

回復期心筋梗塞患者における運動負荷時脳ナトリウム利尿ペプチド動態とその臨床的意義

Changes in Plasma Level of Brain Natriuretic Peptide During Exercise in Recovery Phase of Myocardial Infarction and the Clinical Significance

横山 泰廣
田辺 一彦
山田 純生*¹
伊東 春樹*²

Yasuhiro YOKOYAMA, MD
Kazuhiko TANABE, MD
Sumio YAMADA, RPT*¹
Haruki ITOH, MD*²

Abstract

Brain natriuretic peptide (BNP) plasma levels increase in patients with myocardial infarction and may reflect the degree of left ventricular dysfunction. The changes in plasma level of BNP during exercise in the recovery phase and the clinical significance were investigated in 60 patients (55 men and 5 women; mean age 62.3 ± 9.8 years) with initial acute infarction. Cardiopulmonary exercise testing was performed with a treadmill using the ramp protocol in 60 patients in the first month and 46 in the third month after the onset of the disease. Blood samples for measuring BNP and atrial natriuretic peptide (ANP) were obtained in the resting control state and immediately after peak exercise. Plasma BNP in the first month had a significant negative correlation with anaerobic threshold (AT) and peak oxygen uptake (peak $\dot{V}O_2$), and the serial change in plasma BNP from the first to third month had a significant negative correlation with the serial change of AT (peak: $r = -0.35, p < 0.05$) and peak $\dot{V}O_2$ (rest: $r = -0.35, p < 0.05$; peak: $r = -0.45, p < 0.01$). The serial change of plasma ANP had no relationships with the serial change of AT or peak $\dot{V}O_2$. Because the serial change ratio of plasma BNP reflects the serial change of exercise tolerance in the recovery phase of myocardial infarction, we conclude that the serial measurement of plasma BNP level is a useful non-invasive parameter for predicting latent heart failure in patients with myocardial infarction.

Key Words

natriuretic peptides, atrial (brain), myocardial infarction, exercise tests

はじめに

近年、ナトリウム利尿ペプチドである脳ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) が心臓から分泌されていることが証明され、左心機能との関連が着目されている¹⁻⁶⁾。心筋梗塞 (myocardial infarction: MI) では急性期に血漿 BNP 濃度が正常値の十数倍に増加し、その高値は左室機能障害を反映すると報告されている⁴⁾。梗塞回復期には運動療法を行うことが一般的であるが、その時期における血漿 BNP 濃度の運動負

荷時動態についてはいまだ報告がない。われわれの施設では梗塞発症 1 ヶ月目、3 ヶ月目に心肺運動負荷試験を施行して運動耐容能を評価しているが、運動時の循環動態と BNP 動態との関連、および BNP 測定 of 臨床的意義を検討するため、本研究を計画した。

対象と方法

1. 対象

症例は 1994 年 3 月-1995 年 6 月に、初回梗塞発作のため、聖マリアンナ医科大学病院ハートセンターに入

聖マリアンナ医科大学 第二内科、*¹リハビリテーション部: 〒216 川崎市宮前区菅生 2-16-1; *²心臓血管研究所
The Second Department of Internal Medicine and *¹Department of Rehabilitation Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki;
*²Cardiovascular Institute, Tokyo

Address for reprints: YOKOYAMA Y, MD, The Second Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Sugao 2-16-1, Miyamae-ku, Kawasaki 216

Manuscript received December 20, 1995; accepted December 30, 1995

院し、当院における4週間の急性期リハビリテーションプログラムを完了した後、発症1ヵ月目に心肺運動負荷試験および運動負荷前後の血漿BNP、心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)濃度を測定した連続60例である(男55例, 女5例, 年齢43-82歳, 平均年齢62.3±9.8歳)。その際、発症1ヵ月目の時点でNYHA心機能分類III, IV度の症例, コントロールされていない重篤な心筋虚血や不整脈例, 運動負荷試験の妨げとなる他疾患を有する例(重度の貧血, 肺疾患, 整形外科的疾患など)は除外した。なお全例, 発症1ヵ月目から3ヵ月目の経過中, **Table 1**に示す循環器系投与薬剤に変更はなかった。

心筋梗塞の診断は標準12誘導心電図で2つ以上の誘導における1mm以上の持続するST上昇, 正常値の2倍以上の血漿CK-MB濃度上昇, および造影上の冠動脈有意狭窄, 造影上の左室壁運動異常の所見を総合して行った。全例に入院後ただちに冠動脈造影を施行し, 37例に経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA), 7例に経皮的冠動脈血栓溶解療法を行い, 16例では冠動脈造影施行時に責任冠動脈が再開通していたため保存的に経過観察し, そのうち5例は入院中にPTCAを行った。対象患者のうち29例は前壁梗塞, 27例は下壁梗塞, 2例は側壁梗塞, 2例は後壁梗塞であった。冠動脈危険因子では29例に高血圧, 22例に高脂血症, 16例に糖尿病の既往があった。

対象者には入院中に本研究の趣旨を説明し, 患者本人およびその家族に承諾を得た。

2. 方法

全例, 梗塞発症1ヵ月目から1週間以内に, 直線的漸増負荷法(ramp法)による呼気ガス分析を併用したトレッドミル運動負荷試験を施行した。46例では発症3ヵ月目から1週間以内に, 同様な心肺運動負荷試験を施行した。また, 発症1ヵ月目に33例, 3ヵ月目に25例に対し左室造影を施行した。

1) 運動負荷試験

運動負荷試験はフクダ電子製Stress Test System ML-5000およびTreadmill MAT-2500を用い, 3分間の安静, 3分間のウォーミングアップ(スピード1.0 mile/hr, grade 0%)の後, 1分間に約1METずつ漸増するrampプロトコールによって行った。試験中は心拍数, ST-T

Table 1 Clinical characteristics of patients

Characteristics	(n=60)
Mean age (yr)	62.3±9.8
Height (cm)	162.9±7.9
Weight (kg)	
First month after the onset	60.9±7.9
Third month after the onset	62.9±9.4*
Sex	
Male/female	55/5
Risk factors	
Hypertension	29
Hyperlipidemia	22
Diabetes mellitus	16
Anterior MI	29
Inferior MI	27
Lateral MI	2
Posterior MI	2
Ventricular aneurysm	4
Forrester's subset on admission	
I	41
II	9
III	8
IV	2
Treatment during acute phase	
Direct PTCA	37
ICT	7
Conservative	16
Medication during protocol	
Nitrates	54
Calcium channel antagonists	24
Beta blockers	20
ACEIs	24
Diuretics	4
Coronary restenosis in the first month	3
Coronary restenosis in the third month	8
Maximal level of CK-MB (IU/l)	211.4±157.1

Data presented are mean ± standard deviation (SD). * $p < 0.01$ vs the first month.

MI=myocardial infarction; PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty; ICT=intracoronary thrombolysis; ACEIs=angiotensin converting enzyme inhibitors; CK=creatine kinase.

変化および不整脈を連続的に監視し, 標準12誘導を1分ごとに記録した。血圧はCOLIN製運動負荷試験用血圧監視装置STBP-780Bを用いて1分ごとに測定した。負荷終了はアメリカスポーツ医学会のトレッドミル負荷試験中止基準²⁾を満たす徴候の出現, あるいは負荷の増加にもかかわらず酸素摂取量($\dot{V}O_2$)の増加を認めない, いわゆる $\dot{V}O_2$ leveling offの状態の出現とした。

2) 呼気ガス分析

呼気ガス分析はミナト医科学製 Respiromonitor RM-300 および Medical Gas Analyzer MG-360 を用い、得られた呼気ガスデータは NEC 製パーソナルコンピューター PC9801 でオンライン処理し、8呼吸の呼吸移動平均により平滑化処理した。呼気ガスは breath by breath 法で測定し、 $\dot{V}O_2$ 、 CO_2 排出量 ($\dot{V}CO_2$)、分時換気量 (\dot{V}_E)、 $\dot{V}O_2$ に対する換気当量 ($\dot{V}O_2/\dot{V}_E$)、 $\dot{V}CO_2$ に対する換気当量 ($\dot{V}CO_2/\dot{V}_E$)、およびガス交換比 ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$) の各パラメーターをコンピューター画面に表示し監視した。嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) 決定には Beaver らが提唱した V-slope 法⁹⁾ を用い、最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) は負荷終了直前 30 秒間の平均値とした。酸素脈 (O_2 pulse) は $\dot{V}O_2$ /心拍数から算出した。AT、peak $\dot{V}O_2$ の梗塞発症 3 カ月目の 1 カ月目に対する変化率を $\% \Delta AT$ 、 $\% \Delta peak \dot{V}O_2$ として (3 カ月目値 - 1 カ月目値) / 1 カ月目値 $\times 100$ (%) から算出した。

3) 血漿 BNP, ANP 濃度の測定

運動負荷開始 30 分前に肘静脈に留置針を入れ、臥位安静 30 分後に安静時採血を行った。また、心肺運動負荷試験終了直後にも同部位から採血した。採取した血液はただちに氷冷し、4°C の冷却遠心 (3,000 rpm \times 10 分) で血漿分離した後、-70°C で冷凍保存し、1 週間以内に血漿 ANP、BNP 濃度を RIA 法で測定した。血漿 ANP、BNP 濃度の安静時に対する負荷直後の変化率を $\% \Delta exercise ANP$ 、 $\% \Delta exercise BNP$ として (負荷直後 - 安静時) / 安静時 $\times 100$ (%) から算出した。また、血漿 ANP \cdot BNP 濃度の発症 3 カ月目の 1 カ月目に対する変化率を $\% \Delta ANP$ 、 $\% \Delta BNP$ として (3 カ月目値 - 1 カ月目値) / 1 カ月目値 $\times 100$ (%) から算出した。

4) 左室造影

5 F のピッグテールカテーテルを用いて左室造影を行い、面積 \cdot 長さ法 (area-length 法) で左室駆出率 (ejection fraction: EF)、左室拡張末期容積係数 (left ventricular end-diastolic volume index: LVEDVI)、左室収縮末期容積係数 (left ventricular end-systolic volume index: LVESVI)、1 回心拍出係数 (stroke volume index: SVI) を計測した。また、左室造影に先立ち左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure: LVEDP) を測定した。

5) 統計解析

発症 1 カ月目、3 カ月目、また運動負荷前後の測定値

Table 2 Cardiopulmonary exercise test data and functional parameters obtained in the first and third months after the onset

	First month (n=60)	Third month (n=46)
Exercise test		
Rest		
HR (bpm)	72.4 \pm 11.3	70.5 \pm 11.3
SBP (mmHg)	126.5 \pm 18.8	131.4 \pm 18.1*
DBP (mmHg)	77.1 \pm 9.3	77.3 \pm 11.0
RPP (mmHg \cdot bpm \cdot 10 ²)	91.1 \pm 17.2	92.4 \pm 18.8
Peak		
Time (sec)	488.4 \pm 104.3	556.1 \pm 105.1**
HR (bpm)	131.0 \pm 19.2	138.0 \pm 21.7**
SBP (mmHg)	172.0 \pm 25.4	184.8 \pm 25.0**
DBP (mmHg)	83.0 \pm 13.2	87.7 \pm 12.5
RPP (mmHg \cdot bpm \cdot 10 ²)	226.6 \pm 48.3	257.4 \pm 62.2**
End point		
Shortness of breath	11	14
Leg fatigue	48	31
Chest pain	0	0
ST segment depression	1	1
Gas analysis		
AT (ml/min/kg)	14.6 \pm 2.6	16.1 \pm 2.9**
Peak $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)	22.5 \pm 4.3	24.5 \pm 5.3**
Peak O_2 pulse (ml/beat)	10.5 \pm 2.3	11.2 \pm 2.2*
Left ventriculogram		
EF (%)	51.7 \pm 11.6	55.0 \pm 8.4
LVEDVI (ml/m ²)	72.4 \pm 10.2	98.6 \pm 40.0*
LVESVI (ml/m ²)	33.8 \pm 5.5	45.3 \pm 23.0
SVI (ml/m ²)	37.9 \pm 13.2	55.3 \pm 19.6
LVEDP (mmHg)	10.3 \pm 6.2	10.4 \pm 7.5

mean \pm SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; vs the first month.

HR=heart rate; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; RPP=rate pressure product; AT=anaerobic threshold; peak $\dot{V}O_2$ =peak oxygen uptake; LVEDVI=left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI=left ventricular end-systolic volume index; SVI=stroke volume index; EF=ejection fraction; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure. Other abbreviation as in Table 1.

は対称性 t 検定を用いて検定し、諸指標の相関は単回帰分析を用いて検定した。測定値はすべて平均値 \pm 標準偏差で表示し、 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差の判定とした。

結 果

1. 運動負荷試験 (Table 2)

梗塞発症 3 カ月目の最高運動時間、最高心拍数、最高収縮期血圧および最大負荷時 rate pressure product (peak RPP) は発症 1 カ月目の値に比し有意に増加していた ($p < 0.01$)。最高拡張期圧は不変であった。

Table 3 Plasma ANP, BNP at rest and immediately after exercise in the first and third months after the onset

	ANP (pg/ml)		% Δ exercise ANP (%)	BNP (pg/ml)		% Δ exercise BNP (%)
	Rest	Immediately after exercise		Rest	Immediately after exercise	
First month	36.2 \pm 26.3	74.5 \pm 66.4*	101.8 \pm 86.1	66.5 \pm 67.7	82.3 \pm 77.5*	33.1 \pm 36.6
Third month	39.4 \pm 26.4	92.4 \pm 75.6*	147.0 \pm 184.6**	55.4 \pm 60.0	72.2 \pm 75.3*	36.8 \pm 28.0

mean \pm SD. * p <0.01 vs rest, ** p <0.05 vs the first month.

ANP=atrial natriuretic peptide; BNP=brain natriuretic peptide; % Δ exercise ANP=change ratio of plasma ANP during exercise; % Δ exercise BNP=change ratio of plasma BNP during exercise. Other abbreviation as in Table 1.

2. 呼気ガス分析

発症3ヵ月目のAT, peak $\dot{V}O_2$, 最高酸素脈 (peak O_2 pulse) は, 1ヵ月目の諸値に比し有意に増加していた (p <0.05–0.01).

3. 発症1ヵ月目, 3ヵ月目の左室機能諸指標 (Table 2)

発症1ヵ月目と3ヵ月目に左室造影を施行した25例についてEF, LVEDVI, LVESVI, SVIを対比したところ, 1ヵ月目に比し, 3ヵ月目にはLVEDVIのみ有意に増加していた (p <0.05–0.01).

4. 発症1ヵ月目, 3ヵ月目の運動負荷時血漿 ANP, BNP 濃度 (Table 3)

1) 発症1ヵ月目, 3ヵ月目の安静時血漿 ANP, BNP 濃度

安静時 ANP の平均値は発症1ヵ月目と3ヵ月目で有意差はなかった。安静時 BNP の平均値も同様に, 発症1ヵ月目と3ヵ月目で有意差はなかった。

2) 発症1ヵ月目, 3ヵ月目の負荷直後血漿 ANP, BNP 濃度

負荷直後 ANP の平均値は発症1ヵ月目, 3ヵ月目ともに安静時の平均値に比し有意な増加を示したが (p <0.01), 1ヵ月目と3ヵ月目とでは有意差はなかった。% Δ exercise ANP は1ヵ月目に比し, 3ヵ月目で有意に増加していた (p <0.05)。

一方, 負荷直後 BNP の平均値は梗塞発症1ヵ月目, 3ヵ月目ともに安静時に比し有意な増加 (p <0.01) を示したが, 負荷直後の BNP の平均値に1ヵ月目と3ヵ月目で有意差はなかった。% Δ exercise BNP は1ヵ月目と3ヵ月目で有意差はなかった。

5. 血漿 ANP, BNP 濃度と諸指標との関連

1) 血漿 ANP, BNP 濃度と運動耐容能の相関 (Figs. 1–4)

心筋梗塞発症1ヵ月目の安静時 ANP は AT ($n=60$, $r=-0.46$, $p<0.01$), peak $\dot{V}O_2$ ($n=60$, $r=-0.48$, $p<0.01$) と負相関を示し, 負荷直後 ANP も AT ($r=-0.35$, $p<0.01$), peak $\dot{V}O_2$ ($r=-0.33$, $p<0.05$) と負相関を示した。3ヵ月目の安静時 ANP は AT ($n=46$, $r=-0.66$, $p<0.01$), peak $\dot{V}O_2$ ($n=46$, $r=-0.65$, $p<0.01$) と負相関を示し, 負荷直後 ANP も AT ($r=-0.56$, $p<0.01$), peak $\dot{V}O_2$ ($r=-0.50$, $p<0.01$) と負相関を示した。

一方, 梗塞発症1ヵ月目の安静時 BNP は AT ($n=60$, $r=-0.32$, $p<0.05$), peak $\dot{V}O_2$ ($n=60$, $r=-0.45$, $p<0.01$) と負相関を示し, 負荷直後 BNP も AT ($r=-0.31$, $p<0.05$), peak $\dot{V}O_2$ ($n=46$, $r=-0.43$, $p<0.01$) と負相関を示した。3ヵ月目の安静時 BNP は AT ($n=46$, $r=-0.53$, $p<0.01$), peak $\dot{V}O_2$ ($r=-0.59$, $p<0.01$) と負相関を示し, 負荷直後 BNP も AT ($r=-0.50$, $p<0.01$), peak $\dot{V}O_2$ ($r=-0.56$, $p<0.01$) と負相関を示した。

2) 血漿 ANP, BNP 濃度と左室駆出率, 左室拡張末期圧との相関 (Table 4)

1ヵ月目の安静時 ANP は EF と負相関 ($n=33$, $r=-0.44$, $p<0.01$), LVEDP と正相関 ($r=0.39$, $p<0.05$) を示した。3ヵ月目の安静時 ANP は LVEDP と正相関 ($n=26$, $r=0.63$, $p<0.01$), 3ヵ月目の負荷直後 ANP は LVEDP と正相関 ($r=0.58$, $p<0.01$) を示した。

一方, 1ヵ月目の安静時 BNP は EF と負相関 ($r=-0.48$, $p<0.01$), LVEDP と正相関 ($r=0.46$, $p<0.01$) を示し, 1ヵ月目の負荷直後 BNP も EF と負相関 ($r=-0.42$, $p<0.05$), LVEDP と正相関 ($r=0.43$, $p<0.05$) を示した。3ヵ月目の安静時 BNP は EF と負相関 ($r=-0.49$, $p<0.01$), LVEDP と正相関 ($r=0.58$, $p<0.01$)

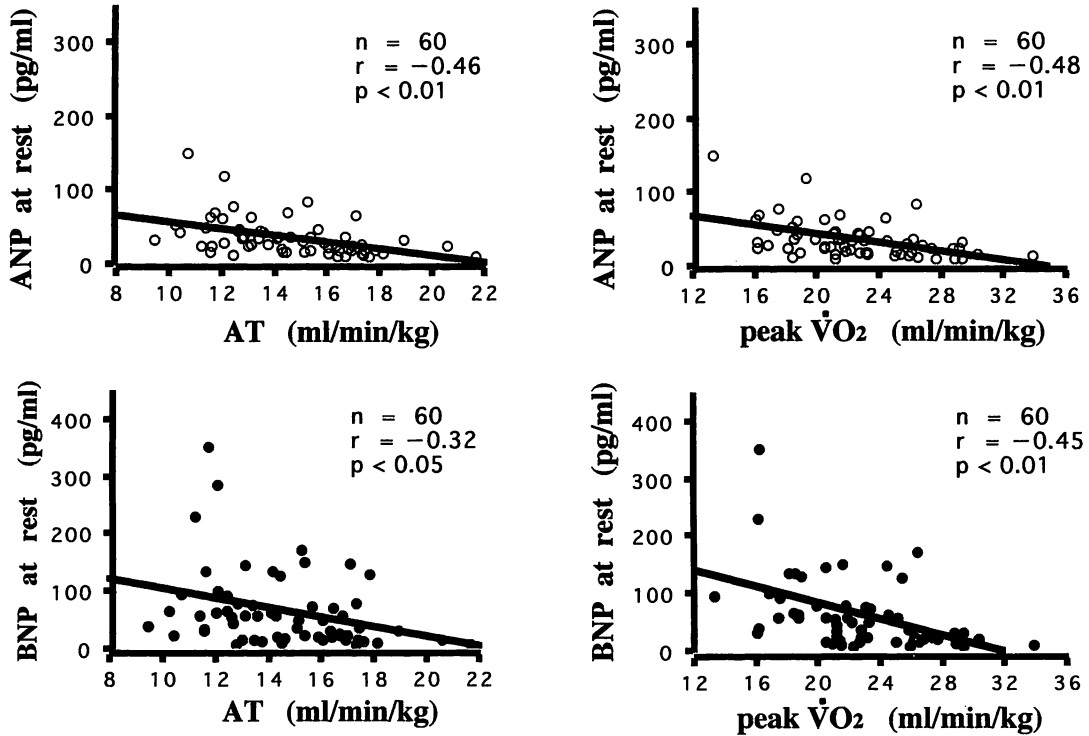


Fig. 1 Correlations between plasma levels of ANP and BNP at rest, and AT and peak $\dot{V}O_2$ in the first month after the onset
Abbreviations as in Tables 2, 3.

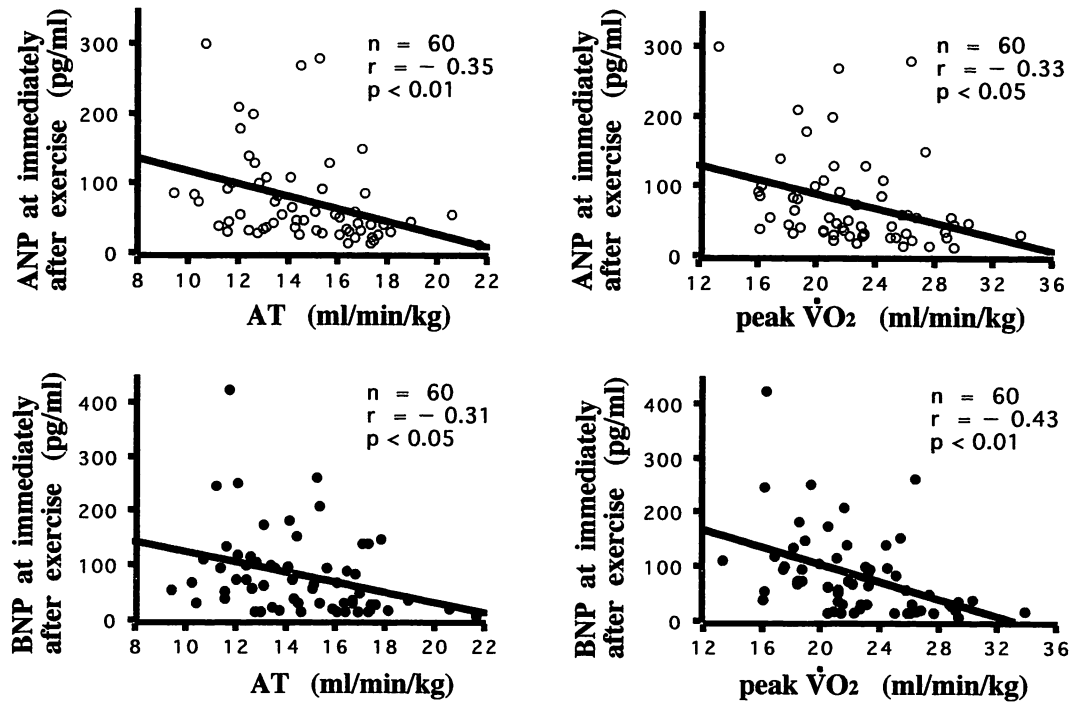


Fig. 2 Correlations between plasma levels of ANP and BNP at immediately after exercise, and AT and peak $\dot{V}O_2$ in the first month after the onset
Abbreviations as in Tables 2, 3.

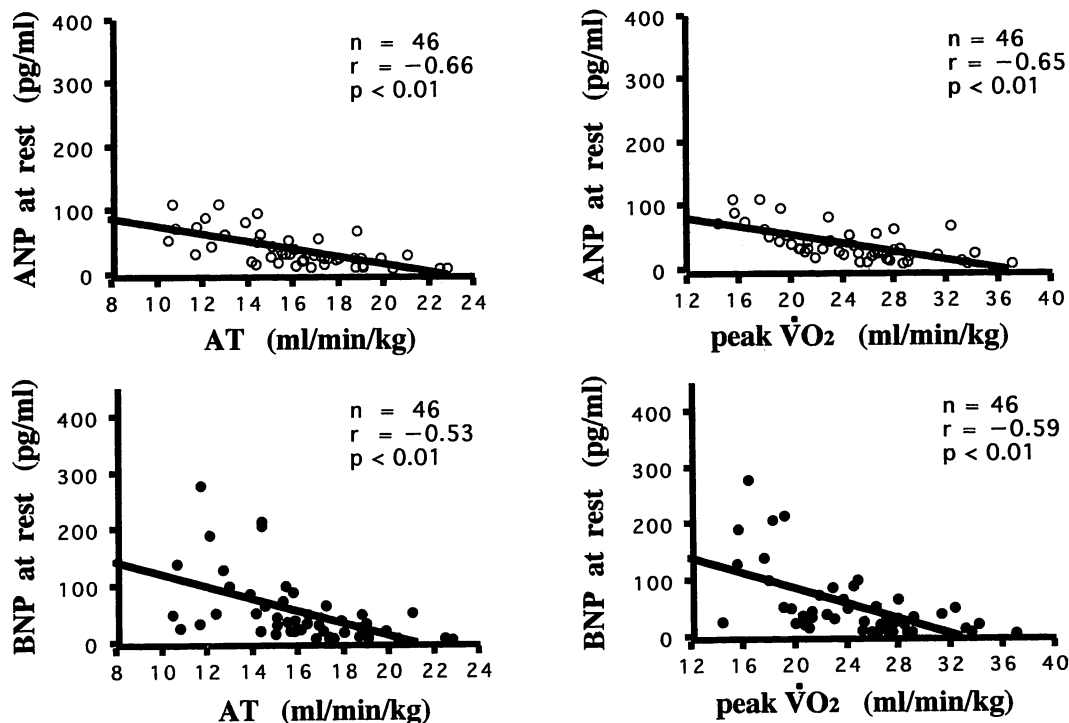


Fig. 3 Correlations between plasma levels of ANP and BNP at rest, and AT and peak $\dot{V}O_2$ in the third month after the onset. Abbreviations as in Tables 2, 3.

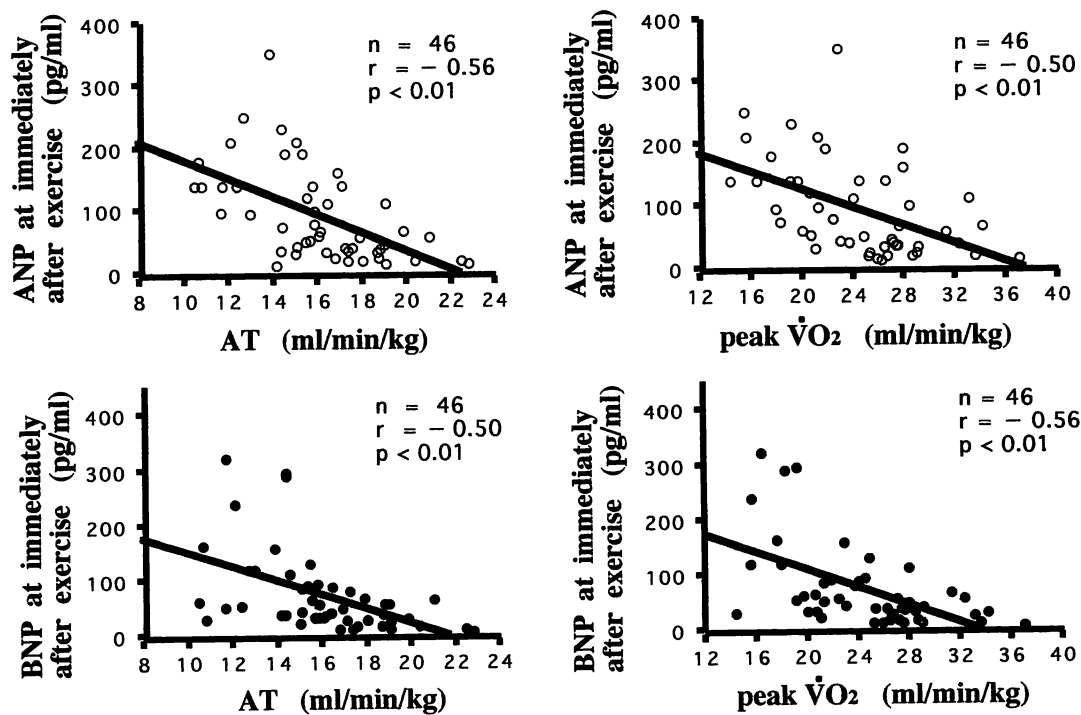


Fig. 4 Correlations between plasma levels of ANP and BNP at immediately after exercise, and AT and peak $\dot{V}O_2$ in the third month after the onset. Abbreviations as in Tables 2, 3.

Table 4 Correlations between plasma ANP and BNP levels, and cardiopulmonary exercise data, EF and LVEDP

	First month after the onset (n=33)				Third month after the onset (n=26)			
	ANP		BNP		ANP		BNP	
	Rest	Immediately after exercise	Rest	Immediately after exercise	Rest	Immediately after exercise	Rest	Immediately after exercise
EF	-0.44*	-0.31	-0.48*	-0.42**	-0.15	-0.16	-0.49*	-0.47**
LVEDP	0.39**	0.29	0.46*	0.43**	0.63*	0.58*	0.58*	0.57*

Data presented are correlation coefficients. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$. Abbreviations as in Tables 2, 3.

を示し、3ヵ月目の負荷直後 BNP も EF と負相関 ($r = -0.47$, $p < 0.01$), LVEDP と正相関 ($r = 0.57$, $p < 0.01$) を示した。

6. 血漿 ANP, BNP 濃度の経時的变化率と運動耐容能の経時的变化率の相関 (Figs. 5, 6)

安静時、負荷直後の $\% \Delta$ ANP は $\% \Delta$ AT, $\% \Delta$ peak $\dot{V}O_2$ と相関を認めなかった。一方、安静時の $\% \Delta$ BNP は $\% \Delta$ AT ($n = 46$, $r = -0.32$, $p < 0.05$), $\% \Delta$ peak $\dot{V}O_2$ ($r = -0.40$, $p < 0.01$) と負相関を示し、負荷直後の $\% \Delta$ BNP も $\% \Delta$ AT ($n = 46$, $r = -0.35$, $p < 0.05$), $\% \Delta$ peak $\dot{V}O_2$ ($r = -0.45$, $p < 0.01$) と負相関を示した。

考 察

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は心房圧上昇や心房壁伸展により主に心房での分泌が促進され、心不全や心筋梗塞では心室からも分泌されることが知られている^{3-6,9-11)}。梗塞急性期の ANP 高値はその後の運動耐容能や予後の指標になるとされ^{12,13)}、運動負荷時の ANP は心房負荷、血管収縮性ホルモン分泌に比例して増加することが知られている¹⁴⁻¹⁶⁾。

一方、脳ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は当初ブタの脳から分離されたが、その後ブタ、ラット、ヒトの心臓にも存在し、ANP と同様に、体液や血圧の調節に重要な役割を果たすナトリウム利尿ペプチドファミリーを形成していることが明らかになった^{1,2)}。健康者における血漿 BNP レベルは ANP に比べてはるかに低い³⁾が、心不全や梗塞では ANP に比べてはるかに大きい増加率を示し、とくに梗塞急性期においては正常値の数十倍に増加し、この BNP 増加は心室由来であることも明らかにされている^{3,4)}。梗塞急性期の血漿 BNP 濃度は発症約 16 時間目に初回のピークを作り、その後、心

機能の比較的保たれている症例では漸減、心機能の低下している症例では発症約 5 日目に 2 度目のピークを作った後、発症 1 ヶ月目まで漸減していくことが報告されている⁴⁾。本研究では梗塞回復期の運動療法に際し、BNP の運動負荷時動態と運動耐容能の関連およびその臨床的意義を検討した。

1. 安静時血漿 ANP, BNP 濃度と左心機能の関係

安静時 ANP は心筋梗塞発症 1 ヶ月目で左室駆出率 (EF) と負相関、左室拡張末期圧 (LVEDP) と正相関を示し、3 ヶ月目でも LVEDP とは正相関を示したが、EF とは相関を認めなかった。梗塞では心室からの ANP の分泌は発症後数日で減少していくことが報告されており⁴⁾、梗塞発症 3 ヶ月目の ANP は心室からの分泌が減少し、EF を反映しなかったものと考えられた。一方、梗塞発症 1 ヶ月目はこれまでの報告^{4,5)}と同様、安静時 BNP は EF と負相関、LVEDP と正相関を示した。さらに発症 3 ヶ月目の安静時 BNP も、EF と負相関、LVEDP と正相関を示すことから、梗塞発症 3 ヶ月目においても、安静時 BNP 高値は左室機能障害を反映するものと考えられた。

2. 運動負荷時の ANP, BNP 動態

心筋梗塞発症 1 ヶ月目、3 ヶ月目に行った運動負荷試験で ANP, BNP はともに有意に増加し、 $\% \Delta$ exercise ANP は 1 ヶ月目で約 100%、3 ヶ月目で約 150% と、経時的に有意に増大した。一方、 $\% \Delta$ exercise BNP は 1 ヶ月目で約 30%、3 ヶ月目で約 40% と、ANP に比し、運動負荷による変動は少なく、経時的な増加率の変化も少なかった。ANP は頻拍刺激のみでも心房での分泌が亢進をきたすことが知られており¹⁷⁾、このことは運動負荷に際し、血漿 ANP 濃度が血漿 BNP 濃度より鋭敏

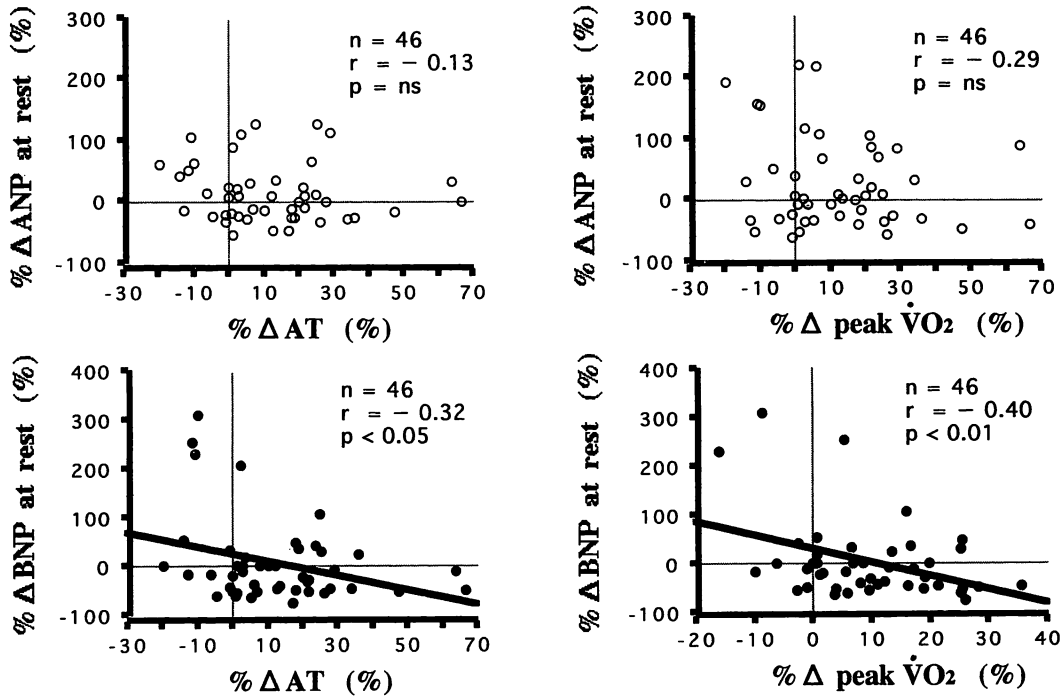


Fig. 5 Correlations between % Δ ANP and % Δ BNP at rest and % Δ AT and % Δ peak $\dot{V}O_2$

% Δ ANP=serial change ratio of ANP from first to third month; % Δ BNP=serial change ratio of BNP from first to third month; % Δ AT=serial change ratio of AT from first to third month; % Δ peak $\dot{V}O_2$ =serial change ratio of peak $\dot{V}O_2$ from first to third month. Other abbreviations as in Tables 2, 3.

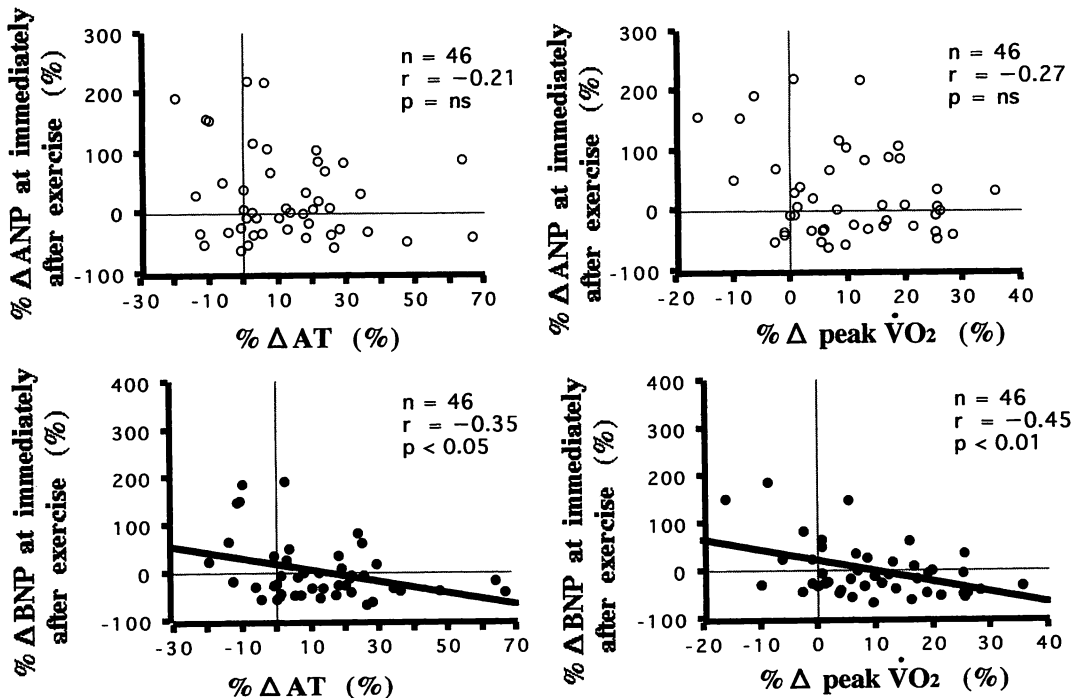


Fig. 6 Correlations between % Δ ANP and % Δ BNP immediately after exercise, and % Δ AT and % Δ peak $\dot{V}O_2$

Abbreviations as in Fig. 5.

に上昇する一因と考えられる。一方、BNPは左室の壁張力が分泌亢進の一因と考えられており^{3,4,6)}、運動負荷に際しては、心室に負荷がかかる運動強度に達してから血漿濃度が上昇したのではないかと推察された。

3. ANP, BNP と運動耐容能の関係

心筋梗塞発症1ヵ月目、3ヵ月目の安静時 ANP, BNP はいずれも運動耐容能の指標である AT, peak $\dot{V}O_2$ と負相関を示し、安静時 ANP, BNP が高値である患者ほど、運動耐容能が低い傾向にあった。安静時血漿 BNP 濃度は梗塞発症1ヵ月目、3ヵ月目において左心機能障害を反映していたことから、梗塞患者の安静時血漿 BNP 濃度の測定は、運動耐容能低下例における心機能(中枢効果)の影響の予測に有用と考えられた。

4. ANP, BNP の経時的变化率と運動耐容能の経時的变化率の関係

心筋梗塞発症1ヵ月目、3ヵ月目にかけての ANP, BNP の経時的变化率と運動耐容能の経時的变化率の関連を検討した結果、安静時、負荷直後の $\% \Delta$ ANP は $\% \Delta$ AT, $\% \Delta$ peak $\dot{V}O_2$ と相関を認めなかったが、安静時の $\% \Delta$ BNP は $\% \Delta$ peak $\dot{V}O_2$ と負相関、負荷直後の $\% \Delta$ BNP は $\% \Delta$ AT, $\% \Delta$ peak $\dot{V}O_2$ と負相関を示し、安静時、負荷直後の BNP が1ヵ月目から3ヵ月目にかけて、経時的に著しく増加したもののほど運動耐容能増加傾向が乏しく、逆に減少傾向を認めるものもあった。安静時 BNP の経時的变化が運動耐容能の経時的变化を反映することから、安静時 BNP の経時的变化の観察は、梗塞発症後から回復期にかけて運動耐容能が悪化するような、いわゆる潜在性左心不全例の予測に有用と考えられた。

BNPは梗塞回復期から慢性期にかけて左室容積の増大や梗塞壁の菲薄化、拡張から左室機能の悪化を示す、いわゆる左室リモデリング¹⁰⁾との関連が着目され、リモデリングを抑制する効果があるとされるアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与により、血漿 BNP 濃度が減少することも報告¹¹⁾されている。梗塞回復期に運動耐容能が増加しない、あるいは悪化する例において、血漿 BNP 濃度が経時的に増加することは、左室リモデリングの進行を反映している可能性があると考えられた。

5. 本研究の臨床的意義と限界および今後の課題

本研究では梗塞発症1ヵ月目から3ヵ月目にかけて血漿 BNP 濃度が運動耐容能の経時的变化を反映し、潜在性左心不全例の検出に有用であることを明らかにした。しかし、回復期梗塞患者の血漿 BNP 濃度を評価するにあたっては、冠動脈残存狭窄、心室からの BNP 分泌を亢進させる他の疾患の存在も慎重に考慮する必要があると思われる。運動負荷による血漿 BNP 濃度増加の機序を明らかにするためには、今後、左室機能監視下に運動負荷試験を施行する検討が必要である。また、梗塞後の心機能および予後の規定因子である左室リモデリングと BNP の関係の詳細な解明も今後の課題である。

ま と め

心筋梗塞発症1ヵ月目から3ヵ月目にかけての血漿 BNP 濃度の経時的推移、運動負荷時動態、運動耐容能との関係を、血漿 ANP 濃度との対比において検討した。

1. 安静時血漿 ANP・BNP 濃度の平均値は、梗塞発症1ヵ月目で、それぞれ有意な変化を示さなかった。
2. 梗塞発症1ヵ月目、3ヵ月目の安静時血漿 ANP・BNP 濃度は運動負荷により有意に増加したが、同じ運動強度に対する血漿濃度の増加率は、BNP に比し ANP が大であった。
3. 梗塞発症1ヵ月目、3ヵ月目の安静時血漿 BNP 濃度は EF と負相関、LVEDP と正相関を示し、左心機能障害を反映した。
4. 梗塞発症1ヵ月目、3ヵ月目の安静時血漿 ANP・BNP 濃度は AT, peak $\dot{V}O_2$ と負相関を示した。
5. 梗塞発症1ヵ月目、3ヵ月目の安静時血漿 BNP 濃度の経時的变化率は peak $\dot{V}O_2$ の経時的变化率と負相関を示し、回復期梗塞患者における運動耐容能の経時的推移を反映することから、血漿 BNP 濃度の経時的な測定は、潜在性左心不全の予測に有用と考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った第二内科 村山正博主任教授に深甚なる謝意を捧げます。

要 約

脳ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) は、心筋梗塞急性期に、左室機能障害を反映して著明に増加することが知られている。本研究は回復期心筋梗塞患者の運動時 BNP 動態と、その臨床的意義を検討することを目的とした。

対象は初回梗塞患者 60 例 (男 55 例, 女 5 例, 年齢 43–82 歳, 平均年齢 62.3±9.8 歳)。

心筋梗塞発症 1 ヶ月目に直線的漸増負荷法 (ramp 法) による心肺運動負荷試験を施行し、安静時と負荷直後に血漿 ANP, BNP 濃度を測定し、46 例については梗塞発症 3 ヶ月目に同様の検査を施行した。

血漿 BNP 濃度は梗塞発症 1 ヶ月目, 3 ヶ月目ともに運動負荷時に有意に増加し、梗塞発症 1 ヶ月目の安静時, 負荷直後の血漿 BNP 濃度は嫌気性代謝閾値 (AT), 最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) と有意な負相関を示し、梗塞発症 1 ヶ月目, 3 ヶ月目の血漿 BNP 濃度の経時的变化率は AT の経時的变化率 (負荷直後: $r = -0.35$, $p < 0.05$), peak $\dot{V}O_2$ の経時的变化率 (安静時: $r = -0.35$, $p < 0.05$; 負荷直後: $r = -0.45$, $p < 0.01$) と有意な負相関を示した。一方、血漿 ANP 濃度も BNP と同様に梗塞発症 1 ヶ月目, 3 ヶ月目に運動負荷時に有意に増加し、AT, peak $\dot{V}O_2$ と負相関を示したが、梗塞発症 1 ヶ月目, 3 ヶ月目の ANP の経時的变化率は AT, peak $\dot{V}O_2$ の経時的变化率とは相関を示さなかった。

安静時血漿 BNP 濃度の経時的变化率は、回復期心筋梗塞患者における運動耐容能の経時的推移を反映することから、血漿 BNP 濃度の経時的な測定は、潜在性左心不全の予測に有用と考えられた。

J Cardiol 1996; 27: 121–131

文 献

- 1) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; **332**: 78–81
- 2) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami S, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, Kambayashi Y, Inoue K, Imura H: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; **87**: 1402–1412
- 3) Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yasue H: Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; **180**: 431–436
- 4) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; **88**: 82–91
- 5) Horio T, Shimada K, Kohno M, Yoshimura T, Kawarabayashi T, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Ikeda M, Fukui T, Takeda T: Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993; **126**: 293–299
- 6) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; **90**: 195–203
- 7) American College of Sports Medicine: Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986
- 8) Beaver WL, Wasserman K, Whipp B: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; **60**: 2020–2027
- 9) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; **28**: 89–94
- 10) de Bold AJ: Atrial natriuretic factor: A hormone produced by the heart. *Science* 1985; **230**: 767–770
- 11) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of α -hANP. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; **118**: 131–139
- 12) Niitsuma K, Shimizu M, Kawaguchi T, Nakagami G, Kikawada R: Time course of released atrial natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1991; **55**: 1181–1186
- 13) Svanegaard J, Angelo-Nielsen K, Pindborg T: Plasma concentration of atrial natriuretic peptide at admission and risk of cardiac death in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; **68**: 38–42
- 14) Takeda T, Nishikimi T, Kono M: Exercise and atrial natriuretic polypeptide. *Lung and Heart* 1987; **34**: 324–329 (in Japanese)
- 15) Omland T, Bonarjee VV, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K: The relationship between early plasma atrial natriuretic factor levels and exercise performance after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; **14**: 1022–1026

- 16) Batin PD, Hawkins M, Cowley AJ : Patterns of neuroendocrine activation at rest and during exercise following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994; **15** : 1552-1557
- 17) 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* 1987; **113** : 845-847
- 18) Pfeffer MA, Braunwald E : Ventricular remodeling after myocardial infarction : Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; **81**: 1161-1172
- 19) Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD : Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; **I** : 1109-1113