

質疑応答

(質問) 臨床の場でのアドレノメデュリンと循環動態との関連について
ご教示下さい (東京都: K・T)

(回答) 永谷憲歳*, 寒川賢治**

はじめに

アドレノメデュリン (adrenomedullin; AM) は、1993年、北村、寒川らにより、ヒト褐色細胞腫より発見された52個のアミノ酸よりなるペプチドである¹⁾。AMは血管拡張を介した降圧活性を有しており、その降圧効果は既知の最も強力なペプチドであるCGRPに匹敵する。またAMは副腎髄質、血管壁のみならず、心臓、肺、腎臓などの多くの組織に分布し、降圧活性以外に、利尿、ナトリウム利尿作用²⁾、強心作用³⁾、肺血管拡張作用⁴⁾、アルドステロン分泌抑制作用⁵⁾などの多くの生理活性を有することが知られている。さらに血漿および組織AM濃度は心不全⁶⁾、高血圧⁷⁾、腎不全、肺高血圧⁸⁾の病態において上昇していることから、AMは循環調節因子として重要な働きをしていると考えられる。本稿では各種循環器疾患における血漿AM濃度測定の意味、さらにはAMと循環動態との関連について概説する。

血漿AM濃度測定の臨床的意義

1) 心不全とAM

Nishikimiらは心不全において、その重症度とともに血漿AM濃度が上昇することを報告した⁶⁾。NYHA I度では健常人に比べて差はないが、NYHA II度で軽度上昇し、NYHA III度、IV度と重症度が増すにつれて血漿AM濃度は段階的上昇を認める(図1)。血漿AM濃度は、血漿ANP、BNP、ノルエピネフリン濃度と良好な正の相関を認め、左室駆出率と負の相関を認めることから、

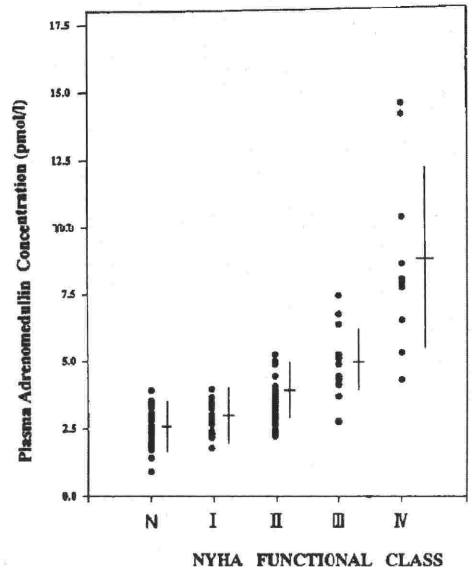


図1 健常者および心不全患者 (NYHA I~IV) における血漿AM濃度 (文献⁶⁾より引用)

AMの分泌機序として体液量の増加や交感神経活動の増加が一部関与していると考えられる。

AMは心不全時に血中のみでなく、心筋、肺、腎臓などの主要臓器でも増加している⁹⁾。また、これらの臓器にはAMの特異的受容体が多数存在することが知られている。AMは血管拡張、利尿、ナトリウム利尿、強心作用らの生理作用を持っていることを考えると、AMはANPのように循環ホルモンとしてのみでなく、オートクリン、パラクリンとして局所的にも働いて、心不全の病態に深く関与していると考えられる。

2) 肺高血圧とAM

AMのmRNAは肺で多く発現し、またAMの受容体のmRNAも肺で多く発現している¹⁰⁾。ま

*国立循環器病センター内科心臓部門

** 同 研究所生化学部

た、AM 投与により肺血管は強力に拡張することが知られている⁴⁾。以上の事実から、AM と肺循環との強い関係が示唆される。

Yoshiyayashi らは、先天性心疾患に伴う肺高血圧症を対象に心臓カテーテル中に心血管の諸部位での血漿 AM 濃度を測定した¹¹⁾。肺静脈内 AM 濃度は肺動脈内 AM 濃度と比較して有意に低下していた。この肺毛細血管前後の AM 濃度差は、健常人に比べ肺高血圧患者で大きい傾向にあった。

また我々は、原発性肺高血圧症、慢性肺血栓症らの重症肺高血圧症における血漿 AM 濃度の臨床的意義について検討した⁸⁾。血漿 AM 濃度は健常者の約 2 倍に上昇しており、血行動態との関係では、血漿 AM 濃度は肺動脈平均圧よりもむしろ右房圧、血漿 ANP 濃度と良好な正の相関を示した。以上から血漿 AM 濃度は肺高血圧の程度よりも、むしろそれに伴う右心不全の病態を反映すると考えられる。

3) 急性心筋梗塞と AM

急性心筋梗塞の急性期すでに発症数時間で血漿 AM は正常の 2 倍以上高く、24~48 時間でピークをとり、以後漸減する¹²⁾。AM 値は心不全を合併している群ではより高値を示し、血漿 ANP、BNP、peakCK と正相関した。著者らは 113 人の急性心筋梗塞患者を対象に血漿 AM 濃度と予後の関係を調べた¹³⁾。発症 2 日目の AM 値が高い (10.3 pmol/L) 症例では予後不良であった (図 2)。こうして AM は急性心筋梗塞症の重症度判定、予後推定に有用であると考えられる。

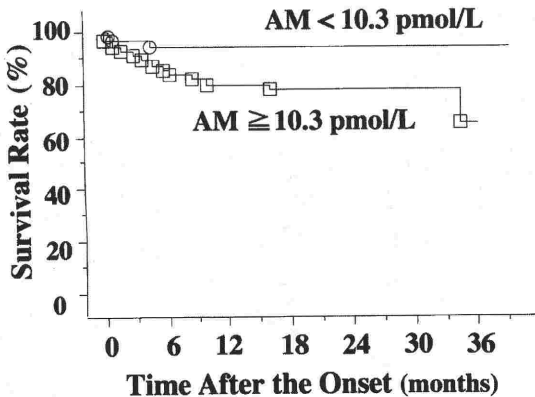


図 2 血漿 AM 濃度中央値で分けた急性心筋梗塞患者の生存曲線

AM の循環動態に及ぼす影響

1) 血管への作用

Parkes らはヒツジを用いて、経静脈的 AM 投与の血行動態への影響を検討した¹⁴⁾。図 3 に示すように、長時間持続する降圧が観察される。血管内皮細胞、血管平滑筋細胞には AM の特異的受容体が存在する。培養血管平滑筋細胞において AM は細胞内 cAMP を増加させる。それに続くプロテインキナーゼの活性化により血管拡張に働く。また培養血管内皮細胞において AM はイノシトール三リン酸を介した細胞内カルシウム増加作用により一酸化窒素 (NO) 合成を促進することが示された。こうして AM は血管平滑筋に直接作用して、また血管内皮に働き NO を介して血管拡張をきたすと考えられる。

AM は動脈系のみでなく、静脈拡張作用も有する。Lippton らはネコの肺動脈へ AM を投与して血管反応性を検索した^{4,15)}。正常肺動脈圧時に AM を投与しても、肺動脈圧は変化せず、体血圧が低下したが、肺高血圧モデルに AM を投与すると、体血圧よりむしろ肺動脈圧をより選択的に低下させた。これらの事から AM は肺血管トーン調節に重要な役割をしていると考えられる。

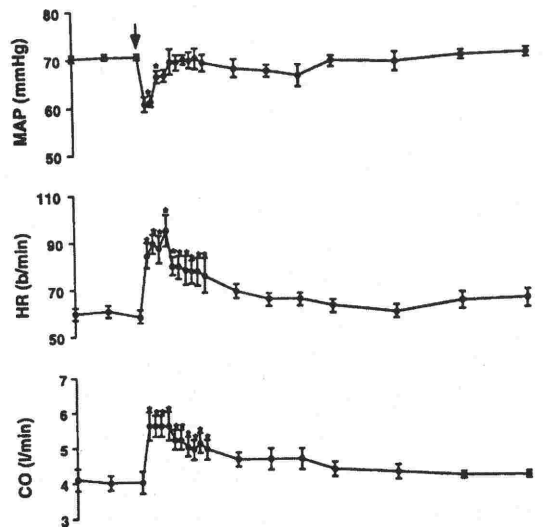


図 3 ヒツジに bolus で AM を投与したときの血行動態の変化 (文献¹⁴⁾より引用)

MAP: 平均動脈圧, HR: 心拍数, CO: 心拍出量

2) 心臓への作用

AM 100 μ g を bolus で動物に静脈内投与すると、心拍数は上昇するが (図3), 自律神経遮断下では心拍数は変動しないことから, AM 投与時の心拍数の増加は主に圧受容体を介した反射性の交感神経活動亢進によると考えられる。

AM を動物の静脈内へ投与すると心拍出量は著明に増大する (図3)。また摘出灌流心標本を用いた検討でも心筋の収縮性は増加する³⁾。また我々は、麻酔下の雑種イヌを用い、左冠動脈内へAM を投与して、AM の心筋への直接作用を検討した。AM は容量依存性に max dp/dt を増加させた。このとき大動脈圧, 左房圧, 心拍出量に有意な変化はなかったことから、AM の陽性変力作用が示唆

される。AM は血管平滑筋細胞と同様に心筋細胞においても細胞内 cAMP を増加させることから¹⁶⁾、cAMP を介した心収縮が予測されるが、Szokodi らは⁴⁾、cAMP 非依存性の機序で陽性変力作用を発揮すると報告しており今後の検討を要する。以上のことから、AM による心拍出量の増大は末梢血管拡張に伴う心後負荷の軽減のみでなく、心筋への直接作用も一部関与していると考えられる。

3) 腎臓への作用

AM をラットの静脈内に投与すると体血圧の低下とともに腎血流量の増加が認められることから^{17,18)}、AM は腎血管拡張作用を有することがわかる。さらに腎臓への直接作用を検討するために

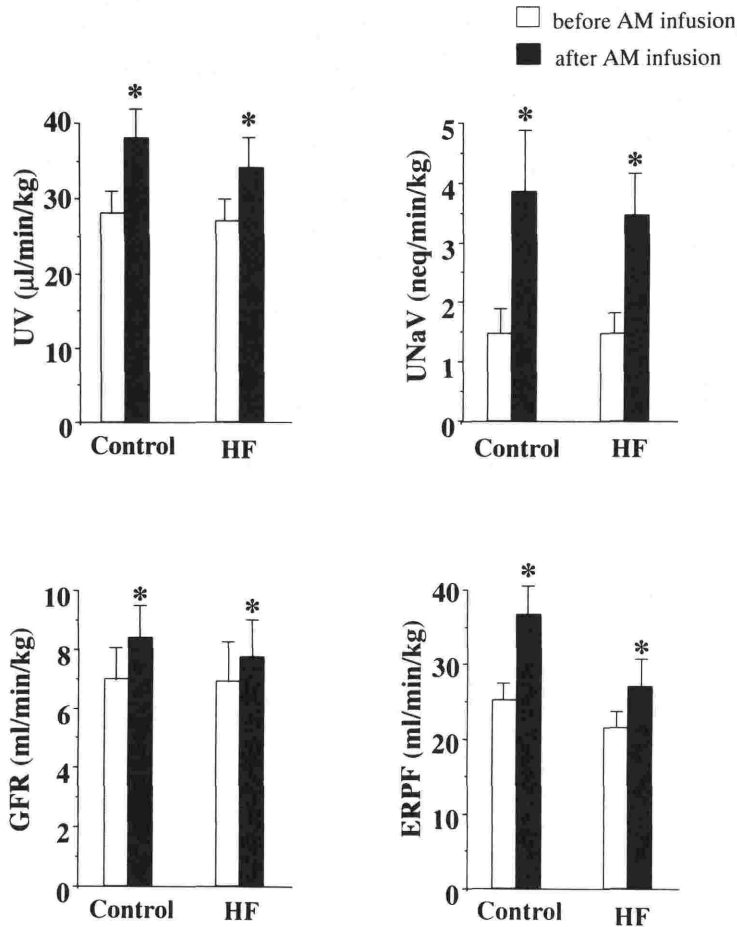


図4 心不全ラットにAMを投与したときの腎血行動態の変化
 HF: 心不全ラット, UV: 尿量, UNaV: 尿中Na排泄量, GFR: 糸球体濾過量, ERPF: 腎血漿流量
 *P<0.05 vs before AM infusion

Ebara らは、麻酔イヌの一侧腎動脈に AM を投与した¹⁹⁾。AM は容量依存性に尿中 Na 排泄量を増加させた。尿量、尿中 K 排泄量、腎血流量も平行して増加したが、糸球体濾過値は高容量でのみ有意に増加した。AM の利尿作用は糸球体濾過量が変動しないときにも認められることから、AM が尿細管に直接働いて水電解質の再吸収を抑制していると考えられる。Jougasaki らのリチウムクリアランスを用いた方法によると、AM は近位尿細管におけるナトリウムの再吸収には影響を与えず、遠位尿細管におけるナトリウム再吸収を抑制することがわかった²⁰⁾。また、著者らはラットの冠動脈を結紮し 4 週を経た心不全ラットモデルを用いて AM (0.05 μg/kg/min) を経静脈的に投与して AM の腎作用を検討した (図 4)。尿量、尿中 Na 排泄量、腎血漿流量、糸球体濾過量は有意に増加したが、その増加の程度はコントロールラットに比べ減弱していた²¹⁾。

4) その他の作用と発現調節

AM はその他にも多彩な生理作用を示し、気管支拡張、細胞増殖および遊走の抑制、アルドステロン産生抑制、エンドセリン産生抑制、中枢神経系への作用らが報告されている。

AM の産生・分泌は、シェアストレスなどの機械的刺激や各種のサイトカイン、特に IL-1β, TNF-α, 種々の血管作動性物質によって促進されることが明らかとなっている²²⁾。

ま と め

血漿 AM 濃度は各種循環器疾患でその重症度に応じて上昇し、また AM は種々の生理作用を有することから、循環調節因子として各種循環器疾患の病態に深くかかわっていると考えられる。

文 献

- 1) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al : Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192 : 553-560, 1993
- 2) Jougasaki M, Wei C-M, Aarhus LL, et al : Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol* 268 : F657-F663, 1995
- 3) Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, et al : Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circulation* 97 : 1062-1070, 1998
- 4) Lipton H, Chang J-K, Hao Q, et al : Adrenomedullin

- dilates the pulmonary vascular bed in vivo. *J Appl Physiol* 76 : 2154-2156, 1994
- 5) Yamaguchi T, Baba K, Doi Y, et al : Inhibition of aldosterone production by adrenomedullin, a hypotensive peptide, in the rat. *Hypertension* 28 : 308-314, 1996
- 6) Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, et al : Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26 : 1424-1431, 1995
- 7) Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, et al : Plasma levels of adrenomedullin, a hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 94 : 2158-2161, 1994
- 8) Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, et al : Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clin Sci* (in press)
- 9) Nishikimi T, Horio T, Sasaki T, et al : Cardiac production and secretion of adrenomedullin are increased in heart failure. *Hypertension* 30 : 1369-1375, 1997
- 10) Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, et al : Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 338 : 6-10, 1994
- 11) Yoshibayashi M, Kamiya T, Kitamura K, et al : Plasma levels of adrenomedullin in primary and secondary pulmonary hypertension in patients <20 years of age. *Am J Cardiol* 79 : 1556-1558, 1997
- 12) Miyao Y, Nishikimi T, Miyazaki S, et al : Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity. *Heart* 79 : 39-44, 1998
- 13) Nagaya N, Nishikimi T, Miyao Y, et al : Plasma adrenomedullin as a prognostic determinant after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 31 : 14A, 1998 (abstract)
- 14) Parkes DG : Cardiovascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *Am J Physiol* 268 : H2574-H2578, 1995
- 15) Nossaman BD, Feng CJ, Kaye AD, et al : Pulmonary vasodilator responses to adrenomedullin are reduced by NOS inhibitors in rats but not in cats. *Am J Physiol* 270 : L782-L789, 1996
- 16) Nishikimi T, Horio T, Yoshihara F, et al : Effect of adrenomedullin on cAMP and cGMP levels in rat cardiac myocytes and nonmyocytes. *Eur J Pharmacol* (in press)
- 17) He H, Bessho H, Fujisawa Y, et al : Effects of a synthetic rat adrenomedullin on regional hemodynamics in rats. *Eur J Pharmacol* 273 : 209-214, 1995
- 18) Gardiner SM, Kemp PA, March JE, et al : Regional hemodynamic effects of human and rat adrenomedullin in conscious rats. *Br J Pharmacol* 114 : 584-591, 1995
- 19) Ebara T, Miura K, Okumura M, et al : Effect of adrenomedullin on renal hemodynamics and functions in dogs. *Eur J Pharmacol* 263 : 69-73, 1994
- 20) Jougasaki M, Aarhus LL, Heublein DM, et al : Role of prostaglandins and renal nerves in the renal actions of adrenomedullin. *Am J Physiol* 272 : F260-F266, 1997
- 21) Nagaya N, Nishikimi T, Horio T, et al : Cardiovascular and renal effects of adrenomedullin in rats with heart failure. *Am J Physiol* (in press)
- 22) Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al : Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 207 : 25-32, 1995