週間の低蛋白食で血清蛋白濃度は正常犬群で6.8±0.2g/dlから5.6±0.2g/dlへ、A I犬群では6.7±0.2g/dlから5.4±0.17g/dlと同程度の低下をしめた。

(2) 動脈血遊離アミノ酸

低蛋白血症作成前の動脈血遊離アミノ酸濃度は、個々のアミノ酸によつてかなり異なつた値をしめすが正常犬群とA I犬群の間には差はみられなかつた。低蛋白血症作成後の変化としては正常犬群ではタウリンの増加とアルギニンの低下がみ

図5. 低タンパク血症による遊離アミノ酸の冠動静脈較差の変化

られ、A I犬群ではタウリンの増加がみられた。この変化の意味は不明であるがタウリンの場合には生物学的に重要なアミノ酸ではないので心筋蛋白代謝におよぼす影響は少ないであろう。

(3) 遊離アミノ酸の冠動静脈較差

図5は各遊離アミノ酸の冠動静脈較差をしめすものである。上段は正常犬およびA I犬の低蛋白血症作製前の値をしめすが、正常犬群ではアラニン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、イソロイシン、チロシンの値は摂取されるものと遊出するものがあり一定の傾向をしめさないが、その他は摂取傾向をしめす。A I犬ではほとんどすべてのアミノ酸の摂取傾向がみられるが、やはり個体差が大きく正常犬群との間には有意差はなかつた。中段は正常犬の前後の変化をしめすが、プロリン以外はすべて低蛋白血症作製後では摂取の減少が遊出傾向が強くなつた。下段はA I犬の前後の変化をしめすが、この場合も後では遊出傾向をしめすものが多かつた。しかしこれらの変化は、正常犬およびA I犬ともにばらつきが大きいために有意の変化ではなかつた。

(4) アミノ酸の心筋アクトミオシンへのとり込み

図 6. 心筋アクトミオシンへの ^{14}C -グリシンの相対的とり込みに対する低タンパク血症の影響

Glycine- $2\text{-}^{14}\text{C}$ 静注後抽出した心筋アクトミオシンの放射能を図 6 にしめす。この場合投与量の誤差や、各個体でアミノ酸プールが異なるために左室筋アクトミオシンの dpm そのものではばらつきが大きいために、その影響をなくするため骨格筋に対する左室筋アクトミオシンへのとり込みの比（相対的とり込み）としてあらわした。正常血漿蛋白時の値は既に発表したものであるが、正常犬の平均値 2.3 に対して、AI 犬では 0.6 とその増大がみられた。これに対して低蛋白血症時では AI 犬で、この増大がみられずその値は 2.9 をしめした。この結果は先にしめした低蛋白血症時における心筋からのアミノ酸の遊出傾向の増大と考え合わせると非常に興味深いことで、血清蛋白正常で十分な栄養素の供給されている時には、閉塞不全という心負荷に対して代償的なとり込み増大をおこし心肥大がすみやかに行なわれるが、低蛋白血症時でしかも十分な蛋白の供給されない時にはこの代償的機点が十分に起こらないことが推定される。

(5) 左室 max dp/dt

低蛋白血症作製前後の左室 max dp/dt は、正常犬群では $3,280 \pm 73 \text{ mmHg/sec}$ から $4,336 \pm 354 \text{ mmHg/sec}$ と上昇した。しかしこの増大は心収縮力の増大によるものではなく、恐らく貧血等にとり心拍数の増大による 2 次的な変化と考えられる。これに対して AI 犬群では、 $4515 \pm 426 \text{ mmHg/sec}$ から $3,697 \pm 559 \text{ mmHg/sec}$ と有意で

はないが、低下の傾向をしめした。この左室 max dp/dt の値には多くの因子が関係するために直に心筋収縮能をしめすものではないが、正常犬群に比べ AI 犬群では低下傾向をしめしたことは興味ある事実である。低蛋白血症時のこの心筋蛋白代謝の変化と心機能との関係については、さらに多くの検討が必要であらう。

[3] 小 括

正常犬および AI 犬に plasmapheresis と低蛋白食飼育で、低蛋白血症を作製し次の結果を得た。

(1) 正常犬、AI 犬ともに低蛋白血症作製後では、心筋からアミノ酸の遊出傾向をしめす。

(2) AI 犬では、正常血漿蛋白時にはアミノ酸の心筋へのとり込みが増大するが、低蛋白血症時にはそのとりこみがおこらない。

(3) 左室 max dp/dt は低蛋白血症時には低下傾向をしめす。

おわりに

以上心不全患者の低蛋白血症の発生機序と、その心筋蛋白代謝に対する影響についてわたくしどもの実験データを中心として若干の考察を加えてきた。はじめに述べたように、心不全患者に発生した低蛋白血症は多くの面で悪影響を及ぼし、治療を困難にすると考えられるので個々の症例につきその発生原因を正確につきとめその対策が必要であらう。

研究協力者： 新居崎武俊、中村一規、上田集久、
太田 勝利、万江治夫、飯屋純人

文 献

- 1) T.A. Waldmann: Gastrointestinal protein loss demonstrated by ^{51}Cr -labelled albumin. Lancet. 2: 121, 1961. —2) S.A. Berson, R.S. Yalow, S.S. Schreiber and J. Post: Tracer experiments with ^{131}I -labeled human serum albumin. Distribution and degradation studies. J. clin. Invest. 32: 746, 1953. —3) K. Sterling: The turnover rate of serum albumin in man as measured by ^{131}I -tagged albumin. J. clin. Invest. 30: 1228, 1951. —4) P. Petersen and J. Hastrup: Protein-losing Enteropathy in constrictive pericarditis. Acta Med. Scand. 173: 401, 1963. —5) 村尾 覚, 原田尚: シンポジウム「蛋白漏出腸症」—蛋白漏出性胃腸症と心疾患, 日消誌, 63: 1, 1966.