

原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法：慢性期評価における血漿アドレノメデュリンの有用性

Effects of Long-Term Treatment With Prostacyclin on Plasma Adrenomedullin in Patients With Primary Pulmonary Hypertension

中山 智孝  
石北 隆  
松裏 裕行  
佐地 勉

Tomotaka NAKAYAMA, MD  
Takashi ISHIKITA, MD  
Hiroyuki MATSUURA, MD  
Tsutomu SAJI, MD

**Abstract**

**Objectives.** This study investigated whether plasma levels of adrenomedullin, a potent vasodilating endogenous neurohumoral mediator, are useful for assessing the severity of primary pulmonary hypertension.

**Methods.** Seventeen pediatric patients with primary pulmonary hypertension (eight girls, nine boys, mean age  $12 \pm 4$  years) were enrolled in this study. Thirteen patients in New York Heart Association (NYHA) classes II and III had been treated with long-term continuous intravenous prostacyclin ( $\text{PGI}_2$ ) infusion therapy, and four patients in classes I and II had received beraprost sodium, an oral  $\text{PGI}_2$  analogue. Blood samples were taken from all patients at the first visit. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptide (ANP, BNP) and endothelin-1, and mature-type adrenomedullin were measured. The relationships were investigated between neurohumoral mediator levels and NYHA class, pulmonary hemodynamics, and exercise capacity assessed by 6-minute walk test. The changes in neurohumoral mediator levels at 1 month, 3 months, and 6 to 12 months were also evaluated in 11 survivors with long-term  $\text{PGI}_2$  treatment.

**Results.** All neurohumoral mediator levels were positively correlated with severity of NYHA class. Patients in class II demonstrated significantly elevated neurohumoral mediator levels, except endothelin-1, in comparison with patients in classes I and III. Neurohumoral mediator levels had a significant negative correlation with exercise capacity. Stepwise regression analysis revealed that the BNP to ANP ratio (BNP/ANP) was the most powerful independent factor for total pulmonary resistance ( $r = 0.85, p = 0.0071$ ) and cardiac index ( $r = 0.84, p = 0.009$ ). Adrenomedullin was significantly correlated with BNP ( $r = 0.53, p = 0.03$ ), endothelin-1 ( $r = 0.66, p = 0.006$ ), and BNP/ANP ( $r = 0.73, p = 0.0009$ ). ANP and BNP decreased from  $196 \pm 213$  and  $494 \pm 361$  pg/ml at baseline to  $74 \pm 47$  and  $153 \pm 133$  pg/ml at 1 month, respectively. There was an apparent re-increase in both ANP ( $187 \pm 194$  pg/ml) and BNP ( $466 \pm 621$  pg/ml) at 3 months, regardless of improvement in NYHA class and exercise capacity after long-term  $\text{PGI}_2$  treatment. In contrast, adrenomedullin decreased from  $3.0 \pm 2.2$  (baseline) to  $1.7 \pm 0.7$  fmol/ml at 1 month and  $1.6 \pm 0.5$  fmol/ml at 3 months. Adrenomedullin was slightly increased at 6-12 months ( $2.1 \pm 0.9$  fmol/ml) without statistical significance. There was a significant relationship between the changes in adrenomedullin at 3 months compared to values at initiation of  $\text{PGI}_2$  therapy and the changes in mean pulmonary arterial pressure ( $r = 0.97, p = 0.0041$ ).

**Conclusions.** Plasma levels of neurohumoral mediators are useful for assessing the severity of primary pulmonary hypertension. In particular, adrenomedullin was valuable for evaluating both cardiac performance and pulmonary hemodynamics after long-term treatment with  $\text{PGI}_2$  in patients with primary pulmonary hypertension.

J Cardiol 2001 Nov; 38(5): 263-271

東邦大学医学部 第一小児科：〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1  
The First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Tokyo

**Address for correspondence:** NAKAYAMA T, MD, The First Department of Pediatrics, Toho University School of Medicine, Ohmorinishi 6-11-1, Ohta-ku, Tokyo 143-8541

Manuscript received August 29, 2000; revised May 15 and June 25, 2001; accepted June 25, 2001

**Key Words**

Pulmonary heart disease( pulmonary hypertension, primary ) Prostacyclin  
 Natriuretic peptides( atrial, brain ) Peptides( adrenomedullin ) Endothelin

**はじめに**

原発性肺高血圧症は従来より極めて予後不良な疾患と考えられてきたが、近年、プロスタサイクリン (prostacyclin = prostaglandin I<sub>2</sub>: PGI<sub>2</sub>) 持続静注療法が臨床応用され、予後の改善が期待されている<sup>1,4)</sup>。その治療成績は3年までの観察で死体片肺移植と同等ないしはそれ以上とされており<sup>5)</sup>、また肺移植の適応と判定された症例の約70%は、PGI<sub>2</sub>持続静注により臨床症状が改善したため移植待機リストから外されたと報告されている<sup>6)</sup>。これまで原発性肺高血圧症の重症度ならびに治療効果の判定には、心臓カテーテル検査が客観性に優れており重要視されてきたが、侵襲的かつ入院を要するため患者の負担が大きく、外来患者でも施行可能な簡便かつ鋭敏な評価法の確立が望まれてきた。

近年、循環器領域において血管作動物質であるNa利尿ペプチド[心房性Na利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)や脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)]が心不全の重症度とともに上昇することが知られ、外来診療時の採血で病勢の把握が容易となった<sup>7,8)</sup>。さらに内皮由来血管収縮ペプチドであるエンドセリン1やヒト褐色細胞腫より発見された強力な降圧性ペプチドであるアドレノメデュリン(adrenomedullin)についても循環器疾患との関与が指摘された<sup>9-13)</sup>。

原発性肺高血圧症においてもANP, BNP, エンドセリン1, さらにアドレノメデュリンが病態の進行, 増悪により血中濃度が上昇するとの報告が散見されるが<sup>14-20)</sup>、どの血管作動物質が最も有用であるかを比較検討した研究は少ない。

本研究では原発性肺高血圧症患者において重症度ならびにPGI<sub>2</sub>持続静注療法の治療効果の判定における血管作動物質, とくにアドレノメデュリンの有用性について検討したので報告する。

**対象と方法****1. 対 象**

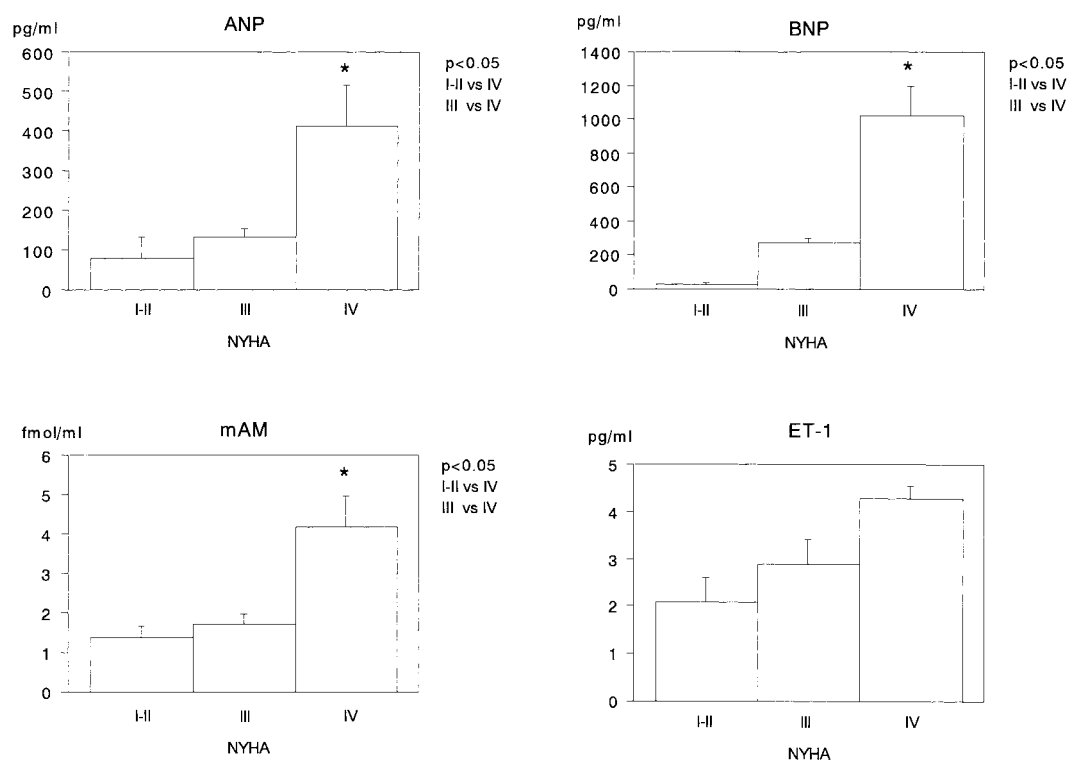
対象は1998年9月-2000年12月に精査加療目的で当科に入院した小児原発性肺高血圧症患者連続19例のうち、すでに米国でPGI<sub>2</sub>持続静注療法を開始し治療中の2例を除く17例(男児9例, 女児8例, 年齢範囲5-17歳, 平均年齢12 ± 4歳)である。初診時のNew York Heart Association(NYHA)心機能分類の内訳は、Ⅰ度3例, Ⅱ度1例, Ⅲ度8例, Ⅳ度5例であった。NYHA分類Ⅰ-Ⅲ度の13例にはPGI<sub>2</sub>持続静注療法を導入した。NYHA分類Ⅲ-Ⅳ度の4例には血管拡張薬として経口PGI<sub>2</sub>誘導体(beraprost sodium)を投与した。全例で在宅酸素療法, 抗凝固療法, 利尿薬などの支持療法も併用した。PGI<sub>2</sub>持続静注療法を行った13例のうち、肺高血圧性クリーゼにより開始後早期に失った2例(いずれもNYHA分類Ⅳ度)を除く11例は、1-3カ月の入院を経て退院し、携帯ポンプによる在宅治療を継続した。

なお、本研究において在宅治療を含むPGI<sub>2</sub>持続静注療法の導入および採血データなどの検査結果を研究に用いる点については、患者家族に対して十分な説明を行った後、同意を得た。

**2. 方 法**

末梢静脈から採取した血漿検体でANP, BNP, エンドセリン1およびアドレノメデュリンを測定した。ANP, BNP, エンドセリン1はラジオイムノアッセイ法で、アドレノメデュリンは最近開発されたイムノラジオメトリックアッセイ法<sup>21)</sup>により生理活性を持つ成熟型アドレノメデュリンを測定した。各血管作動物質の基準値は過去の報告を参考にANP < 40pg/ml, BNP < 20pg/ml, エンドセリン1 < 2.3pg/ml, 成熟型アドレノメデュリン < 1.2fmol/mlを採用した<sup>17,21,22)</sup>。

重症度評価は、初診時の血管作動物質とNYHA分類, 6分間歩行距離で評価した運動耐容能との関係を検討した。また、初診時に心臓カテーテル検査が施行



**Fig. 1 Comparison of plasma levels of neurohumoral mediators in patients in various New York Heart Association functional classes**

Upper-left: Atrial natriuretic peptide( ANP ) Upper-right: Brain natriuretic peptide( BNP ) Lower-left: Mature form of adrenomedullin( mAM ) Lower-right: Endothelin-1( ET-1 )  
 NYHA = New York Heart Association.

できた9例で血管作動物質と肺循環諸量(肺動脈平均圧, 心係数, 総肺血管抵抗, 右房圧)との関係を検討した。

PGI<sub>2</sub>持続静注療法の治療効果判定として血管作動物質を開始時, 1, 3, 6-12ヵ月後に経時的に測定した。原則として3ヵ月後と1年後に心臓カテーテル検査も行ったが, 4例は患者側の都合により中止となった。血管作動物質とNYHA分類, 6分間歩行距離との関係について検討した。

### 3. 統計解析

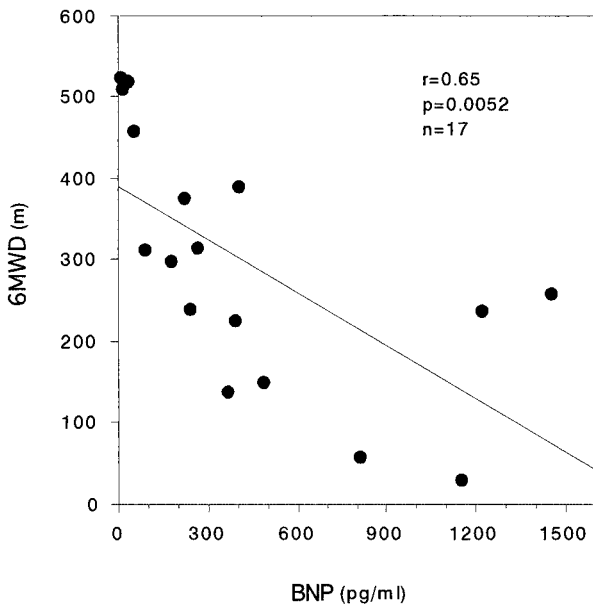
結果は平均 ± 標準偏差で表した。対応のある3群以上での平均値の比較はノンパラメトリック検定の一元配置分散分析(Kruskal-Wallis test)で検討した。6分間歩行距離, 肺循環諸量に寄与する血管作動物質の検討にステップワイズ回帰分析による検定を行った。p < 0.05を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 重症度評価と血管作動物質

#### 1) 初診時の心不全の重症度と血管作動物質の関係 (Fig. 1)

いずれの血管作動物質も心不全の重症化に伴い上昇した。ANP, BNP, 成熟型アドレノメデュリンはおおむね共通の変化を示した。NYHA分類 I-II 度では ANP 79 ± 96 pg/ml, BNP 28.2 ± 22.4 pg/ml, 成熟型アドレノメデュリン 1.37 ± 0.50 fmol/ml と, 基準値を軽度上回る程度の上昇にとどまったが, III 度では ANP 132 ± 69 pg/ml, BNP 268 ± 109 pg/ml, 成熟型アドレノメデュリン 1.73 ± 0.62 fmol/ml と上昇し, IV 度では ANP 413 ± 232 pg/ml, BNP 1,022 ± 380 pg/ml, 成熟型アドレノメデュリン 4.17 ± 1.76 fmol/ml と, I-II 度と比べて有意に著しい高値を示した。一方, エンドセリン1は I-II 度では 2.09 ± 0.90 pg/ml と基準値以下であったが, III 度では 2.90 ± 1.37 pg/ml, IV 度では



**Fig. 2 Relationship between plasma brain natriuretic peptide and the 6-minute walk test**  
6MWD = diameter assessed by 6-minute walk test.  
Other abbreviation as in Fig. 1.

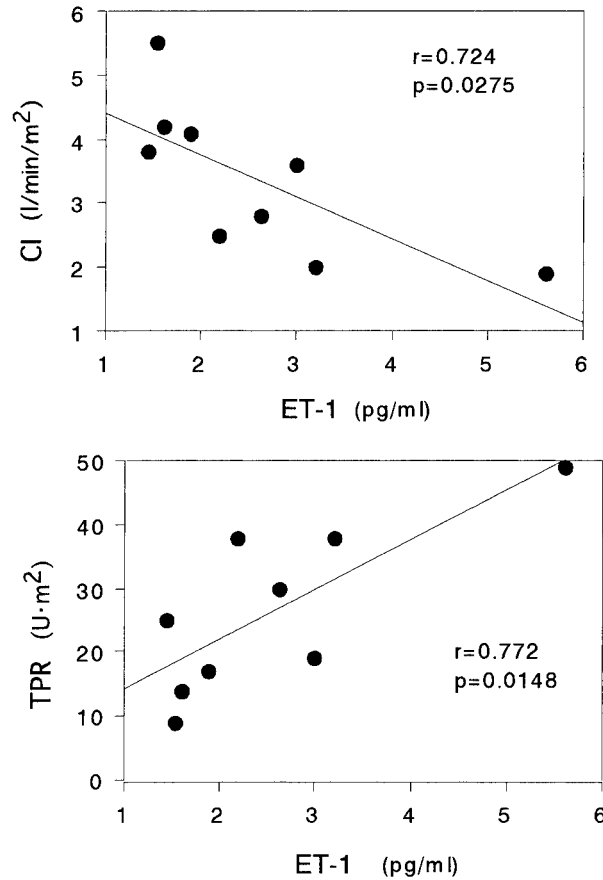
4.28 ± 0.63 pg/ml と、軽度上昇する傾向にとどまった。  
2) 6分間歩行距離と血管作動物質の関係( Fig. 2 )  
いずれの血管作動物質も6分間歩行距離の成績が良い症例ほど低値を示した。ステップワイズ回帰分析による検定では、BNPのみが  $y = 391 - 0.2x$ ,  $r = 0.65$ ,  $p = 0.0052$  と有意な負の相関が認められた。

3) 肺循環諸量と血管作動物質の関係( Fig. 3 )

ステップワイズ回帰分析による検定でエンドセリン1のみが心係数( $r = 0.724$ ,  $p = 0.0275$ )と総肺血管抵抗( $r = 0.772$ ,  $p = 0.0148$ )に対して有意な独立因子であった。肺動脈平均圧ならびに右房圧と血管作動物質については有意な関係は認められなかった。

4) 成熟型アドレノメデュリンと他の血管作動物質との関係( Fig. 4 )

成熟型アドレノメデュリンはBNP( $r = 0.53$ ,  $p = 0.03$ )およびエンドセリン1( $r = 0.66$ ,  $p = 0.006$ )と正の相関が認められたほか、ANPとBNPの比(BNP/ANP)と最も強い正相関( $r = 0.73$ ,  $p = 0.0009$ )が認められた。成熟型アドレノメデュリンは肺循環諸量とは相関が認められなかったが、BNP/ANPは総肺血管抵抗( $r = 0.85$ ,  $p = 0.0071$ )、心係数( $r = 0.84$ ,  $p = 0.009$ )および肺動脈平均圧( $r = 0.69$ ,  $p < 0.05$ )と



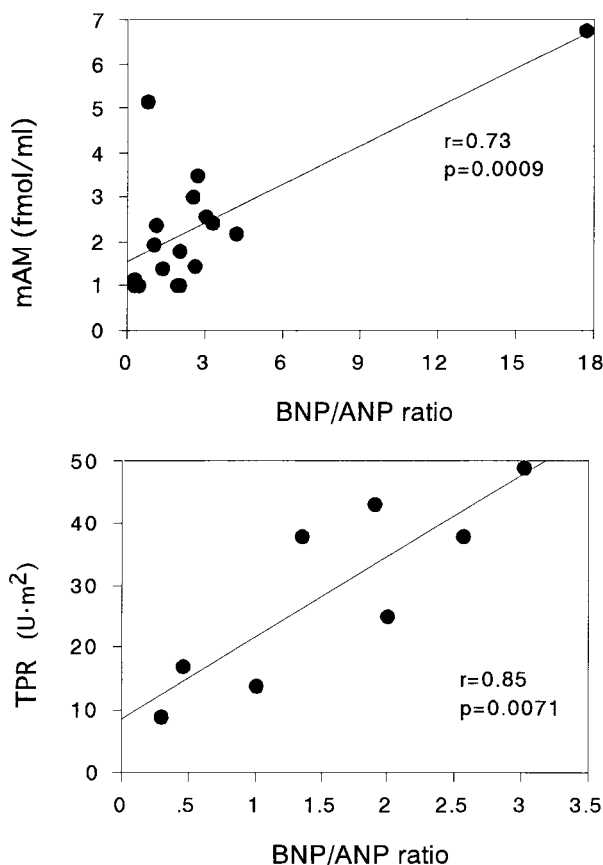
**Fig. 3 Relationships between plasma endothelin-1 and cardiac index (upper), and total pulmonary resistance (lower)**  
CI = cardiac index; TPR = total pulmonary resistance.  
Other abbreviation as in Fig. 1.

有意な相関を示した。

2. プロスタサイクリン持続静注開始後の慢性効果判定

1) 慢性効果( Fig. 5 )

PGI<sub>2</sub>持続静注開始時のNYHA分類は3.4 ± 0.5度であったが、1ヵ月後には2.7 ± 0.5度へと有意に改善し、3ヵ月後は2.5 ± 0.8度、6ヵ月以降も2.0 ± 0.6度と安定した経過を示した。同様に6分間歩行距離も開始時の198 ± 116mから1ヵ月後は341 ± 117mへと有意に改善し、3ヵ月後は350 ± 141m、6ヵ月以降も419 ± 106mと経過を追うごとに改善が認められた。さらに肺循環諸量も開始時と比較して3ヵ月後に有意に改善した(肺動脈平均圧: 90 ± 8 vs 73 ± 12 mmHg,  $p < 0.01$ , 心係数: 2.5 ± 0.8 vs 3.0 ± 0.7 l/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ ,

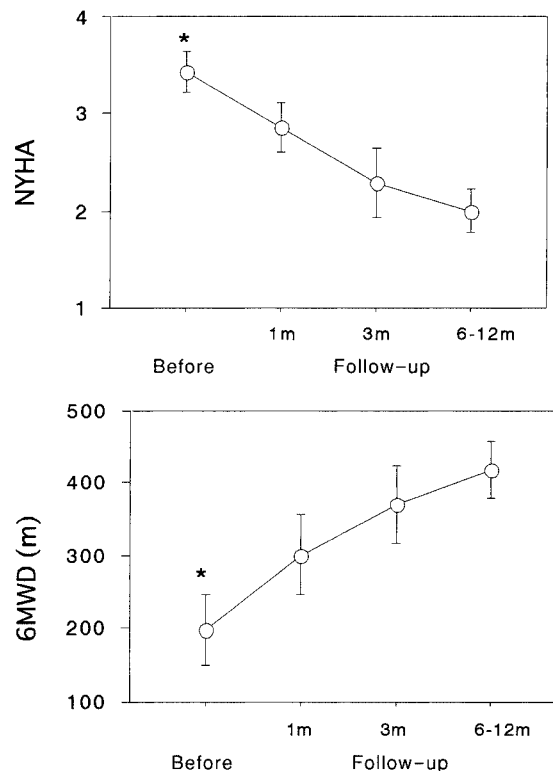


**Fig. 4 Relationships between plasma brain to atrial natriuretic peptide ratio and plasma mature form of adrenomedullin (upper) and total pulmonary resistance (lower)**  
 BNP/ANP = plasma BNP to ANP ratio. Other abbreviations as in Figs. 1, 3.

総肺血管抵抗:  $38 \pm 9$  vs  $25 \pm 6 U \cdot m^2$ ,  $p < 0.01$ ).

2) 血管作動物質の経時的変化 (Fig. 6)

ANPとBNPは二峰性の変化を示した。すなわち、開始時ではANPは  $196 \pm 213$  pg/ml、BNPは  $494 \pm 361$  pg/mlと著明に高値を示したが、1ヵ月後にはそれぞれ  $74 \pm 47$ ,  $153 \pm 133$  pg/mlへと低下した。しかし、3ヵ月後にはANPは  $187 \pm 194$  pg/ml、BNPは  $466 \pm 621$  pg/mlへと、NYHA分類や6分間歩行距離が改善したにもかかわらず再上昇した。6ヵ月以降は心不全が増悪した1例を除き6例は再び低下する傾向を示した。一方、成熟型アドレノメデュリンは開始時の  $3.0 \pm 2.2$  fmol/mlから1ヵ月後は  $1.7 \pm 0.7$  fmol/mlへと低下した。さらに3ヵ月後には  $1.6 \pm 0.5$  fmol/mlへと有意に低下した。6ヵ月以降は  $2.1 \pm 0.9$  fmol/mlと7例



**Fig. 5 Changes in New York Heart Association class (upper) and 6-minute walk test (lower) before and during prostacyclin treatment**  
 \*  $p < 0.05$ , before vs 1m, 3m and 6-12m.  
 m = month. Other abbreviations as in Figs. 1, 2.

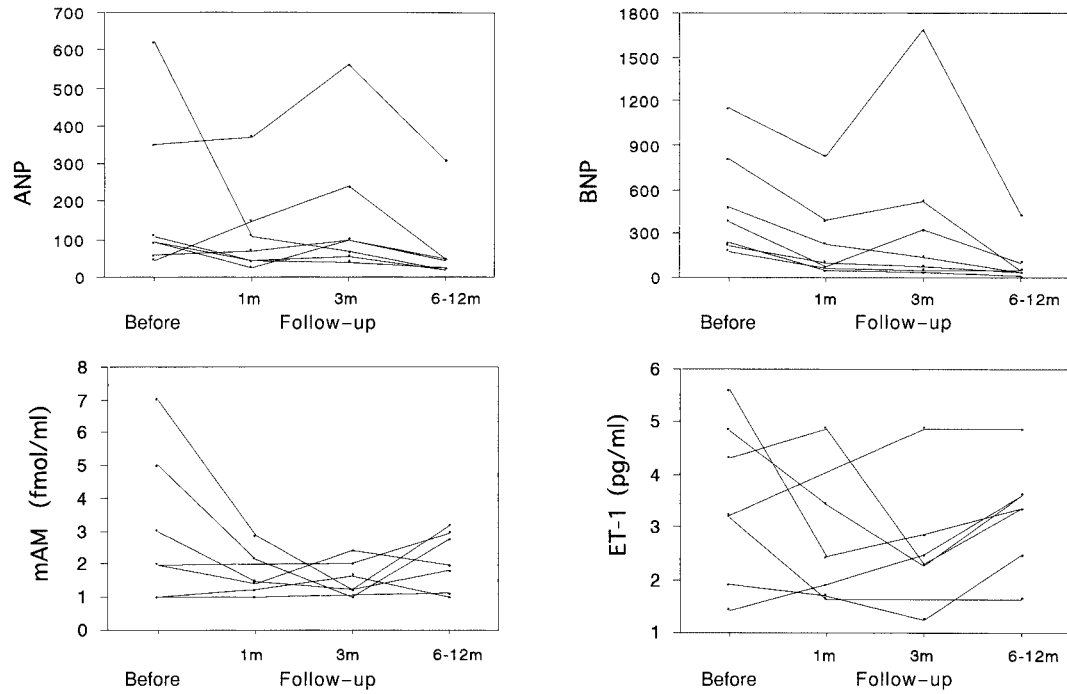
中3例が不変ないし低下、4例が上昇したが、軽度の変動にとどまった。エンドセリン1は平均で開始時は  $3.5 \pm 1.5$  pg/ml、1ヵ月後は  $2.7 \pm 1.3$  pg/ml、3ヵ月後は  $2.7 \pm 1.2$  pg/ml、6ヵ月以降は  $3.3 \pm 1.0$  pg/mlと成熟型アドレノメデュリンに類似した変化を示したが、症例による変動の差が大きく、多様な変化を示した。

3) 血管作動物質の経時的変化と肺循環諸量 (Fig. 7)

3ヵ月時における血管作動物質と肺循環諸量の関係をそれぞれの開始時に対する変化率として検討した。ステップワイズ回帰分析による検定で、成熟型アドレノメデュリンのみが肺動脈平均圧と有意な正相関 ( $y = -18.83 + 0.12x$ ,  $r = 0.97$ ,  $p = 0.0041$ )が認められた。

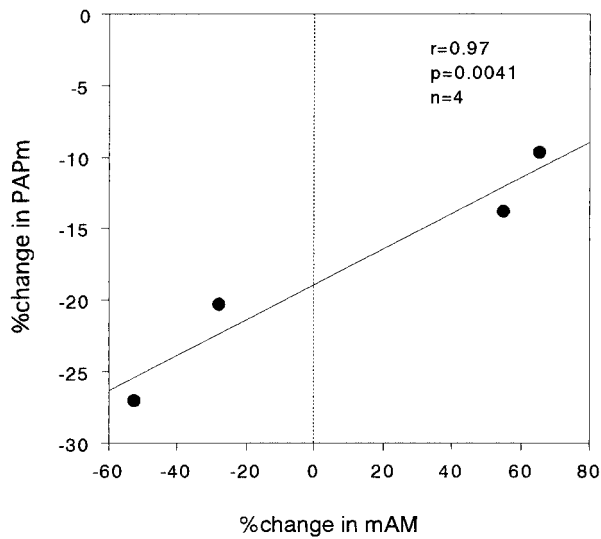
考 察

1. 重症度判定における血管作動物質測定の意義  
 原発性肺高血圧症の診断、重症度評価には従来から



**Fig. 6 Changes in plasma level of neurohumoral mediators before and during prostacyclin treatment**

Upper-left: ANP. Upper-right: BNP. Lower-left: mAM. Lower-right: ET-1.  
Abbreviations as in Figs. 1, 5.



**Fig. 7 Relationship between the changes in plasma mature form of adrenomedullin and the changes in pulmonary arterial pressure before and 3 months after prostacyclin treatment**

PAPm = mean pulmonary arterial pressure. Other abbreviation as in Fig. 1.

心臓カテーテル検査を施行し、さらに治療方針の検討には急性負荷試験の結果に基づき最適な血管拡張薬を選択するのが一般的であった。また治療効果の判定においても客観性に優れている点から心臓カテーテル検査が重要視されてきた。しかし冒頭で述べたように侵襲が大きく、とくに重症例や小児では重篤な合併症の危険を伴う恐れがあること、さらに検査のたびに入院を強いられるため社会的・経済的負担が大きいのも事実である。近年、種々の血管作動物質<sup>7,8,10-13</sup>が左心不全の重症度の指標として有用とされてきているが、右心不全、肺高血圧での報告は少なく、臨床的意義について十分な検討がなされていない<sup>14-20</sup>。本研究では肺血管で産生消費され血管拡張作用を有するアドレノメデュリンに注目し、その血漿中濃度が原発性肺高血圧症の重症度ならびに治療効果の判定に有用であるか否かを明らかにするため、生体での産生部位や作用の異なる他の血管作動物質と比較検討した。

アドレノメデュリンをはじめ他の血管作動物質も NYHA 分類が重症になるにつれて上昇し、6分間歩行

距離とも良好な相関が認められ、重症度の把握は可能と思われる。本研究のエンドセリン1のように血管作動物質が心係数や総肺血管抵抗など肺循環諸量を予測する指標になれば臨床上有用性が高い。しかし、今回の対象にはNYHA分類 度のため心臓カテーテル検査を行わず、緊急回避的にPGI<sub>2</sub>持続静注療法を開始した5例が含まれており、肺循環諸量を測定した症例の重症度に偏りがあることは否めない。またエンドセリン1は他の3者と比べてNYHA分類 度でも著しい高値を示しておらず、感度は劣っている可能性がある。

成熟型アドレノメデュリンと有意な相関を示したBNP/ANPは肺血管抵抗とも有意な相関を示し、極めて興味深い。この2者の比の意義や有用性については今後の研究が必要と思われる。Nagayaら<sup>23)</sup>は、心房中隔欠損症の成人患者において肺高血圧を合併した例は、肺高血圧のない例に比べてBNP/ANPが高値を呈し、BNP/ANP > 1が肺高血圧の存在を予測する良い指標になりうると報告している。

本研究の結果からは、初診時の重症度評価において成熟型アドレノメデュリンが他の3者より優れた指標であるとはいえないが、他の血管作動物質においても単独でなく複数を組み合わせたほうが、より客観性に有用な指標になるとと思われる。

## 2. 血管作動物質を用いた治療効果判定

最近、BNPがPGI<sub>2</sub>持続静注療法開始後の治療効果の指標に有用であると報告された<sup>20)</sup>。しかし、本研究ではPGI<sub>2</sub>持続静注療法を継続した症例の中にNYHA分類や6分間歩行距離の改善とは裏腹にANP、BNPが再上昇する症例を経験した。両者は主に心臓から分泌されるペプチドであり、運動負荷や体液貯留に影響を受けることが知られており<sup>24-28)</sup>、再上昇した時期が開始後3ヵ月にあたることから、退院後の活動性亢進や水分摂取量増加など生活環境の変化に鋭敏に反映した可能性が考えられる。

一方、成熟型アドレノメデュリンはANP、BNPと異なり、3ヵ月後にも上昇せず有意に低下したこと、少数例の検討であったが治療開始から3ヵ月までの成熟型アドレノメデュリンの変化率と肺動脈平均圧の変化率が良好な相関を示したことからも、治療効果の判定に成熟型アドレノメデュリンが有用である可能性が示唆された。しかし、1年後に7例中4例で成熟型ア

ドレノメデュリンが再上昇した理由については、肺循環諸量やANP、BNPの増悪を伴っておらず不明であった。今後さらに観察を続けてアドレノメデュリンの臨床的意義を明らかにしていく必要がある。エンドセリン1は治療開始後に一定のパターンを示さず、症例間のばらつきが多く治療効果の判定には不向きであると思われる。しかし、エンドセリン1はアドレノメデュリン同様にANP、BNPと分泌様式が異なるほかさまざまな特徴がある。運動負荷などによる血行動態の急性変化には反応しないこと<sup>27,28)</sup>、肺高血圧の病態においてアドレノメデュリンは肺血管抵抗の上昇や右心不全などの負荷に対して防御的に働き、エンドセリン1は肺血管病変の進行に関与していると考えられている<sup>14-16)</sup>。本研究においても生理作用の拮抗する両者が互いに良好な正の相関を示し、病態的に理にかなう結果であったため、さらに検討を続けていく価値があると思われる。

以上より、血管作動物質を用いてPGI<sub>2</sub>持続静注療法の治療効果を検討するうえでアドレノメデュリンはANP、BNPのように運動負荷などに鋭敏に反応しない反面、肺血管病変の変化を反映できる可能性があり有用と考えられる。

## 3. 本研究の課題と今後の展望

本研究では観察期間がPGI<sub>2</sub>持続静注開始後6ヵ月・1年までと短く、本疾患の予後を考慮すると治療効果の判定には少なくとも2・3年の観察期間を設ける必要がある。幸いPGI<sub>2</sub>持続静注導入により良好な転帰を示したこともあり、不幸な転帰を示した症例との比較は行えなかった。

また原発性肺高血圧症の小児例に限ったが、臨床像が異なる成人例やEisenmenger症候群など二次性肺高血圧症との比較により血管作動物質の病態への関与を明らかにしていく必要がある。さらに本研究では末梢静脈から採血した血漿検体を対象としたが、肺動脈や肺静脈など異なる採血部位での血中濃度の差異についても検討すべきと考えられる。

一部のPGI<sub>2</sub>持続静注不応例や末期的な肺血管病変に対しては肺移植が唯一の救命手段となるが、欧米でもドナー不足が深刻な問題となっている。解決策としてまずPGI<sub>2</sub>持続静注療法を試みて、改善しない症例に限り肺移植の登録をすべきとする意見もある<sup>22)</sup>。現

状ではPGI<sub>2</sub>持続静注療法の導入時期や治療効果の判定には明確な基準はないが、血管作動物質を用いた評価は簡便かつ客観性に優れているため、症例数を蓄積して基準値を設けることができれば、大変有用な指標になると思われる。

### 結 語

原発性肺高血圧症の重症度ならびにPGI<sub>2</sub>持続静注

療法の治療効果判定における血漿アドレノメデュリンの有用性を検討した。初診時の重症度評価においてアドレノメデュリンは他の血管作動物質より優れた指標であるとは言い難いが、治療開始後の判定にはアドレノメデュリンの経時的変化が有用であり、さらに分泌様式や作用の異なる他の血管作動物質と組み合わせれば、客観的評価に有利であることが示唆された。

### 要 約

目 的: 原発性肺高血圧症の重症度評価およびプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)持続静注療法の治療効果判定における血漿アドレノメデュリンの有用性を検討した。

方 法: 対象は1998年9月・2000年12月に当院で重症度評価を行った小児原発性肺高血圧症17例(男児9例, 女児8例, 平均年齢12 ± 4歳)である。初診時における心房性・脳性Na利尿ペプチド(ANP, BNP), エンドセリン1および成熟型アドレノメデュリンの血漿中濃度とNYHA心機能分類, 6分間歩行距離, 心臓カテーテル検査で求めた肺循環諸量との関係を検討した。PGI<sub>2</sub>持続静注の在宅治療を継続した11例には開始後1, 3, 6・12ヵ月において血管作動物質を経時的に測定した。

結 果: 各血管作動物質は心不全の重症化に伴い上昇し, とくにANP, BNP, 成熟型アドレノメデュリンはNYHA分類度で著しい高値を示した。いずれも6分間歩行距離と良好な相関が認められ, BNP( $r = 0.65, p = 0.0052$ )が有意な負の相関を示した。肺循環諸量のうち心係数( $r = 0.724, p = 0.0275$ )および総肺血管抵抗( $r = 0.772, p = 0.0148$ )に対してエンドセリン1のみが有意な独立因子となった。成熟型アドレノメデュリンはBNP( $r = 0.53, p = 0.03$ )およびエンドセリン1( $r = 0.66, p = 0.006$ )と有意な相関が認められたほか, BNP/ANP( $r = 0.73, p = 0.0009$ )とも良好に相関した。長期PGI<sub>2</sub>持続静注療法によりNYHA分類ならびに6分間歩行距離の改善が認められたが, 血管作動物質はそれぞれ異なる変化を示した。ANPとBNPは開始時の196 ± 213, 494 ± 361 pg/mlから1ヵ月後は74 ± 47, 153 ± 133 pg/mlへと低下したが, 3ヵ月後は187 ± 194, 466 ± 621 pg/mlへと再び上昇する傾向を示した。6ヵ月以降は心不全が増悪した1例を除き低下し, 二峰性の変化を示した。一方, 成熟型アドレノメデュリンは開始時の3.0 ± 2.2 fmol/mlから1ヵ月後は1.7 ± 0.7 fmol/ml, 3ヵ月後は1.6 ± 0.5 fmol/mlへと低下傾向を示し, 6ヵ月以降は2.1 ± 0.9 fmol/mlと7例中3例が不変ないし低下, 4例が軽度上昇した。エンドセリン1は症例による変動の差が大きかった。3ヵ月後に測定した血管作動物質と肺循環諸量をそれぞれ開始時に対する変化率として示したところ, 成熟型アドレノメデュリンと肺動脈平均圧の間には有意な相関( $r = 0.97, p = 0.0041$ )が認められた。

結 論: 原発性肺高血圧症の重症度を, 血管作動物質のうちのアドレノメデュリン単独で評価することは困難と思われた。しかし, PGI<sub>2</sub>持続静注開始後の判定にはアドレノメデュリンの経時的変化が有用であり, さらに分泌様式や作用の異なる血管作動物質を同時に測定すれば, 客観的評価に有用であることが示唆された。

*J Cardiol* 2001 Nov; 38(5): 263 - 271

### 文 献

1) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary

hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273 - 277

2) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP: Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197 - 1208

3) Barst RJ: Recent advances in the treatment of pediatric

*J Cardiol* 2001 Nov; 38(5): 263 - 271



- pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999; **46**: 331 - 345
- 4) 中山智孝, 佐地 勉, 金原博子, 加藤摩耶, 小澤安文, 星田 宏, 石北 隆, 松裏裕行, 瀬口正史, 松島正氣: 小児原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法の中期成績. *日児誌* 1999; **103**: 709 - 714
  - 5) Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafillou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M, Sundaresan S, Cox JL, Patterson GA: Single lung transplantation for pulmonary hypertension: Single institution experience in 34 patients. *Circulation* 1995; **92**: 2252 - 2258
  - 6) Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ: The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; **17**: 679 - 685
  - 7) Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M: Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 1534 - 1539
  - 8) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; **93**: 1963 - 1969
  - 9) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T: Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; **192**: 553 - 560
  - 10) Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G: Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 633 - 641
  - 11) Pousset F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, Escolano S, Thomas D, Komajda M: Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; **18**: 254 - 258
  - 12) Pousset F, Masson F, Chavirovskaia O, Isnard R, Carayon A, Golmard JL, Lechat P, Thomas D, Komajda M: Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; **21**: 1009 - 1014
  - 13) Kobayashi K, Kitamura K, Etoh T, Nagatomo Y, Takenaga M, Ishikawa T, Imamura T, Koiwaya Y, Eto T: Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1996; **131**: 994 - 998
  - 14) Yoshibayashi M, Kamiya T, Kitamura K, Saito Y, Kangawa K, Nishikimi T, Matsuoka H, Eto T, Matsuo H: Plasma levels of adrenomedullin in primary and secondary pulmonary hypertension in patients < 20 years of age. *Am J Cardiol* 1997; **79**: 1556 - 1558
  - 15) Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Nagaya N, Fukushima K, Nakanishi N, Takishita S, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H, Kunieda T: Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clin Sci* 1999; **96**: 33 - 39
  - 16) Morice AH, Pepke-Zaba J, Brown MJ, Thomas PS, Higenbottam TW: Atrial natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1990; **3**: 910 - 913
  - 17) Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D: Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; **114**: 464 - 469
  - 18) Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Kuribayashi S, Hamada S, Kakishita M, Nakanishi N, Takamiya M, Kunieda T, Matsuo H, Kangawa K: Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 202 - 208
  - 19) Nootens M, Kaufmann E, Rector T, Toher C, Judd D, Francis GS, Rich S: Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: Relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1581 - 1585
  - 20) Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K: Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; **102**: 865 - 870
  - 21) Ohta H, Tsuji T, Asai S, Sasakura K, Teraoka H, Kitamura K, Kangawa K: One-step direct assay for mature-type adrenomedullin with monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1999; **45**: 244 - 251
  - 22) Ationu A, Carter ND: Brain and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in normal healthy children. *Br J Biomed Sci* 1993; **50**: 92 - 95
  - 23) Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Kyotani S, Satoh T, Nakanishi N, Matsuo H, Kangawa K: Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. *Am Heart J* 1998; **136**: 297 - 301
  - 24) Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Suzuki E, Yokoyama I, Sata M, Ohtani Y, Serizawa T: Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1995; **129**: 139 - 145
  - 25) Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B: Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. *Clin Chim Acta* 1999; **281**: 121 - 126
  - 26) Wambach G, Koch J: BNP plasma levels during acute volume expansion and chronic sodium loading in normal men. *Clin Exp Hypertens* 1995; **17**: 619 - 629
  - 27) Morimoto A, Nishikimi T, Takaki H, Okano Y, Matsuoka H, Takishita S, Kitamura K, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H: Effect of exercise on plasma adrenomedullin and natriuretic peptide levels in myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; **24**: 315 - 320
  - 28) Fujii T, Otsuka T, Tanaka S, Kanazawa H, Hirata K, Kohno M, Kurihara N, Yoshikawa J: Plasma endothelin-1 level in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with natriuretic peptide. *Respiration* 1999; **66**: 212 - 219