

## 血漿抱合型 noradrenaline の脱抱合の場所と動態に関する研究

——特に左心ポンプ機能障害と動的運動負荷の関与について——

各務雅夫\* 伊藤裕康\* 湊口信也\*  
浅野喜代治\* 今井洋子\* 越路正敏\*  
宇野嘉弘\* 横山仁美\* 平川千里\*

### 要 旨

①軽症心疾患患者 (n=23) の同時採血における肘静脈血と肺動脈血の比較にて、安静時遊離型 noradrenaline (NA) と adrenaline (A) 濃度は、肺動脈血>肘静脈血、安静時抱合型 NA と A 濃度は、肺動脈血<肘静脈血であった。このことは脱抱合の場所が心臓(心筋)であることを示唆する。②健常者(C群, n=15), 左心ポンプ機能良好例(N群, n=50), 障害例(H群, n=68)の安静時遊離型 NA 濃度は、H群>N群≒C群、抱合型 NA 濃度は、H群>N群>C群であった。一方、安静時遊離型 A 濃度は、3群間で差を認めなかった。抱合型 A 濃度は、H群>N群≒C群であった。また、動的運動負荷時、遊離型 NA と A 濃度は増加、抱合型 NA と A 濃度は減少、かつ、遊離型と抱合型 NA 濃度の変化量は、N群<H群であった。この事実は、抱合型 NA が運動負荷時に脱抱合され、遊離型 NA となり、生体によって使われている可能性を示し、かつ、抱合型 NA は左心ポンプ機能の障害とともに血漿レベルが上昇し、おそらく、左心ポンプ機能障害を代償する機序の一つとして役立っていると考えられた。

遊離型 NA は各瞬間の交感神経緊張度を反映

し、抱合型 NA は時間について積分された交感神経緊張度を反映すると推定された。また、抱合型 NA の一部は心臓にて脱抱合されている可能性が示唆された。

### はじめに

血中 catecholamine (CA) は遊離型 (free) CA と抱合型 (conjugated) CA からなり、ヒトにおいて、dopamine は、およそ99%、noradrenaline (NA) と adrenaline (A) は、約70%が抱合体として循環している<sup>1)</sup>。Dopamine においては、そのほとんどが抱合体の形で血中に存在するため、早くからその生体内動態が注目され、多くの研究が行われている<sup>2)3)</sup>。しかし、NA と A の抱合体に関する報告は少なく<sup>4)5)</sup>、その生理的意義、生体内動態は明らかでない。抱合型 CA は生理活性を有していないが<sup>6)</sup>、①細胞膜を容易に透過しうること<sup>7)</sup>、②赤血球、血小板などの血球成分、あるいは肝臓、心臓、脳などの臓器に多く含まれていること<sup>8)</sup>、③組織に存在する脱抱合酵素 (arylsulfatase) によって水解され<sup>9)</sup>、遊離型 CA に変換されることなどから、抱合型 CA は生体内に貯蔵され、必要に応じて遊離型に変換され、生体内作用を発現すると推定されている<sup>10)</sup>。

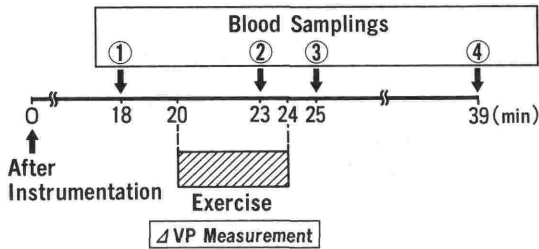
本研究は、(I)安静時の肘静脈血と肺動脈血における遊離型 NA と A、および抱合型 NA と A の検討、(II)左心ポンプ機能良好例と障害例における

\*岐阜大学医学部第二内科

**Table 1** Subjects in whom plasma catecholamine levels of antecubital vein blood were measured

| Group                                 | C        | N        | H        |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|
| Healthy Controls                      | 15       |          |          |
| Heart Disease (NYHA class I~II)       |          |          |          |
| 1) Valvular Heart Disease (mainly AR) |          | 4        | 13       |
| 2) Ischemic Heart Disease             |          | 46       | 55       |
| [Angina Pectoris]                     |          | [31]     | [25]     |
| [Old Myocardial Infarction]           |          | [15]     | [30]     |
|                                       | 15       | 50       | 68       |
| Age (Mean±SE)                         | 43.5±6.4 | 59.6±1.2 | 62.7±1.2 |

AR=aortic regurgitation  
 Group C=healthy control, Group N= $\Delta VP < 35 \text{ mmHg}$  (well-functioning left heart), Group H= $\Delta VP \geq 35 \text{ mmHg}$  (poorly-functioning left heart)



**Fig. 1** Time schedule of the experiments  
 Exercise=supine leg exercise,  $\Delta VP$ =increments of venous pressure due to exercise

動的運動負荷時の肘静脈血遊離型 NA と抱合型 NA の検討から、抱合型 NA が生体内で果たす役割の一環を明らかにしようと試みたものである。

**対象と方法**

(1) 対象症例

(a) 安静時肘静脈血と肺動脈血の noradrenaline (NA) と adrenaline (A) 濃度の測定対象

対象は、すべて左心疾患患者 (n=23) であり、旧 NYHA “心機能”分類 class I~II の軽症例で、平均年齢は62.2±2.2歳である。

(b) 動的運動負荷時肘静脈血の測定対象

対象は、Table 1 に示すごとく、健常者 (n=15) と第一義的に左心を侵す旧 NYHA “心機能”分類 class I~II の心疾患患者 (n=118) である。肝機能 (GOT, GPT), 腎機能 (BUN, creatinine) に異常を認めた症例は、これらの対象

から除外した。また、多くの症例 (n=110) で、強心剤、利尿剤、血管拡張剤などの心不全治療薬を使用していたが、これらの薬剤使用下にすべての検討を行なった。

(2) 左心ポンプ機能良好例と障害例の分類

当教室から報告<sup>11)</sup>しているごとく、動的運動負荷時末梢静脈圧上昇量 ( $\Delta VP$ ) は左心ポンプ機能良好と障害をよく反映し、①左心ポンプ機能良好例は、 $\Delta VP < 35 \text{ mmHg}$  を、②左心ポンプ機能障害例は、 $\Delta VP \geq 35 \text{ mmHg}$  を示す。この成績にしたがって、仰臥位の患者に両下肢交互屈伸運動 (33回/分、約4分間、約2 METS<sup>12)</sup>) 負荷を加え、その時の末梢静脈圧上昇量 ( $\Delta VP$ ) から、対象症例の左心ポンプ機能を分類し、①  $\Delta VP < 35 \text{ mmHg}$  (N群, n=50) を左心ポンプ機能良好例、②  $\Delta VP \geq 35 \text{ mmHg}$  (H群, n=68) を左心ポンプ機能障害例とした (Table 1)。

(3) 血漿 NA と A の測定

(a) 安静時における肘静脈血と肺動脈血採血

Swan-Ganz catheter を大腿静脈から挿入、その先端を肺動脈に位置せしめ、また、翼状針を肘静脈に留置した。約20分間の安静後、それぞれから、肺動脈血 (1回 14 ml) と肘静脈血 (1回 14 ml) を同時に採血した。

(b) 動的運動負荷時における末梢静脈血採血

Fig. 1 に示す実験プロトコールにしたがい、肘静脈に留置した翼状針から、①~④の時点で採血し (1回 14 ml)、①を対照値、②または③のうち、高値を運動負荷時の血漿 NA と A とした。

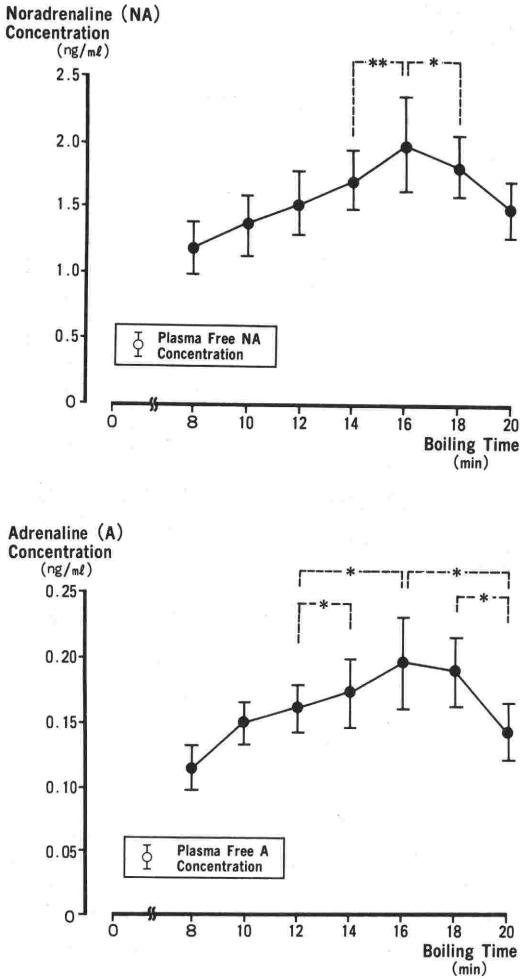
(c) 遊離型 NA と A 濃度の測定法

血漿遊離型 NA と A は high performance liquid chromatography (HPLC, SHIMADZU LC-6A ZORBAX SCX-300, RF-500LCA) と trihydroxyindole fluorimetric (THI) 法により測定した。当教室における遊離型 NA と A 測定の再現性は、%difference (mean±SD) にて、遊離型 NA は+1.8±6.7%、遊離型 A は-1.5±6.2%である<sup>13)</sup>。

(d) 抱合型 NA と A 濃度の測定法

抱合型 NA と A は血漿 3 ml に 0.4 M の過塩素酸を加え、除蛋白した上清液を 100°C の温浴槽で煮沸 (酸加熱法)<sup>4)</sup> して脱抱合後、遊離型 NA と A として測定した。

(e) 至適煮沸時間の検討

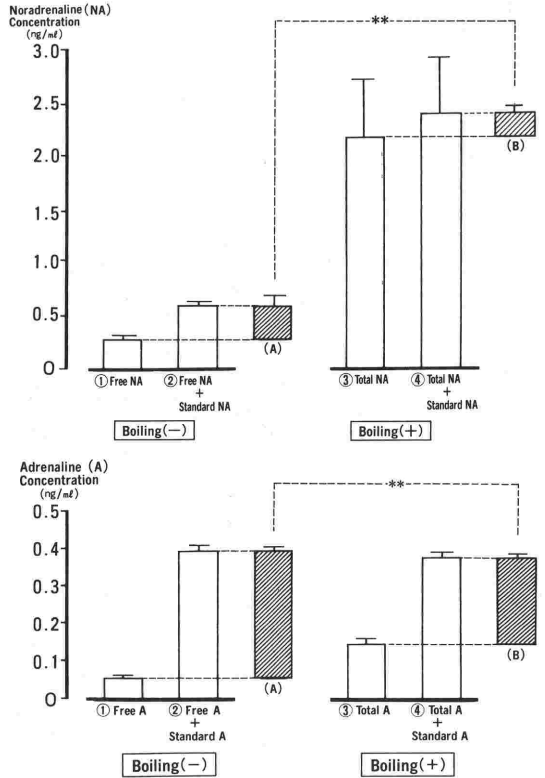


**Fig. 2** Relationship between boiling time and plasma total noradrenaline and adrenaline concentrations (Mean±SE, n=22)  
 \*= $p < 0.05$ , \*\*= $p < 0.01$

煮沸法を用いる場合、遊離型 CA は加熱によって分解する<sup>4)6)</sup>。最も多く脱抱合され、最も少ない分解で済む時間を検討するために、同一症例 (n=22) の血漿 (1本 3 ml, 7本) を蓋付き試験管 (厚さ 1 mm) に入れ、8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 分間の煮沸を加え、それぞれの遊離型 NA と A を測定し、総 NA と A が最も高値を示す煮沸時間を検討した。Fig. 2 に示すごとく、NA と A は、ともに16分間の煮沸で最も高値を示したことから、脱抱合するための至適煮沸時間は16分間と定めた。

(f) 煮沸による NA と A 分解の検討

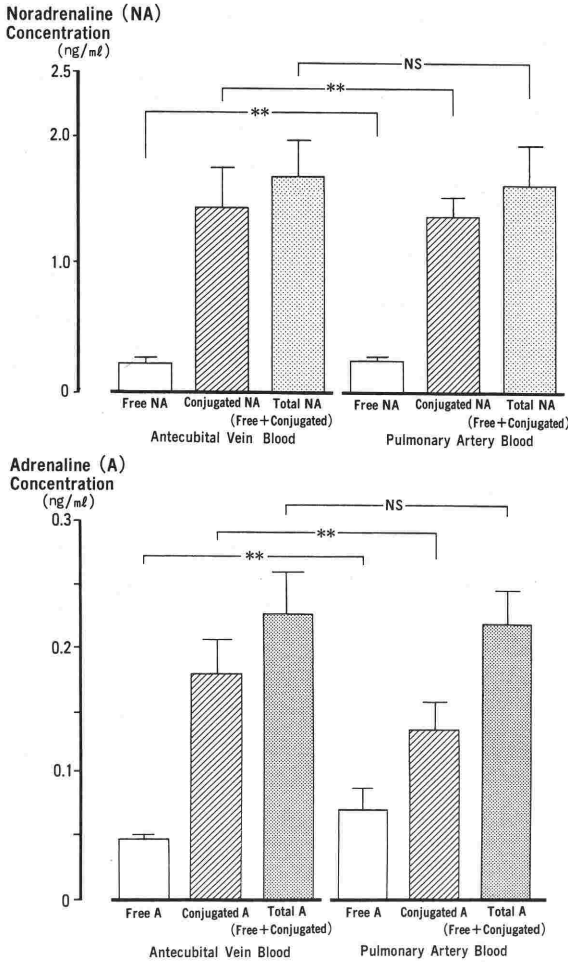
16分間の煮沸によって、NA と A がどの程度分



**Fig. 3** Effect of 16 min boiling on the breakdown of noradrenaline and adrenaline (Mean±SE, n=15)  
 \*\*= $p < 0.01$ , Boilig(-)=without boiling, Boilig(+)=after boiling for 16 min at 100°C

解されるかに検討を加えた。

同一人 (n=15) から採取した血漿を4本 (1本 3 ml, 計 12 ml) 用意し、1 ng の標準 NA (SIGMA CHEMICAL CO. No. A-7256 Lot No. 28F-0761) と A (SIGMA CHEMICAL CO. No. E-4250 Lot No. 117C-0374) を、①添加しない場合と、②添加した場合の非煮沸下における遊離型 NA と A の測定と、①と②を16分間煮沸した時 (③標準 NA と A の非添加時、④添加時) の遊離型 NA と A の測定を行った。A : ②-①, B : ④-③の値を用い、NA と A の [加熱分解率(%) =  $100 - B/A \times 100$ ] を求めた。Fig. 3 に示すごとく、NA の加熱分解率は32.1% ( $100 - 0.228/0.336 \times 100 = 32.1$ )、A のそれは28.1% ( $100 - 0.247/0.344 \times 100 = 28.1$ ) であった。この成績から、16分間の煮沸によって生ずる NA と A の分

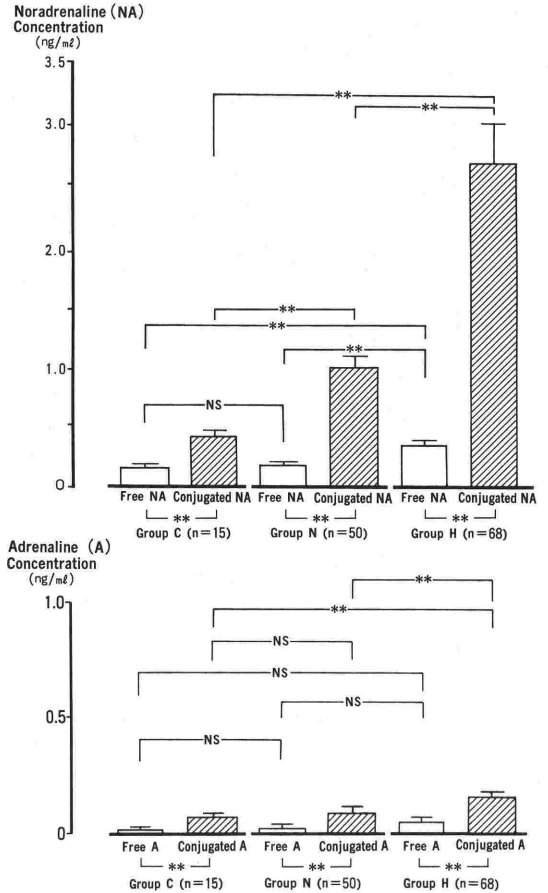


**Fig. 4** Comparisons between free, conjugated and total noradrenaline and adrenaline concentrations at rest in antecubital vein blood and pulmonary artery blood (Mean±SE, n=23)  
 \* = p < 0.05, \*\* = p < 0.01, NS = not significant

解率は約30%とし、この値で補正して抱合型 NA と A を算定した。

(4) 統計処理

すべての値は mean±SE で表示し、(1)2群間の比較は Student's t-test, (2)同一群における2群以上の比較は two-way analysis of variance, (3)他群間の2群以上の比較は one-way analysis of variance を用い、Bonferroni 法にて検定、いずれも p < 0.05 をもって統計学的に有意とした。



**Fig. 5** Plasma free, conjugated noradrenaline and adrenaline concentrations at rest in Groups C, N and H  
 Data are expressed as Mean±SE.  
 \* = p < 0.05, \*\* = p < 0.01, NS = not significant

成績

(1) 安静時における肘静脈血と肺動脈血の遊離型 noradrenaline (NA), adrenaline (A) 濃度と抱合型 NA, A 濃度

Fig. 4 に示すごとく、遊離型 (Free) NA と A は、いずれも肘静脈血に比して、肺動脈血で有意の高値を示したのに反し、抱合型 (Conjugated) NA と A は、肺動脈血に比して、肘静脈血で有意の高値を示した。この時、肘静脈血と肺静脈血の総 (Total) NA と A には有意差を認めなかった。

(2) C群, N群, H群の安静時肘静脈血における遊離型 NA, A と抱合型 NA, A 濃度

Fig. 5 に示すごとく、3群の抱合型 NA と A

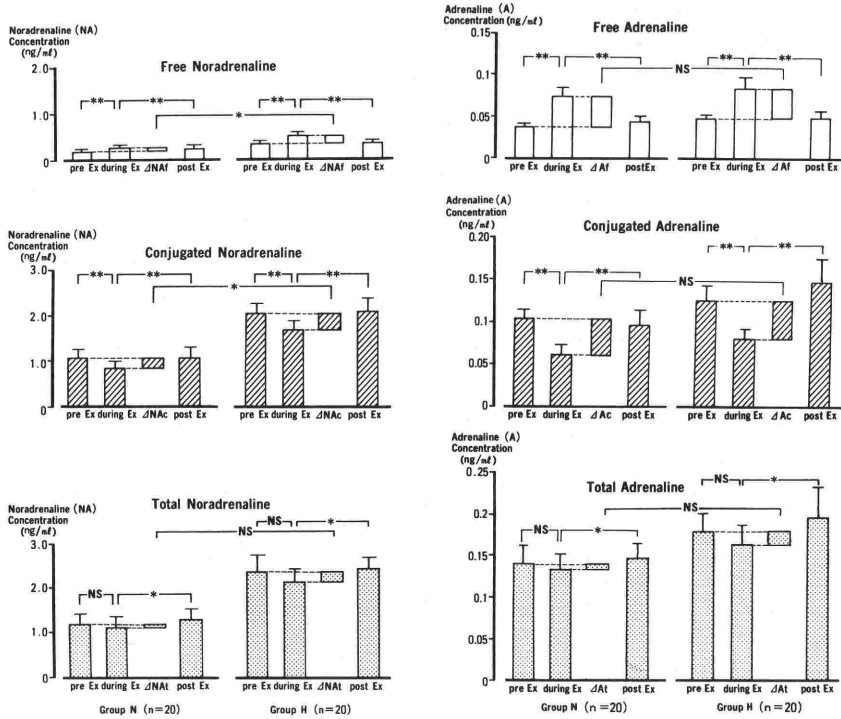


Fig. 6 Effects of supine leg exercise on the changes of plasma free, conjugated and total noradrenaline and adrenaline concentrations (Mean±SE, n=40)

ΔNAf, ΔAf=increments of plasma free noradrenaline and adrenaline concentrations due to exercise, ΔNAc, ΔAc=diminutions of plasma conjugated noradrenaline and adrenaline concentrations due to exercise, ΔNAt, ΔAt=diminutions of plasma total noradrenaline adrenaline concentrations due to exercise, \* =p<0.05, \*\* =p<0.01, NS=not significant

は、遊離型 NA と A に比して、有意の高値を示した。遊離型 NA は、N群に比し、H群で有意に高値であったが、N群とC群間に有意差を認めなかった。

一方、抱合型 NA は、H群>N群>C群の順に高値を示したが、遊離型 A は、3群間で有意差を認めなかった。しかし、抱合型 A は、N群とC群間に有意差を認めなかったが、C群とN群に比し、H群は有意に高値であった。

(3) N群とH群間における運動負荷時肘静脈血の遊離型 NA, A と抱合型 NA, A 濃度

Fig. 6 に示すごとく、N群とH群の遊離型 NA と A は、安静時に比して、運動負荷時に有意の高値を示し、運動負荷終了15分後にはほぼ対照値に復した。一方、抱合型 NA と A は、両群とも安静時に比して、運動負荷時に有意に減少し、運動負荷終了15分後にはほぼ前値に復した。この時、両群の運動負荷時における総 NA と A は、安静

時に比し、軽度減少～不変を示した。N群とH群において、運動負荷時の遊離型 NA 増加量 (ΔNAf) と抱合型 NA 減少量 (ΔNAc) をみると、ΔNAf は N群 (0.126±0.019 ng/ml) に比して、H群 (0.173±0.029 ng/ml) で有意に大であり、ΔNAc は、N群 (0.240±0.034 ng/ml) に比して、H群 (0.389±0.038 ng/ml) で有意に大であった。しかし、運動負荷時の遊離型 A 増加量 (ΔAf) と抱合型 A 減少量 (ΔAc) は、両群間に有意差を認めなかった。

考 察

抱合型 catecholamine (CA) は血中と各臓器に多く存在している<sup>1)2)</sup>。一方、抱合型 CA を脱抱合させて遊離型 CA に転換する水解酵素 (arylsulfatase) も多くの臓器に存在し<sup>9)</sup>、特に、心臓、とりわけ、心房に多く認め<sup>8)</sup>、抱合型 CA が心臓で脱抱合され、再利用されている可能性があ

る。ラット冠灌流実験にて、抱合型 dopamine は心臓で脱抱合され、遊離型 dopamine に転換されることが示唆されている<sup>8)</sup>。

本研究において、冠状静脈血が流入した血液である肺動脈血と、それを伴わない肘静脈血の遊離型 noradrenaline (NA), adrenaline (A) と抱合型 NA, A の比較から、ヒトの心臓において、抱合型 NA と A が脱抱合されているか否かの可能性について検討を加えてみた。この際、少数例 (n=5) の肘静脈血と下大静脈血の遊離型 NA, A と抱合型 NA, A を比較検討した結果、肘静脈血と下大静脈血の遊離型 NA は  $0.296 \pm 0.067$  ng/ml,  $0.288 \pm 0.065$  ng/ml, 遊離型 A は  $0.050 \pm 0.015$  ng/ml,  $0.053 \pm 0.016$  ng/ml, 抱合型 NA は  $1.532 \pm 0.313$  ng/ml,  $1.561 \pm 0.320$  ng/ml, 抱合型 A は  $0.116 \pm 0.031$  ng/ml,  $0.108 \pm 0.028$  ng/ml と、それらの間に差を認めないことを確認している。肺動脈血の遊離型 NA, A は肘静脈血のそれらより高値であり、抱合型 NA, A は低値であった (Fig. 4)。この時、肺動脈血と肘静脈血の総 NA, A は肺動脈血と肘静脈血のいずれにても差を認めなかった (Fig. 4)。

この成績から、心臓において、抱合型 NA と A の一部は遊離型 NA と A に転換されている可能性が示唆された。

予備実験ではあるが、狭心症患者 (n=7) にて、上行大動脈血と冠状静脈血を同時に採取し、遊離型と抱合型 NA, A を比較検討した結果、冠状静脈血の遊離型 NA ( $0.563 \pm 0.159$  ng/ml) は、上行大動脈血の遊離型 NA ( $0.272 \pm 0.069$  ng/ml) より有意に高値 ( $p < 0.05$ ) であり、冠状静脈血の抱合型 NA ( $0.686 \pm 0.108$  ng/ml) は、上行大動脈血の抱合型 NA ( $0.987 \pm 0.187$  ng/ml) よりも低値の傾向 ( $p < 0.10$ ) であった。一方、A には冠状静脈血と上行大動脈血に有意差を認めなかった。このように、心臓を経た血液では、遊離型 NA の増加と抱合型 NA の減少を認めた。今後の検討を待たなければならないが、心臓にて、おそらく、脱抱合酵素の一つである arylsulfatase を介して抱合型 NA が脱抱合されている可能性が極めて強いと思われる。

安静時遊離型と抱合型 NA の比較において、遊離型 NA は左心ポンプ機能障害例において高値を示し、健常者と左心ポンプ機能良好例間に差

を認めなかった。しかし、抱合型 NA は健常者と左心ポンプ機能良好例の間に差を認め、抱合型 NA は健常者と左心ポンプ機能良好例を弁別した (Fig. 5)。一方、抱合型 A においては、遊離型 A にて弁別しえなかった左心ポンプ機能良好例と障害例を、抱合型 A が弁別した (Fig. 5)。

褐色細胞腫の患者では、非発作時の遊離型 NA と A は正常内の値を示すにもかかわらず、非発作時の抱合型 NA と A は著しい高値を示すこと<sup>14)</sup>、マラソン後の抱合型 NA と A は遊離型 NA と A の上昇に比して、著しく高値を示すことが知られている<sup>15)</sup>。さらに、抱合型 NA と A は、遊離型 NA と A に比して、血中半減期が長いこと<sup>16)</sup> を考えるとき、安静時の遊離型 NA は、その時点の交感神経緊張状態を示すのに反し、安静時の抱合型 NA は、時間に関して積分された交感神経緊張状態を示し、健常者と左心ポンプ機能良好例の間に差が生じたものと推定され、“慢性的”交感神経緊張状態を反映した可能性が示唆される。A においても同様の機序が推定される。

心疾患患者に軽度運動負荷を加えた時、肘静脈血の遊離型 NA と A は一過性に高まり、抱合型 NA と A は一過性に低値を示した。運動負荷時、交感神経緊張亢進が生じ、交感神経末端から NA 遊出増大の生ずることはよく知られていることである。本研究における運動負荷時遊離型 NA の上昇は、この機序によって増加したものを含むと思われるが、同時に抱合型 NA と A が減少を示したことは (Fig. 6)、運動負荷により、抱合型 NA と A は、遊離型 NA と A へ一部転換している可能性が示唆され、遊離型 NA と A の一部に、脱抱合された抱合型 NA と A の加わっている可能性がある。

一方、運動負荷時の遊離型 NA 増加量と抱合型 NA 減少量は、いずれも、左心ポンプ機能障害例において大であった (Fig. 6)。運動負荷により、脱抱合が促進される機序は不明であり、それ故、左心ポンプ機能障害例で脱抱合が大となる機序については推論の域を出ない。Arylsulfatase の酵素活性は酸性側において大であるという<sup>17)</sup>。虚血心筋細胞にて、pH は低下することが示されており<sup>18)</sup>、運動負荷は、心筋細胞にアシドーシスを誘発せしめ、arylsulfatase 活性が高まり、脱抱合が亢進した可能性が考えられる。

このように、抱合型 CA は、遊離型 CA の“貯蔵庫”の役割を果たし、増加した遊離型 CA を抱合型 CA として蓄えるが、必要に応じ、脱抱合を受けて遊離型 CA に転換し、その脱抱合の場の少なくとも一部は心臓であり、心臓の arylsulfatase が、脱抱合に関与している可能性が示唆された。

## まとめ

安静時血漿抱合型 noradrenaline (NA) は、遊離型 NA が弁別しえなかった健常者と左心ポンプ機能良好な心疾患患者を弁別し、また、心臓に多く含まれる脱抱合酵素、arylsulfatase は、抱合型 NA を遊離型 NA へ転換、運動負荷の一過性遊離型 NA 増加に寄与している可能性が示唆された。

## 参考文献

- 1) Jonnson G. A. Baker., R. T. Smith: Radioenzymatic assay of sulfate conjugate of catecholamines and dopa in plasma. *Life Sci.* 26:1591-1598, 1980.
- 2) de Champain J., M. Bouvier, J. Clerouxand, L. Farley: Free and conjugated catecholamines in plasma and red blood cells of normotensive and hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens.* In press 6:523-537, 1982.
- 3) Unger T., Buu N. T., et al.: Conjugated dopamine: peripheral origin, distribution, and responses to acute stress in the dog. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58:22-27, 1980.
- 4) Nicolas D. Vlachakis, Ella Kogosov, et al.: Plasma levels of free and total catecholamines and two deaminated metabolites in man.—rapid deconjugation by heat in acid.—*Clin. Chemica. Acta.* 137:199-209, 1984.
- 5) Endo T., Minami M., Saito H., et al.: Significance of sulfate conjugated dopamine, epinephrine and norepinephrine in patients with congestive heart failure and chronic hemodialysis.: *Biol. Amines* 6:571-580, 1989.
- 6) Duane K. Rorie, Gertrude M. Tyce: Free and conjugated catecholamines in dog pulmonary artery.—presence and pharmacological action. *Am. J. Physiol.* 114:66-74, 1987.
- 7) Jenner W. N., F. A. Rose: Studies on the sulphation of 3, 4-dihydroxyphenylamine (dopamine) and related compounds by rat tissues. *Biochem.* 135:109-114, 1973.
- 8) 大内 武, 松岡 優, 水口和生ほか: 抱合型ドパミンの心臓作用について. *臨床薬理* 19:305-306, 1988.
- 9) 大内 武, 石村泰子, 水口和生ほか: 抱合型カテコールアミンの各種臓器における脱抱合反応について. *臨床薬理* 22:211-212, 1991.
- 10) Hug A. H. M. M., Matuoka S., Kurahashi Y., et al.: Dopamine 4-sulfate: Effects on isolated perfused rat heart and role of atria. *Life Sci.* 43:1599, 1988.
- 11) Horie K., Gotoh K., Suzuki T., et al.: Predictability of left heart dysfunction from right heart performance.—Cardiac index—mean pulmonary artery wedge pressure at rest and their shift during dynamic exercise.—*Jpn. Circ. J.* 53:1257, 1987.
- 12) 伊藤裕康, 湊口信也: 軽度両下肢屈伸運動負荷時末梢静脈圧反応 ( $\Delta VP$ ) と安静時 phentolamine (PH) 静注血漿 noradrenaline (NA) 濃度反応 ( $\Delta NA_{PH}$ )—“潜在性”左心不全患者の左心ポンプ機能推定の2方法—*臨床病理* 38:135-142, 1990.
- 13) Ishimura K., Ito H., Minatoguchi S., et al.: Responses of peripheral venous pressure and plasma catecholamine concentration to supine leg exercise.—A study in patients with mild congestive heart failure.—*Jpn. Circ. J.* 52:119, 1988.
- 14) Kuchel O., Buu N. T., Fontaine P., et al.: Free and conjugated plasma catecholamines in hypertensive patients with and without pheochromocytoma. *Hypertens.* 2:177, 1980.
- 15) Cleroux J. F. Peronnet, J. Champlain: Free and conjugated plasma catecholamines in marason runners. *Can. J. Appl. Sports Sci.* 7:231-232, 1982.
- 16) Michal G. Ziegler, C. Raymond Lake: Norepinephrine *Frontiers of Clinical Neuroscience* Vol. 2:263, 1985.
- 17) Bergmeyer H. U., Grassl M., Walter H. E.: In methods of enzymatic analysis. Bergmeyer H. U. ed.: VCH. Weinheim. W. Germany—Deerfield Beach. FL. 3rd Ed. Vol. 2:157, 1983.
- 18) Ichihara K., Haga N., Abiko Y.: Is ischemia induced pH decrease of dog myocardium respiratory or metabolic acidosis? *Am. J. Physiol.* 246:653-657, 1984.

**Site and Dynamics of the Plasma Noradrenaline Deconjugation  
—with Special Reference to the Left-Sided  
Pump Dysfunction and Dynamic Exercise—**

Masao Kakami, Hiroyasu Ito, Shinya Minatoguchi,  
Kiyoji Asano, Yoko Imai, Masatoshi Koshiji,  
Yoshihiro Uno, Hitomi Yokoyama and Senri Hirakawa

The 2nd Department of Internal Medicine, Gifu University  
School of Medicine, Gifu, 500, Japan

To investigate the variations of conjugated noradrenaline (NA) and adrenaline (A) with dynamic exercise and pumping function of the left heart, we compared plasma levels of free and conjugated NA and A before and during exercise in control subjects (group C, n=15), cardiac patients with a normally functioning (group N, n=50) and a poorly functioning left heart (group H, n=68). To study the possible site of deconjugation, we compared plasma levels of free and conjugated NA and A between antecubital vein blood and pulmonary artery blood.

1) Plasma levels of free NA and A were higher in the pulmonary artery blood than in the antecubital vein blood. Plasma levels of conjugated NA and A were lower in the pulmonary artery blood than in the antecubital vein blood.

2) The relationship in the plasma levels of free NA was group H>group N $\approx$ group C.

The relationship in the plasma levels of conjugated NA was group H>group N>group C. There was no difference in the plasma levels of free A between the 3 groups. Although there was no difference in the plasma levels of conjugated A between groups N and C, it was significantly higher in group H than in group C or N. Plasma levels of free NA and A increased during dynamic exercise, and the increment of plasma NA was greater in group H than in group N. Plasma levels of conjugated NA and A decreased during exercise, and the decrement of conjugated NA was greater in group H than in group N.

These findings suggest that, while plasma free NA reflects the instantaneous sympathetic nerve activity, plasma conjugated NA may reflect the time-integrated sympathetic nerve activity. It is probable that the plasma conjugated NA can be deconjugated and converted into plasma free NA in the heart.

**Key words:** plasma conjugated noradrenaline and adrenaline, left-sided pump dysfunction, dynamic exercise, site of deconjugation