うっ血性心不全における交感神経活性ならびに β 受容体機能

金沢医科大学循環器内科（主任 村上暎二教授） 的場宗敏

概要 うっ血性心不全におけるリンパ球 β 受容体数、親和性ならびにカテコールアミンに対する反応性につき検討した。心不全では重症度を増すにしたがって血漿norepinephrineは高値を示し、かつリンパ球 β 受容体数は減少を示した。両者の間に有意な負の相関を認め、重症心不全における β 受容体のdown-regulationが示された。 β 受容体を介して作用するdobutamine投与では心拍出量ならびに左室仕事量の変化量は軽・中等心不全群に比し重症群で小さかった。一方、 β 受容体をby-passして作用するdibutylryl cyclic AMP投与では重症度とかかわりなくほぼ同程度であり、 β 受容体のdesensitizationしている重症心不全に対する治療効果が期待できた。

〔日内会誌76：1819～1824，1987〕

緒 言

静注用カテコールアミンは強力な陽性変力作用を有し、ジギタリス、利尿薬、血管拡張薬の併用にも改善の得られない重症心不全症例に対し、しばしば用いられている¹⁾。しかるに著者の施設の検討では、重症心不全に対する静注用カテコールアミンの救命効果はそれほど高くなかった。また、救命しえたにしても静注用カテコールアミンよりの離脱が極めて困難な症例を時に経験した。この理由として重症心不全における β 受容体機能低下ならびにそれに起因するカテコールアミンに対する反応性の低下が推察される。したがって、心不全における β 受容体機能を知ることは、その病態解明ならびに治療法の選択や開発に際し必要不可欠のものと考えられる。

そこで、今回、著者は ①心不全患者の重症度別のリンパ球 β 受容体機能 ②心不全患者における β 受容体を介して効果を発現するdobutamine (DOB)と β 受容体を介さず直接に細胞膜を通過し細胞内cyclic AMP濃度上昇とほぼ同等の作用を有するdibutylryl cyclic AMP (DBcAMP)の重症

度別の反応性、の2点の検討より、うっ血性心不全における β 受容体機能を推察した。

対象ならびに方法

対象は、臨床的に呼吸困難、心拡大、肺野のラ音、頸静脈圧の上昇、肺高血圧の徴候よりうっ血性心不全と診断されたNYHA II—IV度の26症例である。基礎疾患の内訳は、拡張型心筋症5例、二次性心筋症2例、急性心筋梗塞2例、陳旧性心筋梗塞7例、狭心症5例、心臓弁膜症5例である。男性18例、女性8例で平均年齢は 62.5 ± 13.8 才である。

これら対象者にDOB $3\mu\text{g/kg/min}$ 30分間点滴静注ならびにDBcAMP 0.05mg/kg/min 30分間点滴静注を1時間以上の間隔をあけて行なった。DOB、DBcAMPおのおのの投与前後にSwan-Ganz thermodilution catheterを用い、肺動脈圧(PAP)、右房圧(RAP)を記録し、熱希釈法にて心拍出量(CO)を測定した。心拍数(HR)は心電図モニターにて記録した。体血圧(BP)は上腕にて非観血的にcuff法で測定した。得られた諸値より以下のように諸指標を算出した。

〔昭和61年12月22日受稿〕

The sympathetic nervous activity and beta-adrenergic receptor function in congestive heart failure
Munetoshi MATOBA, Department of Cardiology, Kanazawa Medical University, Uchinada-cho, Kahoku-gun, Ishikawa (Director: Prof. Eiji Murakami)

平均動脈圧 (MBP) mmHg = $1/3 (SBP - DBP) + DBP$, 心係数 (CI) $1/\text{min}/\text{m}^2 = \text{CO}/\text{BSA}$ (体表面積) 左室 1 回拍出心仕事量係数 (LVSWI) $\text{g}\cdot\text{m}/\text{beat}/\text{m}^2 = (\text{MBP} - \text{PAEDP}) \times \text{CI} \times 1000/\text{HR} \times 0.0136$.

なお, SBPは収縮期血圧を, DBPは拡張期血圧を, PAEDPは肺動脈拡張末期圧を表わす.

検査開始前に, β 受容体機能の指標として循環血液中のリンパ球の β 受容体数と解離定数 K_D (親和定数の負の逆数)を求めた. すなわち, O'HaraとBroddeらの方法²⁾に基づき ^{125}I -iodocyanopindololを用いたリンパ球の β -adrenoceptor radioligand assayを行なった. 全血10mlを等量のHanks液で希釈洗浄した後, 10mlのFicoll-Paqueに重層し, $1000 \times g$, 20min遠心を行ないリンパ球層をとりだし, 10^6 cells/mlに調節した. 次にiodocyanopindolol 5~150pMの種々の濃度に対し, total bindingと $1\mu\text{M}$ -propranolol添加によるnon-specific bindingを求め, その差よりspecific bindingを求めた. 次にScatchard plotsにより最大結合数 (β 受容体数)と K_D を求めた (図1). β 受容体数はAvogadro's numberを乗じて表わした. また, 検査開始前の内因性交感神経活性の指標として血漿norepinephrine濃度と血漿cyclicAMP濃度を測定した. 血漿norepinephrine濃度の測定は, 血漿2mlに活性アルミナとTris-HCl緩衝液を加え, 上清吸引除去後, 水洗とメタノール洗浄を行ない0.25M酢酸にて溶出を行ない高速液体クロマトグラフィー (Nucleosil 5C₁₈カラム) に注入し, 蛍光分光光度計を用いたTHI蛍光検出器にて測定した. 再現性は測定内変動は $n=10$, $240 \pm 15.4\text{pg}/\text{ml}$, $\text{CV}=6.4\%$, 測定間変動は $n=13$, $214 \pm 13.0\text{pg}/\text{ml}$, $\text{CV}=6.1\%$ であった. 血漿cyclic AMP濃度はヤマサcyclic AMP assay kitを用いRIA DCC法で行なった. 血漿0.1mlと ^{125}I -サクシニルcyclic AMPチロシンメチルエステル抗血清を競合反応させたのち, 上清の放射能をガンマカウンターにて測定し標準曲線を作成し, これより試料中のcyclic AMP濃度を求めた. 再現性は測定内変動は $n=10$, $5.59 \pm 0.17\text{pmole}/\text{ml}$,

図1. Scatchard plot. Iodocyanopindololの各濃度に対しリンパ球のspecific bindingを求める. specific iodocyanopindolol boundに対し, B/F (bound iodocyanopindolol/free iodocyanopindolol) をプロットする.

Dobutamine(DOB)	$3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	30 min
Diethylstilbestrol cyclic AMP(DBcAMP)	$0.05\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$	30 min

血行動態測定

図2. 研究方法の概要

DOB, DBcAMPおのおのの投与前後に血行動態を測定した. DOB, DBcAMPおのおのの投与前に血漿norepinephrine, 血漿cyclic AMP, リンパ球 β -受容体の採血を行なった.

$\text{CV}=3.1\%$, 測定間変動は $n=10$, $6.87 \pm 0.25\text{pmole}/\text{ml}$, $\text{CV}=3.7\%$ であった (図2).

なお, 著者の施設では, うっ血性心不全患者の左室機能を検討した結果, SWIが $30\text{g}\cdot\text{m}/\text{beat}/\text{m}^2$ 以下の症例では左室機能が悪くまた急性期死亡率が高く, SWIが $50\text{g}\cdot\text{m}/\text{beat}/\text{m}^2$ 以上では左室機能ならびに予後は良好という成績を得ている¹⁾. そのため, 今回の検討では, うっ血性心不全患者を薬物投与前のSWIに基づき3群 (重症群: $\text{SWI} < 30\text{g}\cdot\text{m}/\text{beat}/\text{m}^2$, 中等症群: $30 \leq \text{SWI} < 50$, 軽症群: $\text{SWI} \geq 50$) に分類し検討した.

表 1. 交感神経活性と β -受容体機能

心不全重症度	SWI < 30	30 ≤ SWI < 50	50 ≤ SWI
血漿norepinephrine濃度 (pg/ml)	490 ± 244	349 ± 204	95.9 ± 94.0
血漿cyclic AMP濃度 (pmole/ml)	11.8 ± 2.6	12.4 ± 4.4	8.4 ± 2.1
β -受容体数 (sites/cell)	359 ± 133	576 ± 290	568 ± 315
解離定数 K_D (pM)	40.1 ± 32.4	17.5 ± 16.7	36.0 ± 33.2

SWI: 左室 1 回拍出心仕事量係数 (g·m/beat/m²), mean ± S.D

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

統計学的検討はF検定ならびにt検定で行なった。

成 績

I. うっ血性心不全における重症度別の交感神経活性ならびに β 受容体機能

内因性交感神経活性の指標と考えられる血漿norepinephrine濃度は重症群 490 ± 244 pg/ml, 中等症群 349 ± 204 と軽症群 95.9 ± 94.0 に比し有意な増加を示した(重症群と軽症群 $p < 0.05$, 中等症群と軽症群 $p < 0.05$). 血漿cyclic AMP濃度は重症群 11.8 ± 2.6 pmole/ml, 中等症群 12.4 ± 4.4 と軽症群 8.4 ± 2.1 に比し有意に増加を示した(重症群と軽症群 $p < 0.01$, 中等症群と軽症群 $p < 0.05$).

β 受容体数は重症群で 359 ± 133 sites/cellと中等症群の 576 ± 290 に比し有意な減少を認めた($p < 0.05$). 軽症群は 568 ± 315 であった. K_D は重症群で 40.1 ± 32.4 pMと中等症群の 17.5 ± 16.7 に比し有意な増大を認めた($p < 0.05$). 軽症群では 36.0 ± 33.2 であった(表1).

血漿norepinephrine濃度と β 受容体数との間に有意な負の相関関係を認めた($r = -0.37$, $p < 0.05$, 図3).

II. DOBならびにDBcAMPの反応性

DOBならびにDBcAMP投与による血行動態諸値の変化量(Δ)を比較検討した. DOB投与では ΔCI は中等症群で 0.56 ± 0.43 l/min/m²と軽症群 1.37 ± 0.65 に比し有意に小さかった($p < 0.02$).

β -受容体数

図3. 血漿norepinephrine濃度と β -受容体数との関係

又, 重症群も 0.52 ± 0.17 と軽症群に比し小さい傾向にあった. ΔSWI は重症群で 4.4 ± 4.5 g·m/beat/m²と軽症群 11.4 ± 9.8 に比し小さい傾向にあった($p < 0.1$). 中等症群は 7.1 ± 10.1 であった. ΔHR は中等症群で 8.9 ± 10.3 beats/minと軽症群 22.3 ± 14.7 に比し小さい傾向にあった($p < 0.1$). 一方, DBcAMP投与では, 軽・中等・重症群共にほぼ同等の ΔCI , ΔSWI , ΔHR を示した. 同程度の重症度の群間での両薬剤による変化量を検討したところ, ΔCI は重・中等症群で差はなかったが, 軽症群でDOBによる増加が大きかった. ΔSWI は軽症群においてDOBによる増加が大きい傾向にあった($p < 0.1$). ΔHR は軽症群においてDOBによる増加が大きい傾向にあった($p < 0.1$). 重症群においてDOB投与で 14.4 ± 10.7 beats/minとDBcAMP投与の 2.5 ± 6.5 に比し有意に大きかった($p < 0.01$)(表2).

考 案

1. うっ血性心不全における交感神経活性
うっ血性心不全における神経体液性因子の変化

表2. Dobutamineとdibutyl cyclic AMPに対する反応性

	Dobutamine			Dibutyl cyclic AMP		
心不全重症度	SWI < 30 (n=10)	30 ≤ SWI < 50 (n=12)	50 ≤ SWI (n=4)	SWI < 30 (n=11)	30 ≤ SWI < 50 (n=10)	50 ≤ SWI (n=5)
Δ CI (l/min/m ²)	0.52 ± 0.17	0.56 ± 0.43	1.37 ± 0.65	0.52 ± 0.37	0.56 ± 0.39	0.65 ± 0.53
Δ SWI (g-m/beat/m ²)	4.4 ± 4.5	7.1 ± 10.1	11.4 ± 9.8	5.2 ± 5.1	3.7 ± 4.8	2.1 ± 3.7 ^a
Δ HR (beats/min)	14.4 ± 10.7	8.9 ± 10.3	22.3 ± 14.7	2.5 ± 6.5 ^b	3.1 ± 2.7	7.8 ± 7.1 ^a

mean ± S.D. *: p < 0.1 **: p < 0.05 ***: p < 0.02

SWI: 左室1回拍出心仕事量係数 (g-m/beat/m²)

CI: 心係数

HR: 心拍数

a: dobutamineの50 ≤ SWIに比し p < 0.1

b: dobutamineのSWI < 30に比し p < 0.01

の特徴としてcirculating norepinephrineの高値, plasma renin activityとplasma arginine vasopressinの増加が知られている³⁾. 南, 安田らは心疾患NYHA III, IVで健常者に比し有意な血漿norepinephrineの増加と血漿dopamine beta hydroxylaseの減少を報告している⁴⁾. 血漿norepinephrine濃度は交感神経末端での合成, 分泌, 分解と肝臓での代謝と腎臓での排泄の動的平衡の結果であるが, 心不全でのその上昇は交感神経活性の亢進を反映しているものと考えられる. 心不全においては増加した血漿norepinephrineは心筋や血管壁の α , β -受容体を刺激して収縮力の増強ならびに動脈収縮をもたらす. Thomasらは心不全NYHA III, IVの症例で健常者に比し有意な血漿norepinephrineの増加を認め, かつ, 血漿norepinephrineが高値な例ほどpreejection period (PEP)は延長しleft ventricular ejection time (LVET)は短縮し, PEP/LVETは高値を示すとのべている⁵⁾. 著者の成績でも左室機能の低下の著しい症例ほど血漿norepinephrine濃度が高値を示した. このことは心不全において心機能の低下に応じて代償機序としての交感神経活性の亢進, 血漿norepinephrineの増加が起こるが, そのみでは低下した心機能を代償し, 循環動態を改善するには不十分であることを示す. 交感神経活性のもう一つの指標としての血漿cyclic AMPもnorepinephrineと同様, 左室機能低下症例で高値を示

した. 他の報告でも心不全では血漿cyclic AMPは増加することが知られている⁶⁾.

2. うっ血性心不全における β 受容体機能低下とその成因

Colucciらは心不全症例で β 受容体数の減少を報告している⁷⁾. 著者の今回の検討でも重症例における β 受容体数の減少と中等症心不全におけるK_Dの減少を認めた. このように心不全例においては, β 受容体機能が低下していることはほぼ疑いのない事実と考えられる. Thomas⁵⁾や小川⁸⁾らは, 心不全症例のNYHA重症度別の検討より, 重症度が増すほど血漿norepinephrine濃度が高値で, かつisoproterenol刺激によるリンパ球cyclic AMP産生の低下を認め, これはリンパ球 β 受容体の desensitizationによると述べている. 著者も血漿norepinephrine濃度とリンパ球 β 受容体数の間に有意な負の相関を認め, 内因性交感神経活性増大による β 受容体のdown regulationを示唆する結果を得た.

Lefkowitzらはisoproterenol投与24時間以内にfrog erythrocyte membraneのadenylate cyclase activityの低下と β 受容体数の減少を報告している⁹⁾. 又, Lindenらはisoproterenolの30分投与によりembryonic chick heart cellにおいて β -agonistsが受容体に結合しなくなるのではなく, β 受容体が疎水性に変化する現象を報告している¹⁰⁾. Colucciらは, 心不全症例でリンパ球 β 受容体数の

減少を認め、 β -agonistのpirbuterolを経口投与した症例で4週間後に β 受容体数の減少とEjection Fractionの低下をみとめている⁷⁾。このようにカテコールアミンの連用により β 受容体はdown regulationをおこすと考えられる。

次に、 β 受容体に対する親和性をScatchard plotsより得たantagonistに対する K_D よりみると、中等症群で重症群に比し有意に親和性は上昇を示し、かつ軽症群に比しても上昇傾向にあった。すなわち、心不全では重症度がすすむとともに親和性は一時的に亢進を示し、 β 受容体数の減少に対し親和性で代償を示すが、さらに重症度がすすむと親和性も低下するものと考えられる。

以上のように心不全では交感神経活性の緊張により血漿norepinephrine過剰状態がつづき、このように過剰なnorepinephrineにさらされた β 受容体はついにdown regulationをおこすものと考えられる。又、重症例では治療の目的で使用されるカテコールアミン類の長期連用もdown regulationの一因と考えられる。

ここで問題となるのはリンパ球 β_2 受容体より心筋 β 受容体の変化を類推できるか否かという点である。Gordonらは心不全症例でリンパ球 β 受容体数は心室筋 β 受容体数ならびに心機能と極めて良く相関し、かつ、心不全例では β 受容体数は減少していると報告している¹¹⁾。Stilesらは剖検心の β_1 ならびに β_2 受容体を検討し、 β_1 受容体数が心筋 β 受容体数の65%以上を占めると報告している¹²⁾。Ginsburgらはヒト心室筋の β_2 受容体数は正常心で21%、不全心で37%であり、 β_2 受容体は筋収縮に関係していると報告している¹³⁾。Bristowらもヒト正常心室筋の β_1 と β_2 受容体比は77%対23%であり、不全心では $\beta_1:\beta_2$ は60:38と変化し β_1 受容体は選択的にdown regulationを受け易いと述べている。又、このような不全心では β_1 受容体にかわり β_2 受容体が陽性変力作用をになっているとも述べている¹⁴⁾。以上のように、リンパ球と心筋の β 受容体数の間に良い相関があること、および心筋にもある程度の割合で β_2 受容体が存在することより循環血液中のリンパ球 β 受容体の測定により心筋の

β 受容体機能を類推することが可能と考えられる。

3. うっ血性心不全における β 受容体機能と薬物反応性

心不全症例にdobutamineの点滴静注を行ない重症度別の反応性を ΔCI 、 ΔSWI を用い検討した今回の成績では、 β 受容体数の減少している重症例で β 受容体を介して作用するdobutamineの反応性は低下していた。このことが重症心不全に対する静注用カテコールアミンの救命率の低い原因ではないかと考えられる。実際、著者の施設における静注カテコールアミンによる心不全治療の成績すなわち救命率も悪かった¹⁾。 β 受容体数や K_D の成績と併せ考えると、重症心不全では β 受容体アデニールサイクラーゼ系の機能低下によりdobutamineに対する反応性が低下している可能性が高いと思われる。 β 受容体アデニールサイクラーゼ系をby-passして作用するDBcAMPが、心不全の重症度に関係なくほぼ同等の効果を有したことも上記の機作を支持する。著者の施設における臨床経験でも、11例のカテコールアミン不応性心不全に対しDBcAMPは有効であった¹⁵⁾。同様な検討として、Colucciらはphosphodiesterase阻害薬であるmilrinoneとdobutamineを心不全症例におのおの点滴静注しその反応性を検討している。その結果、dobutamineに反応が悪い症例では血漿norepinephrineが高値を示し、心筋 β 受容体のdesensitizationが原因であり、その様な症例でもmilrinoneの反応性は保たれていたと報告している¹⁶⁾。

4. 臨床応用

強心薬の使用に際し重症心不全で β 受容体がdown regulationしていると考えられる症例に対しては、 β 受容体をby-passして直接細胞膜を通過し細胞内でcyclic AMPとして働くDBcAMPの使用や、phosphodiesterase阻害薬でcyclic AMPの分解を防ぎ、その結果cyclic AMP増加により陽性変力作用を有するmilrinone、amrinoneの使用が妥当であると考えられる。また、拡張型心筋症に β 受容体遮断薬を長期使用し臨床的に有効であっ

たとする Waagstein¹⁷⁾や Swedberg¹⁸⁾の報告にみられるように、うっ血性心不全においても β 受容体遮断薬などによる β 受容体のup-regulationをはかる治療法も今後検討されるべき課題と考える。

結 論

うっ血性心不全症例26例を対象にリンパ球の β -adrenoceptor radioligand assayならびに強心薬の反応性の両面からうっ血性心不全における β 受容体機能を重症度別に検討し、以下の結果を得た。

- 1) 重症心不全群において β 受容体数の減少とそれに対する親和性の増大がみられた。
- 2) β 受容体数と血漿norepinephrine濃度との間に有意な負の相関関係が示された。
- 3) Dobutamineの反応性は重症心不全群で軽症・中等症心不全群に比し低下を示した。一方、DBcAMPの反応性は心不全の重症度にかかわらず同程度であった。

以上の成績より、うっ血性心不全では重症度に依じての β 受容体機能低下が示された。その原因として心不全における内因性交感神経活性の亢進の関与が示唆された。又、治療に際しては強心薬の選択が重要と考えられた。

文 献

- 1) 松井 忍, 村上暎二: 新しい強心薬, 心不全の診断と治療, 山田和生 監修, 初版, スズケンセンター出版部, 東京, 1987, p95.
- 2) O'Hara N, Brodde OE: Identical binding properties of (+) and (-)-¹²⁵Iodocyanopindolol to β_2 -adrenoceptors in intact human lymphocytes. Arch Intern Pharmacodyn 272: 24, 1984.
- 3) Levine TB, et al: Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormality in congestive heart failure. Amer J Cardiol 49: 1659, 1982.
- 4) Minami M, et al: Plasma norepinephrine concentration and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with congestive heart failure. Circulation 67: 1324, 1983.
- 5) Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. Amer J Cardiol 41: 233, 1978.

- 6) Vi M, et al: Adrenergic and cholinergic modulation of extracellular cyclic nucleotides. In Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol 12, edited by Hamet P, Sands H, New York, Raven Press, 1980.
- 7) Colucci WS, et al: Decreased lymphocyte beta-adrenergic receptor density in patients with heart failure and tolerance to the beta-adrenergic agonist pirbuterol. New Engl J Med 305: 185, 1981.
- 8) 小川宏一: 心不全とレセプター. 脈管学 26: 453, 1986.
- 9) Mukherjee C, Lefkowitz RJ: Catecholamine induced subsensitivity of adenylate cyclase associated with loss of β -adrenergic receptor binding sites. Proc Nat Acad Sci USA 72: 1945, 1975.
- 10) Linden J, et al: Rapid agonist-induced decrease of ¹²⁵I-pindolol binding to β -adrenergic receptors. J Biol Chem 259: 15115, 1984.
- 11) Gordon EP, et al: Correlation between β -adrenergic receptors in human lymphocytes and heart (Abstr). Circulation 68(Suppl III): III-99, 1983.
- 12) Stiles GL, et al: Direct identification of β_1 and β_2 -adrenergic receptors in human left ventricular myocardium (Abstr). Circulation 66(Suppl II): II-207, 1982.
- 13) Ginsburg R, et al: β_2 -receptors are coupled to muscle contraction in human ventricular myocardium (Abstr). Circulation 70(Suppl II): II-67, 1984.
- 14) Bristow MR, et al: β_1 and β_2 -adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_1 -receptor down regulation in heart failure. Circ Res 59: 297, 1986.
- 15) Matsui S, et al: Hemodynamic effects of dibutyl cyclic AMP in congestive heart failure. Amer J Cardiol 51: 1364, 1983.
- 16) Colucci WS, et al: Milrinone and dobutamine in severe heart failure: Differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. Clin Pharmacology 73(Suppl III): III-175, 1986.
- 17) Waagstein F, et al: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Brit Heart J 37: 1022, 1975.
- 18) Swedberg K, et al: Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. Brit Heart J 44: 117, 1980.