

急性心筋梗塞における心房性ナトリウム利尿ペプチド( $\alpha$ -hANP) 分泌刺激因子は何か?

What plays an important role in the secretion of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) during the early stage of acute myocardial infarction?

島井新一郎  
高野 照夫  
木内 要  
雪吹 周生  
高田加寿子  
清野 精彦  
田中 啓治  
加藤 貴雄

Shin-ichiro SHIMAI  
Teruo TAKANO  
Kaname KIUCHI  
Chikao IBUKI  
Kazuko TAKADA  
Yoshihiko SEINO  
Keiji TANAKA  
Takao KATOH

To clarify the factors stimulating the secretion of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) during the early stage of acute myocardial infarction (AMI), the plasma  $\alpha$ -hANP level was sequentially measured and evaluated in terms of correlation with the severity of AMI, cardiovascular hemodynamics and endocrine functions in 61 patients with AMI.

The plasma  $\alpha$ -hANP levels within 24 hrs, from 48 to 72 hrs, and from 120 to 168 hrs after the onset of AMI were  $213.8 \pm 198.0$ ,  $152.0 \pm 131.2$ , and  $156.0 \pm 166.4$  pg/ml, respectively, all of which were significantly higher compared to the control level ( $29.6 \pm 9.3$  pg/ml). In surviving patients, the level of plasma  $\alpha$ -hANP within 24 hrs was significantly higher than those in 48~72 and 120~168 hrs. On the contrary, non-surviving patients displayed prolonged elevation of  $\alpha$ -hANP during the early stage of AMI.

The initial  $\alpha$ -hANP levels in Killip I, II, III and IV patients were  $229.3 \pm 232.7$  (n=43),  $216.7 \pm 86.6$  (n=7),  $243.3 \pm 113.5$  (n=6) and  $282.0 \pm 224.6$  pg/ml (n=5), respectively, and there were no significant differences between the categories.

There were no significant correlations between the plasma  $\alpha$ -hANP levels and hemodynamic parameters except for mean pulmonary arterial pressure ( $r=0.31$ ,  $p<0.05$ ) at 48~72 hrs after the onset of AMI. There were significant correlations between the plasma  $\alpha$ -hANP level (within 24 hrs) and free  $T_4$  ( $r=-0.36$ ,  $p<0.01$ ), between the level (in 48~72 hrs) and free  $T_3$  ( $r=-0.42$ ,  $p<0.01$ ) and

日本医科大学附属病院 集中治療室  
東京都文京区千駄木 1-1-5 (〒113)

Division of Coronary Care Unit, Department of  
Internal Medicine, Nippon Medical School, Sendagi  
1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Received for publication July 31, 1989; accepted November 1989 (Ref. No. 36-71)

cortisol ( $r=0.29$ ,  $p<0.05$ ), between the level (in 120~168 hrs) and free  $T_3$  ( $r=-0.43$ ,  $p<0.01$ ), free  $T_4$  ( $r=-0.37$ ,  $p<0.01$ ) and cortisol ( $r=0.42$ ,  $p<0.01$ ).

To clarify the factors related with the  $\alpha$ -hANP secretion in AMI, multiple regression analysis was performed, in which the criterion variable was initial  $\alpha$ -hANP and the explanatory variables were age, hemodynamic parameters, thyroid function parameters, cortisol, renin, aldosterone, insulin, blood sugar and cyclic nucleotides.

We obtained the following multiple regression equation.

$$y (\alpha\text{-hANP}) = 455.0 - 347.4x_1 (\text{free } T_4) - 7.6x_2 (\text{insulin}) + 764.5x_3 (\text{epinephrine}) \\ - 147.3x_4 (\text{norepinephrine}) + 3.5x_5 (\text{heart rate})$$

In conclusion, changes in endocrine function, especially thyroid function such as low  $T_3$  or  $T_4$  state accompanied by AMI, may be an important factor related to the  $\alpha$ -hANP secretion in patients with AMI.

### Key words

$\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide  
Cardiovascular hemodynamics

Acute myocardial infarction

Low  $T_3$ ,  $T_4$  syndrome

## 緒 言

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は, 利尿作用, アルドステロン分泌抑制作用, 血管拡張作用を有する心房心筋由来のポリペプチドである。1984年, Kangawa, Matsuo<sup>1)</sup>により, ヒトの ANP の構造が決定されるに至り, 以後, 多数の臨床研究が行われた。ヒトの心房心筋中には分子量約 3,000 の  $\alpha$  型, 6,000 の  $\beta$  型, 9,000 の  $\gamma$  型が存在し, 血液中の hANP は  $\alpha$  型が主体を占めている。また, 心不全における ANP の分泌動態に関しては基礎的にも臨床的にも数多くの報告がなされ<sup>2-6)</sup>, 心房心筋の伸展あるいは容量負荷などの物理的的刺激が強力な分泌刺激因子になっていることが明らかにされている。しかし, 急性心筋梗塞における ANP の分泌動態を論じた報告は少なく<sup>7-10)</sup>, さらに梗塞発症に伴い, 全身の内分泌機能も大きな変化を示す。本研究では急性心筋梗塞における  $\alpha$ -hANP の分泌動態を明らかにするために, その経時的な測定を行い, 心行動態諸量, 内分泌機能検査諸値などとの比較検討を行った。

## 対 象

発症後 24 時間以内に日本医科大学付属病院集

中治療室に収容された急性心筋梗塞 61 例 (男 43 例, 女 18 例,  $63.4 \pm 10.5$  歳) を対象とし, 院内ボランティア 10 例 (男 9 例, 女 1 例,  $28.7 \pm 2.0$  歳) を正常対照群とした。

## 方 法

血漿  $\alpha$ -hANP 濃度ならびに内分泌機能検査などのため, 収容時, 発症後 48~72 時間, 同 120~168 時間の計 3 回採血した。

血漿  $\alpha$ -hANP 濃度の測定は EDTA-2Na, ベンズアミジン塩酸, トラジロール加容器に 4 ml の採血後, 3,000 rpm で, 4°C, 10 分の遠心分離を行い, -20°C で凍結保存後, Peninsula 製抗  $\alpha$ -hANP 抗血清を用いて RIA 法にて行った。

CK および CK-MB の測定は急性心筋梗塞発症後 24 時間までは 2 時間, 24~48 時間は 4 時間, 48~72 時間は 6 時間, それ以後は 12 時間ごとに採血を行い, Oliver 変法に基づく Merck-1-test CK および CK-MB 測定キットを用いて調べた。

心行動態の測定は Swan-Ganz カテーテル法により, 収容時 60 例, 発症後 48~72 時間 46 例, 発症後 120~168 時間 7 例で行った。

なお, 本文中の数値は平均値  $\pm$  標準偏差で表わし, その検定は対応あるものは paired t-test, ないものは F 検定にて, 等分散 (危険率 5% で判

定)のものは Student's t-test, 等分散でないものは Welch's t-test で行った. いずれも,  $p < 0.05$  をもって有意差有り,  $p < 0.10$  で傾向有りとした.

成績

1. 血漿  $\alpha$ -hANP 濃度の経時的变化

急性心筋梗塞発症後 120~168 時間まで採血が可能であった 57 例 (61 例中死亡脱落 4 例を除く) における血漿  $\alpha$ -hANP 濃度を Fig. 1 に示す. 収容時  $213.8 \pm 198.0$  pg/ml, 発症後 48~72 時間  $152.0 \pm 131.2$  pg/ml, 発症後 120~168 時間  $156.0 \pm 166.4$  pg/ml と, いずれも正常対照群の  $29.6 \pm 9.3$  pg/ml に比べ有意な高値を示し, 収容時の  $\alpha$ -hANP 濃度は, 発症後 48~72 時間および発症後 120~168 時間のそれに比べ, 有意に高いか, あるいは高い傾向を示した.

2. 院内死亡群と生存群における血漿  $\alpha$ -hANP 濃度の経時的变化

Fig. 2 に示すように, 生存群 (N=52) における血漿  $\alpha$ -hANP 濃度は, 収容時  $214.0 \pm 206.1$  pg/ml, 発症後 48~72 時間  $133.9 \pm 76.1$  pg/ml, 発症後 120~168 時間  $132.0 \pm 91.3$  pg/ml と, 収容時に比べ, その後はいずれも低値を示したが, 院内

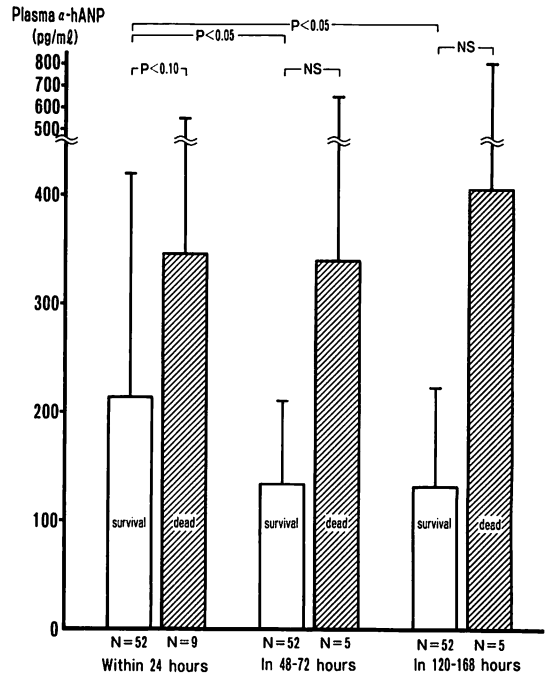


Fig. 2. Comparison of plasma  $\alpha$ -hANP levels between surviving and non-surviving groups of AMI.

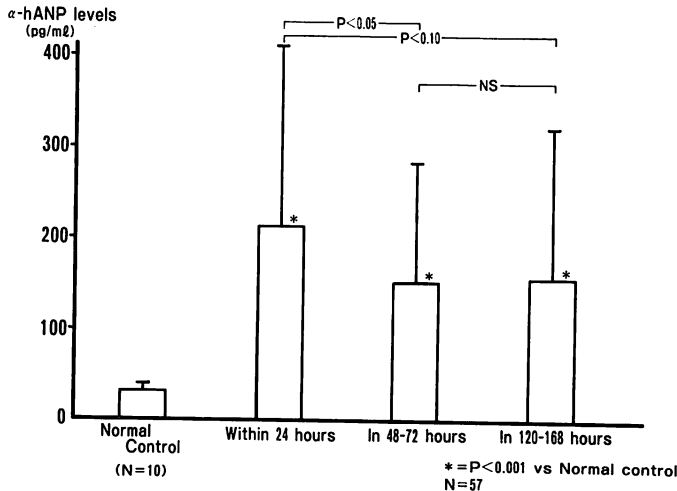
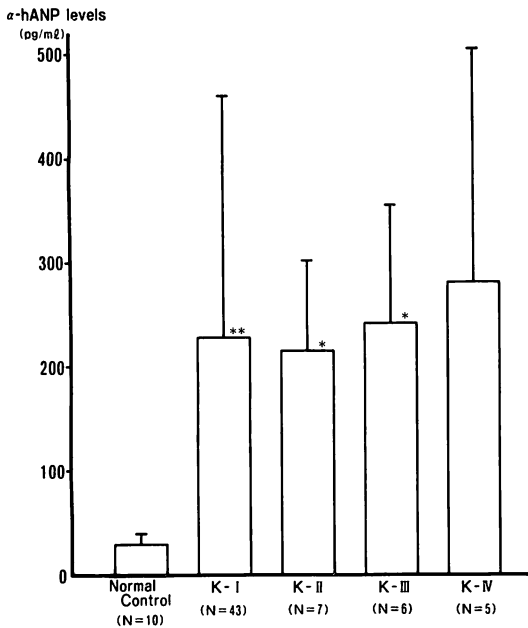


Fig. 1. Serial changes in the plasma  $\alpha$ -hANP level in patients with AMI.

死亡群では高値が持続した。各採血時において、院内死亡群の血漿  $\alpha$ -hANP 濃度は、生存群に比べ高値を示したが、推計学的には収容時にその傾向を認めるのみであった。

3. 収容時 Killip 重症度分類, Forrester 血行動態分類別にみた血漿  $\alpha$ -hANP 濃度

Fig. 3 に示すように、Killip 重症度分類各群間、



Forrester 血行動態分類各型間における血漿  $\alpha$ -hANP 濃度に、有意差は認められなかった。

4. Plasma  $\alpha$ -hANP 濃度と心血行動態

Table 1 に示すように、血漿  $\alpha$ -hANP 濃度と心血行動態諸量との間には、発症後 48~72 時間における平均肺動脈圧 ( $r=0.31, p<0.05$ ) 以外に、何ら有意な相関は認められなかった。

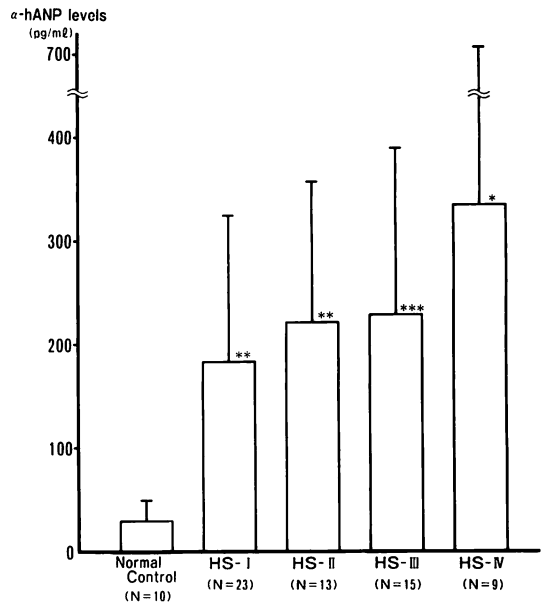


Fig. 3. Comparison of initial plasma  $\alpha$ -hANP level by Killip and Forrester classifications.

There are no significant differences between the Killip's categories

\*  $p<0.01$ , \*\*  $p<0.001$   
(vs normal control)

There are no significant differences between the Forrester's hemodynamic subsets

\*  $p<0.10$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$   
(vs normal control)

Table 1. Correlations between serial plasma  $\alpha$ -hANP and cardiovascular hemodynamic parameters during the early stage of AMI

Plasma $\alpha$ -hANP	PCWP	PAPm	CVP	CI	SVI	HR	BPm
Within 24 hours (N=60)	0.175	0.071	0.180	0.124	-0.139	0.157	-0.033
48~ 72 hours (N=46)	0.214	0.311*	0.156	-0.115	-0.169	0.083	-0.267
120~168 hours (N=7)	0.393	0.299	0.648	0.300	0.203	0.261	0.064

Numbers in the table show correlation coefficients. PCWP=pulmonary capillary wedge pressure; PAPm=mean pulmonary artery pressure; CVP=central venous pressure; CI=cardiac index; SVI=stroke volume index; HR=heart rate; BPm=mean blood pressure.

\*  $p<0.05$

### 5. 収容時血漿 $\alpha$ -hANP 濃度と CK, CK-MB 最大値との関係

CK および CK-MB 最大値が得られた 58 例におけるそれらと収容時血漿  $\alpha$ -hANP 濃度との間には何ら有意の関係は認められなかった。なお、それらの相関係数 ( $r$ ) は CK 0.0076, CK-MB 0.032 であった。

### 6. 血漿 $\alpha$ -hANP 濃度と内分泌機能, 血糖, cyclic nucleotides との関係

Table 2 に各採血時の血漿  $\alpha$ -hANP 濃度と内分泌機能, 血糖, cyclic nucleotides との関係をその相関係数で示す。甲状腺機能との間には有意な負相関, コルチゾールとの間には有意な正相関を認める場合が多く, レニン, アルドステロン, カテコラミンとの間には有意な相関は認められなかった。また ANP の second messenger と考えられている cyclic GMP との間には, 収容時および発症後 48~72 時間に, 粗ながら有意な正相関が認められたが, 発症後 120~168 時間には有意な相関はみられなかった。なお, Fig. 4 は発症後 120~168 時間の血漿  $\alpha$ -hANP 濃度の自然対数を Y 軸に, 遊離  $T_3$ ,  $T_4$  およびコルチゾールを X 軸にとってその関係をみたものであるが, 遊離  $T_3$  との間には  $r=0.62$  の比較的密な相関が認められた。

### 7. 重回帰分析による収容時 $\alpha$ -hANP 分泌刺激因子の検討

収容時, 下記 22 項目のデータがすべて満たされた 53 例において, 血漿  $\alpha$ -hANP 濃度を目的変数として重回帰分析を行った。なお, 説明変数は年齢, 肺毛細管圧, 中心静脈圧, 心係数, 心拍数, 一回心拍出係数, 平均肺動脈圧, 平均血圧, ノルエピネフリン, エピネフリン, レニン, アルドステロン, コルチゾール, 遊離  $T_3$ , 遊離  $T_4$ , TBG, TSH, インスリン, 血糖, cyclic AMP, cyclic GMP の 21 項目をとり上げた。その結果, 以下の重回帰式が得られた。

$$y(\alpha\text{-hANP}) = 455.0 \\ -347.4x_1 (\text{free } T_4 : \text{ng/dl})$$

$$-7.6x_2 (\text{insulin} : \mu\text{u/ml}) \\ +764.5x_3 (\text{epinephrine} : \text{ng/ml}) \\ -147.3x_4 (\text{norepinephrine} : \text{ng/ml}) \\ +3.5x_5 (\text{heart rate} : \text{beats/min})$$

なお, 重回帰分析はステップワイズ法にて行った。その重相関係数 ( $R$ ) は, 0.687, 決定係数 ( $R^2$ ) は 0.472 であった。

## 考 察

心不全における血漿 h-ANP 濃度の上昇は Hartter<sup>2)</sup> らにより初めて報告され, 以後, 多数の報告がある。Hara ら<sup>4)</sup> は心不全が重症になればなるほど血漿 hANP 濃度が上昇することを示し, 一二三<sup>11)</sup> は左心不全においては, 肺動脈楔入圧と hANP との間に有意の正相関を認めたが, 右心不全では右房圧との間に一定の関係は認められなかったと述べている。

しかし, 急性心筋梗塞における  $\alpha$ -hANP 動態を明らかにした報告は少ない。荻原<sup>12)</sup> は心不全を合併した急性心筋梗塞での h-ANP は高値を示すが, その合併のない例では健常者と相異を認めなかったと述べている。また, Kondo ら<sup>13)</sup> は合併症のない急性心筋梗塞において, 現在では ANP の second messenger と考えられている cyclic GMP が第 8 病日まで有意に増加していることを報告した。本研究においては, 心不全を認めない Killip I 群でも他群と同様に血漿  $\alpha$ -hANP 濃度は高値を示し, さらに Forrester 血行動態分類における各型間にも有意差は認められなかった。また, 慢性心不全時に認められるような心血行動態諸量, すなわち, 右心房圧, 肺毛細管圧あるいは肺動脈圧と血漿  $\alpha$ -hANP 濃度との間に強い相関は示されなかった。

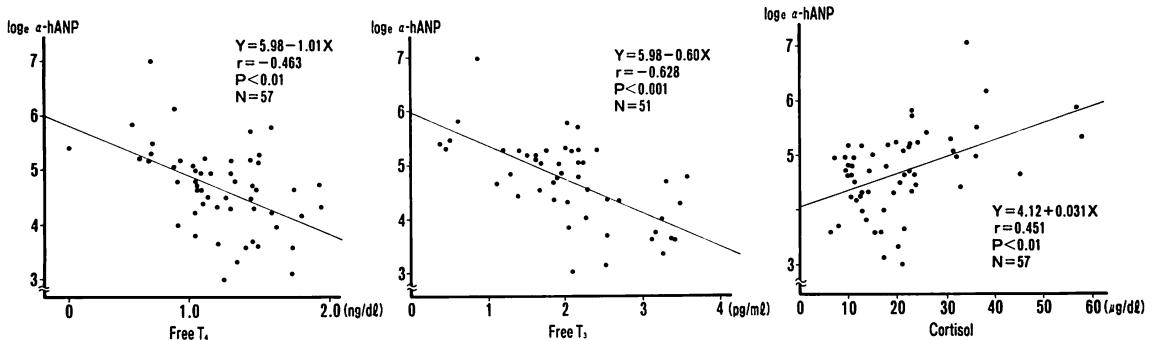
以上のように, 急性心筋梗塞においては, 心房圧変化以外にも  $\alpha$ -hANP 分泌を刺激する因子が存在していることが推測された。これは, 心血行動態が正常化していると考えられる発症後 120~168 時間でも, 血漿  $\alpha$ -hANP 濃度が高値を示すことから示唆された。Lee ら<sup>14)</sup> によると, ラッ

**Table 2. Correlations between serial plasma  $\alpha$ -hANP and endocrine functions,**

$\alpha$ -hANP	Renin	Aldosterone	NE	E	Cortisol	Insulin
Within 24 hours	-0.015 (N=61)	0.064 (N=61)	0.039 (N=60)	0.16 (N=60)	0.17 (N=60)	-0.14 (N=60)
48~72 hours	0.15 (N=57)	0.15 (N=56)	0.089 (N=57)	0.81 (N=57)	0.29* (N=57)	0.27* (N=56)
120~168 hours	0.13 (N=57)	0.22 (N=57)	0.16 (N=57)	0.71 (N=57)	0.42** (N=57)	-0.071 (N=57)

Every numeral in the table shows a coefficient of correlation.

NE=norepinephrine; E=epinephrine; BS=blood sugar; TSH=thyroid stimulating hormone; TBG=



**Fig. 4. Relationships between  $\log_{10} \alpha$ -hANP and free  $T_3$ , free  $T_4$  and cortisol, from 120 to 168 hours after the onset of AMI.**

トを用いた実験的心筋梗塞作製後 14 病日までは ANP の有意な変化は認められなかったが, 21 病日以降, 有意な上昇を示し, 28 病日のそれは左室拡張末期圧と有意の正相関を認めたため, 急性心筋梗塞における慢性期の ANP 上昇は, 心不全に基づくものであると述べている. 本研究における院内死亡群での血漿  $\alpha$ -hANP の高値遷延はかかる機序によるものと考えられた. しかし, 理学的にも心行動態的にも正常と考えられる症例で血漿  $\alpha$ -hANP が高値を示し, あるいはその長期間 (発症後 120~168 時間) 高値を持続するという成績は, 未知の分泌刺激因子の関与を強く示唆するものである.

近年, 消耗性疾患において, トリヨードサイロニン ( $T_3$ ) とサイロキシン ( $T_4$ ) は低値を示すに

もかわらず, 甲状腺刺激ホルモン (TSH) の上昇あるいは臨床的に甲状腺機能低下を呈さない低  $T_3$ ,  $T_4$  症候群が注目を集めている<sup>15)</sup>. この状態は, 消耗性疾患において代謝を抑制し, エネルギー消費を節約するという生体のホメオスタシスの結果であると考えられている. 急性心筋梗塞においても, かかる状態に陥ることが報告されている.

本研究において遊離  $T_3$ , 遊離  $T_4$  と  $\alpha$ -hANP の関係をみたところ, 甲状腺機能亢進症では, 心房での生合成の促進あるいは心拍数の上昇に伴い, 血漿  $\alpha$ -hANP 濃度は高値を示し, 逆に甲状腺機能低下症の場合には低値を示すという<sup>16)</sup>, これまでの知見と異なった. なお, 低  $T_3$  あるいは  $T_4$  症候群での  $\alpha$ -hANP 動態を調べた報告はな

## blood sugar and cyclic nucleotides during the early stage of AMI

BS	cAMP	cGMP	Free T <sub>4</sub>	Free T <sub>3</sub>	TBG	TSH
0.044 (N=61)	0.15 (N=61)	0.26* (N=61)	-0.36** (N=61)	-0.018 (N=55)	0.083 (N=61)	0.33** (N=61)
0.063 (N=57)	0.30* (N=57)	0.27* (N=57)	-0.23 (N=57)	-0.42** (N=51)	-0.25 (N=57)	0.079 (N=55)
0.063 (N=57)	0.13 (N=57)	0.16 (N=57)	-0.37** (N=57)	-0.43** (N=51)	-0.44** (N=57)	-0.085 (N=56)

thyroxin binding globulin.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

い。本研究において示された血漿  $\alpha$ -hANP と遊離 T<sub>3</sub>, あるいは遊離 T<sub>4</sub> との有意の負相関は、同じく低 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> を呈しながら、臨床的に水やナトリウムの貯留を認めない本症候群の病態生理の本質を示しているものと考えられた。

ANP はまた、副腎球状層に作用してアルドステロンの分泌を抑制することが知られている<sup>17,18)</sup>。しかし、我々の成績では、 $\alpha$ -hANP とアルドステロンとの間に有意の相関は示されなかった。また、Weidmann ら<sup>13)</sup>の健常者に対する  $\alpha$ -hANP 投与でも、アルドステロンの有意の変化は認められていない。すなわち、in vivo では複雑な生体反応のために、in vitro のような結果が得られなかったものと推測される。また、 $\alpha$ -hANP はコルチゾール分泌抑制に働くことが報告されている<sup>20,21)</sup>。逆に、コルチゾール高値を示す Cushing 症候群での h-ANP は、健常者と差異を認めないという<sup>22)</sup>。本研究での  $\alpha$ -hANP とコルチゾールは正相関を示し、しかも発症後 48 時間以降は推計学的にも有意であった。すなわち、前記報告<sup>20-22)</sup>が普遍的なものであるならば、本成績は少なくとも  $\alpha$ -hANP, コルチゾールそれぞれの直接作用の結果ではない。

急性心筋梗塞発症に伴う  $\alpha$ -hANP 分泌刺激因子をより一層明らかにするために、収容時血漿  $\alpha$ -hANP 濃度を目的変数、前記 21 項目を説明変数として重回帰分析を行ったところ、遊離 T<sub>4</sub>, イ

ンスリン、ノルエピネフリンが分泌抑制に作用し、エピネフィリン、心拍数が分泌亢進に関与しているという成績を得た。エピネフリンが in vitro での ANP 分泌刺激作用を有することはすでに報告されており<sup>23)</sup>、心拍数増加も ANP 分泌刺激因子の一つであることは理解できる。低遊離 T<sub>4</sub> 状態での  $\alpha$ -hANP 分泌促進には前述のような機序が考えられたが、ノルエピネフリンの分泌抑制作用については説明困難な問題がある。すなわち、Holz ら<sup>24)</sup>は ANP は副腎髄質や交感神経節からのカテコラミン遊離を抑制し、本剤投与による降圧時に心拍数増加が認められないことを報告している。したがって、前記エピネフリン同様、ノルエピネフリンの上昇は、むしろ  $\alpha$ -hANP 分泌亢進に作用してよいと思われる。

ANP とインスリンの関係を論じた報告は少ない。Uehlinger ら<sup>25)</sup>は健常人に対し  $\alpha$ -hANP の投与を行ったところ、インスリンは有意の増加を認め、この現象は  $\alpha$ -hANP のインスリン代謝および膵  $\beta$  細胞に対する直接作用であろうと述べている。また、Trovati ら<sup>26)</sup>はインスリン投与による低血糖は h-ANP 濃度に影響を与えなかったと報告している。収容時のインスリン増加が  $\alpha$ -hANP 分泌を抑制するという重回帰分析の結果は、これらから考えると妥当なものであろう。すなわち、 $\alpha$ -hANP がインスリン増加に作用するならば、インスリンは  $\alpha$ -hANP 減少に働くは

ずである。

また, 本研究における  $\alpha$ -hANP とその second messenger と考えられている cyclic GMP との関係はそれほど密なものではなかった。その理由として, 本研究は末梢血レベルでの観察であること, cyclic GMP の増加因子が  $\alpha$ -hANP のみではないことなどが考えられた。

研究が *in vitro* での実験ならば, ともかく, *in vivo*, しかも急性心筋梗塞という極めて複雑な病態下で,  $\alpha$ -hANP の分泌刺激因子のすべてを明確にすることは甚だ困難であり, 推計学的手法を駆使しても十分であるとは言いがたい。しかも, たとえ同一因子であっても, 病期, 病態あるいは個体差により, 各因子が全く逆に作用する可能性もあり, 今後のより詳細な検討が待たれる。

以上, 急性心筋梗塞における  $\alpha$ -hANP 刺激因子を多方面から解析したが, 意外にも内分泌機能変化, 特に低  $T_3$ ,  $T_4$  がその分泌に大きな役割を果たしていることが明らかとなった。しかも, これは低  $T_3$ ,  $T_4$  症候群での水, ナトリウム貯留を来さないという病態生理を非常によく説明しているものであった。

## 要 約

急性心筋梗塞における  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) 分泌刺激因子を明らかにするために, 発症後 24 時間以内の急性心筋梗塞 61 例を対象に, 経時的な血漿  $\alpha$ -hANP 濃度の測定を行い, 心行動態諸量および内分泌機能との関連につき検討を加えた。

収容時および発症後 48~72 時間, 120~168 時間の血漿  $\alpha$ -hANP 濃度は, それぞれ,  $213.8 \pm 198.0$  pg/ml,  $152.0 \pm 131.2$  pg/ml, および  $156.0 \pm 166.4$  pg/ml であり, いずれも正常対照群の  $29.6 \pm 9.3$  pg/ml に比べ, 有意に高値を示した。

生存群における発症後 48 時間以降の, 血漿  $\alpha$ -hANP 濃度は, 収容時に比べ, 有意に低下したが, 院内死亡群では高値が持続した。

Killip 重症度分類各群別にみた収容時血漿  $\alpha$ -

hANP 濃度は, I 群:  $229.3 \pm 232.7$  pg/ml ( $n=43$ ), II 群:  $216.7 \pm 86.6$  pg/ml ( $n=7$ ), III 群:  $243.3 \pm 113.5$  pg/ml ( $n=6$ ), IV 群:  $282.0 \pm 224.6$  pg/ml ( $n=5$ ) で, 各群間に有意差は認められなかった。

血漿  $\alpha$ -hANP 濃度と心行動態諸量との間には, 発症後 48~72 時間の平均肺動脈圧 ( $r=0.31$ ,  $p<0.05$ ) を除き, 有意な相関は認められなかった。

血漿  $\alpha$ -hANP 濃度は, 収容時, 遊離  $T_4$  ( $r=-0.36$ ,  $p<0.01$ ), TSH ( $r=0.33$ ,  $p<0.01$ ), cyclic GMP ( $r=0.26$ ,  $p<0.05$ ), 発症後 48~72 時間, 遊離  $T_3$  ( $r=-0.42$ ,  $p<0.01$ ), コルチゾール ( $r=0.29$ ,  $p<0.05$ ), インスリン ( $r=0.27$ ,  $p<0.05$ ), cyclic AMP ( $r=0.30$ ,  $p<0.05$ ), cGMP ( $r=0.27$ ,  $p<0.05$ ), 発症後 120~168 時間, 遊離  $T_3$  ( $r=-0.43$ ,  $p<0.01$ ), 遊離  $T_4$  ( $r=-0.37$ ,  $p<0.01$ ), TBG ( $r=-0.44$ ,  $p<0.01$ ), コルチゾール ( $r=0.42$ ,  $p<0.01$ ) 等との間に有意の相関を認めた。

収容時血漿  $\alpha$ -hANP 濃度を, 目的変数, 心行動態諸量, 内分泌機能検査諸値等, 21 項目を説明変数として重回帰分析を行い, 以下の重回帰式を得た。

$$y(\alpha\text{-hANP}) = 455.0 - 347.4x_1 (\text{free } T_4) \\ - 7.6x_2(\text{insulin}) + 764.5x_3 (\text{epinephrine}) \\ - 147.3x_4(\text{norepinephrine}) + 3.5x_5 (\text{heart rate})$$

以上より, 急性心筋梗塞における  $\alpha$ -hANP 分泌には, 内分泌機能変化, 特に低  $T_3$ ,  $T_4$  が大きな役割を果たしていることが示唆された。また, それは, 水, ナトリウム貯留を呈さない低  $T_3$ ,  $T_4$  症候群の病態生理をよく説明するものであった。

## 文 献

- 1) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118: 131-139, 1984
- 2) Hartter E, Weissel M, Stummvoll HK, Woloszczuk W, Punzengruber C, Ludvik B: Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patients with severe right heart failure. *Lancet* ii: 93-94, 1985



- 3) Tsunoda K, Hodsmen GP, Sumithran E, Johnston CI: Atrial natriuretic peptide in chronic heart failure in the rat: A correlation with ventricular dysfunction. *Circ Res* **59**: 256-261, 1986
- 4) Hara H, Ogihara T, Shima J, Saito H, Rakugi H, Iinuma K, Kumahara Y, Minamino T: Plasma atrial natriuretic peptide level as an index for the severity of congestive heart failure. *Clin Cardiol* **10**: 437-442, 1987
- 5) Ding J, Thibault G, Gutkowska J, Garcia R, Karabatsos T, Jasmin G, Genest J, Cantin M: Cardiac and plasma atrial natriuretic factor in experimental congestive heart failure. *Endocrinol* **111**: 248-257, 1987
- 6) Hirata Y, Ishii M, Matsuoka H, Sugimoto T, Iizuka M, Uchida Y, Serizawa T, Sato H, Kohmoto O, Mochizuki T, Sugimoto T, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H: Plasma concentrations of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide and cyclic GMP in patients with heart disease. *Am Heart J* **113**: 1463-1469, 1987
- 7) Wencker M, Lechleitner P, Dienstl F, Hauptlorenz S, Puschendorf B: Early decrease in atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Lancet* **ii**: 1369, 1987
- 8) Matsubara H, Nishikawa M, Umeda Y, Taniguchi T, Iwasaka T, Kurimoto T, Yamane Y, Inada M: The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic polypeptides. *Am Heart J* **113**: 1457-1463, 1987
- 9) Tomoda H: Atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **62**: 1122-1123, 1988
- 10) Phillips PA, Sasadeus J, Hodsmen GP, Horowitz J, Saltups A, Johnston CI: Plasma atrial natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction: Effect of streptokinase. *Br Heart J* **61**: 139-143, 1989
- 11) 一二三宣秀, 三船順一郎, 村上達明, 佐々木文彦, 佐々木浩三, 藤村政樹, 高橋美文, 多賀邦章, 田中孝, 成瀬光栄, 成瀬清子, 出村 博: 心不全における心房性ナトリウム利尿因子の検討. *心臓* **19**: 18-25, 1987
- 12) 荻原俊男, 中丸光昭, 原 宏子, 斉藤裕之, 島 純子, 柴木宏実, 熊原雄一: 心不全と ANP. *最新医学* **43**: 84-90, 1988
- 13) Kondo T, Ogawa K, Ban M, Ogasawara B, Watanabe E, Satake T: Plasma level of norepinephrine and cyclic nucleotides following acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* **21**: 593-603, 1981
- 14) Lee RW, Gay RG, Moffett C, Johnson DG, Goldman S: Atrial natriuretic peptide levels during development of chronic heart failure after myocardial infarction in rats. *Life Sci* **40**: 2025-2030, 1987
- 15) Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* **3**: 164-217, 1982
- 16) Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Nishizawa Y, Morii H, Takeda T: Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Am J Med* **83**: 648-652, 1987
- 17) Atarashi K, Mulrow P, Franco-Saenz R, Snajdar R, Rapp J: Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* **224**: 992-994, 1984
- 18) Kudo T, Baird A: Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature* **311**: 756-757, 1984
- 19) Weidmann P, Hasler L, Gnädinger MP, Lang RE, Uehlinger DE, Shaw S, Rascher W, Reubi FC: Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* **77**: 734-742, 1986
- 20) Racz K, Kuchel O, Cantin M, De Lean A: Atrial natriuretic factor inhibits the early pathway of steroid biosynthesis in bovine adrenal cortex. *FEBS Lett* **192**: 19-22, 1985
- 21) Ohashi M, Fujio N, Kato K, Nawata H, Ibayashi H, Matsuo H: Effect of human  $\alpha$ -atrial natriuretic polypeptide on adrenocortical function in man. *J Endocrinol* **110**: 287-292, 1986
- 22) 藤尾信昭, 大橋昌夫, 名和田新, 加藤堅一, 井林博, 松尾寿之: hANP 測定用 RIA キット(栄研)の臨床的検討. *ホルモンと臨床* **35**: 509-513, 1987
- 23) Sanfield JA, Shenker Y, Grekin RJ, Rosen SG: Epinephrine increases plasma immunoreactive atrial natriuretic hormone levels in humans. *Am J Physiol* **252**: E740-745, 1987
- 24) Holz J, Sommer O, Bassenge E: Inhibition of sympathoadrenal activity by atrial natriuretic factor in dogs. *Hypertension* **9**: 350-354, 1987
- 25) Uehlinger DE, Weidmann P, Gnädinger MP, Hasler L, Bachmann C, Shaw S, Hellmüller B, Lang RE: Increase in circulating insulin induced by atrial natriuretic peptide in normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol* **8**: 1122-1129, 1986
- 26) Trovati M, Massucco P, Mularoni E, Cavalot F, Anfossi G, Mattiello L, Emanuelli G: Insulin-induced hypoglycaemia increases plasma concentrations of angiotensin II and does not modify atrial natriuretic polypeptide secretion in man. *Diabetologia* **31**: 816-820, 1988