正常者および心不全患者における血漿 cyclic nucleotides の意義について

名古屋大学医学部第二内科（主任 佐竹辰夫教授）

塩津 初壽[◇] 小川 宏一

THE ROLE OF PLASMA CYCLIC NUCLEOTIDES IN HEALTHY ADULTS AND PATIENTS WITH HEART FAILURE

Hatsutoshi SHIOZU, MD and Kouichi OGAWA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

概要 高感度radioimmunoassayを用いて、血漿中のc-AMP、c-GMP値を測定し、正常者および心不全患者における自律神経系の機能状態、各種ホルモンの活動状態を検討した。70才未満の正常成人では加齢と血漿c-AMP値とは緩やかな相関関係を、加齢と血漿c-GMP値とは有意の正相関を認めた。心不全患者において、血漿c-AMP値はNYHAⅡ[°]、Ⅲ[°]、Ⅳ[°]群で、血漿c-GMP値はNYHAⅠ[°]、Ⅱ[°]、Ⅲ[°]、Ⅳ[°]群で正常者群に比して有意の高値を認めた。心不全の原因疾患別分類では血漿c-AMP、c-GMP値とも各心疾患群間に有意差を認めなかった。NYHAⅡ[°]群において、僧帽弁狭窄症群が他の心疾患群より血漿c-GMP値の有意の高値を認めた。肺動脈中間圧と血漿c-AMP、c-GMP値とも有意の正相関を認めた。正常者におけるtreadmill運動負荷では血漿c-AMP値はBruceⅠ[°]ですでに、血漿c-GMP値はsubmaximal pointではじめて有意の高値を認めた。また、正常者におけるtreadmill運動負荷で血漿c-AMP値と心拍数および最大血圧とは有意の正相関を認めた。僧帽弁狭窄症で主にNYHAⅡ[°]の心不全患者におけるtreadmill運動負荷では、負荷前、正常者群に比して血漿c-AMP値の有意の高値を認めたが、submaximal pointでは有意差を認めなかった。以上より血漿c-AMP、c-GMP値は自律神経機能、各種ホルモン活動の一つはよい指標となり、心不全の存在、重症度、予後、運動能力の推定に有用であると考えられる。

緒 言

生体はホルモンと神経系の二つの統一的調節機構を備えている。ホルモンや神経系の作用発現機構にcyclic AMP（以下c-AMP）が重要な役割をはたしていると考えられている。ホルモンの作用機構に関してSutherland¹⁾らは、細胞膜表面にある

レセプターがホルモン（first messenger）の種類と量を感じて、adenyl cyclaseにその情報を伝え、adenyl cyclaseは情報に応じて適量のc-AMP（second messenger）を合成する。このc-AMPが標的細胞内で特異的な生物学的反応をひき起こすというsecond messenger theoryを提唱した。

神経伝達の作用機構に関してGreengard²⁾らは、神経終末で刺激に応じて遊離された神経伝達物質がシナプス後部膜にあるレセプターと結合して、ホルモンと同様にc-AMPを増加させ、その

〔昭和53年12月19日受稿〕

本論文要旨は循環器学会第44回東海、第29回北陸合同地方会（1977年10月）、第42回日本循環器学会総会（1978年3月）において発表した。

c-AMPを通して神経作用として特徴づけられるなんらかの生物学的反応をひきおこすという仮説モデルを提唱している。一方cyclic GMP³⁾ (以下c-GMP) も、cholinergic transmissionのmediatorとしての役割が注目されるようになり、その生理的役割が徐々に明らかになってきた。血漿中のc-AMP、c-GMPも組織内のc-AMP、c-GMPと同様にホルモンや神経伝達物質の影響をうけて変動し⁴⁾、ホルモン活動や自律神経系の関与を反映するものと考えられる。最近Di Marco⁵⁾らはホルモンの代謝的效果に比して組織内のc-AMPの増加が小さいことより、cytosolのc-AMPをfree c-AMPとprotein bound c-AMPとに分けて、free c-AMPはprotein bound c-AMPに比して量的には非常に小さいが、細胞内で生理的な働きをしているのではないかと報告している。

血漿中のc-AMP、c-GMPの意義として細胞内のc-AMP、c-GMPの調節機構の一つとして血漿中に遊出されるものと考えられることより⁶⁾、細胞内で生理的作用をもつfree c-AMPが主に血漿中へ遊出してくることが充分考えられる。また血漿中のc-AMP、c-GMPの濃度が非常に低いため、ホルモンや自律神経系の活動に基づくc-AMP、c-GMPの増減が明瞭に表現されるのも、血漿中のc-AMP、c-GMPを測定する利点の一つだと考えられる。このように血漿中のc-AMP、c-GMPの濃度を知ることは、ホルモン活動や自律神経系の関与を検討するうえでよい指標となると考えられる。今回われわれはホルモンや自律神経系の活動状態の指標として、血漿中のc-AMP、c-GMPの濃度を測定し、正常者および心不全患者におけるホルモンや自律神経系の活動状態を知り、その相違について比較し、心不全の病態生理におけるホルモンや自律神経系の活動状態とその意義について検討を加えたので報告する。

測定方法

10分間安静仰臥位の対象者の肘静脈から血液1mlを採血し、0.5M EDTA 10 μ lを加え、直ちにthermo-mixerにて攪拌し、4 $^{\circ}$ C、3,000rpmで10分

図1. 血漿c-AMP、c-GMPの測定方法

間遠沈し、血漿を分離し、 -20°C で測定日まで凍結保存した。血漿c-AMP、c-GMPの測定ともCailla⁷⁾、本間⁸⁾らにより開発された高感度radioimmunoassay (ヤマサ製キット)を使用した。測定手順は図1に示すごとく行なつた。放射能測定にはAloka well type NaI (TI) scintillation detectorを使用した。

本法⁸⁾による回収率は血漿 c-AMP 105 ± 5.5 , c-GMP 93 ± 2.0 (%) と非常に高いため、測定値の補正は行なわなかつた。

検定にはStudent's t testを使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

実験方法

1. 正常者の血漿c-AMP、c-GMP

理学的検査、心電図、胸部写真、血圧 (最大158以下、最小88以下)、血液生化学検査 (GOT, GPT, LDH, alk-P-ase, 総タンパク、TTT, ZTT, コレステロール、BUN、クレアチニン、尿酸、Na, K, Cl, 脂質、赤血球数、白血球数、Hb, Ht) で異常を認めなかつた20才台より70才台以上まで、各年代最低10名以上を含む計85名の正常者より採血し、全正常者の平均血漿c-AMP、c-GMP

値を求めるとともに、各年代別の血漿c-AMP, c-GMP値の分布を調べ、加齢と血漿c-AMP, c-GMP値との関係を検討した。

2. 心不全患者の血漿c-AMP, c-GMP

i) 心不全の重症度と血漿c-AMP, c-GMP

心不全患者138名（虚血性心疾患41名、弁膜症40名、高血圧性心疾患13名、肺性心13名、心筋症10名、心外膜炎6名、先天性心疾患5名、心筋炎5名、IHSS3名、Marfan症候群2名）をNYHAの重症度分類に従い、NYHA I°群17名、II°群37名、III°群55名、IV°群29名に分類し、心不全の重症度と血漿c-AMP, c-GMP値との関係を検討した。

ii) 心不全の原因疾患と血漿c-AMP, c-GMP

全心不全患者を原因疾患別に分類し、主な原因心疾患のうち、弁膜症、虚血性心疾患、高血圧性心疾患の3疾患群について、その血漿c-AMP, c-GMP値を比較検討した。

iii) 左房負荷と血漿c-AMP, c-GMP

左房負荷をきたし易いと考えられる僧帽弁狭窄症が数多くみられたNYHA II°群について、僧帽弁狭窄症群とその他の心疾患群とに分けて、その血漿c-AMP, c-GMP値を比較検討した。

iv) 心不全の症状改善と血漿c-AMP, c-GMP

治療の奏効をみた急性左心不全4名（急性心筋硬塞、僧帽弁狭窄症、高血圧性心疾患、心筋炎）の第1病日（NYHA IV°）から第2病日以降（NYHA III° or II°）第7病日までの血漿c-AMP, c-GMP値の変動について検討した。

3. 肺動脈圧と血漿c-AMP, c-GMP

心不全の指標として肺動脈圧を測定し、肺動脈圧と血漿c-AMP, c-GMP値との関係を検討するため、各種心疾患33名（僧帽弁狭窄症10名、僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症3名、僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症+大動脈弁閉鎖不全症3名、僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症+三尖弁閉鎖不全症2名、動脈管開存症5名、心房中隔欠損症4名、特発性肺動脈拡張症2名、Ebstein奇型1名、心室中隔欠損症1名、特発性右房拡張症1名）の右心カテーテル施行時

に肺動脈分岐部中間圧を測定し、その時の血漿c-AMP, c-GMP値との関係を検討した。

4. 正常者におけるtreadmill運動負荷⁹⁾と血漿c-AMP, c-GMP

i) 運動負荷量と血漿c-AMP, c-GMP

正常成人男子6名にBruce I°より非連続段階的にsubmaximal pointまでtreadmillによる運動負荷を加え、運動負荷量と心拍数、血圧（最大、最小）、血漿c-AMP, c-GMP値との関係を検討した。

ii) 運動負荷時の心拍数、血圧と血漿c-AMP, c-GMP

iii) 運動負荷のかけかたと血漿c-AMP, c-GMP

同じsubmaximal pointまでtreadmill運動負荷を加える場合でも、Bruce I°から徐々に非連続段階的に運動負荷を加える群（6名）とBruce IV°を最初から急激に加える群（8名）とに分け、その血漿c-AMP, c-GMP値に与える影響の相違を比較検討した。

5. 心不全患者におけるtreadmill運動負荷と血漿c-AMP, c-GMP

心不全患者の運動能力を血漿c-AMP, c-GMP値から検討するため、心不全患者として主にNYHA II°群の僧帽弁狭窄症患者12名に、その患者のphysical activityを考慮してBruce I°～III°（主にI°～II°）を加えsubmaximal pointに達するまで負荷を加えた。ほとんどの例で3分以内にsubmaximal pointに達した。これを正常者8名にBruce IV°の運動負荷を加えsubmaximal pointに達した場合と比較検討した。

成 績

1. 正常者の血漿c-AMP, c-GMP値

i) 正常者の年代別血漿c-AMP, c-GMP値（図2）

全正常者85名の血漿c-AMP値は 17.49 ± 0.42 pmol/ml (mean $\pm$ SE) であった。年代別c-AMP値の分布では20才台 17.21 ± 0.81 , 30才台 18.03 ± 0.88 , 40才台 16.30 ± 0.90 , 50才台 16.99 ± 0.76 ,

図2. 正常者における血漿c-AMP, c-GMP値の年代別分布.

図3. 正常者における加齢と血漿c-GMP値との関係.

図4. 正常者における加齢と血漿c-AMP値との関係.

60才台 21.73 ± 1.16 , 70才台以上 14.52 ± 0.93 であった. 全正常者群に比して60才台で有意の高値 ($p < 0.005$), 70才台以上で有意の低値 ($p < 0.025$) を認めた. 全正常者85名の血漿c-GMP値は $3.94 \pm 0.16 \text{ pmol/ml}$ であった. 年代別c-GMP値の分布では20才台 3.15 ± 0.26 , 30才台 4.00 ± 0.38 , 40才

台 3.82 ± 0.32 , 50才台 4.52 ± 0.31 , 60才台 5.43 ± 0.26 , 70才台以上 3.15 ± 0.37 であった. 全正常者群に比して60才台で有意の高値 ($p < 0.005$), 20才台で有意の低値 ($p < 0.05$) を認めた.

ii) 加齢と血漿c-AMP, c-GMP値との関係 (図3, 4)

年齢を70才未満に限定すると, 年齢と血漿c-GMP値とは $Y = 0.05X + 2.00$ ($r = 0.443$, $p < 0.001$) で有意の正相関を認めた. しかし対照を全年代に拡大すると緩やかな相関関係 ($r = 0.19$, $p < 0.10$) を認めるのみであった.

一方, 加齢と血漿c-AMP値との関係では, 年齢を70才未満に限定すれば緩やかな相関関係 ($r = 0.20$, $p < 0.10$) を認めたが, 全年代ではまったく有意の相関関係を認めなかった.

図5. NYHAの重症度分類による心不全患者の血漿c-AMP値

図6. NYHAの重症度分類による心不全患者の血漿c-GMP値.

図7. NYHAの重症度分類による心不全患者の血漿c-AMP/血漿c-GMP値。

2. 心不全患者 とおける 血漿c-AMP, c-GMP 値

i) 心不全の重症度と血漿c-AMP, c-GMP値との関係 (図5～7)

血漿c-AMP値は正常者群 17.49 ± 0.42 pmol/ml, 心不全患者NYHA I°群 18.48 ± 1.40 , II°群 21.18 ± 1.10 , III°群 25.69 ± 0.87 , IV°群 26.60 ± 2.33 であった。NYHA II°, III°, IV°群では正常者群に比して有意の高値 (いずれも $p < 0.001$) を, NYHA III°, IV°群ではNYHA II°群に比して有意の高値 ($p < 0.005$, $p < 0.05$) を認めた。

血漿c-GMP値は正常者群 3.94 ± 0.16 pmol/ml, 心不全患者NYHA I°群 6.49 ± 0.79 , II°群 9.48 ± 0.91 , III°群 13.10 ± 0.78 , IV°群 12.82 ± 1.35 であった。NYHA I°, II°, III°, IV°群とも正常者群に比して (いずれも $p < 0.001$), NYHA II°, III°, IV°群は, NYHA I°群に比して ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.005$), NYHA III°群はNYHA II°群に比して ($p < 0.05$) 有意の高値を認めた。

血漿c-AMP/c-GMP値は正常者群 4.95 ± 0.24 , 心不全患者NYHA I°群 3.10 ± 0.32 , II°群 2.80 ± 0.28 , III°群 2.12 ± 0.18 , IV°群 2.63 ± 0.38 であった。NYHA I°, II°, III°, IV°群とも正常者群に比して有意の低値 ($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) を, NYHA III°群はNYHA I°, II°群に比して有意の低値 ($p < 0.02$, $p < 0.05$) を認めた。

ii) 心不全の原因疾患と血漿c-AMP, c-GMP値 (図8, 9)

図8. 心不全の原因疾患別血漿c-AMP値

図9. 心不全の原因疾患別血漿c-GMP値

主な原因疾患別の血漿c-AMP値は弁膜症群 23.48 ± 1.26 pmol/ml, 虚血性心疾患群 23.25 ± 1.25 , 高血圧性心疾患群 24.03 ± 1.93 で正常者群 17.49 ± 0.42 に比していずれも有意の高値 ($p < 0.001$) を認めたが, 各心疾患群間には有意差を認めなかった。

血漿c-GMP値は弁膜症群 10.78 ± 0.80 pmol/ml, 虚血性心疾患群 10.99 ± 1.05 , 高血圧性心疾患群 10.49 ± 1.37 で正常者群 3.94 ± 0.16 に比していずれも有意の高値 ($p < 0.001$) を認めたが, 各心疾患群間には有意差を認めなかった。他の心疾患群についても同様の傾向を認めた。

iii) 左房負荷と血漿c-AMP, c-GMP値との関係 (図10)

NYHA II°群のうち左房負荷をきたし易いと考

図10. NYHA II°群における僧帽弁狭窄症群と他の心疾患群との血漿c-AMP, c-GMP値の比較。

図11. 急性左心不全患者における血漿c-AMP, c-GMP値の経時的変化。

えられる僧帽弁狭窄症群と、他の心疾患群との血漿c-AMP, c-GMP値を比較検討した。

血漿c-AMP値は僧帽弁狭窄症群 22.13 ± 1.56 pmol/ml, 他の心疾患群 20.29 ± 1.62 で有意差を認めなかった。一方、血漿c-GMP値は僧帽弁狭窄症群 13.35 ± 1.78 pmol/ml, 他の心疾患群 7.87 ± 1.03 で $p < 0.01$ で有意差を認めた。

iv) 心不全の症状改善と血漿c-AMP, c-GMP値との関係 (図11)

急性左心不全をきたし、治療の奏効をみた4例の経時的血漿c-AMP, c-GMP値の変動は、第1病日 (いずれもNYHA IV°), 血漿c-AMP値 42.75 ± 5.31 pmol/ml, 血漿c-GMP値 35.58 ± 14.09 pmol/ml が症状の軽減をみた第2病日以降 (NYHA III° ~ II°) 第7病日まで両者とも20pmol/ml前後の値を継続した。これによると血漿c-AMP値は、

図12. 肺動脈中間圧と血漿c-AMP値との関係

図13. 肺動脈中間圧と血漿c-GMP値との関係

症状の軽減とともに速やかに低下するのに、血漿c-GMP値は第2病日以降も著明な高値を継続しているのが注目される。

3. 肺動脈圧と血漿c-AMP, c-GMP値との関係 (図12, 13)

各種心疾患々者の右心カテーテル時における肺動脈分岐部中間圧とその時の血漿c-AMP値との関係は、 $Y = 0.34X + 12.18$ ($r = 0.47$, $p < 0.005$) で有意の正相関を認めた。

同じく肺動脈分岐部中間圧とその時の血漿c-GMP値との関係も $Y = 0.26X + 1.36$ ($r = 0.65$, $p < 0.02$) で有意の正相関を認めた。

4. 正常者におけるtreadmill運動負荷と血漿c-AMP, c-GMP値について

i) 運動負荷量と血漿c-AMP, c-GMP値との関係 (図14, 15)

Bruce I°から非連続段階的にsubmaximal pointまでtreadmill運動負荷を加えた時、心拍数と最大

図14. 正常者のtreadmill運動負荷における負荷量の増加にともなう心拍数, 最大血圧および最小血圧の変化。

図15. 正常者のtreadmill運動負荷における負荷量の増加にともなう血漿c-AMP, c-GMP値の変化。

血圧は運動負荷量に比例して増加するが, 最小血圧は運動負荷量とは無関係であった。Bruce分類の各負荷段階終了時の血漿c-AMP値は, 負荷前 15.62 ± 1.35 pmol/ml, Bruce I° 18.35 ± 2.15 , II° 19.53 ± 2.28 , III° 19.48 ± 2.83 , IV° 18.78 ± 1.78 , submaximal point 19.58 ± 2.10 で, Bruce I°終了時ですでに有意の高値 ($p < 0.05$) を, Bruce IV°およびsubmaximal pointでは, 一層より有意の高値 ($p < 0.005$) を認めた。

血漿c-GMP値は負荷前 3.70 ± 0.53 pmol/ml, Bruce I° 3.58 ± 0.51 , II° 3.97 ± 0.51 , III° 4.10 ± 0.68 , IV° 4.20 ± 0.78 , submaximal point 4.53 ± 0.83 で, submaximal pointではじめて有意の高値 ($p < 0.05$) を認めた。

図16. 正常者のtreadmill運動負荷における心拍数と血漿c-AMP値との関係

図17. 正常者のtreadmill運動負荷における最大血圧と血漿c-AMP値との関係

ii) 運動負荷時の心拍数および血圧と血漿c-AMP, c-GMP値との関係 (図16, 17)

運動負荷時の心拍数と血漿c-AMP値とは, $Y = 0.06X + 11.10$ ($r = 0.36$, $p < 0.05$) で有意の正相関を認めた。しかし心拍数と血漿c-GMP値とは有意の相関関係を示さなかった。

運動負荷時の最大血圧と血漿c-AMP値とは, $Y = 0.17X - 5.32$ ($r = 0.71$, $p < 0.001$) で有意の正相関を認めた。しかし最大血圧と血漿c-GMP値とは有意の相関関係を示さなかった。

運動負荷時の最小血圧と血漿c-AMP, c-GMP値の間には有意の相関関係を認めなかった。

iii) 運動負荷のかけかたによる血漿c-AMP, c-GMP値への影響 (図18, 19)

図18. 正常者に急激なtreadmill運動負荷を最初から加えた場合の心拍数、血圧、血漿c-AMP及び血漿c-GMP値の変化。

図19. 正常者に最初から急激なtreadmill運動負荷を加えた場合と徐々に負荷量を増加させsubmaximal pointまで達した場合の血漿c-AMP、c-GMP値の変化量の比較。

最初からBruce IV°の急激な運動負荷を加えて submaximal pointに達した場合、心拍数、最大血圧および最小血圧は、Bruce I°から徐々に非連続段階的に運動量を増加させて、submaximal pointに達した場合と同じ傾向であるが、血漿c-AMP値は負荷前 17.06 ± 1.60 pmol/mlが負荷後 23.69 ± 1.85 と著明な上昇を認め、よりよい有意の高値 ($p < 0.001$) を認めた。

血漿c-GMP値は負荷前 2.71 ± 0.40 、負荷後 3.41 ± 0.49 で有意の変化を認めなかった。

負荷前後の血漿c-AMP、c-GMP値の増加量を両群で比較すると、血漿c-AMP値は急激にsubmaximal pointに達した場合 6.63 ± 0.82 pmol/ml、緩徐にsubmaximal pointに達した場合 3.97 ± 0.93 で前者が $p < 0.10$ と増加傾向を認めた。

一方、血漿c-GMP値は前者が 0.70 ± 0.40 pmol/ml、後者が 0.83 ± 0.38 で有意差を認めなかった。

5. 心不全患者におけるtreadmill運動負荷と血漿c-AMP、c-GMP値との関係 (図20,

21)

運動負荷前の血漿c-AMP値は正常者群 17.06 ± 1.60 pmol/ml、心不全患者群 22.63 ± 1.87 で心不全患者群が有意の高値 ($p < 0.005$) を認めた。しかし負荷後の血漿c-AMP値は正常者群 23.69 ± 1.85 、心不全患者群 24.58 ± 2.19 で両者の間には有意差を認めなかった。

運動負荷により正常者群では血漿c-AMP値の有意の増加 ($p < 0.001$) を認めたが、心不全患者群では有意の増加を認めなかった ($p < 0.20$)。

運動負荷による血漿c-AMPの増加量は、正常者群 6.63 ± 0.82 pmol/ml、心不全患者群 1.88 ± 1.55 で正常者群が有意の高値 ($p < 0.05$) を認めた。

一方、血漿c-GMP値は運動負荷前、正常者群で 2.71 ± 0.40 pmol/ml、心不全患者群 14.46 ± 3.00

図20. 正常者とNYHA II°の僧帽弁狭窄症患者のtreadmill運動負荷前後における血漿c-AMP値の比較。

図21. 正常者とNYHA II°の僧帽弁狭窄症患者のtreadmill運動負荷前後における血漿c-GMP値の比較。

で、心不全患者群が有意の高値 ($p < 0.005$) を認めた。運動負荷後、正常者群 $3.41 \pm 0.49 \text{ pmol/ml}$ 、心不全患者群 18.12 ± 4.00 でやはり心不全患者群で有意の高値 ($p < 0.005$) を認めた。

運動負荷により正常者群では血漿c-GMP値の有意の増加を認めなかつた ($p < 0.20$)。しかし心不全患者群では $p < 0.10$ と増加傾向を認めた。運動負荷による血漿c-GMPの増加量では心不全患者群 $3.96 \pm 1.76 \text{ pmol/ml}$ で正常者群 0.70 ± 0.40 に比して高値を示したが、有意差を認めなかつた ($p < 0.20$)。

なおsubmaximal pointに達するまでの運動負荷による全酸素消費量を、外畑¹⁰⁾らの推定式

$$\dot{V}O_2 (\text{cc/min/kg}) = 5.90 + 0.37V^2 + 0.55VG$$

(V^2 : 速度, G : 傾斜)

で計算すると、正常者群 $4,471.65 \pm 273.70$ (ml) 主にNYHA II°の心不全状態の僧帽弁狭窄症群では $1,713.52 \pm 260.44$ (ml) であり、両者の間には有意差 ($p < 0.001$) を認めた。

考 案

正常者において、加齢にともない自律神経機能およびホルモン活動がどのように変化していくかは非常に興味のある問題である。

現在、加齢と血漿norepinephrine値との関係については諸々の論議がなされているが、加齢に伴う血漿c-AMP, c-GMP値の変化についてはあまり報告されていない。正常者の加齢と血漿c-AMP値との関係では、70才未満で緩やかな相関関係 ($r = 0.20$, $p < 0.10$) を認め、ある程度加齢に伴い血漿c-AMP値が上昇すると言えられるが、年代別分布パターンをみると、30才台に有意性はないが小さな峰があり、60才台で有意性のある大きな峰が存在する2峰性のパターンに見える。

一方血漿c-GMP値では、70才台未満で加齢と血漿c-GMP値との間に $Y = 0.05X + 2.00$ ($r = 0.443$, $p < 0.001$) で有意の正相関を認めた。このことより加齢に伴い血漿c-GMP値が上昇するものと思われる。しかし70才以上も含めた全正常者におい

ては加齢と血漿c-GMP値とは緩やかな相関関係 ($r = 0.19$, $p < 0.10$) を認めるのみであつた。この実験では20才から69才までは同一の人間ドック専門の施設で行ないえたが、70才以上の対象者はこの施設では集まらず、老人ホームで同様の諸検査を行ない健康であると判断した人々を対象者とした。この点が70才以上でc-AMP, c-GMPとも低下を示した一因になっているのかもしれない。このような点を考慮すれば一般的社会生活を送っている正常者の場合、血漿c-AMP, c-GMPともある程度加齢の影響をうけて上昇するものと思われる。一方、心不全患者においては血漿c-AMP, c-GMP値とも正常者群に比して有意の増加を認め、しかも心機能の低下と比例して血漿c-AMP, c-GMP値とも増加する傾向を認めた。一般的にcyclic nucleotidesの血中遊出に関して二つの考え方がある。一つは細胞内または組織内cyclic nucleotidesが自律神経機能、各種ホルモン活動の亢進で増加した結果、血中遊出量が増加する場合、もう一つは心筋硬塞等における細胞障害による逸脱現象である。

Rabinowitz¹¹⁾らは急性心筋硬塞患者の血漿c-AMPは発病当日高値を認め、特に死亡例では著明な高値を認めたと報告している。その機序として、心筋虚血が組織カテコラミンの増加をきたし、それが組織c-AMPの増加をきたし、それが血中へ遊出されるであろうと考えられる。しかし、その組織が心臓自身か他の臓器かは問題であると述べている。われわれの経験でもpump failure (特に肺水腫)、arrhythmiaを合併する心筋硬塞症では著明な高値を認めるが、合併症のない軽症心筋硬塞症では正常者群とあまり変化を示さないものも数多くみられた。

また、われわれの心不全の原因疾患別検討で虚血性心疾患が他の心疾患より血漿c-AMP, c-GMPとも高値を示すという事実は得られなかつた。また、われわれがイヌをつかつて冠動脈を結紮し、動脈と冠静脈で血漿c-AMPを測定した実験でも、冠静脈洞血の血漿c-AMPが動脈血より高

値を示すという事実は得られなかった。急性心不全の場合は全身の自律神経機能、各種ホルモン活動の亢進とともに心筋内norepinephrineの増加を伴い、それが心筋内c-AMPの増加をきたし、心筋より血中へのc-AMPの遊出も充分考えられる。しかし、慢性心不全の場合はChidseyらは心疾患患者の手術時の心耳¹²⁾、および実験的心不全動物¹³⁾における心筋のnorepinephrineの低下を報告している。しかし、腎臓など他の循環系ではnorepinephrine濃度に著変はみられなかったとしている。またc-AMPの合成反応を触媒するadenyl cyclaseも実験的心不全動物の心筋で低下していると報告されている¹⁴⁾。

一方、急性、慢性心不全にかかわらず、心不全患者では尿中へのnorepinephrineの排泄が増加していることが報告されている¹⁵⁾。

以上のことより慢性心不全の場合は心筋内norepinephrine濃度は低下しているものと考えられるし、その結果、心筋c-AMP濃度も低下しているものと考えられる。それゆえ、心機能の低下を全身の自律神経機能、各種ホルモン活動のいつその亢進で補おうとして、血漿c-AMP、c-GMPの増加がおこるものと考えられる。またNYHA IV°の慢性心不全患者の末期では血漿c-AMP、c-GMP値ともあまり高値を示さないものもみられた。このことは自律神経機能、各種ホルモン活動の亢進も限度があり、やがて低下傾向がみられ、その結果血漿c-AMP、c-GMP値とも、あまり高値を示さなかつた原因と考えられる。

心不全の病態生理における自律神経系の関与をadrenergic、およびcholinergic効果の側面から検討し、その指標として血漿c-AMP/c-GMPをとると、NYHA I°からIV°群まで正常者群に比して有意の低値を認め、さらにIII°群ではI°、II°群に比して有意の低値を認めたのは、心不全では自律神経系のadrenergic効果もcholinergic効果も亢進しているが、cholinergic効果がより亢進しているとも考えられる。

心不全の主な原因疾患別からみた血漿c-AMP、

c-GMP値の検討では弁膜症、虚血性心疾患、高血圧性心疾患とも正常者群に比して有意の高値を認めたが、各心疾患群の間には血漿c-AMP、c-GMP値とも有意差を認めなかつた。しかし、僧帽弁狭窄症が数多くみられたNYHA II°群においては、僧帽弁狭窄症群が他の心疾患群より血漿c-GMP値の有意の高値を認めた。このことは心房圧受容器からの求心性情報を中枢に伝え、脳下垂体からのADH分泌あるいは直接腎交感神経活動を増減し、体内塩、水分量の反射性調節に関与していると考えられる求心性迷走神経活動に関与していることを示唆しているものと考えられる¹⁶⁾。

治療の奏効をみた急性左心不全では、第1病日は血漿c-AMP、c-GMP値とも著明な高値を認めたが、症状の軽減をみた第2病日以降血漿c-AMP値が著明な低下を示したのに、血漿c-GMP値は20pmol/ml前後と著明な高値を持続した。これはc-AMPの方がstressの変化に速効的に反応する性質を有するものと考えられる。また正常者の非連続段階的treadmill運動負荷で、血漿c-AMP値がBruce I°終了時すでに有意の高値を認めたのに、血漿c-GMP値はsubmaximal pointで初て有意の高値を認めた。このこともc-AMPは運動負荷の最初から著しく関与してくるのに、c-GMPはある程度運動負荷が進んだ時点で関与してくる両者の性質の違いを示しているものと考えられる。運動負荷により交感神経系の機能亢進がおこり、血漿norepinephrineの増加することはよく知られている。運動負荷による心拍数と最大血圧が血漿c-AMP値と有意の正相関を認めた。これもやはり血漿c-AMPが自律神経機能、各種ホルモン活動をよく反映することを示すものと考えられ、運動負荷により自律神経機能、各種ホルモン活動が亢進することが示唆された。また急激な運動負荷を最初から加えた場合は負荷量を徐々に増加させ、体を慣らしながら急激な運動負荷と同量の負荷を加えた場合より、血漿c-AMPの増加量が高値を示した。このことは最初から急激な運動負荷を加えた方がstressが大きく、自律神経や各種

ホルモンの関与が大であると考えられる。一方、心不全患者の運動能力を検討するため対照として選んだ12名の僧帽弁狭窄症（主にNYHA II°）では、treadmill運動負荷前すでに血漿c-AMP、c-GMP値とも正常者群に比して有意の高値を認め、自律神経機能、各種ホルモン活動の亢進状態にあることが示唆されたが、submaximal pointでの血漿c-AMP値は正常者群 23.09 ± 1.85 、僧帽弁狭窄症群 24.58 ± 2.19 pmol/mlで両者の間には有意差を認めなかつた。このことはsubmaximal pointでの血漿c-AMP値がある程度一定の値を示すため、負荷前に血漿c-AMP値が高い心不全患者ほど運動能力が小さくなる一因と考えられる。

結 論

1) 正常者の加齢に伴う自律神経系やホルモン活動の変化、運動負荷の自律神経系やホルモン活動に与える影響、および心不全の病態生理に与える自律神経系やホルモン活動の影響を検討するため、85名の正常者と138名の心疾患患者を対象として、近年自律神経系やホルモンの活動状態を示す一つのよい指標として注目してきた血漿c-AMP、c-GMP値を高感度radioimmunoassayで測定した。

2) 著者が測定した正常者の血漿c-AMP値の平均は 17.49 ± 0.42 pmol/ml (mean $\pm$ SE)、血漿c-GMP値の平均は 3.94 ± 0.16 であった。年代別分布の特徴としては、60才台で血漿c-AMP、c-GMP値とも有意の高値を、また70才台以上で血漿c-AMP、20才台で血漿c-GMP値の有意の低下を認めた。

3) 70才未満の正常者では、加齢と血漿c-AMP値との間には $p < 0.10$ と緩やかな相関傾向を、また、加齢と血漿c-GMP値との間には $Y = 0.05X + 2.00$ ($r = 0.443$, $p < 0.001$)と有意の正相関を認めた。

4) 心不全患者の血漿c-AMP値は、心機能の重症度分類NYHA I°群 18.48 ± 1.40 pmol/ml、II°群 21.18 ± 1.10 、III°群 25.69 ± 0.87 、IV°群 26.60 ± 2.33 であり、II°、III°、IV°群で正常者群に比

し、また、III°、IV°群ではII°群に比して有意の高値を認めた。

一方心不全患者の血漿c-GMP値は、I°群 6.49 ± 0.79 pmol/ml、II°群 9.48 ± 0.91 、III°群 13.10 ± 0.78 、IV°群 12.82 ± 1.35 であり、I°、II°、III°、IV°群とも正常者群に比し、またII°、III°、IV°群はI°群に比し、また、III°群はII°群に比して有意の高値を認めた。

5) 心不全患者の血漿c-AMP/c-GMP値はNYHA I°群 3.10 ± 0.32 、II°群 2.80 ± 0.28 、III°群 2.12 ± 0.18 、IV°群 2.63 ± 0.38 であり、I°、II°、III°、IV°群とも正常者群の 4.95 ± 0.24 に比し、またIII°群はI°、II°群に比して有意の低値を認めた。

6) 心不全の原因疾患を弁膜症、虚血性心疾患、高血圧性心疾患に分けて、血漿c-AMP、c-GMP値を検討したところ、各心疾患群間に有意差を認めなかつた。

7) NYHA II°群において僧帽弁狭窄症群と他の心疾患の血漿c-AMP、c-GMP値を対比したところ、 22.13 ± 1.56 、 13.35 ± 1.78 と 20.29 ± 1.62 、 7.87 ± 1.03 であり、僧帽弁狭窄症における血漿c-GMP値が有意の高値を示した。

8) 血漿c-AMP値と肺動脈分岐部中間圧とは $Y = 0.34X + 12.18$ ($r = 0.47$, $p < 0.005$)、血漿c-GMP値と肺動脈分岐部中間圧とは $Y = 0.26X + 1.36$ ($r = 0.65$, $p < 0.02$)でともに有意の正相関を認めた。

9) 正常成人男子における非連続段階的treadmill運動負荷において、血漿c-AMP値はBruce I°ですでに、血漿c-GMP値はsubmaximal pointではじめて有意の高値を認めた。

10) 上述の運動負荷において血漿c-AMP値は心拍数と $Y = 0.06X + 11.10$ ($r = 0.30$, $p < 0.05$)、最大血圧と $Y = 0.17X - 5.32$ ($r = 0.71$, $p < 0.001$)で有意の正相関を認めた。

11) 僧帽弁狭窄症のNYHA II°を中心にした心不全患者におけるtreadmill運動負荷で、血漿c-AMP値は負荷前 22.63 ± 1.87 を示して、正常群の

17.06±1.60より有意に高かったが, submaximal pointでは24.58±2.19を示し, 正常者群の23.69±1.85との間には有意差はなかった。

以上より血漿c-AMP, c-GMP値は自律神経系やホルモンの活動状態を示す一つのよい指標となりうると考えられ, 心不全の存在, 重症度, 予後, 運動能力の推定に有用であると考ええる。

文 献

- 1) Sutherland EW, et al: Some aspects of the biological role of adenosine 3',5'-monophosphate. *Circulation* 18: 279, 1968.
- 2) Greengard P, et al: On the mechanism of action of cyclic AMP and its role in synaptic transmission. *Advances in cyclic Nucleotide Research*, Vol I, Raven Press, New York: 337, 1972.
- 3) Lee TP, et al: Role of muscarinic cholinergic receptors in regulation of guanosine 3',5'-monophosphate content in mammalian brain, heart muscle, and intestinal smooth muscle. *Proc Nat Acad Sci USA*, 69: 3287, 1972.
- 4) Kaminsky NI, et al: Hormonal effects on extracellular cyclic nucleotides in man. *Trans Assoc Amer Phys* 83: 235, 1970.
- 5) DiMarco PN and Oliver IT: Problems associated with the determination of the intracellular distribution of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate in rat liver. *Febs Letters* 83: 253, 1977.
- 6) Sutherland EW: On the biological role of cyclic AMP. *JAMA* 214: 1281, 1970.
- 7) Cailla HL, et al: Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate assay at 10^{-15} mole level. *Anal Biochem* 56: 394, 1973.
- 8) Honma M, et al: An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. *Biochem Med* 18: 257, 1977.
- 9) Bruce RA: Progress in exercise cardiology. *Progress in Cardiology*, Vol. 3. Lea & Febiger, Philadelphia, 1974, p 113.
- 10) 外畑 巖, 他: Treadmill exercise test の酸素消費量. *最新医学* 31: 2031, 1976.
- 11) Rabinowitz B, et al: Plasma cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (AMP) levels in acute myocardial infarction. *Amer J Cardiol* 34: 7, 1974.
- 12) Braunwald E: The control of ventricular function in man. *Brit Heart J* 27: 1, 1964.
- 13) Chidsey CA, et al: Cardiac norepinephrine stores in experimental heart failure in the dog. *J Clin Invest* 43: 2386, 1964.
- 14) Sobel BE, et al: Depressed adenyl cyclase activity in the failing guinea pig heart. *Circulation Res* 24: 507, 1969.
- 15) Chidsey CA, et al: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Amer J Med* 39: 442, 1965.
- 16) Goetz KL, et al: Atrial receptors and renal function. *Physiol Rev* 55: 157, 1975.