

正常小児および心疾患児における運動負荷時の心房性ナトリウム利尿ペプチドとノルエピネフリンの動態に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9141

正常小児および心疾患児における運動負荷時の心房性ナトリウム利尿ペプチドとノルエピネフリンの動態に関する研究

金沢大学医学部小児科学講座 (主任: 谷口 昂教授)

畑 崎 喜 芳

運動生理学的検査は小児科領域でも広く行われ、各種パラメーターに関して検討がなされているが、小児の運動中の血中カテコラミン、心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide, ANP) の動態に関しては未だ不明である。本研究では、小児の運動中の血中ノルエピネフリン (norepinephrine, NE)、血中 ANP の動態を明らかにするために、健康小児、心疾患児を対象にトレッドミル運動負荷試験を行い、血中 NE 濃度、血中 ANP 濃度、酸素消費量 (oxygen consumption/min, $\dot{V}O_2$)、心拍数を測定し、その変動について検討した。運動持続可能時間は、男子が女子より有意に長かった ($p < 0.01$)。また、男子では、低年齢群は中年齢群、高年齢群に比べ有意に短かった ($p < 0.01$)。女子では、年齢群間に有意差は認められなかった。運動中の $\dot{V}O_2$ の変化についての検討では、最大運動時に男子は女子より有意に高値を示した ($p < 0.01$)。 $\dot{V}O_2$ の変化に年齢差は認めなかった。これらの結果より、小児においても性別、年齢により循環器系応答が異なり、運動生理学的検査における運動耐容能の評価には性差、年齢差を考慮しなければならないと思われた。運動中の血中 NE の変動についての検討では、運動負荷中、NE は漸増し、最大運動時に急増した。また、運動中の $\Delta NE / \Delta \dot{V}O_2$ の変化には年齢差を認め、低年齢群は高年齢群に対し、各段階において有意に高い値を示す傾向があった ($p < 0.05$)。このことより、低年齢群ほど運動強度の増加にもとづく交感神経活性の亢進、NE の血中放出の増大が大きいたことが示唆された。運動中の血中 ANP の変動についての検討では、運動により ANP は漸増し、最大運動時に有意な増加がみられた ($p < 0.01$)。血中 ANP の変動と $\dot{V}O_2$ の変動との関連では、変化率600%以下の $\dot{V}O_2$ の上昇に対しては、ANP はあまり上昇しないが、変化率600%以上の $\dot{V}O_2$ の上昇に対しては、ANP は急激に上昇し、両者の間には良好な相関がみられた。 $\dot{V}O_2$ の上昇が高度になると心房圧が上昇し始めると推測され、運動中の心拍出量増大に伴う心房圧上昇が強力な ANP 分泌刺激因子になっていると思われた。血中 ANP の変動と血中 NE の変動との関連についての検討では、ANP の変化率と NE の変化率との間に良好な相関がみられた。このことより、運動中の ANP 分泌には、交感神経活性が関与していると推測された。心疾患群に対する検討では、重度の心疾患群ほど $\dot{V}O_2$ に対する NE の上昇が急であった。これに対し、軽微な心疾患群では $\dot{V}O_2$ に対する NE の上昇の度合は健康群とほぼ同程度であった。このことより、運動中の NE の変動は、運動負荷テストの、より信頼できる心機能評価の指標の一つであると考えられた。

Key words atrial natriuretic peptide, exercise, norepinephrine, oxygen consumption

トレッドミルを中心とした運動負荷は小児科領域でも広く行われ、各種パラメーターに関して検討がなされている。しかし、小児の運動中の血中カテコラミン、心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide, ANP) の動態に関しては未だ不明である。

運動中、血中カテコラミン濃度が上昇するが、その機序として、交感神経末端からの分泌亢進が考えられる。つまり、強度の運動負荷により、嫌気性代謝に陥った虚血運動筋からの刺激が求心性に中枢に伝えられ、それが遠心性交感神経刺激の増加をもたらす、カテコラミンの分泌亢進、血中濃度の上昇をおこすものと考えられる。そして、このような運動中の交感神経活性の増大、すなわち、血中カテコラミン濃度の上昇が心拍出量の増加に深くかかわっている¹⁾。

また、ANP は哺乳動物の心房に存在し、ナトリウム利尿作

用²⁾、血管拡張作用³⁾を有することが明らかになって以来、その分泌機序、生理作用の解明がなされてきた。ANP 分泌が亢進する病態としては、心不全⁴⁾、腎不全⁵⁾、高血圧症⁶⁾などがあり、心房内圧上昇による心房伸展が、ANP 分泌に関与していると考えられている⁷⁻⁹⁾。また、運動負荷においても血中 ANP 濃度が上昇することが知られており、その分泌機序についてもさまざまな検討が行われている^{10,11)}。すなわち、運動により、心臓への静脈還流量が増加し、右房圧が上昇することが知られており、このことが心房筋の伸展をきたし、ANP を遊離させるとされる。また、心房筋の伸展という物理的刺激的のほかに、種々の生化学的因子が ANP 分泌促進に関与していると考えられている。このような生化学的因子として、カテコラミン^{12,13)}、バゾプレッシン^{14,15)}、アンギオテンシンなどがある。そして運動時においてもこれらの種々の生化学的因子が、ANP 分泌促進

平成7年4月4日受付、平成7年5月1日受理

Abbreviations: ANP, atrial natriuretic peptide; NE, norepinephrine; $\dot{V}O_2$, oxygen consumption; PCA, perchloric acid

に深く関与していると思われる。

本研究では、小児にトレッドミル運動負荷試験を行い、運動負荷中の血中ノルエピネフリン (norepinephrine, NE), ANP を測定し、その変動について検討した。また、運動負荷中の酸素消費量 (oxygen consumption/min, $\dot{V}O_2$), 心拍数を測定し、これらのパラメーターと NE, ANP の変動との関連についても検討した。

対象および方法

1. 対象

健常群80例、心疾患群15例を対象とした。健常群は、身体所見、胸部X線写真、断層心エコー図検査などにより、器質的心疾患を除外された川崎病既往児および、運動負荷にて消失する期外収縮の児で、年齢は6~15才、男子46例、女子34例である。心疾患群は、年齢は6~14才、男子7例、女子8例である。NE, $\dot{V}O_2$, 運動持続可能時間の変動に関する検討においては、健常対象例を年齢により6~8才の低年齢群 (n=26), 9~12才の中年齢群 (n=36), 13~15才の高年齢群 (n=18) の3群に分け、年齢差について比較検討した。心疾患群は、Freed¹⁰⁾の行った分類に従い、重症度により3群に分類し、NEと $\dot{V}O_2$ の変化の関係について検討した。すなわち、表1に示したとおり、非常に軽微な心疾患群 (trivial heart disease) 群、軽症の心疾患群 (mild heart disease) 群、そして中等症~重症の心疾患 (moderate-severe heart disease) 群の3群である。非常に軽微な心疾患群は、心電図で心房、心室負荷の所見なく、胸部レントゲン写真でも異常がない疾患群で、その内訳は、心房中隔欠損症1例、心室中隔欠損症 (小欠損) 2例、心室中隔欠損症術後2例、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症術後1例、合計

Table 1. Patients with heart disease in whom plasma NE level and $\dot{V}O_2$ were measured

Group	Heart disease	Number of subjects examined
1	Trivial heart disease	
	ASD	1
	Small VSD	2
	VSD p.o.	2
	ASD VSD p.o.	1
2	Mild heart disease	
	TOF p.o.	2
	ECD p.o. MR	1
	AS p.o. ASR	2
	DORV p.o. PLSVC to LA	1
3	Moderate-severe heart disease	
	Kawasaki disease (myocardial infarction)	1
	TOF p.o. PSR (post Rastelli operation)	2

ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect; TOF, tetralogy of Fallot; ECD, endocardial cushion defect; MR, mitral regurgitation; AS, aortic stenosis; ASR, aortic stenosis and regurgitation; DORV, double outlet right ventricle; PLSVC, persistent left superior vena cava; LA, left atrium; PSR, pulmonary stenosis and regurgitation; p.o., post operation.

6例である。また、軽症の心疾患群は、心電図、胸部レントゲン写真のどちらか、または両方に異常を認めるが日常生活上全く無症状の疾患群で、そのうちわけは、ファロー四徴症術後2例、心内膜床欠損症術後で僧帽弁逆流の遺残のあるもの1例、大動脈弁狭窄症術後で大動脈弁狭窄および逆流の遺残のあるもの2例、両大血管右室起始症術後で左房へ還流する左上大静脈遺残の放置されたもの1例、合計6例である。また、中等症~重症の心疾患群は、川崎病心筋梗塞例1例、ファロー四徴症術後 (ラスティ手術後) で肺動脈狭窄および逆流の遺残の強い症例2例、合計3例である。

II. 運動負荷試験の方法

トレッドミル運動負荷試験を行った。トレッドミル運動負荷試験は、ストレステストシステム ML-600 (フクダ電子, 東京) を使用し、著者らの用いている Bruce¹¹⁾の方法を改変したプロトコルに従い、連続的多段階負荷を行った (表2)。

III. $\dot{V}O_2$ の測定

$\dot{V}O_2$ は、Oxycon-4 (Mijnhardt, Aebunnik, Netherland) を使用し、マスクによる呼気ガス分析により測定した。 $\dot{V}O_2$ は、安静時から30秒毎に測定した。

IV. NE の定量法

運動負荷中、最大運動時にヘパリン入り採血管で採血し、直ちに4℃で分離した血漿 1.0ml に 0.5M トリス塩酸緩衝液 (pH8.6) 2.0ml と活性アルミナ 10mg, デヒドロキシベンジルアミン 250pg を加えて30分間振盪した。静置して上清を吸引除去後、アルミナを蒸留水 2.0ml で5回洗浄し、最後に 0.1M 過塩素酸 (perchloric acid, PCA) を 50 μ l 加えて NE を抽出し、このうち 30-40 μ l を NE の測定に用いた。NE の測定には、電気化学検出器 Coulochem 5100A (ESA Inc., Massachusetts, U. S. A.) を用いた高速液体クロマトグラフィー LC5A (島津, 京都) を使用した。移動相には 50mM 1 リン酸ナトリウム, 50mM トリクロロ酢酸, 0.02% ドデシル硫酸ナトリウムを含み、水酸化ナトリウムを用い、pH を 3.4 に調節した後、0.02 μ m のミリポアフィルターを通し、アセトニトリルを 15% (V/U) の濃度で加えた。NE の分離には逆相カラムの Spheri-5 RP-18 (10cm \times 4.6mm) (Brownless Labs., Santa Clara, U. S. A.) を圧 150kg/cm², 流速 1500 μ l/min で用いた。標準物質の塩酸 NE は 0.1M PCA に溶解して血漿の NE 濃度に合わせて加える量を調節した。測定内変動係数は 5% 以内であった。

V. ANP の定量法

被検血清 100 μ l に α -hANP 抗血清溶液を 100 μ l 加え、ボルテックスミキサーを用いて混和し、4℃で24時間保温した。次に ¹²⁵I 標識 hANP 溶液を 100 μ l 加え、ボルテックスミキサーを用いて混和、4℃で24時間保温した。さらに、第2抗体溶液を

Table 2. Protocol of treadmill exercise tolerance test

Stage	Velocity (km/hr)	Slope (%)	Time (min)
1	2.5	10	1
2	4.5	10	3
3	5.5	14	3
4	5.5	22	3
5	7.5	22	3
6	9.5	22	3

100 μ l 加え混和した後、4℃で30分間保温した。この検体を3000r.p.m. (2000 \times g) で30分間冷却遠心分離し、アスピレーターを用いて速やかに上澄液を吸引除去した後、シンチレーションカウンターを用いて測定した。なお、 α -hANP のラジオイムノアッセイには、栄研化学社(東京)のトレーサー (125 I 標識 hANP)、抗血清を用いた (hANP 抗血清は抗ヒト ANP ウサギ血清、第2抗体は抗ウサギ IgG ヤギ血清)。測定内変動係数は15%以内であった。

VI. 測定値の有意差検定

測定値は、平均土標準偏差 ($\bar{x} \pm SD$) により表示した。平均値の差の検定は、2群間で対応のない場合、対応のない Student t 検定を用い、対応のある場合は、対応のある Student t 検定を用いた。また、多群間の有意差検定には、分散分析後、Scheffé の多重比較法を用いた。相関係数の検討は、Pearson の相関係数、回帰分析を用いて行った。いずれも5%未満の危険率をもって有意とした。

Table 3. Comparison of endurance time among tree age groups

Sex	Age (year)	Number of subjects examined	Endurance time ($\bar{x} \pm SD$, min)
Male	6-8	14	11.8 \pm 1.4
	9-12	22	12.8 \pm 0.6
	13-15	10	13.1 \pm 0.5
Female	6-8	12	11.8 \pm 1.0
	9-12	14	11.7 \pm 0.9
	13-15	8	12.1 \pm 0.9

* $p < 0.01$ compared by ANOVA with Scheffé's comparison.

成 績

I. 運動持続可能時間 (endurance time) の男女間、年齢群間での比較

健常群で、運動持続可能時間を男女間、年齢群間で比較検討した。男女間の比較では、男子12.6 \pm 1.1分 (n=46)、女子11.9 \pm 0.9分 (n=34) で、男子が女子より有意に長かった。また、年齢群間では、低年齢群 (6~8才) で短い傾向がみられ、男子では、低年齢群は11.75 \pm 1.43分 (n=14) と、9~12才の中年年齢群12.8 \pm 0.57分 (n=22)、13~15才の高年齢群13.1 \pm 0.49分 (n=10) に比べ、有意に短かった。女子では、年齢群間に有意差は認められなかった (表3)。

II. 運動負荷時の酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) の変動

運動負荷時の $\dot{V}O_2$ の変化を男女間、年齢群間で比較した (図1)。各群いずれも負荷量の増加にともない、 $\dot{V}O_2$ は上昇した。男女間の比較では、安静時、負荷中には有意差が無かったが、最大運動時に男子 52.16 \pm 5.35ml/kg/min (n=36)、女子 43.85 \pm 4.44ml/kg/min (n=32) で、男子が女子より有意に高値を示した。各年齢群間での比較では、男女とも安静時、負荷中のいずれの段階においても有意差を認めなかった。また、最大運動時にも、男子では低年齢群 51.0 \pm 1.79ml/kg/min (n=11)、中年年齢群 50.24 \pm 3.71ml/kg/min (n=14)、高年齢群 55.18 \pm 6.97ml/kg/min (n=11) と有意差は認めず、女子でも低年齢群 43.3 \pm 3.83ml/kg/min (n=11)、中年年齢群 43.1 \pm 3.50ml/kg/min (n=12)、高年齢群 (45.95 \pm 5.88ml/kg/min (n=9) と有意差を示さなかった。

III. 運動負荷時の血中 NE の変動

運動負荷時の NE の変化を男女間、年齢群間で比較した (図2)。各群とも、負荷量の増加にともない NE は上昇し、負荷9

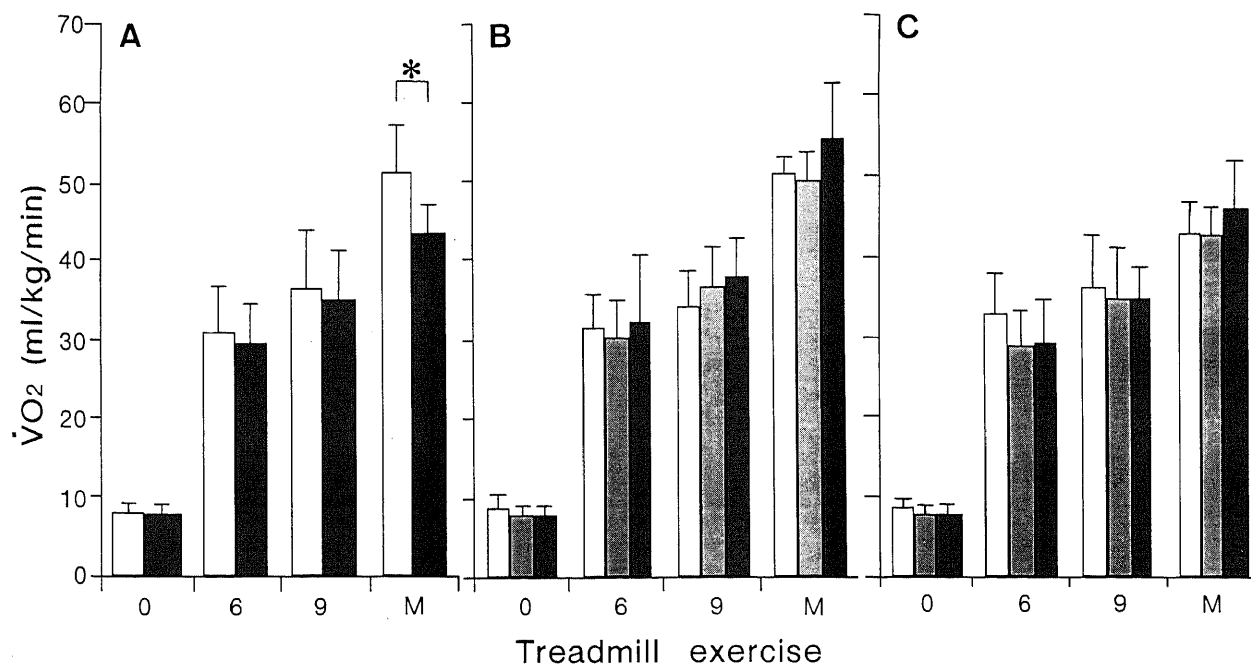


Fig. 1. Response of $\dot{V}O_2$ to exercise. 0, 0 min; 6, 6 min; 9, 9 min; M, maximal exercise. Each bar represents $\bar{x} \pm SD$. A. Serial changes of $\dot{V}O_2$ in male (\square , n=36) and female (\blacksquare , n=32). * $p < 0.01$ by unpaired Student's t test. B. Serial changes of $\dot{V}O_2$ in young age group (\square , n=11), middle age group (hatched , n=14) and old age group (\blacksquare , n=11) in male. C. Serial changes of $\dot{V}O_2$ in young age group (\square , n=11), middle age group (hatched , n=12) and old age group (\blacksquare , n=9) in female.

分後から最大運動時の間に著明に上昇した。男女間の比較では、安静時、負荷中のいずれの段階においても有意差を認めず、最大運動時でも男子 $1279 \pm 437 \text{ pg/ml}$ ($n=27$), 女子 $1166 \pm 457 \text{ pg/ml}$ ($n=20$) と有意差を認めなかった。また、各年齢群間の比較でも、安静時、負荷中のいずれの段階においても有意差を認めず、最大運動時でも低年齢群 $1126 \pm 504 \text{ pg/ml}$ ($n=16$), 中年年齢群 $1205 \pm 399 \text{ pg/ml}$ ($n=21$), 高年齢群 $1534 \pm 354 \text{ pg/ml}$ ($n=10$) と有意差を認めなかった。

IV. 運動負荷時における血中 NE の変動と $\dot{V}O_2$ の変動との関連

運動負荷時の NE の変化と $\dot{V}O_2$ の変化の関連について検討した。負荷中、最大運動時の NE, $\dot{V}O_2$ を安静時の値で除し、それぞれ ΔNE , $\Delta \dot{V}O_2$ とし、 $\Delta NE / \Delta \dot{V}O_2$ を求め、その変動について男女間、年齢群間で比較検討した (図 3)。各群とも、負荷量の増加にともない、 $\Delta NE / \Delta \dot{V}O_2$ は増大する傾向を示した。男女間の比較では、いずれの段階においても有意差を認めなかった。年齢群間の比較では、低年齢群は、各段階において高い値を示す傾向にあり、逆に高年齢群では、各段階において低い値を示す傾向を示した。特に、低年齢群は高年齢群に比し各段階において有意に高値を示した。すなわち、低年齢群では $0 \rightarrow 6$ 分, $0 \rightarrow 9$ 分, $0 \rightarrow$ 最大運動時でそれぞれ 0.6 ± 0.23 , 0.79 ± 0.35 , 1.05 ± 0.44 ($n=16$) の値を示し、高年齢群の 0.36

± 0.10 , 0.42 ± 0.11 , 0.60 ± 0.14 ($n=10$) の値に対し、それぞれ有意に高値を示した。

V. 運動負荷時の血中 ANP の変動

健康対象例中 19 例で運動負荷時の血中 ANP を測定した。図 4 に、安静時、負荷開始 6 分後、9 分後、最大運動時の血中 ANP 濃度を示した。安静時、ANP は $34.8 \pm 8.6 \text{ pg/ml}$ であった。ANP は運動負荷により上昇傾向を示し、最大運動時で $60.6 \pm 28.3 \text{ pg/ml}$ と有意な上昇がみられた。

VI. 運動負荷時における血中 ANP の変動と $\dot{V}O_2$ の変動との関連

図 5 は、運動負荷による ANP の変動と $\dot{V}O_2$ の変動との関連性について検討したものである。運動負荷による ANP, $\dot{V}O_2$ の増加をそれぞれ安静時に対する変化率 (percent change) で示した。変化率 600% 以下の $\dot{V}O_2$ の上昇に対しては、ANP はあまり上昇しないが、変化率 600% 以上の $\dot{V}O_2$ の上昇に対しては ANP は急激に上昇する。ANP の変化率と $\dot{V}O_2$ の変化率との間には、相関係数 0.86 の良好な相関が示された。

VII. 運動負荷時における血中 ANP の変動と血中 NE の変動との関連

運動負荷時の ANP の動態と、NE の動態の関連性について検討した。図 6 は運動負荷による ANP, NE の変動をそれぞれ

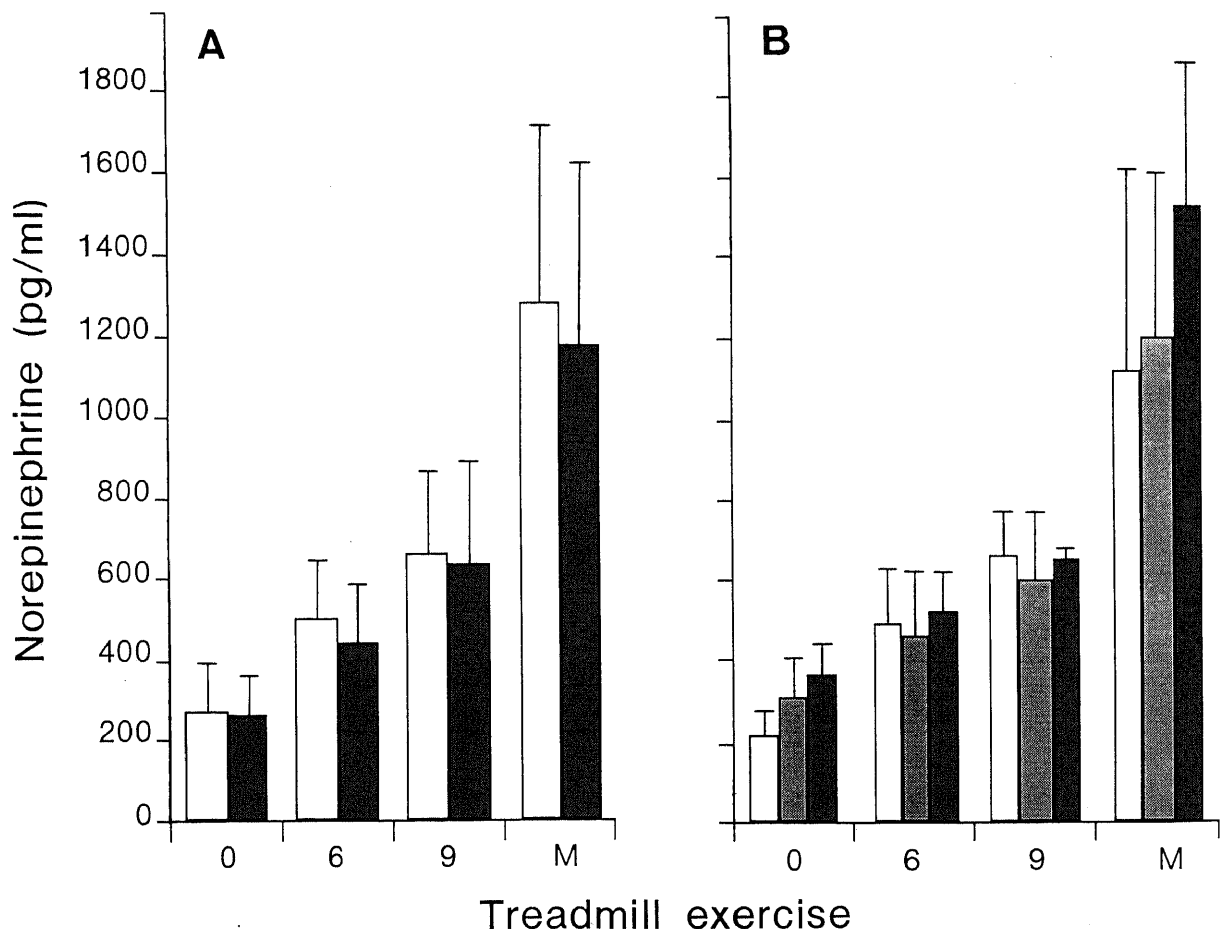


Fig. 2. Response of norepinephrine (NE) to exercise. 0, 0 min; 6, 6 min; 9, 9 min; M, maximal exercise. Each bar represents $\bar{x} \pm SD$. A. Serial changes of NE in male (\square , $n=27$) and female (\blacksquare , $n=20$). B. Serial changes of NE in young age group (\square , $n=16$), middle age group (\blacksquare , $n=21$) and old age group (\blacksquare , $n=10$).

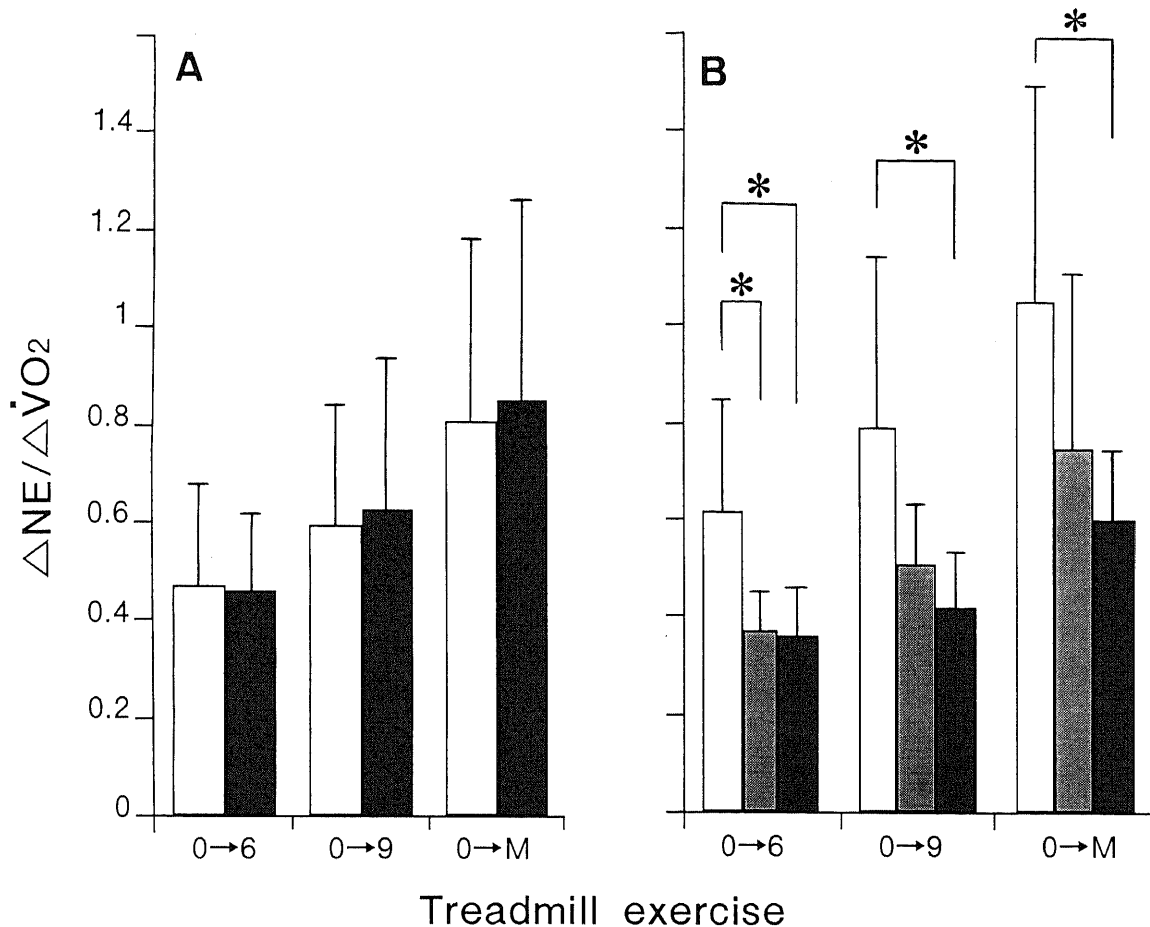


Fig. 3. The ratio of the increase of NE (Δ NE) to the increase of $\dot{V}O_2$ ($\Delta\dot{V}O_2$) during treadmill exercise. 0→6, Δ NE/ $\Delta\dot{V}O_2$ during exercise from 0 min to 6 min; 0→9, Δ NE/ $\Delta\dot{V}O_2$ during exercise from 0 min to 9 min; 0→M, Δ NE/ $\Delta\dot{V}O_2$ during exercise from 0 min to maximal exercise. Each bar represents $\bar{x} \pm SD$. A. Changes of Δ NE/ $\Delta\dot{V}O_2$ in male (\square , n=27) and female (\blacksquare , n=20). B. Changes of Δ NE/ $\Delta\dot{V}O_2$ in young age group (\square , n=16), middle age group (▨ , n=21) and old age group (\blacksquare , n=10). * $P < 0.05$ by one-way ANOVA with Scheffé's multiple comparison.

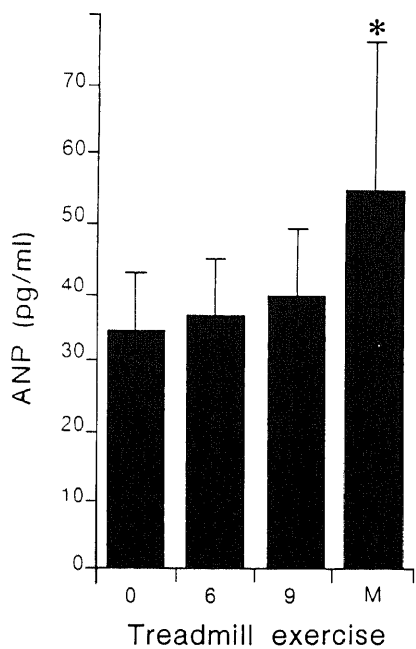


Fig. 4. Response of plasma ANP to exercise (n=17). 0, 0 min; 6, 6 min; 9, 9 min; M, maximal exercise. Each bar represents $\bar{x} \pm SD$. * $p < 0.01$ vs the control by paired Student's t test.

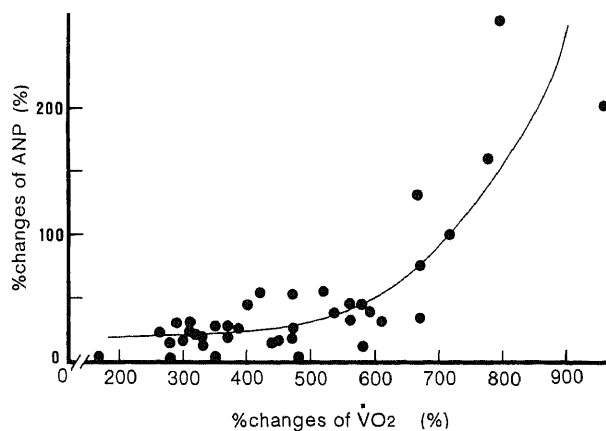


Fig. 5. Correlation between percent changes of plasma level of atrial natriuretic peptide (ANP) and $\dot{V}O_2$ to exercise. Solid curve shows regression curve ($y = 44.01 - 0.25187x + 4.7753e^{-4}x^2$, $r = 0.86$, $p < 0.01$, $n = 39$).

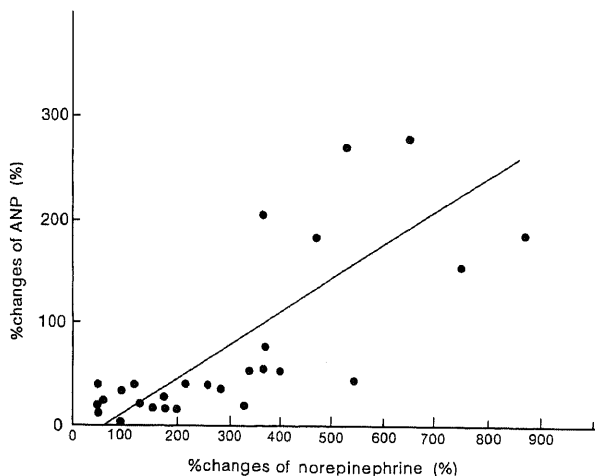


Fig. 6. Correlation between percent changes of plasma level of atrial natriuretic peptide (ANP) and norepinephrine to exercise. Solid line shows regression line ($y = -21.759 + 0.33477x$, $r = 0.81$, $p < 0.01$, $n = 27$).

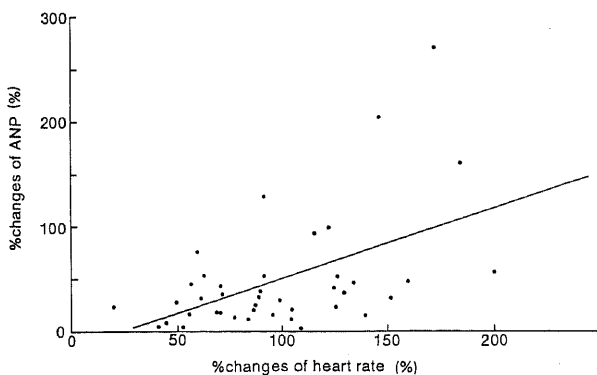


Fig. 7. Correlation between percent changes of plasma level of atrial natriuretic peptide (ANP) and heart rate to exercise. Solid line shows regression line ($y = 0.66x - 15.25$, $r = 0.50$, $p < 0.01$, $n = 41$).

の変化率 (percent change) で示したものである。ANP の変化率と NE の変化率との間には、相関係数 0.81 の良好な正相関が示された。

Ⅶ. 運動負荷時における血中 ANP の変動と心拍数の変動との関連

運動負荷時の ANP の動態に心拍数が及ぼす影響について、それぞれの変化率 (percent change) で検討した (図 7)。両者の間には、相関係数 0.50 の弱い正相関が認められた。

Ⅸ. 心疾患例における運動負荷時の血中 NE の変動と $\dot{V}O_2$ の変動との関連

心疾患例と同様に、NE と $\dot{V}O_2$ の変化の関係を検討した。NE は $\dot{V}O_2$ の増加とともに上昇するが、NE は重症群ほど早く急上昇をおこす (図 8)。健常群における NE と $\dot{V}O_2$ の変化の関係も図 8 に示したが、非常に軽微な疾患群では健常群とほとんど同じ変化を示した。

考 察

運動負荷は小児科領域でも広く行われ、各種パラメーターについて検討がなされているが、本研究では小児の運動中の NE、

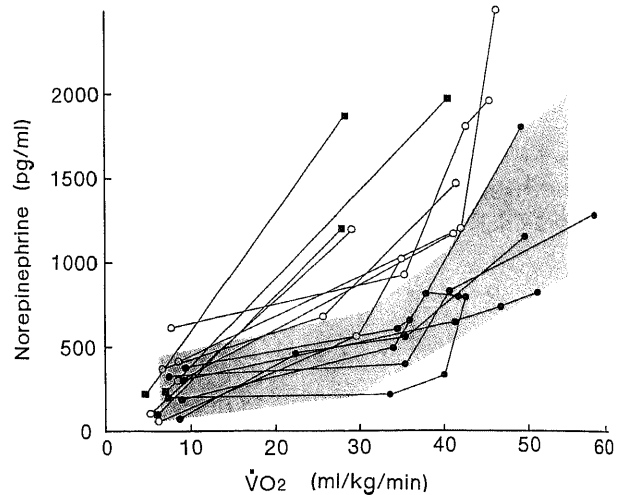


Fig. 8. Correlation between plasma level of norepinephrine and $\dot{V}O_2$ during exercise in patients with heart disease. ●, patients with trivial heart disease ($n = 6$); ○, patients with mild heart disease ($n = 6$); ■, patients with moderate-severe heart disease ($n = 3$). ▨, Correlation between plasma level of norepinephrine and $\dot{V}O_2$ during exercise in the control group.

ANP, $\dot{V}O_2$, 心拍数を測定し、その動態について検討した。

運動持続可能時間は、男子は女子に比べ有意に大であり、年齢群間の比較では、男子において低年齢群は中、高年齢群より有意に低かった。これまでの報告で、小児の運動持続可能時間には年齢差による差異はない¹⁸⁾、とするものもあるが、今回の検討では、運動持続可能時間に、男女差、年齢差を認めた。成人領域での検討では、性別、年齢により循環器系応答が異なることが報告されており、小児においても運動持続可能時間を評価する際には、当然、性別、年齢を考慮すべきであろう。

$\dot{V}O_2$ は、運動負荷量の増大に伴い増加する。 $\dot{V}O_2$ の各段階における男女間の比較では、最大運動時に男子が女子より有意に高値を示した。また、年齢群間での比較では、いずれの段階においても年齢群間に有意差を認めなかった。 $\dot{V}O_2$ は年齢、性別、体重にかかわらず心拍出量と直線的に相関することが知られており、 $\dot{V}O_2$ の変化は心拍出量の変化を表わすと考えられる¹⁹⁾。ゆえに、従来、運動負荷試験において最大運動時の $\dot{V}O_2$ は心機能の良い指標と考えられてきた。したがって、 $\dot{V}O_2$ を運動耐容能の指標とすれば、運動耐容能に男女差は認めるが、年齢群間では差を認めず、従来の健康学童における報告とはほぼ同様の結果であった。

運動負荷時の NE の変動に関しては、各段階において男女間、年齢群間で比較検討すると、いずれも有意差を認めなかった。いずれの群も NE は、負荷後 6 分、9 分と漸増し、最大運動時に急増した。健常成人における運動負荷中の NE の変動に関する検討では、運動強度が次第に増加するにつれて NE は少しずつ増加し、最大運動に近づくと急上昇すると報告されている^{20)~22)}。そして、NE の急上昇と一致して血中乳酸濃度も急上昇することより、嫌気性代謝をおこした虚血運動筋からの刺激が、最大運動時の交感神経活性の急激な増大をもたらしていると推論されている^{23)~26)}。今回の小児における検討でもほぼ同様の結果であり、小児における運動負荷中の NE の変動は、成人とほぼ同様であることが確認された。また、負荷による NE の

変動と $\dot{V}O_2$ の変動の関連を ΔNE , $\Delta \dot{V}O_2$ の比 $\Delta NE/\Delta \dot{V}O_2$ として比較すると、低年齢群ほど各段階において高い値を示す傾向にあり、特に高年齢群に対しては、低年齢群は各段階で有意に高値を示した。これは、低年齢群では、 $\dot{V}O_2$ の上昇に対応する NE の上昇が、より大であることを示唆する。上述の如く、 $\dot{V}O_2$ の増加は心拍出量の増加を反映すると考えられているので、低年齢群ほど心拍出量の上昇に対応する NE の上昇の割合が、より大であると考えられる。すなわち、低年齢群ほど運動強度の増加にもとづく交感神経活性の亢進、NE の血中放出の増大が大きいことが示唆される。言い替えば、低年齢群ほど、運動というストレスに対する防御反応としての血中 NE の上昇が大きい傾向にあると言えよう。

次に、ANP の変化であるが、血中 ANP 濃度は運動負荷により上昇傾向を示し、運動負荷開始 6 分後、9 分後には有意な上昇はみられなかったが、最大運動時には有意な上昇がみられた。この ANP 上昇には、 $\dot{V}O_2$ の上昇が深くかかわっていると思われる。ANP の変化率と、 $\dot{V}O_2$ の変化率との間には有意の相関関係がみられ、ANP は $\dot{V}O_2$ がかなり上昇した時点で上昇をはじめ、しかもその上昇は急激であることが判明した。 $\dot{V}O_2$ の変化は心拍出量の変化を反映すると考えられ、ANP は心拍出量が増大した時点で急激に上昇することが推測される。このような運動時における ANP 分泌増加の機序の一つとして心拍出量の増大に伴う心房内圧の上昇が考えられるであろう。以前より、ANP の分泌促進因子として、左心房、右心房内圧の上昇が報告されているが^{27,28}、運動時においても心房内圧上昇が ANP 分泌増加に深く関与していると思われる。高橋らは²⁹、エルゴメーター運動負荷時、Swan-Ganz カテーテルを用いて血行動態を測定した際、正常者では、 $\dot{V}O_2$ が $29.2 \pm 8.1 \text{ ml/kg/min}$ まで上昇したが、肺動脈吸入圧は $8 \pm 2 \text{ mmHg}$ 程度までしか上昇せず、安静時に比べやや上昇はするものの有意差はなかったと報告している。したがって、 $\dot{V}O_2$ の上昇がある程度以下では、肺動脈吸入圧の上昇はごく軽度であると推測される。つまり、肺動脈吸入圧は左心房圧を反映しているため、 $\dot{V}O_2$ の上昇がある程度以下では左心房圧の上昇はごく軽度であると思われる。今回の検討における変化率 600% 程度以下の $\dot{V}O_2$ の上昇に対して、ANP 上昇が軽度であることは、心房圧の上昇が軽度であるためと考えられる。また、変化率 600% 程度以上の $\dot{V}O_2$ の上昇では、ANP も急上昇しており、 $\dot{V}O_2$ の上昇がある程度を越えると心房圧の上昇がみられ、ANP 分泌も増大するのだと思われる。このように、運動時には心拍出量の増大に伴う血行力学的な変化、すなわち、心房圧の上昇とそれに伴う心房伸展が強力な ANP 分泌刺激になっていると思われる。

さて、運動中の NE の変化率と、ANP の変化率との間には、有意の相関を認めた。血中 NE 濃度は交感神経活性の程度を反映すると思われる。したがって、今回の結果より、運動時においては ANP の血中濃度の上昇に交感神経活性が関与していることが示唆された。カテコラミンの ANP 分泌に及ぼす影響については、これまでも多くの報告がある。摘出心房組織、培養心筋細胞を研究材料として用いた基礎研究より、ANP 分泌は、 $\alpha 1$ および β アドレナリン受容体を介して刺激される結果が得られている^{12,13}。しかし実際の運動時の生体内では、カテコラミンは上記の如く心筋の受容体に直接に作用しているのか、あるいはむしろ心拍出量、心拍数の増加などの血行動態の変化を介して間接的に作用しているのか不明であり、今

後の検討が必要であろうと思われる。

さて、ANP の変化率と心拍数の変化率との間にも相関関係が示された。心拍数と ANP の関係については、心房細動や上室性頻拍症における頻拍発作時に、あるいは、心房ペースティングによる心拍数上昇により ANP が上昇することが報告されている³⁰。このような頻拍時の ANP 分泌機序として、心拍数上昇による心房圧上昇、あるいは、心拍数上昇による心房に対する機械的刺激が考えられている。運動時の血中 ANP 濃度の上昇においても、同様に心拍数の上昇が関与していると思われる。

以上、運動負荷における NE, ANP の変動について自験例を中心に考察した。ANP の分泌促進因子としては、上記に述べた以外にも、ナトリウム負荷、容量負荷^{31,32} (生食水負荷、水負荷)、レニン-アンギオテンシン系やバゾプレッシンなどの体液性因子など、多くのものが報告されている。運動時には、これら諸因子が複雑に絡み合っており、ANP 分泌に影響していると思われる^{33,34}。この点に関しては、未だ不明のことも多く、今後とも検討を重ねていきたい。

さて、心疾患群に対する検討では、重症の心疾患群ほど $\dot{V}O_2$ に対する NE の上昇が急である。すなわち、心疾患群では、重症群ほど比較的少ない運動量で NE は急上昇をおこすのに対し、健常者ではかなりの運動強度においてもわずかしこ上昇せず、最大運動に近づく急上昇を示す。このような心疾患患者における運動中の急激な血中カテコラミンの急上昇は、運動中の心拍出量の増加が不十分であるために循環障害が生じ、その結果おこったものと考えられている³⁵⁻³⁷。従って、このようなカテコラミンの急激な上昇は、運動というストレスに対する一種の防御反応であると考えられる。そして、このような NE の上昇の度合いが、心機能の良い指標の一つとなることが考えられる。上述の如くに、 $\dot{V}O_2$ は心拍出量と直線的に相関することが知られており、 $\dot{V}O_2$ の変化は心拍出量の変化を表わすと考えられる。ゆえに、従来、運動負荷試験において最大運動時の $\dot{V}O_2$ は心機能の良い指標と考えられてきた。今回の検討より、運動中の NE の変化も運動負荷テストの、より信頼できる心機能評価の指標の一つであると考えられる。このような NE の上昇の度合いより、非常に軽微な心疾患群の運動耐容性は健常群と同程度であると思われた。つまり、この程度の非常に軽微な心疾患群では、NE の変化を心機能の指標とすると、運動中の心機能は正常群と差がないことが判明した。このような観点からも、軽微な心疾患群では、運動制限なしで学校生活管理を行うことが妥当であると思われた。

以上、小児の運動負荷中の血中 NE, 血中 ANP, $\dot{V}O_2$, 心拍数を測定し、その変動について検討を加えた。

結 論

小児の運動中の血中 NE, ANP の動態を明らかにするために健常小児、心疾患児を対象にトレッドミル運動負荷試験を行い、 $\dot{V}O_2$, 心拍数との関連を比較検討し、以下の結論を得た。

1. 運動持続可能時間には男女差、年齢差を認めた。また、運動中の $\dot{V}O_2$ の変化には男女差を認めたが、年齢差は認めなかった。
2. 運動負荷中、血中 NE は漸増し、最大運動時に急増した。また、運動中の $\Delta NE/\Delta \dot{V}O_2$ の変化には年齢差を認め、低年齢群ほど各段階において高い値を示す傾向があった。
3. 運動負荷により ANP は最大運動時に、安静時に比べ有

意な増加を示した。

4. 運動中、血中 ANP の変動と $\dot{V}O_2$ の変動との間には、二相性変化が示された。すなわち、変化率600%以下の $\dot{V}O_2$ の上昇に対しては、ANP はあまり上昇しないが、変化率600%以上の $\dot{V}O_2$ の上昇に対しては ANP は急上昇を示した。

5. 運動中の血中 ANP の変動と血中 NE の変動との間には、有意な相関関係が示された。

6. 心疾患児では、NE は、重症例ほど比較的少ない運動量で急上昇し、微細心疾患群ではかなり強度の運動量で急増を示した。微細心疾患群における NE の上昇の度合は、健常群とほぼ同程度であった。

以上より、小児においても性別、年齢により循環器系応答が異なり、運動生理学的検査における運動耐容能の評価には性差、年齢差を考慮しなければならないと思われた。また、ANP の分泌には、心拍出量の増大による心房圧の上昇、および、交感神経活性が関与していることが推測された。また、運動中の血中 NE の変化は、心機能をよく反映し、運動耐容能評価の良い指標になると思われた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、研究の御指導と御校閲を賜りました恩師金沢大学医学部小児科谷口 昂教授に深甚なる謝意を表します。また、多大な御教示を賜りました金沢大学医学部医療情報部佐藤 保教授に心から感謝致します。さらに、直接御指導いただきました中谷茂和先生はじめ、終始研究に御協力いただきました小児科循環器グループの諸兄ならびに教室員の皆様に深謝いたします。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費によったことを付記する。本論文の要旨は、第24回日本小児循環器学会総会(東京, 1988)において発表された。

文 献

- 1) Francis, G. S., Goldsmith, F. S. R., Ziesche, S. M. & Cohn, R.N. J. N.: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patient with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **49**, 1152-1156 (1982).
- 2) Sagnella, G. A., Markandu, N. D., Shone, A. C. & Macgregor, G. A.: Effect of change in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. *Lancet*, **30**, 1208-1211 (1985).
- 3) Winquest, R. J., Faison, E. P. & Nutt, R. F.: Vasodilator profile of syntetic atrial natriuretic factor. *Eur. J. Pharmacol.*, **102**, 169-173 (1984).
- 4) Burnett, J. C. Jr., Kao, P. C., Hu, D. C., Hester, D. W., Heublein, D., Granger, J. P., Opgenorth, T. J. & Reeder, G. S.: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science*, **231**, 1145-1147 (1986).
- 5) Rasher, W., Tulassay, T. & Lang, R. E.: Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet*, **10**, 303-305 (1985).
- 6) Sugawara, A., Nakao, K., Sakamoto, M., Morii, N., Yamada, T., Itoh, H., Shino, S. & Imura, H.: Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet*, **12**, 1426-1427 (1985).
- 7) Veress, A. T. & Sonnenberg, H.: Right atrial appendectomy reduces the renal response to acute hypervolemia in the rat. *Am. J. Physiol.*, **247**, 610-613 (1984).
- 8) Lang, R. E., Tholken, H., Ganten, D., Luft, F. C., Ruskoaho, H. & Unger, T.: Atrial natriuretic factor-a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*, **314**, 264-266 (1985).
- 9) Ledson, J. R., Wilson, N., Courneya, C. A. & Rankin, A. J.: Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **63**, 739-742 (1985).
- 10) Nishikimi, T., Kohno, M., Matsuura, T., Akioka, K., Teragaki, M., Yasuda, M., Oku, H., Takeuchi, K. & Takeda, T.: Effect of exercise on circulating atrial natriuretic polypeptide during exercise in valvular heart disease. *Am. J. Cardiol.*, **58**, 1119-1120 (1986).
- 11) Nishikimi, T., Kohno, M., Matsuura, T., Kanayama, Y., Akioka, K., Teragaki, M., Yasuda, M., Oku, H., Takeuchi, K. & Takada, Y.: Circulating atrial natriuretic polypeptide during exercise in patients with essential hypertension. *J. Hyperten.*, **4** (suppl. 6), 546-549 (1986).
- 12) Sonnenberg, H. & Vress, A. T.: Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **124**, 443-449 (1984).
- 13) Ohni, M., Hayashi, J., Sato, Y., Tohno, T., Manabe, H., Koide, T., Ebisu, H., Sato, Y. & Watanabe, Y.: Receptor stimulated acceleration of phosphatidyl-inositol response enhances atrial natriuretic polypeptide release in isolated adult rat atrial myocytes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **9**, 134A (1987).
- 14) Itoh, H., Nako, K., Yamada, T., Morii, N., Shiono, S., Sugawara, A., Saito, Y., Mukoyama, M., Araki, H., Kotsuura, G., Eigyo, M., Matsusita, A. & Imura, H.: Modulatory role of vasopressin in secretion of atrial natriuretic polypeptide in conscious rats. *Endocrinology*, **120**, 2186-2188 (1987).
- 15) Manning, P. T., Schwaetz, D., Katsube, N. C., Holmberg, S. W. & Needleman, P.: Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: Endocrine antagonists in fluid homeostasis. *Science*, **229**, 395-397 (1985).
- 16) Freed, M. D.: Recreational and sports recommendations for the child with heart disease. *Pediatr. Clin. Nor. Am.*, **31**, 1307-1320 (1984).
- 17) Bruce, R. A.: Progress in exercise cardiology. *In* Yu PN, Goodwin J. A. (eds), *Progress in Cardiology*, p113-172. Lea & Febiger Inc., Philadelphia, 1974.
- 18) 康井制洋, 山田幸雄, 河野雅和: トレッドミル自覚的最大の負荷による循環器系応答と酸素消費量. *小児科臨床*, **39**, 489-494 (1984).
- 19) Lock, J. E., Einzig, S. & Moller, J. H.: Hemodynamic responses to exercise in normal children. *Am. J. Cardiol.*, **41**, 1278-1285 (1978).
- 20) Lehmann, M., Keul, J., Huber, G. & Da Prada, M.: Plasma catecholamines in trained and untrained volunteers during graduated exercise. *Int. J. Sports Med.*, **2**, 143-147 (1981).

- 21) Kotchen, T. A., Hartley, L. H., Rice, T. W., Mougey, E. H., Jones, L. G. & Manson, J. W.: Renin, norepinephrine, and epinephrine response to graded exercise. *J. Appl. Physiol.*, **31**, 178-184 (1971).
- 22) Banister, E. W. & Griffiths, J.: Blood levels of adrenergic amines during exercise. *J. Appl. Physiol.*, **33**, 674-676 (1972).
- 23) Mazzeo, R. S. & Marshall, P.: Influence of plasma catecholamines on the lactate threshold during graded exercise. *J. Appl. Physiol.*, **67**, 1319-1322 (1989).
- 24) 南沢 亨, 新村一郎, 柴田利満, 真下和宏, 安井 清, 小林博英: 若年者における運動負荷時のカテコラミンと乳酸閾値. *日小循環誌*, **8**, 258-264 (1992).
- 25) Wassermann, K.: The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **129**, (Suppl.), S35-S40 (1984).
- 26) Wilson, J. R., Ferraro, N. & Weber, K. T.: Respiratory gas analysis during exercise as a noninvasive measure of lactate concentration in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **51**, 1639-1643 (1983).
- 27) Raine, A. E. G., Erne, P., Burgissur, E., Muller, F. B., Bolli, P., Burkart, F. & Buhler, F. R.: Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patient with congestive heart failure. *N. Eng. J. Med.*, **315**, 533-537 (1986).
- 28) Muller, F. B.: Atrial antipressor natriuretic peptide; release mechanism and vascular action in man. *J. Hyperten.*, **4** (suppl 2), S109 (1986).
- 29) 高橋長海, 古荘陽三, 板家研一, 戸島裕徳: 心疾患患者の運動負荷試験における exercise factor の意義について. *最新医学*, **36** (補録), 58-61 (1981).
- 30) Haufe, M. C., Weil, J., Nafzger, K., Gerzer, R., Bidlingmaier, F. & Theisen, K.: Acute increase in right atrial pressure by intracardiac stimulation release atrial natriuretic peptide. *Eur. Heart J.*, **8**, 277-281 (1987).
- 31) Anderson, J. V., Donckier, J., Makenna, W. J. & Bloom, S. R.: The plasma release of atrial natriuretic peptide in man. *Clin. Sci.*, **71**, 151-155 (1986).
- 32) Hollister, A. S., Tanaka, I., Imada, T., Onrot, J., Biaggioni, I., Robertson, D. & Inagami, T.: Sodium loading and posture modulate human atrial natriuretic factor plasma level. *Hypertension*, **8** (suppl II), 106-111 (1986).
- 33) Fagard, R. C., Bulpitt, C., Linjnen, D. & Amery, A.: Response of the systemic and pulmonary circulation to convertingenzyme inhibition (captopril) at rest and during exercise in hypertensive patients. *Circulation*, **65**, 33-39 (1982).
- 34) Linjnen, P., Fagard, R. C., Staessen, J. & Amery, A.: Plasma prostaglandins, renin, and catecholamines at rest and during exercise in hypertensive humans. *J. Appl. Physiol.*, **53**, 891-894 (1982).
- 35) 児島俊一, 松村尚哉, 西島宏隆, 橋本文教, 南 勝, 安田寿一: 健常者および疾患患者における最大運動での血中カテコラミンの変動. *呼と循*, **31**, 1191-1194 (1983).
- 36) Perrault, H., Drblik, S. P., Montigny, M., Davignon, A., Lamarre, A., Chartrand, C. & Stanley, P.: Comparison of cardiovascular adjustments to exercise in adolescents 8 to 15 years of age after correction of tetralogy of Fallot, ventricular septal defect or atrial septal defect. *Am. J. Cardiol.*, **64**, 213-217 (1989).
- 37) Wessel, H. U., Cunningham, W. J., Paul, M. H., Bastanier, C. K., Muster, A. J. & Idriss, F. S.: Exercise performance in tetralogy of Fallot after intracardiac repair. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **80**, 582-593 (1980).

Responsiveness of Plasma Concentrations of Atrial Natriuretic Peptide and Norepinephrine during Exercise Test in Children with or without Heart Diseases Kiyoshi Hataasaki, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med Soc., **104**, 363—372 (1995)

Key words atrial natriuretic peptide, exercise, norepinephrine, oxygen consumption

Abstract

Although physiological dynamics during exercise have been widely studied in children, data concerning responses of plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and norepinephrine (NE) are comparatively scant. The purpose of this study is to assess the response of ANP, NE, oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and heart rate during treadmill exercise test in 80 normal children and 15 children with heart disease. Normal children were divided into 3 groups according to age (6-8yrs, 9-12 yrs and 13-15yrs). Patients with heart disease were also classified into 3 groups according to the degree of clinical severity. In normal children, the endurance time of males was longer than that of females ($p < 0.01$), and, in males, the endurance time of the young age group (6-8yrs) was longer than the old age group (13-15yrs) ($p < 0.01$). These findings indicate that exercise hemodynamics differ according to a child's age and sex. The children of young age group had higher $\Delta NE / \Delta \dot{V}O_2$ levels compared with those of the old age group during exercise ($p < 0.05$), suggesting higher sympathetic activity in young children. A biphasic change was observed between the percent change in plasma ANP and that in $\dot{V}O_2$ during exercise; ANP increased slightly when the percent change of $\dot{V}O_2$ was less than 600%, whereas ANP steeply increased when the percent increase of $\dot{V}O_2$ was more than 600%. This suggests that volume loading in exercise increases atrial pressure and induces ANP release. There was a good correlation between the percent change in ANP and that in NE; secretion of ANP appears to be activated by sympathetic stimulation. Children with heart disease had higher levels of plasma NE than the normal children for equivalent levels of $\dot{V}O_2$ during exercise. But plasma levels of NE did not differ in the normal group and the group with trivial heart disease. These results indicate that plasma NE during exercise may allow more accurate assessment of cardiac function in children.