

人工ペーシングにおける心房性利尿ホルモン分泌に関する検討：室房伝導の影響

Secretion of atrial natriuretic peptide during artificial pacing: Assessments including the influence of ventriculoatrial conduction

阿部 芳久  
門脇 謙  
佐藤 匡也  
中込 晃  
熊谷 正之

Yoshihisa ABE  
Ken KADOWAKI  
Tadaya SATO  
Akira NAKAGOMI  
Tadayuki KUMAGAI

**Summary**

Secretion of atrial natriuretic peptide (ANP) depends on the atrial wall distension which may be caused by ventricular pacing. This study was designed to assess the differences in plasma ANP level between DDD and VVI pacing.

We measured ANP from venous blood samples using radio-immunoassay in patients with the sick sinus syndrome (n=8) and atrioventricular block (n=2) following DDD implantation. Measurement was made under control conditions during DDD and 15-180 min after the pacing mode was changed to VVI and 60 min after returning to DDD. Serum epinephrine (E), norepinephrine (NE), renin (R) and aldosterone (A) levels were also measured prior to and every 30 min after pacing mode changes.

The plasma ANP concentration changed from 71.3 pg/ml (normal value) with DDD to 126.8 (15 min), 180.6 (30 min), 221.8 (60 min), 219.2 (90 min), 270.1 (120 min), 145.4 (150 min) and 115.1 pg/ml (180 min) with VVI. It increased markedly, then gradually decreased. It returned to the control value (66.6 pg/ml) in 60 min with DDD, and it reached the peak level with VVI within 60-120 min, and the peak was significantly higher than that for DDD. The increase related to the retrograde ventriculoatrial conduction during VVI pacing. There was no significant change in the NE, E, R and A concentrations. Systolic blood pressure decreased 15 mmHg in VVI and returned to normal by DDD.

These results indicated that plasma ANP levels is elevated by VVI pacing, though it was not explained by ventricular pacing alone.

**Key words**

Atrial natriuretic peptide

Ventriculoatrial conduction

Artificial pacing

秋田県成人病医療センター 循環器科  
秋田市千秋久保田町 6-17 (〒010)

Division of Cardiology, Akita Medical Center, Sen-shukubota-cho 6-17, Akita 010

Received for publication November 2, 1990; accepted March 27, 1991 (Ref. No. 37-135)

はじめに

近年, 心房性利尿ホルモン (atrial natriuretic polypeptide: ANP) の分泌様式に関心が集まっているが, それはその存在と産生器官が急速に解明されたからで, 構造決定, 定量法の確立に引き続き, Na 利尿と血管拡張などの生理作用に基づく体液調節因子としての機能を持つことが知られてきた<sup>1,2)</sup>. しかし, ANP 分泌を促す最大の因子が心房筋伸展をもたらす何らかの負荷であることが判明されたものの<sup>3,4)</sup>, 人工ペースングが ANP の分泌動態に及ぼす直接的な影響については, 十分な検討がなされていない.

本研究では, 現在, 人工ペースングにおける代表的な刺激様式である DDD 型と VVI 型において ANP の変動を観察し, さらに心室-心房間の逆行性伝導 (室房伝導: ventriculoatrial conduction: VAC) の影響を検討した.

対象と方法

対象は 58-75 歳 (平均 65.4 歳) の DDD 型ペースメーカー植え込み施行例 10 例 (男性 4 例, 女性 6 例) で, 洞不全症候群 II 型 2 例, III 型 6 例, 高度房室ブロック 2 例であった. 植え込み前に行なった電気生理学的検査では, 全例に室房伝導が証明された.

ANP 測定用の静脈採血: まず安静臥床下に 15 分間 DDD で作動させて行なった. 次いで, ペースングモードを VVI に変更し, その 15, 30, 60, 90, 120, 180 分後に採血を繰り返した. さらに, 再度 DDD に復帰させた後の 60 分後にも採血した. またこの間, ペースングレートは両モードともに毎分 70 拍とし, VVI 時には, 心房内電位図のテレメトリーにより, 心室スパイク後に恒常的に生じる室房伝導波形を確認した. なお, 各時間ごとの ANP 濃度は RIA 法で測定し, VVI 前, 変更後 60, 120, 180 分, DDD 60 分後には, ノルエピネフリンとエピネフリン濃度も測定した. また, 心電図記録と血圧測定を

適宜行なった.

結 果

全 10 例における ANP の経時的推移を示す (Fig. 1). 安静下に 15 分間 DDD を作動させた時の ANP は, 12.5 から 175 pg/ml の範囲にあり, 正常範囲 (<100 pg/ml) を越えていた例は 3 例であった. しかし, 刺激様式を VVI に変更すると, 一部の症例は正常範囲内での変動に留まったが, 大半の症例は正常域を越えて大幅に増加した. このように, VVI によって生じる ANP の挙動は, 早い例では変更 15 分後にみられ, しかも大部分が漸増後に漸減するパターンを示した. また, その最大値は 60 から 120 分後にみられ, 半数の 5 例では 90 分後にあった. なお, 図のように正常範囲内の変化に留まる例では, 90 分値と 180 分値に大きな差はなかった. 一方, DDD 復帰 60 分後には, 112 pg/ml の微増例 1 例を除き, 他の 9 例では 100 pg/ml 以下になった.

これらの加算平均から, ANP の経時的遊出動態をまとめて示す (Fig. 2). VVI への変更前は 71.3 pg/ml で, 変更 15 分後には 1.75 倍の

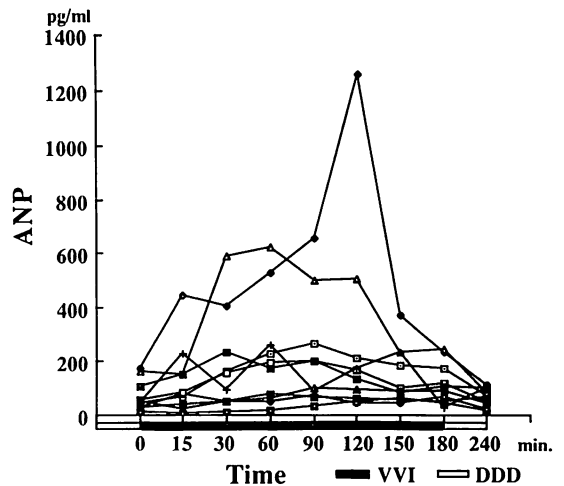


Fig. 1. Atrial natriuretic peptide (ANP) response between DDD and VVI mode pacing.

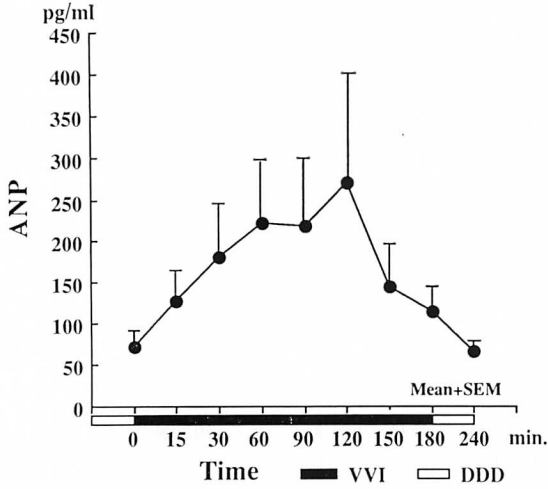


Fig. 2. ANP response between DDD and VVI mode pacing (average).

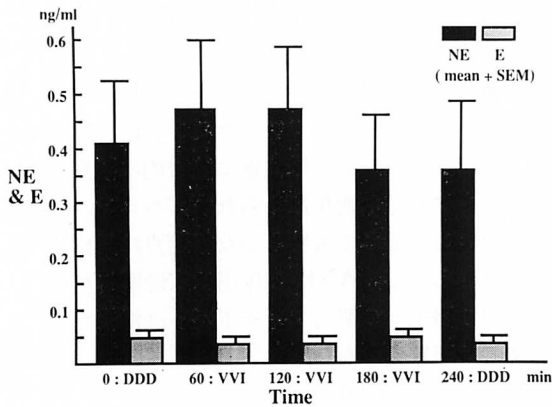


Fig. 3. Norepinephrine (NE) and epinephrine (E) response between DDD and VVI mode pacing.

126.8 pg/ml に増加し、30分後 180.6, 60分後 221.8, 90分後 219.2, 120分後 270.1 pg/ml まで漸増した。ここで3.23倍と最大値を示した後減少に転じ、150分後 145.4, 180分後 115.1 pg/ml となった。しかし、180分後にもなお変更前より高い数値を呈しており、DDD に復帰させた60分後 66.6 pg/ml とほぼ前値に復した。

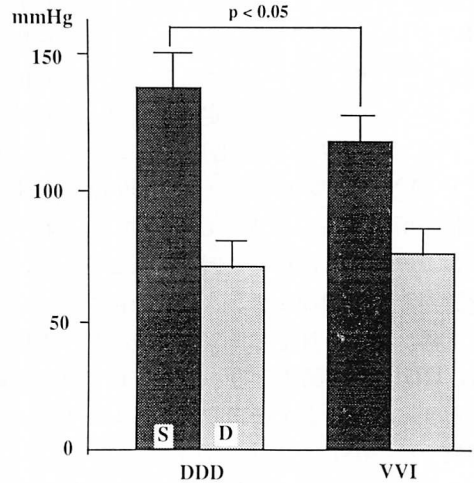


Fig. 4. Systemic blood pressure response between DDD and VVI mode pacing.

S=systolic pressure; D=diastolic pressure.

ノルエピネフリンとエピネフリン濃度の経時的推移を Fig. 3 に示す。各測定時期の平均濃度は、変更前 0.416, 0.037 ng/ml, VVI 変更 60 分後 0.453, 0.031 ng/ml, 120 分後 0.461, 0.032 ng/ml, 180 分後 0.363, 0.034 ng/ml, DDD 復帰 60 分後 0.36, 0.032 ng/ml で、全経過を通じて推計学的に有意な変化はなかった。

DDD 作動時と VVI 変更 90 分後の血圧値の比較を Fig. 4 に示す。収縮期圧の平均は DDD 時 133.0, VVI 時 118.4 mmHg で、VVI 時に有意に低下した。拡張期圧には差はなかった。

### 考 察

ANP の分泌機序として心房筋伸展を引き起こすような心房圧の上昇、心拍動(脱分極刺激)、内分泌因子、神経因子などが報告<sup>2,3)</sup>され、さらに ANP の血中濃度が測定されるようになって、心不全、腎不全、高血圧、頻拍症などの病態との関連性も評価されている。

心臓ペーシングにおいては、ペーシング刺激そのものが ANP 濃度を上昇させるか否か、今のところ意見の一致をみていない。心房ペーシング

開始後, 右房圧と肺動脈楔入圧が変化せず ANP 濃度が有意に増加したことから, 心房脱分極刺激が ANP 分泌を促進させるとした肯定的な報告<sup>5)</sup>がある. しかし, 否定的な意見も少なくない. 例えば, 110 拍/分の心房ペースングでは右房圧と ANP は変化しないが, 140 拍/分以上の高頻拍心房ペースングおよび 100 拍/分の心室ペースングではともに有意に増加したことから, 心房刺激のみでは増加せず, ANP 分泌促進は心房圧の上昇によると推定した報告がある<sup>6)</sup>. 本検討では, DDD で作動する限り ANP はほぼ正常範囲にあり, 少なくとも通常設定するレートでの心房刺激では ANP は増加しないことが示された. したがってペースング刺激単独では ANP 分泌を亢進させないとする後者の見解を支持する.

DDD から VVI へ刺激様式を変更すると, ANP の増加程度にバラツキはあるものの, 全例で同じような変動傾向を示した. この間の心拍数は同一であり, この変動の機序として, まず心室ペースングのみのモードに変更したこと, さらには心室ペースング時に室房伝導を伴う例が多かったことが考えられた.

通常, 心室ペースングでは, 心房と心室の収縮時相が常に異なり, 同期性を欠いていることから, 1 心拍ごとに心房圧が変動する. しかし室房伝導が発生すると, 心室ペースング後に室房伝導による心房収縮が生じるため, 循環動態面に少なくとも影響を及ぼす<sup>7)</sup>. その際, 持続的な心房圧上昇が特徴的所見であり, 我々は先にこの点について, 室房伝導を持つ群と持たない群で, 右室ペースング時と洞調律時ならびに心房ペースング時の心内圧を観察し, 持続的な右房収縮期圧および平均圧の上昇を証明した<sup>8)</sup>. この事実が, VVI における ANP 濃度の増加が圧変化, つまり室房伝導の発生を反映した心房圧上昇という機序に基づくと考えた根拠である. 従来, このような室房伝導に関連した心房圧上昇に触れた観察は少ないが, 洞不全症候群の 40% 程度には室房伝導が存在する<sup>8)</sup>ことを考えると, この ANP 上昇の臨床

的意義は少なくないと思われる.

ANP の最大値やそれに達する時間は症例により一律ではなかった. ANP の分泌量と分泌速度を規定する因子は現在のところ不明である. さらに VVI 後室房伝導が持続しているにもかかわらず, 一旦上昇した後減少に転じる ANP 遊出動態の要因解析が必要である.

上室性頻拍にも同様の遊出動態を示すことが指摘されており, 共通した因子の関与が想定される. すなわち, 心房筋細胞に貯蔵されていた ANP の枯渇, 他の体液因子によるフィードバック機構の関与, ANP 値上昇による循環動態の変化や down- or up-regulation などである. 心不全や心房細動などの持続的な心房負荷時に ANP は増加していることが判明している. したがって, このような慢性的な心房負荷とペースング下の急性の心房負荷とが ANP 産生における共通の基盤を持つならば, 少なくとも 3 時間程度は持続的高値を示すはずであり, 枯渇論には漸増・漸減の機序を求め難い. そこで, フィードバック機構について検討した. ANP にはカテコラミン分泌抑制作用があり, 両ペースング様式別に経時的に観察したが, ともに有意な変化はみられず, レニン, アルドステロンに対しても明らかな相違点は見出せなかった. しかし, ANP の作用は広範囲に及ぶため, 他の因子との間にフィードバック機構がある可能性は否定できない.

VVI では, DDD に比して収縮期血圧が有意に下降した. 従来から VVI 型ペースメーカーにはこの血圧下降に関連しためまい, 息切れ, 動悸, 易疲労感などという特徴を有するペースメーカー症候群<sup>7)</sup>が知られている. これは主に心室-心房の収縮順序に起因した血行動態的機序によると考えられているが, VVI に変更した 15 分後 ANP が上昇したことから, さらに ANP の血管拡張作用や昇圧系体液性調節因子の抑制作用<sup>9,10)</sup>が血圧下降に影響した可能性も否定はできない. このように, 室房伝導を有する症例では, ペースング下の循環動態に ANP による修飾因子のある可能性が

ある。

## 結 論

DDD 型ペースメーカー植え込み例について、DDD と VVI 変更後に心房性利尿ホルモンを経時的に測定し、以下の結論を得た。

1. DDD ペーシングでは心房性利尿ホルモンの分泌は亢進せず、したがって心筋に対する電気刺激の影響はない。
2. 心室ペーシングではその上昇程度は少なく、室房伝導を伴うと著しい上昇を来す。
3. しかし、経時的には漸増後、漸減に転じる。
4. この ANP 上昇の機序として、室房伝導による心房圧上昇が推測された。

## 要 約

心房性利尿ホルモン (ANP) は心房壁伸展を分泌機序としており、ペーシングの影響は必ずしも明らかにされてはいない。本研究では DDD と VVI ペーシングにおける ANP 分泌動態について検討した。対象は洞結節機能障害とともに、電気生理学的に心室から心房への逆行性室房伝導を認めた洞不全症候群 8 例と、高度房室ブロック例 2 例の DDD 型ペースメーカー植え込み例、計 10 例である。全例、安静臥床下に 15 分間 DDD を作動させた後、180 分間 VVI として室房伝導発生を持続させ、さらに 60 分間 DDD に復帰させて、この間の諸量を測定した (全例 70 拍/分)。ANP は変更前、DDD 変更 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 分後と DDD 復帰 60 分後に静脈血より RIA 法で求めた。またノルエピネフリン、エピネフリン濃度を測定し、血圧の推移も適宜観察した。

DDD 時の ANP 濃度は平均 71.3 pg/ml と正常範囲 (<100 pg/ml) にあった。VVI 変更後(時間)には、平均 126.8 pg/ml (15 分), 180.6 (30 分), 221.8 (60 分), 219.2 (90 分), 270.1 (120 分), 145.4 (150 分), 115.1 (180 分) と、推計学的に有意 ( $p < 0.05$ ) に著増した後に漸減した。またその最大

値は変更 60 分後から 120 分後に分布し、さらに DDD 再変更 60 分後は、平均 66.6 pg/ml とほぼ前値に復した。またノルエピネフリンおよびエピネフリンには VVI 変更前後で有意な増減はなく、ANP 変動性との明らかな関係は得られなかった。なお、収縮期圧は室房伝導時に平均 15 mmHg 程低下し、DDD 復帰とともに回復した。

以上より、人工ペーシングにおける DDD から VVI への変更は心房性利尿ホルモン分泌を亢進させることになり、これには室房伝導の影響が推測された。

## 文 献

- 1) de Bold AJ: Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* **161**: 508-511, 1979
- 2) 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
- 3) Lang RE, Tholken H, Ganten D, Luft FC, Ruskocho H, Unger TH: Atrial natriuretic factor: A circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* **314**: 264-266, 1985
- 4) Ledsome LR, Wilson N, Courneya CA, Rankin AJ: Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Canad J Physiol Pharmacol* **63**: 739-742, 1985
- 5) Obata K, Yasue H, Horio Y, Naomi S, Umeda T, Sato T, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H: Increase of human atrial natriuretic polypeptide in response to cardiac pacing. *Am Heart J* **113**: 845-847, 1987
- 6) Haufe MC, Weil J, Nafzger R, Bidlingmaier F, Theisen K: Acute increase in right atrial pressure by intracardiac stimulation releases atrial natriuretic peptide. *Eur Heart J* **8**: 277-281, 1987
- 7) Holmes DR Jr: Hemodynamics of cardiac pacing. *in A Practice of Cardiac Pacing* (ed by Furman S, Hayes D, Holmes DR Jr). Futura Publishing Co, Mount Kisco, NY, 1989, pp 167-191
- 8) 門脇 謙, 佐藤匡也, 阿部芳久, 熊谷正之, 須藤宏久, 三浦 傳, 金沢知博: ペーシング下室房伝導の機能評価と循環動態に関する検討. *心臓ペーシング* **5**: 471-477, 1989
- 9) Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MW, Yandle TG, Espiner EA: Renal, haemody-

阿部, 門脇, 佐藤, ほか

amic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* **I**: 545-549, 1985

- 10) Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS, Shaknovich A, Pondolfi

K, Clark M, Camargo MJF, Scarborough RM: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* **78**: 1362-1374, 1986