

## 心不全とカテコラミン

堀 正二\* 鍵谷 俊文\* 佐藤 洋\*

## はじめに

心不全に至る心筋機能不全の原因は、心筋症のような遺伝的要因が関与するもの、圧負荷 (pressure overload) が関与して心肥大から心不全に移行するもの、持続する心筋虚血により招来されるものに大別されるが、心筋の機能不全から心不全に至る過程においては何れの病型においても共通の代償機転が作動する。なかでも、神経体液性要因、とりわけカテコラミン及びその受容体の変化は、循環調節に重要な役割を果している。本稿では、交感神経活性からみた心不全代償機転に関して概説し、さらに心不全治療への応用を展望する。

## 1. 心不全における交感神経活性の亢進

何らかの機序によりポンプ不全が生じると以下の3つの代償機序が作動し、障害された機能を改善しようとする。第1に、Frank-Starling 則 (前負荷増大) による心拍出量の増加、第2に、心臓交感神経活性の亢進による心拍数及び心筋収縮力の増大及び血管収縮による血流再分配、第3に、心筋肥大による心収縮力の増大である。なかでも第2の交感神経およびそれに続く体液性の代償機転は重要で、心不全患者では、安静時の交感神経緊張は高く、重症心不全患者では循環血漿中のカテコラミンは安静時でも高値であることが知られ<sup>1)</sup>、また軽症、中等症の患者でも運動負荷などのストレスに対する交感神経緊張、カテコラミン分泌反応は亢進している<sup>2)</sup>。

血中ノルエピネフリンは交感神経末端から放出

されたノルエピネフリンの5%以下にすぎないが、その濃度は全交感神経活性の良い指標であり血中濃度の上昇は交感神経活性亢進を意味する<sup>3)</sup>。

心不全における交感神経活性の亢進は、主として圧受容体の感受性の低下による<sup>4)</sup>。生体は循環動態を維持するために、心、肺、大血管に血圧を感知する圧受容体を備えており、急激な姿勢の変化や血漿循環量の変化に対してホメオスタシスを維持している<sup>5)</sup>。圧受容体は、局所の歪みに関知して、求心性副交感神経を介して視床下部の血管運動中枢に抑制性インパルスを送っており、血圧が低下するところのインパルスが減少し、中枢より遠心性交感神経インパルスが増加する。交感神経活性の亢進は、交感神経末端からのノルエピネフリン遊出を促進し、血管の $\alpha$ 受容体を介して収縮性に働き、一方心筋 $\beta$ 受容体を介して心収縮性に働く。心不全になると圧受容体の感受性が低下するため、抑制性インパルスが減少し交感神経活性が亢進する。この感受性の低下は心不全の顕在化より早期に生じ、また心不全の改善により感受性が改善することが知られている<sup>6)</sup>。心不全における感受性低下の原因は明らかにされていないが、心房筋での検討では、心房のコンプライアンスの低下、レセプターの減少を伴うことが報告されている<sup>7)</sup>。したがって心房の拡張により歪みの変化 ( $\Delta L$ ) が低下し入力刺激が小さくなるためか、またレセプター・レベルで減感作現象が生じているための何れかの原因が関与しているものと考えられる。心不全における圧受容体の感受性低下は、頭部挙上や下半身陰圧負荷 (lower body negative pressure) 等により心房圧を低下させても反射性頻脈や四肢血流低下が生じないことから明らかである<sup>8)</sup> が、逆に、phenylephrine 負荷により血

\*大阪大学医学部第一内科

圧を上昇させても反射性徐脈は生じにくいことが報告されている<sup>9)</sup>。

このように心不全では、圧反射の反応性が低下し、副交感神経抑制性インパルス減少のため常に交感神経活性が亢進しているが、これは神経性血管収縮のみならず、レニン・アンジオテンシン系の賦活やバソプレッシン分泌をうながし、体液性の血管収縮を助長する。腎におけるレニン分泌は、腎血管収縮により腎灌流圧が低下すると、腎内の圧受容体を介して促進されるが、これとは無関係に腎交感神経がレニンを分泌する。したがって、心房にバルーンをいれて心房筋を伸張させると、圧受容体を介して腎交感神経活性が抑制されレニン分泌も減少する<sup>10)</sup>。しかし心不全では、心房圧は高いが、圧受容体の感受性が低下しているため血中レニン活性は高い。レニンは、血中でアンジオテンシン I を生成し、アンジオテンシン I は肺でアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン II は強力な血管収縮物質であるが、心不全患者の血管収縮に対する寄与は小さいと考えられている。これは、心不全患者の四肢血管抵抗が $\alpha$ 遮断剤で著明に低下するにも拘らずアンジオテンシン変換酵素阻害剤では殆ど低下しないことから窺える<sup>11)</sup>。しかしアンジオテンシンは強力な腎血管収縮作用を有しており、また副腎からアルドステロンを分泌し、心不全患者における Na, 水貯留を促進する。したがって、変換酵素阻害剤を投与すると、腎血流量は有意に増加し、Na, 水の貯留も是正される<sup>12)</sup>。

レニン・アンジオテンシンと並んで、交感神経活性亢進により分泌される物質にバソプレッシンがある。バソプレッシンは浸透圧の上昇により下垂体(視床下部の supraoptic nuclei, paraventricular nuclei で合成)より分泌されるホルモンであるが、圧受容体からの抑制インパルスによりその分泌が修飾され、またアンジオテンシンにより分泌が促進される。心不全患者では、交感神経活性亢進やアンジオテンシンにより浸透圧の変化とは無関係に分泌が亢進する<sup>6)</sup>。バソプレッシンは同一モル濃度では、ノルエピネフリンやアンジオテンシンよりも血管収縮作用が強いが、生理的に分泌される濃度で血管収縮に関与しているかどうかは明らかでない。重症心不全患者(NYHA III-IV度)では高頻度にバソプレッシン上昇がみ

られ、低 Na 血症を伴っている場合に特に高値となることが多い<sup>13)</sup>。バソプレッシンは腎血管収縮に大きな役割を果しているわけではないが、腎集合管における水クリアランスを低下させ、低 Na 血症を助長させる。このように心不全における交感神経活性の亢進は、引き続きレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系及びアルギニン・バソプレッシン系の亢進とあいまって、過度の血管収縮、水、Na の貯留を促進し、心臓にとって、後負荷・前負荷を増大させ、心拍出量の低下、肺うっ血を招く結果となる。

## 2. 不全心筋における交感神経活性

1960年代に Covell らは肺動脈の結紮により作成した慢性心不全犬では心筋中のノルエピネフリンが減少していることを認め、同時に心臓交感神経の電気刺激に対する心拍数、収縮性の増加が低下していたことから、交感神経刺激に対する変時、変力反応の低下の機序として神経末端におけるノルエピネフリンの減少が重要であると報告している<sup>14)</sup>。不全心筋のノルエピネフリン枯渇の原因としては、消費の増加、心筋肥大による希釈効果、交感神経末端組織の変性・消失、ノルエピネフリンの再摂取の低下、特殊顆粒への輸送障害、合成の律速酵素である tyrosine hydroxylase の活性低下などが指摘されている。しかし、外因性に投与されたカテコラミンに対しても不全心では、心拍数、収縮性反応の低下が認められており、神経末端でのカテコラミンの枯渇のみでは変時・変力反応性の低下は説明できない。心不全とカテコラミンのかかわり合いを考察する際には、むしろ心筋細胞膜カテコラミン受容体や adenylyate cyclase より始まる細胞内情報伝達系に着目する必要がある。

心不全時の心筋カテコラミン受容体の変化は種々の病態やヒトの剖検心において検討されているが、その病態や病期により成績は必ずしも一致していない。心不全代償機転として心肥大があるが、この時期には交感神経受容体が増加していることが知られている<sup>15,16)</sup>。また、著者らも遺伝的要因による心筋症ハムスターにおいて、代償期には $\beta$ 受容体が増加していること<sup>17)</sup>を報告した(図1)。一方、慢性虚血による心不全モデルにおける検討でも同様の結果を得ている<sup>18)</sup>。すなわち犬冠動脈

内にマイクロスフェアを注入して作成した慢性虚血心モデルにおいてもβ受容体の増加がみられた。このとき、adenylate cyclase を直接刺激するフォルスコリンに対する反応性は低下していたが、β刺激（イソプロテレノール）に対する陽性変力作用が正常に維持されていたことより、β受容体

の増加が心機能低下を代償していることが明らかになった（図2，3）さらにこれを確認すべく、イソプロテレノールを24時間持続注入してβ受容

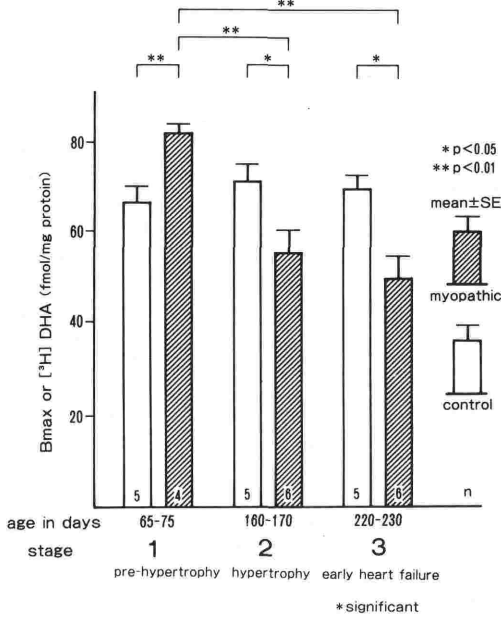


図1 心筋症シリアンハムスターにおける心筋交感神経β受容体の変化

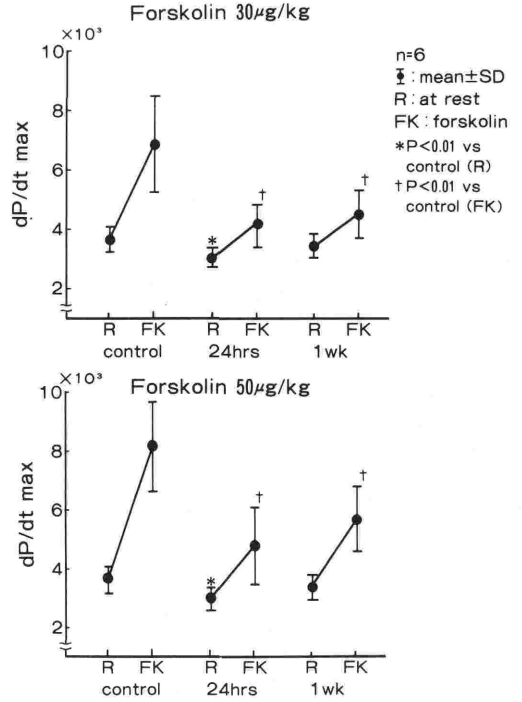


図3 冠動脈内マイクロスフェア塞栓後のフォルスコリンに対する心機能（左室圧 dP/dt max）の反応の変化

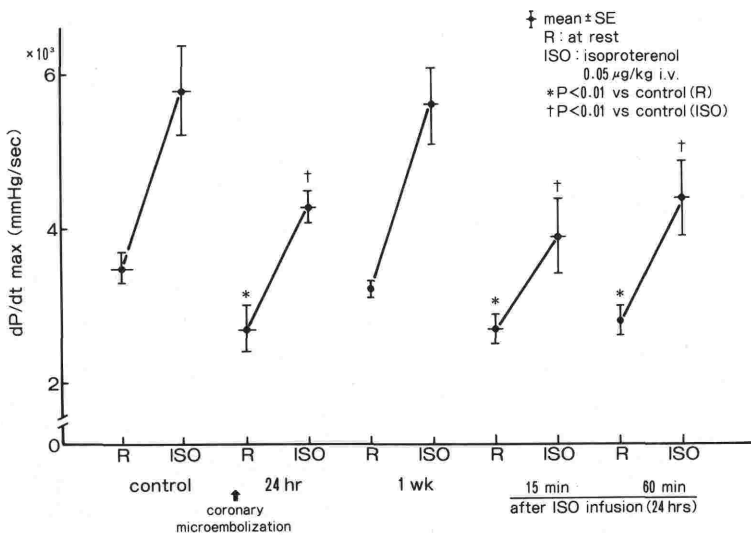


図2 冠動脈内マイクロスフェア塞栓後におけるイソプロテレノールに対する心機能（左室圧 dP/dt max）の反応の変化及び24時間イソプロテレノール静注後の反応

体の down regulation を生じさせた結果、イソプロテレノールに対する反応性は有意に低下し、代償機転として作動していることが確かめられた。また圧負荷モデルとして、モルモットの上行大動脈を狭窄して心肥大を作成した結果、前述のモデルと同様にβ受容体の増加がみられた<sup>19)</sup>。また興味あることに、以上の何れのモデル動物においても心筋カテコラミンは枯渇しており、β受容体の増加が、その代償機転として働いている可能性が示唆された。しかし重症心不全では、心筋β受容体の減少が認められることが、ヒト心筋でも、心筋症発症シリアンハムスターでも分かっている。Bristow らは心臓移植患者から摘出した心筋標本のβ受容体数が50-56%減少していることを報告した<sup>20)</sup>。また、心不全患者の血中リンパ球のβ受容体が低値を示すことも報告されている。著者らも心不全患者のリンパ球β<sub>2</sub>受容体を測定した結果、NYHA III-IV度の重症心不全患者では、有意の低下を認めた(図4)。またこのような患者では血中ノルエピネフリン濃度が安静時でも高値であるため、β受容体の down regulation が生じたためであろうと考えられる。Tohmeh らは、ヒトリンパ球の in vivo 実験でイソプロテレノール添加後、数時間以内にβ受容体数が減少することを報告しており<sup>21)</sup>、臨床知見とよく符合する。著者らは、心筋症発症シリアンハムスターで(図1)初期に増加していたβ受容体が病期の進行と共に減少することを認めているが、病期の進行と共に血中カテコラミン濃度も上昇していることから、β受容体の減少は down regulation よるものと考えている。いずれにせよ代償的に増加していたβ受

容体が減少すれば、内因性心収縮能の低下が顕在化し、心不全症状が発現することは想像に難くない。

### 3. 心不全治療の新しい展望

不全心及び心不全発現におけるカテコラミンの役割を仮説も含めて図示する(図5)。心不全の原因として、遺伝的要因、圧負荷、虚血があるが、何れの場合も心筋のカテコラミンが枯渇して、β受容体が増加する。このβ受容体の up regulation により心機能不全は代償されるが、代償が不十分な状態に移行すると、交感神経活性の亢進が惹起され血中カテコラミンが増加し up regulation し

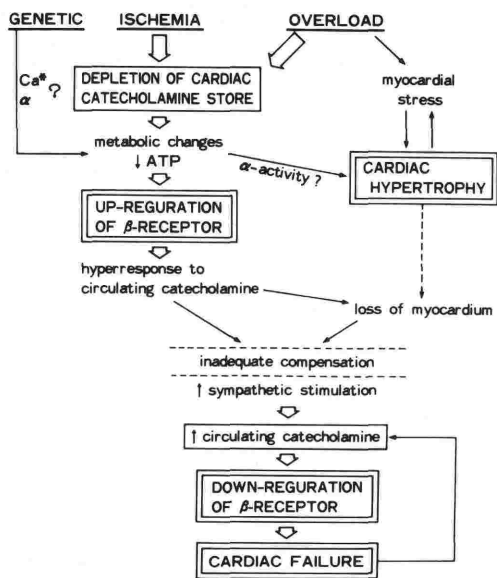


図5 心不全におけるカテコラミンの役割

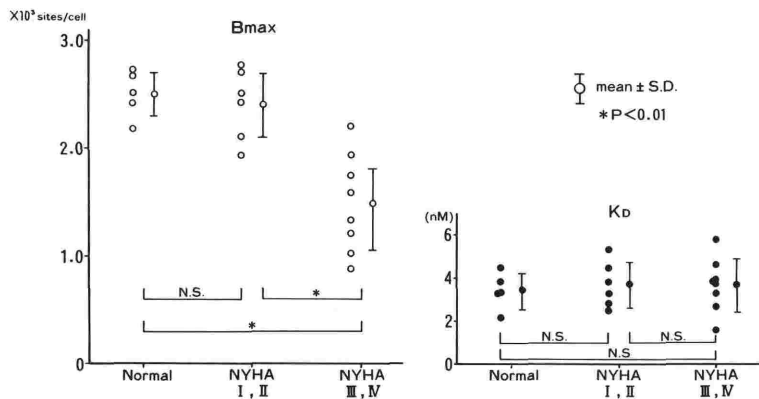


図4 心不全重症度と血中リンパ球β受容体数

たβ受容体に down regulation が起こり心不全が発現してくると考えられる。

もし、血中カテコラミン過剰により惹起されるβ受容体の down regulation が心不全に不利とすれば、心不全にβ刺激剤を使用するのは好ましくない可能性も考えられる。β刺激剤依存性の心不全患者でβ刺激剤からの離脱が困難な症例が多いのもこのためと考えられ、そのような心不全の治療にはβ受容体を介さない陽性変力作用を発揮する強心剤が望まれる。現在、cAMP の誘導体、phosphodiesterase 阻害剤、Ca 感受性促進剤などについて基礎的・臨床的検討が進められているのはこのためである。

逆にβ遮断剤を投与すれば、β受容体の down regulation を阻止するのみならず up regulation を起こすことにより心不全の改善が期待できるという考えから、1970年後半から Swedberg らが心不全例に対するβ受容体の投与を検討している<sup>22)</sup>。著者らも拡張型心筋症患者にβ遮断薬 metoprolol を 60 mg/日まで段階的に漸増投与し、平均8.8カ月の持続投与の時点で心機能、血中リンパ球β受容体数を検討したところ<sup>17)</sup>、metoprolol

の長期投与により心拍出量の増大が認められた(図6)。また metoprolol の投与中断により、リンパ球β受容体の減少を、metoprolol の再投与によりβ受容体の増加、すなわち up regulation を認めた(図7)。同時に metoprolol 投与の中止、再開の両時点においてもイソプロテレンールによるβ刺激作用の低下をみとめなかったことから、拡張型心筋症例に対する metoprolol の心機能改善効果はβ受容体の up regulation に関係していると考えられた。しかし一般には、心不全患者に対するβ遮断薬の投与は心機能の悪化を招来すると考えられており、病態に応じてβ遮断薬の適応が異なると考えるのが妥当であり、今後の検討が待たれるところである。

ジキタリスは、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase を抑制して Na<sup>+</sup> 流入を抑え Ca<sup>2+</sup> 流入を促進することにより強心作用を発揮する薬剤であるが、心不全で低下した圧受容体感受性を正常化する作用があるため心不全の交感神経活性亢進を是正する効果が大きいと考えられる。心不全患者にジキタリスを投与すると、下半身陰性負荷に対する前腕血管収縮は短時間で正常化することが報告されており<sup>23)</sup>、

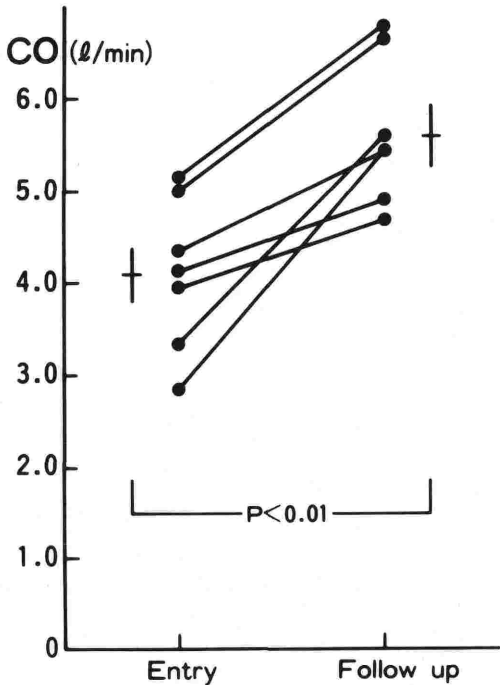


図6 拡張型心筋症患者におけるβブロッカー療法による心拍出量(CO)改善

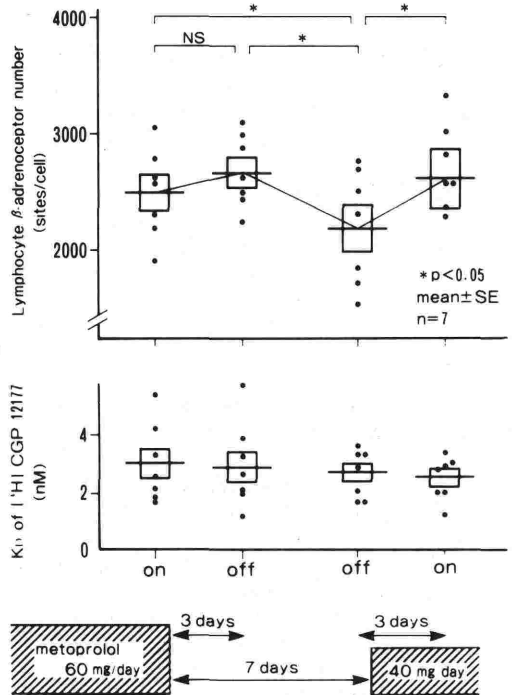


図7 拡張型心筋症患者におけるβブロッカー中止、及び再投与の血中リンパ球β受容体に及ぼす影響

また血中のレニン・ノルエピネフリン濃度も低下する。従ってジキタリスは、その強心作用以外に、圧受容体の感受性の正常化、心拍数の低下により循環不全に貢献するものと考えられる。この他に、圧受容体の感受性を改善する薬剤にアンギオテンシン変換阻害剤がある。アンギオテンシンは圧受容体の感受性を低下させるため、その阻害剤は感受性を正常化させる。また、その血管拡張作用により心充満圧を低下させるため、心不全の治療薬として期待されている。

以上、心不全へのカテコラミン、交感神経活性の関与について、著者らの成績ならびに諸家の報告から考察を加えた。交感神経の亢進は、心ポンプ不全の代償機転として重要であるが、慢性心不全ではむしろ過剰代償として不都合な結果を招いており、交感神経抑制が慢性期の治療法として注目されている。今後、受容体の変動、細胞内の情報伝達機構と合わせ考えながら、心不全におけるカテコラミンの役割を検討していく必要があろう。

## 文 献

- 1) Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 41: 233, 1978.
- 2) Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche SM, Cohn JN: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 49: 1152, 1982.
- 3) Goldstein DS, McCarty R, Polinsky RJ, Kopin IJ: Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. *Hypertension* 5: 552, 1983.
- 4) Higgins CB, Vatner SF, Eckberg DL, Braunwald EG: Alterations in the baroreceptor reflex in conscious dogs with heart failure. *J Clin Invest* 51: 715, 1972.
- 5) Shepherd JT, Vanhoutte PM: The human cardiovascular system. Facts and concepts. New York: Raven Press, 1979.
- 6) Zucker IH, Gilmore JP: Aspects of cardiovascular reflexes in pathologic state. *Fed Proc* 44: 2400, 1985.
- 7) Zucker IH, Earle AM, Gilmore JP: The mechanism of adaptation of left atrial stretch receptors in dogs with chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 60: 323, 1977.
- 8) Goldsmith SR, Francis GS, Levine TB, Cohn JN: Regional blood flow responses to orthostasis in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1: 1391, 1983.
- 9) Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E: Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 285: 877, 1971.
- 10) Brennan LA, Malvin RL, Jochim KE, Roberts DE: Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin. *Am J Physiol* 221: 273, 1971.
- 11) Creager MA, Faxon DP, Rockwell SM, Gavras H, Coffmann JD: The contribution of the renin-angiotensin system to limb vaso-regulation in patients with heart failure: observations during orthostasis and alpha-adrenergic blockade. *Clin Sci* 68: 659, 1985.
- 12) Packer M, Medina N, Yushak M: Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 100: 782, 1984.
- 13) Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, Berl T, Schrier RW: Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 305: 263, 1981.
- 14) Covell JW, Chidsey CA, Braunwald E: Reduction of the cardiac response to postganglionic sympathetic nerve stimulation in experimental heart failure. *Circ Res* 19: 51, 1966.
- 15) Karliner JS, Barnes P, Brown M, Dolery C: Chronic heart failure in the guinea pig increases cardiac  $\alpha_1$ - and  $\beta$ -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 67: 115, 1980.
- 16) Limas CJ: Increased number of beta-adrenergic receptors in hypertrophied myocardium. *Biochem Biophys Acta* 588: 174, 1979.
- 17) Kagiya T, Hori M, Fukunami M, Hoki N, Iwakura K, Kurihara T, Watanabe Y, Kamada T: Role of beta-adrenergic receptors in beta-blocker therapy for chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 76: supp IV, IV-308, 1987.
- 18) Koretsune Y, Hori M, Kagiya T, Iwai K, Goto K, Kitabatake A, Kamada T: Compensatory increase of  $\beta$ -Adrenoceptors following the recovery from sustained myocardial ischemia. *Circulation* 76: supp IV, IV-378, 1987.
- 19) Tamai J, Hori M, Iwakura K, Kagiya T, Iwai K, Kitabatake A: Role of  $\alpha_1$ -adrenoceptor activity in progression of cardiac hypertrophy in guinea pigs with aortic banding. *Circulation* 76: supp IV, IV-195, 1987.
- 20) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 307: 205, 1982.
- 21) Tohmeh JF, Cryer PE: Biphasic adrenergic modulation of beta-adrenergic receptors in man: Agonist-induced early increment and late decrement in beta-adrenergic receptor number. *J Clin Invest* 65: 836, 1980.

- 22) Swedberg K, Waagstein F, Hjalmarson A, Wallentin I: Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 44: 117, 1980.
- 23) Fergusen DW, Abboud FM, Mark AL: Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation* 69: 451, 1984.