

慢性心不全患者の運動時における神経体液性因子の反応

鳥取大学医学部内科学第一教室 (主任 真柴裕人教授)

加藤 雅彦

Responses of neurohumoral factors to dynamic exercise in patients with congestive heart failure

Masahiko KATO

*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Tottori University, Yonago 683, Japan*

ABSTRACT

The aim of this study was to determine if responses of renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system to dynamic exercise are augmented according to the severity of congestive heart failure. Ventilatory and neurohumoral responses were assessed in 37 patients with congestive heart failure (CHF) (NYHA classes I : 14, II : 16, III : 7) and 13 normal subjects during symptom-limited cardiopulmonary exercise test. Plasma norepinephrine (NE), renin activity (PRA), angiotensin II (ATII) and aldosterone (ALD) were measured at rest and at peak exercise. Peak VO_2 (Normal, NYHA I, II, III : 30.2 ± 1.9 , 27.3 ± 1.3 , 20.3 ± 0.7 , 15.3 ± 1.4 ml/min/kg, $p < 0.05$), anaerobic threshold (AT), and peak work rate decreased progressively in accordance with the NYHA functional class. Neurohormonal profiles at rest showed that plasma NE levels were significantly higher in NYHA class III patients than those of other groups, and RAA system was augmented only in NYHA class III patients. Neurohormones increased during exercise both in patients with CHF and normal subjects, but NYHA class III patients had significantly elevated PRA (10.89 ± 3.29 ng/ml/hr), ATII (82.7 ± 20.9 pg/ml), and ALD (324.2 ± 85.7 pg/ml) than those of normal subjects (ATII 25.8 ± 5.0 pg/ml, ALD 119.7 ± 17.5 pg/ml). Plasma NE at peak exercise was equally increased among groups and no significant correlation occurred between peak NE and peak values of PRA, ATII or ALD among all subjects. However, peak values of PRA, ATII and ALD were positively correlated with respective resting values of PRA ($r = 0.86$, $p < 0.01$), ATII ($r = 0.86$, $p < 0.01$), and ALD ($r = 0.92$, $p < 0.01$).

In conclusion, there was a significant augmentation of RAA system to dynamic exercise in NYHA class III patients. This augmentation in severe CHF was observed with less exercise work rate and less oxygen consumption. Since it has been demonstrated that the augmented RAA system is related to higher mortality in patients with CHF, it is important to assess neurohumoral responses to exercise in patients with CHF.

(Accepted on November 11, 1994)

Key words : congestive heart failure
cardiopulmonary exercise test
sympathetic nervous system
renin-angiotensin-aldosterone system

慢性心不全患者においては交感神経系およびレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系の活性亢進とアルギニン-バゾプレッシン濃度の上昇が認められる^{11), 28)}. 心不全における神経体液性因子の亢進は, 心拍出量低下に対する代償反応と考えられる. しかし, 長期にわたる過度の神経体液性因子の活性亢進は, 末梢血管収縮および水・ナトリウム貯留をきたして, これらが心負荷を増大し, 心不全の予後を悪化させると考えられる. 慢性心不全患者においては, 運動耐容能の低下とともに運動時の神経体液性因子の反応にも異常が認められる. このうち, 運動時の血漿ノルエピネフリン反応に関する報告は多く^{3), 12), 13), 14), 18), 19), 29)}, Chidseyら³⁾は運動により心不全患者の血中ノルエピネフリン濃度の上昇が大であり, この反応は心血管系の補助機構として重要であると考察している. 我々は, 亜最大運動負荷時の血漿ノルエピネフリン反応を心不全重症度別に検討し, NYHA class II および III の心不全患者において反応が亢進していることを認めている¹⁹⁾.

一方, 慢性心不全患者における運動時のRAA系の反応に関して, これまでにいくつかの報告がある^{6), 20), 24), 34)}. Kirilinら²⁰⁾はNYHA class II およ

び III の心不全患者を心不全群としてまとめ, 運動時の血漿レニン活性およびノルエピネフリン濃度を測定し健常群と比較した. AT II, ALD濃度については検討されていないが, 心不全患者は安静, 運動時ともに血漿レニン活性が有意に高値であり, 同時に測定した血漿ノルエピネフリン濃度には健常群との間に有意差を認めなかったことから, 心不全患者では運動時にRAA系が選択的に亢進していると結論している. しかし, これまでに心不全の重症度別にRAA系すべての反応を比較した検討はなされていない. 本研究では, 運動時の神経体液性因子の反応をNYHA心機能分類のclass別に評価し, (1)心不全の重症度によってRAA系の亢進の程度に差が認められるかどうか, (2)運動時の血漿ノルエピネフリン濃度とRAA系の亢進の程度との間に関連が認められるかを検討することを目的とした.

対象および方法

1. 対象

慢性心不全患者37例 (男性28例, 女性9例, 平均 61 ± 2 歳) および健常者13例 (男性10例, 女性3例, 平均 56 ± 3 歳) を対象とした. 対象の臨床背景をTable 1 に示す. 慢性心不全患者の基礎疾

Table 1. Characteristics of the patients with congestive heart failure (NYHA classes I, II and III) and normal subjects.

	Normal	CHF		
		NYHA I	NYHA II	NYHA III
n	13	14	16	7
Male/Female	10/3	12/2	14/2	2/5
Age	56 ± 3	60 ± 2	63 ± 3	60 ± 4
CTR (%)	44 ± 1	$51 \pm 2^*$	$56 \pm 2^*$	$65 \pm 10^{*++}$
Diuretics (%)	0	14	63	71
Digitalis Glycoside (%)	0	14	56	71

CHF: congestive heart failure, CTR: cardio-thoracic ratio, Diuretics (%): percentage of the patients who had diuretics, Digitalis Glycoside (%): percentage of the patients who had digitalis glycoside.

* $p < 0.05$ vs Normal, # $p < 0.05$ vs NYHA I, + $p < 0.05$ vs NYHA II. Values are mean \pm SEM.

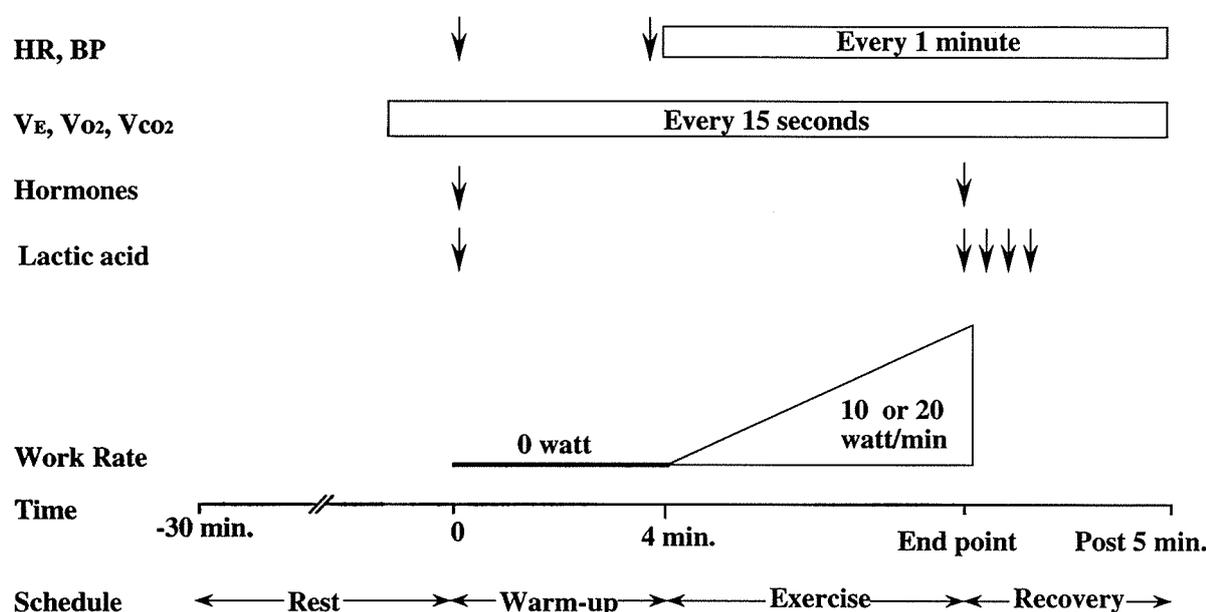


Figure 1. Protocol of cardiopulmonary exercise test. HR: heart rate, BP: blood pressure.

患は拡張型心筋症 8 例, 僧帽弁閉鎖不全, 大動脈弁閉鎖不全などの逆流性弁膜症 16 例, 陳旧性心筋梗塞 12 例, 高血圧性心臓病 1 例であった。発症から 3 ヶ月以内の心筋梗塞症例や梗塞後狭心症例, 狭窄性弁膜症例, 慢性閉塞性肺疾患例は対象から除外した。心不全患者は検査時点での心機能評価により, New York Heart Association (NYHA) criteria⁷⁾によって 3 群 (NYHA class I; 14 例, class II; 16 例, class III; 7 例, 以下それぞれ I 群, II 群, III 群) に分類した。併用循環器用剤はループ利尿剤 17 例, ジギタリス製剤 16 例, 亜硝酸剤 5 例およびカルシウム拮抗剤 7 例であった。アンジオテンシン変換酵素阻害剤およびスピロノラクトン投与例は対象から除外した。慢性心房細動を 8 例 (NYHA I; 3 例, II; 3 例, III; 2 例) に認め, 他の 29 例は洞調律であった。対象全例に本研究のプロトコールを十分に説明し, 承諾の上検査を施行した。

2. 心肺運動負荷試験

心肺運動負荷試験のプロトコールを Figure 1 に示す。運動負荷試験は軽い朝食後 2 時間以上経過した午前中に, 室温を 24°C に保った検査室にて

施行した。心肺運動負荷試験には Marquette 社製 CASE 12 システムに接続した自転車エルゴメーター (Ergomedic 829, Monark, Norway) を使用し, 坐位 4 分間の安静と 4 分間の無負荷での毎分 60 回転のウォーミングアップ後, 対象の運動耐容能に応じて負荷量を毎分 10 または 20 watt ずつ増加する症候限界性 ramp 負荷を施行した。運動中止徴候は, 強い下肢疲労, 息切れとした。血圧測定には日本コーリン社製血圧監視装置 STBP 780 を用いた。運動中および運動回復期 5 分までは 1 分毎に血圧と心拍数を測定し, 収縮期血圧と心拍数の積を double product として算出した。呼気ガス分析には MGC 社製 Cardiopulmonary Exercise System を用い, 嫌気性代謝閾値 (Anaerobic Threshold; AT) を V-slope 法^{21), 31)} を用いて求めた。到達した最高の watt 数を peak work rate とした。

3. 神経体液性因子

運動前 30 分安静臥床後および運動終了直後 (坐位) に上腕動脈の留置カテーテルより採血し, 血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度 (HPLC-DPE 法²⁷⁾), 血漿レニン活性 (PRA) (γ -Coat Renin kit を用いた RIA 法²⁶⁾), 血漿アンジオテンシン II

(AT II) 濃度 (PEG法を用いたRIA法²³⁾) および血清アルドステロン (ALD) 濃度 (Aldosterone-RIA kit IIを用いたRIA法²⁵⁾) を測定した。また血中乳酸濃度をlactic analyzer (model 23L, YSI, USA)を用いて測定した。乳酸のpeak値は、運動直後、回復期1, 2, 3分での値の最大値とした。

4. 統計処理

4群間の平均値の差の検定には分散分析を用い、有意差の認められた時はFisher range testにて各群間の比較を行った。統計学的に5%未満の危険率をもって有意とした。2群間の相関関係には直線回帰を用いた。データはすべて平均±標準誤差で示した。

結 果

1. 運動時の心拍、血圧および換気応答

運動負荷時の心拍血圧反応をTable 2に示す。対象はすべて強い下肢疲労あるいは息切れをもって運動を中止した。Peak work rateはNYHA心機能分類上classが上がるにつれて低値となり、健常群およびI群に比してII群およびIII群において有意に低値であった。4群間で最大心拍数には

有意差を認めなかった。運動peak時の収縮期血圧は、健常群およびI群に比してII群およびIII群において有意に低値を示した。運動peak時の拡張期血圧は、健常群およびI群に比してIII群において有意に低値であった。また、II群の拡張期血圧はI群に比して有意に低値であった。運動peak時の二重積 (double product: DP) は健常群およびI群に比してIII群において有意に低値を示した。

呼気ガス分析指標および血中乳酸値の変化をTable 3に示す。AT、最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) および O_2 pulse はNYHA心機能分類のclassが上がるにつれて低値となり、II群およびIII群では健常群およびI群に比して有意に低値を示した。血中乳酸濃度には安静時、4群間に有意差を示さなかったが、運動peak時、III群において他の3群に比して有意に低値であった。

2. 運動時神経体液性因子の反応

神経体液性因子の反応をTable 4に示す。NEは安静時、III群において他の3群に比して有意に高値を示した。4群の運動peak時NEには有意差は認められなかった。PRAは安静時、III群において健常群に比し有意に高値を示した。PRAは

Table 2. Heart rate, blood pressure, and double product at rest and at peak exercise in patients with congestive heart failure (NYHA classes I, II, and III) and normal subjects.

	Normal (n=13)	CHF		
		NYHA I (n=14)	NYHA II (n=16)	NYHA III (n=7)
HR (beats/min)				
rest	66±3	74±3	91±5*#	72±7+
peak	154±5	155±5	162±7	140±18
SBP (mmHg)				
rest	140±7	133±6	139±8	134±10
peak	204±7	196±8	171±9*#	163±15*#
DBP (mmHg)				
rest	78±5	79±4	70±3	60±5
peak	101±6	107±5	86±5#	77±9*#
DP (×10 ³ , mmHg/min)				
rest	9.1±0.4	9.8±0.5	13.0±1.4*#	9.6±1.1+
peak	31.5±1.6	30.4±1.7	28.3±2.4	21.7±2.2*#

CHF: congestive heart failure, HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, DP: double product. *p<0.05 vs Normal, #p<0.05 vs NYHA I, +p<0.05 vs NYHA II. Values are mean ± SEM.

Table 3. Peak work rate, ventilatory indices, and lactic acid in patients with congestive heart failure (NYHA classes I, II, and III) and normal subjects.

	Normal (n=13)	CHF		
		NYHA I (n=14)	NYHA II (n=16)	NYHA III (n=7)
Peak Work Rate (watt)	156±10	139±9	104±9*#	62±6*##+
AT (ml/min/kg)	17.8±1.1	17.5±1.2	13.7±0.5*#	11.9±0.5*#
Peak VO ₂ (ml/min ² /kg)	30.2±1.9	27.3±1.3	20.3±0.7*#	15.3±1.4*##+
O ₂ pulse (ml/min ² /kg)	10.9±1.0	12.2±0.9	7.3±0.6*#	6.3±1.1*#
Lactic Acid (mmol/L)				
rest	0.7±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	0.6±0.1
peak	5.9±0.5	5.9±0.3	5.4±0.4	2.7±0.2*##+

CHF: congestive heart failure, AT: anaerobic threshold. *p<0.05 vs Normal, #p<0.05 vs NYHA I, +p<0.05 vs NYHA II. Values are mean ± SEM.

Table 4. Responses of neurohumoral factors to exercise in patients with congestive heart failure (NYHA classes I, II, and III) and normal subjects.

	Normal (n=13)	CHF		
		NYHA I (n=14)	NYHA II (n=16)	NYHA III (n=7)
NE (pg/ml)				
rest	140±24	181±26	196±24	320±80*##+
peak	2097±477	2316±396	2556±407	1747±277
PRA (ng/ml/hr)				
rest	1.23±0.27	4.86±2.11	3.58±0.85	7.78±2.25*
peak	3.59±0.82	7.29±1.97	6.82±1.26	10.89±3.29*
AT II (pg/ml)				
rest	15.4±3.1	29.5±5.9	27.6±4.4	47.6±9.2*##+
peak	25.8±5.0	54.1±14.5	49.5±7.1	82.7±20.9*
ALD (pg/ml)				
rest	60.9±8.5	93.5±29.6	96.2±17.1	219.1±60.7*##+
peak	119.7±17.5	159.5±33.1	171.9±28.5	324.2±85.7*##+

CHF: congestive heart failure, NE: plasma norepinephrine, PRA: plasma renin activity, AT II: angiotensin II, ALD: aldosterone. *p<0.05 vs Normal, #p<0.05 vs NYHA I, +p<0.05 vs NYHA II. Values are mean ± SEM.

運動により4群すべてにおいて有意に上昇した。PRAは運動時、Ⅲ群において健常群に比して有意の高値を示した。ATⅡは安静時、Ⅲ群において他の3群に比して有意の高値を示した。ATⅡは運動により4群すべてにおいて有意に上昇した。ATⅡは運動時、Ⅲ群において健常群に比して有意の高値を示した。ALDは安静時、Ⅲ群において他の3群に比して有意の高値を示した。ALDは運動により4群すべてにおいて有意に上昇した。ALDは運動時、Ⅲ群において他の3群に比し有意の高値を示した。

3. 神経体液性因子間の相関

健常者および心不全患者全例を対象として、安静時、NEとPRA($r=0.39$, $p<0.01$) およびNEとALD($r=0.36$, $p<0.01$) 間には有意の正相関が認められたが、NEとATⅡ間には有意の相関が認められなかった (Figure 2)。運動peak時、NEとPRA、NEとATⅡおよびNEとALD間にはいずれも有意な相関が認められなかった (Figure 3)。PRA($r=0.86$, $p<0.01$)、ATⅡ ($r=0.86$, $p<0.01$) およびALD($r=0.92$, $p<0.01$) の安静時値と運動peak時値の間には、いずれも良好な有意の正相関が認められた (Figure 4)。

考 案

慢性心不全患者を対象として呼気ガス分析下に症候限界性ramp負荷を施行し、神経体液性因子の反応をNYHA心機能分類別に検討し、以下の結果を得た。(1)peak work rate, ATおよびpeak VO_2 はⅡ群から低値となる。(2)RAA系は、安静時、運動時ともにⅢ群において亢進を示した。(3)運動時、血漿NE濃度とRAA系の間には有意な相関が認められなかった。(4)RAA系において、安静時値と運動時値の間に密な相関が認められた。

1. 心不全患者における運動時RAA系の反応

Kirlinら²⁰⁾は、利尿剤とジギタリス剤の投与を受けているNYHAⅡ度およびⅢ度の心不全患者における運動時神経体液性因子の反応を健常者と比較した。心不全患者では安静、運動時ともにレニン活性が有意に高値であったのに対し、NEは有意差を示さなかったことより、心不全患者においてはRAA系にのみ有意な亢進が存在すると結論した。しかし、彼らの研究ではALDおよびATⅡの反応は検討されていない。Ueyamaら²⁴⁾

はNYHAⅡおよびⅢ群の心不全患者における運動時の血行動態および神経体液性因子 (NE, ATⅡおよびprostaglandin)の反応について検討した。それによると、運動時、NE, ATⅡおよびprostaglandinは健常者に比して心不全群において有意に高値であり、心不全患者では運動時に血管収縮、拡張に関する両体液性因子の亢進が存在すると結論している。Mulliganら²⁴⁾は心不全患者において、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(エナラプリル)が自転車エルゴメーターによる症候限界性運動負荷時の血行動態および神経体液性因子に及ぼす影響を検討した。NYHAⅡおよびⅢ群の心不全患者において、PRA, ALD, アルギニン-バゾプレッシンおよびカテコラミン値が運動により安静時の約2倍に上昇したと報告した。しかし、この研究では健常者との比較は行われていない。Creagerら⁶⁾も重症心不全患者の運動時の血行動態および神経体液性因子の反応に対するアンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトプリル)の急性効果を検討しているが、健常者との比較はなされておらず、NYHA心機能分類別に運動時のRAA系の反応を検討した報告はこれまでみられていない。

2. 運動時RAA系亢進の機序

本研究では、呼気ガス分析下に最大運動負荷を施行し血漿カテコラミン濃度とともにPRA, ATⅡおよびALDの反応をNYHA心機能分類別に検討した。安静時、運動時ともにPRA, ATⅡおよびALDは健常群, NYHAⅠ群およびⅡ群に比してⅢ群において高値あるいは高値の傾向を示した。Ⅲ群では運動耐容能および最高酸素摂取量が低値に留まったにもかかわらずRAA系の過大な亢進が認められた。Ⅲ群におけるRAA系の過大な亢進の機序は、今回の検討からは必ずしも明らかではないが、これまでの報告によると、利尿剤による循環血液量の減少、腎糸球体灌流圧の低下、macula densaによる低ナトリウム血の感知あるいは交感神経活性亢進による腎傍糸球体細胞の β 受容体の刺激がその機序として想定されている^{4), 8), 9), 15)}。このうち、利尿剤の使用はRAA系亢進の重要な因子と考えられている。Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)のsubstudy¹⁰⁾において、左室機能不全患者の神経体液性因子が検討されている。それによると、レニン活性は利尿剤非使用群では正常であったのに対し、使用群

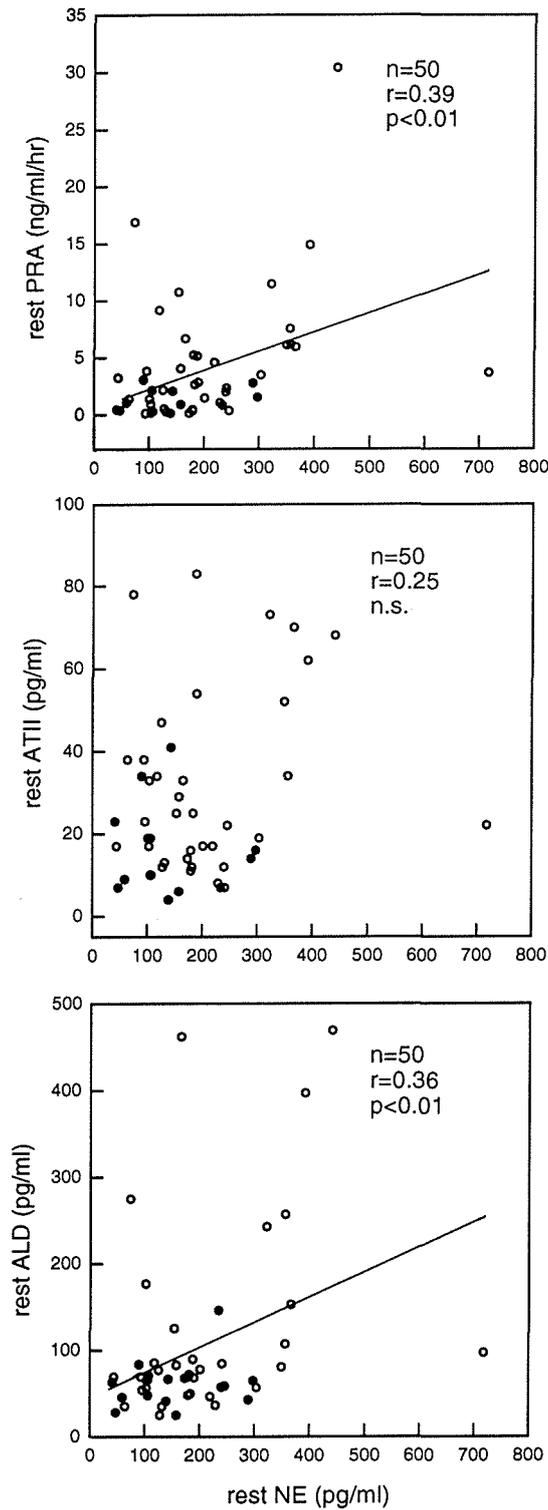


Figure 2. Relationship between resting plasma norepinephrine (NE) on the one hand and resting plasma renin activity (PRA), plasma angiotensin II (ATII), and plasma aldosterone (ALD) on the other hand in normal subjects (open circles) and patients with CHF (NYHA classes I, II, and III: closed circles). The regression line is drawn for the group as a whole. Weak positive correlations were found between resting NE and resting PRA ($r=0.39$, $p<0.01$); resting NE and resting ALD ($r=0.36$, $p<0.01$).

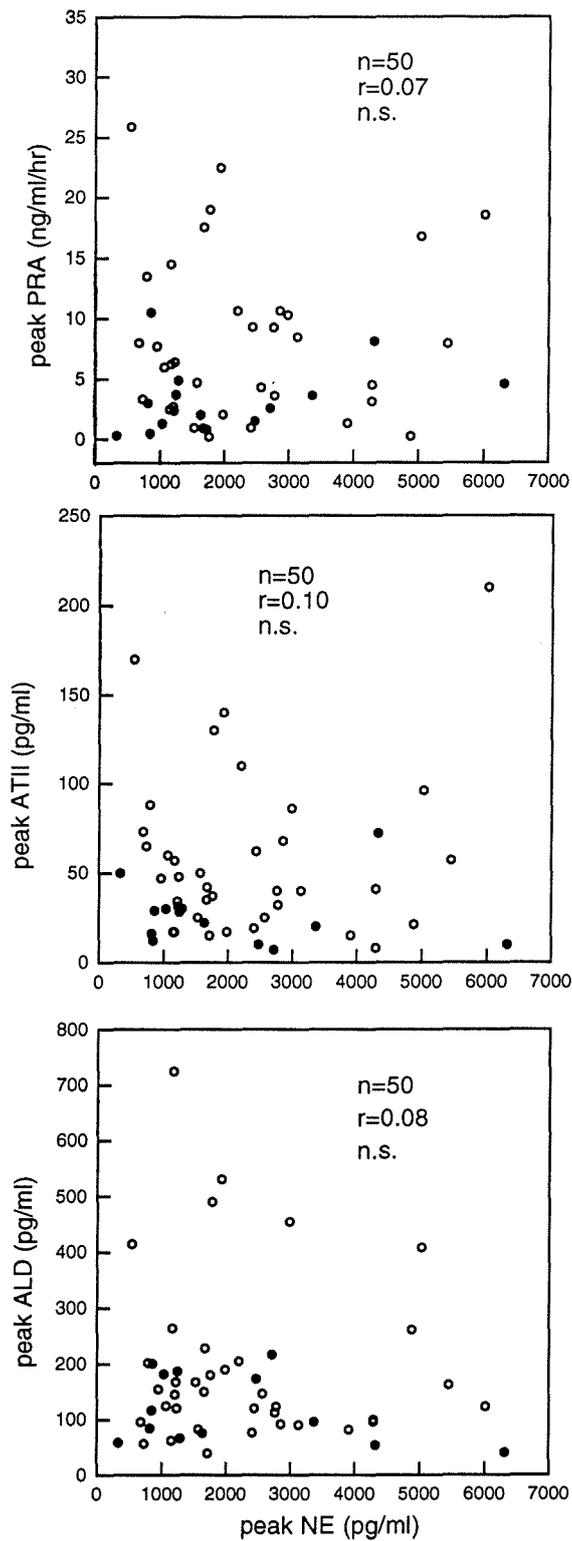


Figure 3. Relationship between plasma norepinephrine (NE) at peak exercise on the one hand and peak values of plasma renin activity (PRA), plasma angiotensin II (AT II), and plasma aldosterone (ALD) on the other hand in normal subjects (open circles) and patients with CHF (NYHA classes I, II, and III: closed circles). There were no significant correlations between peak NE and peak PRA, peak AT II or peak ALD.

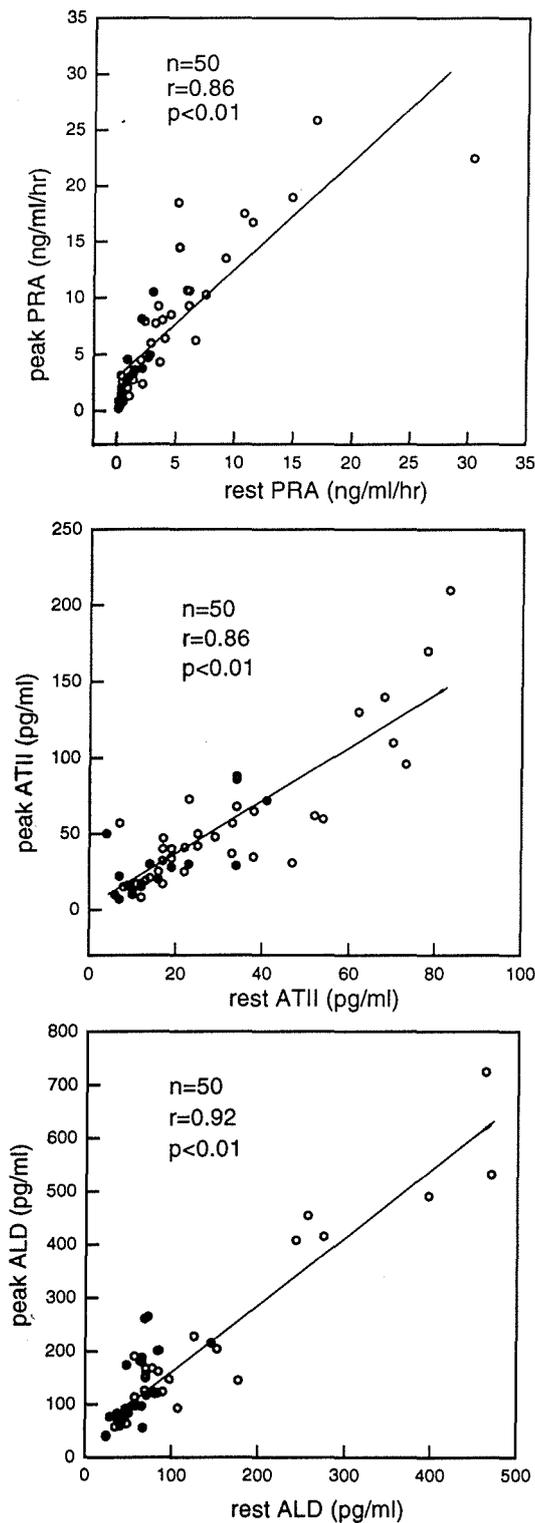


Figure 4. Relationship between resting values of plasma hormones on the one hand and their respective peak values of plasma renin activity (PRA), plasma angiotensin II (AT II), and plasma aldosterone (ALD) on the other hand in normal subjects (open circles) and patients with CHF (NYHA classes I, II, and III: closed circles). The regression line is drawn for the group as a whole. There were close correlations between resting hormonal values and their respective peak values for PRA, AT II, and ALD.

では明らかな亢進を示した。またBaylissら¹¹⁾は心不全患者の神経体液性因子の反応に対する利尿剤の影響を検討し、心不全の病態そのものよりも利尿剤の使用がRAA系の亢進に大きく関与すると考察している。本研究においても、心不全重症度が上がるにつれて利尿剤の使用頻度が高くなっており、利尿剤の使用が循環血漿量の減少を介してRAA系の亢進に関与している可能性が考えられた。また、圧受容体反射の異常もレニンの過大分泌に関与していると考えられている¹⁷⁾。圧受容体反射は正常ではレニン分泌に抑制的に作用する。心不全では圧受容体反射異常が生じ、レニン分泌の抑制が解除されるため、二次的にその分泌が亢進すると考えられる³³⁾。健常者では一般に、運動による交感神経活性の亢進が腎糸球体傍装置を刺激してレニン分泌が増加する。発汗などの種々の原因により腎血流量が減少することもレニン分泌を刺激する一因となる^{21), 30)}。Higginsら¹⁶⁾の心不全動物モデルにおける実験結果は、運動による腎血流の減少がRAA系の亢進に大きく関与することを示唆している。以上より心不全におけるRAA系の亢進には心不全重症度、薬剤、神経体液性因子間の相互作用、腎血流と糸球体の灌流の状態などの多因子が関与していると考えられる。

3. 運動時NE反応とRAA系との関連

我々は以前、NYHA心機能分類別に心不全患者の亜最大運動負荷時のカテコラミン反応を検討し、NYHA IIおよびIII群の心不全患者において運動時NEが過大反応を示すことを認めた¹⁹⁾。本研究において、血漿NEが安静時、III群において有意な高値を示したことは、重症心不全において血漿NEの有意の高値が認められるとするこれまでの報告と一致する¹¹⁾。また、運動負荷量として自覚的最大の負荷を行うと、運動直後のNEは健常者と比較していずれの心不全群においても有意差は認められなかった。この結果は、心不全患者において重症度により最大運動直後のNEには有意差が認められないとする Colucciら⁹⁾の研究データと一致する。これに対して、Francisら¹³⁾は、最大運動時のNEが、心不全患者において低値であると報告している。この不一致の原因として、対象症例の男女比、体格差、重症度の違い、心不全患者が真に最大運動を達成したかどうかなどの点に関与しているものと考えられた。

運動時にRAA系が賦活される機序の一つとし

て交感神経活性の亢進が考えられている。今回の検討では、運動時、NEとPRA、AT IIおよびALDとの間に有意な相関が認められなかった。この原因として、心不全の重症度が異なると、運動時の交感神経系の活性化に対するRAA系の反応が異なる可能性が示唆された。一方、RAA系において安静時値と運動時値との間に密な正相関が認められたことは、運動時のRAA系の賦活の程度は安静時の賦活の状態に依存することを示唆するものと考えられた。

4. 臨床的意義

RAA系の亢進は、本来拍出量低下を代償して心、脳などの重要臓器への血流を維持する合目的なものであると考えられる。しかし、RAA系の長期にわたる過度の賦活は、心臓にとっては前負荷および後負荷の増大をきたし、いわゆる“循環の悪循環”を招く可能性がある。1986年 LeeとPacker²²⁾は、RAA系の賦活が心不全患者の長期予後に悪影響を与えると予告したが、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（エナラプリル）による大規模研究³²⁾により、重症心不全患者の予後とRAA系の亢進との関連が明らかとなった。すなわち、心不全患者の死亡率が、RAA系の賦活の強いものほど高く、しかもRAA系を遮断するエナラプリル治療によって死亡率の改善が確認された。

本研究で示したように、重症心不全群においては安静時よりすでに神経体液性因子の亢進が存在し、運動時にはRAA系の過度の賦活が認められる。RAA系の亢進は心不全患者の予後と密接に関連する病態であり、RAA系の亢進を有する患者では、アンジオテンシン変換酵素阻害剤を含む治療により、神経体液性因子の亢進を抑制することが望ましいと考えられる。安静時および運動時に運動耐容能に加えて神経体液性因子を評価することは、心不全の病態把握と治療方針決定および予後推定などに有用であると考えられる。

結 語

(1)慢性心不全患者37例（NYHA class I: 14例, class II: 16例, class III: 7例）および健常者13例を対象として、呼気ガス分析下に坐位自転車エルゴメーターを用いた症候限界性ramp負荷を施行し、運動に対する神経体液性因子の反応を検討した。

- (2)運動peek時の心拍数には各群間で有意差を認めず、運動peek時の収縮期血圧はNYHAⅡ群およびⅢ群において有意に低値であった。Peak work rate, ATおよび peak VO₂ は心不全の重症度が増すにつれて有意に低値を示した。
- (3)NEは、安静時、Ⅲ群において有意に高値であったが、運動時、各群間に有意差を示さなかった。RAA系 (PRA, ATⅡおよびALD)は、安静時、運動時ともにⅢ群においてのみ有意な亢進を示した。
- (4)運動時、RAA系はNEとの間に有意な相関を示さず、安静時値と密に相関した。
- (5)運動耐容能に加えて神経体液性因子の反応を評価することは病態把握と治療方針決定および予後推定に有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました鳥取大学医学部内科学第一教室真柴裕人教授、また御校閲賜りました鳥取大学医学部外科学第二教室森透教授、生理学第二教室河合康明教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに直接御指導いただきました同内科学第一教室衣川徹先生、荻野和秀先生、都田裕之先生をはじめ、御協力いただきました内科学第一教室員各位に深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Bayliss, J., Norell, M., Anson, R.C., Sutton, G. and Wilson, P.P. (1987). Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 57, 17-22.
- 2) Beaver, W.L., Wasserman, K. and Whipp, B.J. (1986). A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 60, 2020-2027.
- 3) Chidsey, C.A., Harrison, D.C. and Brawnwald, E. (1962). Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med* 267, 650-654.
- 4) Cohn, J.N., Levine, T.B., Francis, G.S. and Goldsmith, S. (1981). Neurohumoral control mechanisms in congestive heart failure. *Am Heart J* 102, 509-514.
- 5) Colucci, W.S., Ribeiro, J.P., Rocco, M.B., Quigg, R.J., Creager, M.A., Marsh, J.D., Gauthier, D.F. and Hartley, L.H. (1989). Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic β -adrenergic desensitization. *Circulation* 80, 314-323.
- 6) Creager, M.A., Faxon, D.P., Weiner, D.A. and Ryan, T.J. (1985). Haemodynamic and neurohumoral response to exercise in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Br Heart J* 53, 431-435.
- 7) Criteria committee of the New York Heart Association. (1960). Disease of the heart and vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little, Brown, 110-114.
- 8) Davies, J.O. and Freeman, R.H. (1976). Mechanism regulating renin release. *Physiol Rev.* 56: 1-56.
- 9) Francis, G.S. (1989). The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am Heart J* 118, 642-648.
- 10) Francis, G.S., Benedict, C., Johnstone, D.E., Kirilin, P.C., Nicklas, J., Liang, C., Kubo, S.H., Rudin-Toresky, E. and Yusuf, S. (1990). Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82, 1724-1729.
- 11) Francis, G.S., Goldsmith, S.R., Levine, T.B., Olivari, M.R. and Cohn, J.N. (1984). The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Int Med* 101, 370-377.
- 12) Francis, G.S., Goldsmith, S.R., Ziesche, S.M. and Cohn, J.N. (1982). Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 49, 1152-1156.

- 13) Francis, G.S., Goldsmith, S.R., Ziesche, S., Nakajima, H. and Cohn, J. N. (1985). Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 4, 832-839.
- 14) Hasking, G. J., Esler, M. D., Jennings, G.L., Dewar, E. and Lambert, G. (1988). Norepinephrine spillover to plasma during steady-state supine bicycle exercise. Comparison of patients with congestive heart failure and normal subjects. *Circulation* 78, 516-521.
- 15) Henry, R.J. (1968). *Clinical Chemistry: Principles and techniques*. 655-656, Harper & Row., New York.
- 16) Higgins, C.B., Vatner, S.F., Franklin, D., and Braunwald, E. (1972). Effects of experimentally produced heart failure on the peripheral vascular response to severe exercise in conscious dogs. *Circ Res* 31, 186-194.
- 17) Hirsch, A.T., Dzau, V.J. and Creager, M.A. (1987). Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 75(Suppl IV), IV-36-IV-48.
- 18) 井上通敏, 佐藤秀幸, 松山泰三, 尾崎 仁. (1986). 運動時の交感神経活性と心機能. *心臓* 18, 742-753.
- 19) Kinugawa, T., Ogino, K., Kitamura, H., Miyakoda, H., Saitoh, M., Hasegawa, J., Kotake, H. and Mashiba, H. (1991). Response of sympathetic nervous system activity to exercise in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 21, 542-547.
- 20) Kirlin, P.C., Grekin, R., Das, S., Ballor, E., Johnson, T. and Pitt, B. (1986). Neurohumoral activation during exercise in congestive heart failure. *Am J Med* 81, 623-629.
- 21) Kotchen, T.A., Hartley, L.H., Rice, T.W., Mougey, E.H., Jones, L.G. and Mason, J.W. (1971). Renin, norepinephrine, and epinephrine responses to graded exercise. *J Appl Physiol* 31, 178-184.
- 22) Lee, W.H. and Packer, M. (1986). Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 73, 257-267.
- 23) 森本妙子, 青山正明, 後藤英司, 塩之入洋. (1983). フロリジル法による plasma angiotensin II の radioimmunoassay の開発と検討. *日内誌* 59, 215-229.
- 24) Mulligan, I.P., Fraser, A.G., Tirlapur, V., Lewis, M.J., Newcombe, R.G. and Henderson, A.H. (1988). A randomized cross-over study of enalapril in congestive heart failure: Haemodynamic and hormonal effects during rest and exercise. *Eur J Clin Pharmacol* 34, 323-331.
- 25) Ogihara, T., Iimura, K., Nishi, K., Arakawa, Y., Takagi, A., Kurata, K., Miyai, K. and Kumahara, Y. (1977). A non-chromatographic non-extraction radioimmunoassay for serum aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 45, 726-731.
- 26) 荻原俊男, 西 啓子, 圓山アツナ, 中 透, 中丸光昭, 宮井 潔, 熊原雄一, 岩永圭市. (1980). ガンマー・コート [¹²⁵I] PRA Kit の基礎的検討ならびに臨床応用. *ホルモンと臨床* 28, 63-69.
- 27) Ohkura, Y. and Nohta, H. (1992). Fluorogenic reagents for the derivatization of catecholamines and related compounds for liquid chromatographic analysis of biological samples. *Trends Analy Chem* 11, 74-79.
- 28) Packer, M. (1988). Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 77, 721-730.
- 29) Rajfer, S.I., Nemanich, J.W., Shurman, A.J. and Rossen, J.D. (1987). Metabolic responses to exercise in patients with heart failure. *Circulation* 76(Suppl VI), 46-53.

- 30) Staessen, J., Fagard, R., Hespel, P., Lijnen, P., Vanhees, L. and Amery, A. (1987). Plasma renin system during exercise in normal men. *The American Physiological Society* 188-194.
- 31) Sue, D.Y., Wasserman, K., Morrica, R.B. and Casaburi, R. (1988). Measurement of anaerobic threshold by V-slope method in patients with chronic obstructive lung disease and normal subjects. *Chest* 94, 931-938.
- 32) Swedberg, K., Eneroth, P., Kjeksus, J. and Wilhelmsen, L. for the CONSENSUS Trial Study Group. (1990). Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 82, 1730-1736.
- 33) Thames, M.D., Kinugawa, T., Smith, M.L. and Dibner-Dunlap, M.E. (1993). Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 22(Suppl A), 56A-60A.
- 34) Ueyama, M., Nishimura, H., Kubota, J. and Kawamura, K. (1993). Hemodynamic and neurohumoral responses to exercise in patients with congestive heart failure. *Jpn Circ J* 57, 411-417.