

原著

術中の血圧調節薬として用いた Nicardipine と心房性ナトリウムポリペプチドの腎への作用機構

後藤 文夫* 渡辺 巖* 寺田 政光*
須藤 至** 藤田 達士*

要 旨

手術中に収縮期血圧が 150 mmHg 以上に上昇した成人開腹手術患者12名を対象として、降圧薬として用いた Nicardipine とヒト心房性ナトリウムポリペプチド (hANP) の腎機能への作用機構を比較検討した. Nicardipine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静注で収縮期血圧は 166.5 \pm 16.2 mmHg から15分後には 146.3 \pm 21.1 mmHg に低下したのに対して、hANP 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与では 171 \pm 12.4 mmHg から 153.6 \pm 17.9 mmHg と軽度な低下で目標の血圧に達しなかった. 注入開始30分後には両群ともにそれぞれ 132.2 \pm 12.6 mmHg, 136.4 \pm 8.8 mmHg と目標値に低下した. 尿量は Nicardipine 群が投与前値の約4倍、hANP 群が約10倍に増加した. 今回の成績で注目すべき点は、1) GFR は hANP 群のみ有意に増加した、2) 近位尿細管再吸収能の指標とした PO_4 排泄は両群ともに有意に増加した、3) 遠位尿細管 Na 再吸収抑制率 (DTRFNa) は hANP 群のみ上昇した.

以上の成績より、Nicardipine は GFR に影響を与えることなく、近位尿細管の再吸収を抑制して尿量を増加させることが示唆された. 一方、hANP は GFR の増加と近位並びに遠位尿細管の再吸収抑制を介して Na 利尿を発現することが示唆されたが、いずれが主要な作用部位かは決定できなかった.

はじめに

循環動態の変動が激しい手術患者のサンプルから信頼性の高い臓器機能データを得ることは必ずしも容易ではないが、尿は連続採取できることから、無侵襲下に得られる情報としてきわめて有用なサンプルの一つである. また、詳細な解析を行うならば腎の循環とその機能を逐次推定できるデータとなる. 特に、特殊な薬剤を投与することなく腎循環を推定できるクレアチニンクリアランス (Ccr) の測定と電解質排泄率の算出は薬剤の作用部位を推定でき、降圧薬による尿量増減の発現機構を臨床的に解析する貴重な手段となる.

基礎、臨床を問わず薬剤の腎尿細管への作用機構はほとんどナトリウム (Na) 排泄率 (FENa) の変化から検索している. 腎エネルギー消費の大部分が Na の再吸収に使われていることを考えるとき、マイクロパンクチャー法などでは当然 Na を指標とすることは理解できるが、Na は尿細管のいろんな部位で吸収と排泄が行われることから、ヒトでの作用機構の解析には必ずしも良い指標とは言えない. そこでこの問題点を解決するために、日常臨床で測定される電解質のうち、無機リン (PO_4) が近位尿細管で大部分再吸収されることに注目して、その排泄率 (FEp) の変化から近位尿細管への作用¹⁾を、さらに FEp と FENa の差から算出する Fractional Distal Reabsorption of Sodium (FDRNa)²⁾を遠位尿細管再吸収能の指標として薬剤の腎機能への作用特性を検索した.

対象と方法

開腹手術予定患者で術中に収縮期血圧が 150

*群馬大学医学部麻酔・蘇生学教室

**済生会宇都宮病院麻酔科

mmHg 以上に上昇した成人12名を対象とした。本研究に用いた薬剤はすべて一般臨床に用いられており、かつ麻酔管理上必要な薬剤以外は一切使用していないこと、並びにこの研究のために患者に特殊な侵襲を加えていないことから、全ての全身麻酔患者を対象とした手術の承諾書及び新薬治療許可以外には特別な研究許可書 (informed consent) は作成していない。

麻酔は Thiopental 5 mg/kg と Vecuronium 8 mg の静注で導入し、1-2%の Enflurane と笑気 4 L/分、酸素 2 L/分 で維持した。麻酔導入後膀胱にバルーンカテーテルを留置して単位時間尿量を計測し、その一部の尿及びその間に採取した血漿より腎機能を算出した。

手術開始後収縮期血圧が 150 mmHg 以上に上昇した時点で Nicardipine (ペルジピン®) 1 µg/kg/分 または hANP 0.2 µg/kg/分 の持続注入を開始し、収縮期血圧を 110-140 mmHg の範囲に維持するよう両薬剤の注入量を調節した。麻酔導入後から降圧薬注入開始までの間に投与前値の腎機能を、降圧薬注入開始10分後より90分後までの間で、尿量が明らかに増加した時点で2回時間尿量を採取して、その平均値から薬剤投与中の腎機能を算出した。この薬剤投与中は Enflurane の濃度を一定とし、血圧の低下が急激で Enflurane の濃度を1%以下に下げたか、または降圧薬の投与を中止しなければならなかった症例は研究対象から除外した。輸液は麻酔開始より2時間は乳酸リンゲル液 500 ml/時 のみとした。腎機能測定中の出血は全例 300 ml 以下であったために輸血は行わなかった。

GFR は Ccr で代用した。尿中排泄量/濾過量の式から FE_p 並びに FENa を算出した。遠位における Na の再吸収率を以下の式を用いて推定した。

$$\begin{aligned} & \text{Fractional Distal (Post-proximal)} \\ & \text{Sodium Reabsorption (FDRNa (\%))} \\ & = 100 \times (\text{FEp} - \text{FENa}) / \text{FEp} \\ & \text{Distal Tubular Rejection Fraction of} \\ & \text{Sodium (DTRFNa (\%))} \\ & = 100 - \text{FDRNa} \end{aligned}$$

DTRFNa の上昇は遠位尿細管における Na の再吸収抑制を表す。一般に近位尿細管再吸収の指標としてはリチウムが用いられるが³⁾、治療上無益

な薬物を手術患者に投与することは好ましくないと判断し、本研究ではリチウムの排泄率を FE_p で代用して FDRNa を算出した。

数値は平均±標準偏差で示し、Student の t 検定により p<0.05 をもって有意差ありとした。

結 果

研究対象となった Nicardipine 投与群と hANP 投与群の間には、年齢、性別、体重などに有意な差を認めなかった (表1)。

Nicardipine 1 µg/kg/分前後の投与により血圧は 166.5±16.2 mmHg より15分後に 146.3±21.1 mmHg、30分後には 132.2±12.6 mmHg (p<0.01) に低下した。hANP 投与群では投与開始時 171.0±12.4 mmHg の収縮期血圧は15分後 153.6±17.9 mmHg と血圧の低下が不十分であったが、30分後には 136.4±8.8 mmHg に低下した。hANP の血圧下降作用は発現が遅く、かつ作用時間が長いために、投与中止後に更に血圧が低下した症例が2例見られた。脈拍は両群ともに有意な変化を認めなかった。

尿量は Nicardipine 投与群では約4倍、hANP 投与群では約10倍に増加した。Ccr は Nicardipine 群では 68.9±15.3 ml/分 から 86.7±24.6 ml/分 と軽度な増加であったのに対して、hANP 群では 52.2±20.0 ml/分 から 88.0±30.7 ml/分 と有意 (p<0.05) に増加した。

Na 排泄量および FENa の上昇率は hANP 群が Nicardipine 群よりも高いが、その変化率には両群間に有意差を認めなかった。

FE_p は Nicardipine 投与群では 9.6±5.8% から 28.4±10.6% に上昇し、術後まで持続した症例も見られた。hANP 群でも FE_p は 12.8±5.8% から 38.3±20.9% にまで上昇した。

遠位尿細管における Na の再吸収率を示す FDRNa は、Nicardipine 群では変化を認めないが、hANP 群では 91.7±2.8% から 81.8±6.6% へと低下した。さらに、Na 再吸収抑制を明確にす

表1 ニカルジピン (I群) または hANP (II群) 投与症例の性別、年齢、体重。

群	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)
I	男3, 女3	54.3±8.1	57.5±12.1
II	男4, 女2	55.4±3.9	52.6±6.3

表2 ニカルジピン (I群) 及び hANP (II群) 投与による腎機能の変化

	群	前 値	利 尿 期
尿量	I	0.99±0.89	4.31±1.95**
(ml/min)	II	0.70±0.46	8.27±6.17**
Ccr	I	68.9±15.3	86.7±24.6
(ml/min)	II	52.2±20.0	88.0±30.7*
UNaV	I	86.1±47.4	699.7±316.0**
(μEq/min)	II	87.2±75.6	1045.7±749.5**
EFNa	I	0.73±0.27	5.17±2.44**
(%)	II	1.09±0.82	7.36±5.07**
UpV	I	248±222	827±447**
(μg/min)	II	215±155	1251±1082**
FEp	I	9.6±5.8	28.4±10.6**
(%)	II	12.8±5.8	38.3±20.9**
CH ₂ O	I	-0.41±0.31	-0.73±0.48
(ml/min)	II	-1.02±1.11	-2.33±1.01
DTRFNa	I	11.5±6.2	13.2±7.2
(%)	II	8.3±2.8	18.2±6.6*

Mean±SD, *:p<0.05, **:p<0.01; 投与前値との Paired t 検定による比較

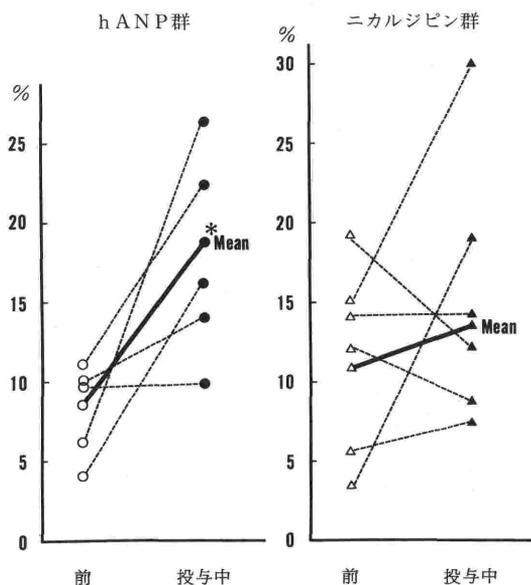


図1 hANP およびニカルジピン投与による遠位尿管 Na 再吸収率 (DTRFNa) の変化
※p<0.05

る上で DTRFNa (100-FDRNa) を算出すると, Nicardipine 群では変化が無いが, hANP 群では $8.3 \pm 2.8\%$ から $18.2 \pm 6.6\%$ と有意 ($p < 0.05$) に上昇した (図2)。

自由水クリアランスは両群ともにマイナスへの傾向が増強されたが, hANP 群での変化がより顕著であった。

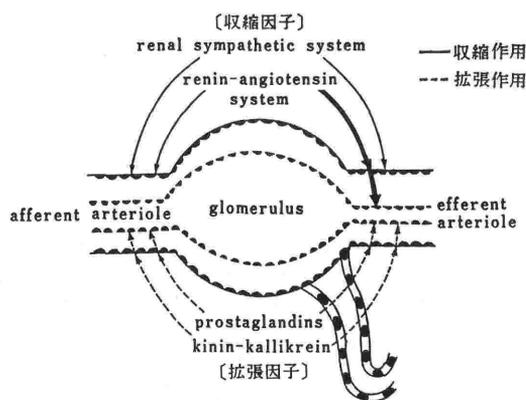


図2 RBF と GFR の調節に関与するおもなホルモン系²⁰⁾

腎血管が拡張している正常灌流圧下 (外側の腎糸球体) では, AII は輸入および輸出細動脈の収縮に加えて, 糸球体濾過面積も減少させるために RBF と GFR はともに減少する。一方, 圧低下時 (内側の腎糸球体) には血管がすでに収縮しており, AII は反応性の高い輸出細動脈のみをさらに収縮させる。このため, 血管抵抗が上昇しても濾過圧はよく保たれ, RA 系による RBF (減少) と GFR (増加) の変化に解離が生じる。ANP による GFR 増加作用はこれらの因子を介するものか直接作用かは明らかでない。

血漿の Na, PO₄, K, Ca レベルなどは両群ともに不変であった。

考 察

高血圧患者に Ca 拮抗薬を静注した場合、意識下においても正常血圧患者より血圧の変化が強く、Na 利尿作用も発現しやすいことが報告されている⁴⁾。ただし、その変化は比較的軽度であり、本研究において認められたような顕著な尿量の増加は報告されていない。その差を動物実験のデータから考察すると、腎血管系がノルアドレナリン(交感神経系)やアンジオテンシンⅡなどのストレスホルモンにより収縮状態にある場合には Ca 拮抗薬による腎血管の拡張が顕著に現れ、GFR も増加して Na 利尿作用が増幅されやすいことによると考えられる⁵⁾。腎動脈狭窄性の高血圧患者でも Ca 拮抗薬の利尿作用が発現しやすい⁶⁾。また、Ca 拮抗薬は輸入細動脈の拡張が輸出細動脈よりも強いために血圧が低下しても濾過圧が保たれ、GFR が維持されると説明されている^{6,7)}。一方、ANP は輸出細動脈を収縮させる作用が指摘されており、それによる GFR の増加が利尿作用の主因とする報告⁸⁾も見られ、手術侵襲下に用いる血圧調節薬として好ましい特徴を持つ薬剤と考えられる(図2)。ただし、今回用いた両薬剤は共に GFR がほとんど変化しなかった症例においても顕著な Na 利尿が認められたことから、尿細管の再吸収抑制作用がより重要な因子と考えられる。

薬剤の作用機構を論じる場合には常に種差および実験条件が重要な問題となり、手術侵襲下のヒトのデータが求められる。しかしながら、尿細管への作用部位を臨床的に決定することは必ずしも容易ではない。今回、Na に加えて PO₄ の排泄変化から尿細管への作用特性を検討した。Nicardipine 群では PO₄ の排泄が顕著であるのに対して、遠位尿細管の再吸収率を示す DTRFNa は変化していないことから近位尿細管への作用が主体と考えられる。一方、hANP 群では FE_p, DTRFNa とともに増加しており、近位、遠位の双方に作用していることが伺えるが、GFR も増加しており、今回の臨床データのみからでは作用部位の解析は困難であった。尚、ヘンレ上行脚のみに作用する Furosemide⁹⁾ は PO₄ の排泄に影響しないことから、両薬剤ともにヘンレ曲の再吸収

能とは無関係と考えられる。

PO₄ の排泄を左右する主な生理的因子は副甲状腺ホルモン(PTH)、カテコールアミン、PO₄ の血中濃度、GFR などである。今回は PTH を測定していないが、須藤らの報告¹⁰⁾では Nicardipine 投与による PTH の変化は認められていない。また、血漿 PO₄ レベルも変化なく、かつ GFR が不変または減少した症例でも FE_p が上昇していることは、Nicardipine による PO₄ の排泄増加は近位尿細管への直接作用が主体であることを裏づける。一方、hANP 群では GFR が有意に上昇した。GFR の増加は PO₄ の濾過量を増し、その濾過量に比例して排泄量も増加する¹¹⁾。このため hANP 群における FE_p の上昇が GFR の上昇によるものか近位尿細管への直接作用によるものかの判別は困難である。

RBF や GFR が不変でも Na 排泄が増加するということは、Ca 拮抗薬は尿細管に直接作用して Na の再吸収を抑制することを意味する。しかしながら、その作用機序については一定の見解が得られていない。MacLaughlin ら¹²⁾は Peritubular や luminal space などに Ca 拮抗薬を投与して30-60%の Na の再吸収抑制が生じることをマイクロバンクチャー法で確認している。ところが、細胞内の Ca 濃度との間には相関を認めおらず、なお未解決の問題とされる。Brown ら¹³⁾は Verapamil による Ca の排泄増加を報告しているが、Ca の再吸収部位は Na に一致していることが知られており¹⁴⁾、Ca の排泄率を検索しても Ca 拮抗薬の作用機構解明には有用なデータとならない。また、Nicardipine 投与による血漿 Ca レベル(イオン化、非イオン化ともに)の変化も見られない¹⁰⁾。

副甲状腺ホルモンを介するリンの再吸収抑制は c-AMP を Second Messenger とするが、他のリン再吸収抑制物質では c-AMP とは無関係であることが多い¹⁵⁾。また、Nicardipine 投与では副甲状腺ホルモンレベルに変化が認められないことから¹⁰⁾、直接的な関連はないと考えられる。なお、Ca 拮抗薬の Na 利尿作用に関する報告は多いが、無機リンの排泄に関するデータは少ない。Wallia ら¹⁶⁾は健康人に Nitrendipine を経口投与した報告で、リンの排泄量が軽度増加すると簡単に触れているのみである。

ANP による利尿作用の発現機構と再吸収抑制部位についてはいまだ一定の見解が得られていない。腎の ANP 受容体は糸球体および輸入細動脈に多く存在する。ANP の降圧作用が末梢血管全般の拡張に依存するのであれば糸球体細動脈も拡張するはずであるが、輸出細動脈をむしろ収縮させることが報告されている⁸⁾。この輸出細動脈の収縮は糸球体濾過圧を保ち、GFR の上昇を導く。ANP に Ca 拮抗薬を併用すると、Ca 拮抗薬による輸入細動脈の拡張が ANP の GFR 増加作用を強めて、Na 利尿が増幅される¹⁷⁾。

一方、ANP の受容体は全身血管にあり、腎と同様に血管抵抗を上昇させる方向に作用するとする成績や、ANP による血圧低下は心拍出量の減少が主因とする報告もみられる¹⁸⁾。心拍出量が減少しても GFR と尿量が増加するならば、腎循環の効率化が計られ、体液が減少した時に分泌されるホルモンとしては少なくとも腎機能面からは有用な因子である。しかしながら、ANP による血圧下降が心拍出量の低下作用に依存するものであるならば、他の重要臓器の循環と機能障害を誘発する危険性も考えられる。また、今回の成績でも認めれたように、尿量の著しい増加により体液の減少が加わり、投与中止後も血圧の低下が持続する問題もあり、術中の降圧薬として用いる上で、他の主要臓器の循環に関する臨床的な検討を加える必要がある。これに対し、hANP による末梢血管抵抗の減少が心不全の改善に有効とする報告¹⁹⁾ も見られ、臨床治験も進められている。このように報告による著しい差は実験条件や病態によりその作用発現が大きく異なることを意味しており、今後の研究に待つところが大きい。

まとめ

高血圧手術患者の血圧調節に用いた Nicardipine と hANP の腎機能への作用点を比較検討した。両薬剤ともに血圧の下降とともに顕著な利尿作用を発現したが、Nicardipine は近位尿細管の再吸収抑制が主体であるのに対して、hANP は GFR の増加と尿細管全域の再吸収抑制を介して Na 利尿を発現することが示唆されたが、いずれが主要な作用部位かは決定できなかった。

参考文献

- 1) Dennis, V. W., Stead, W. W., Myers, J. L.: Renal handling of phosphate and calcium. *Ann. Rev. Physiol.* 41:257-271, 1979.
- 2) Biollaz, J., Bidiville, J., Diezi, J., Waeber, B., Nussberger, J., Brunner-Ferber, F., Gomez, H. J., Brunner, H. R.: Site of the action of a synthetic atrial natriuretic peptide evaluated in humans. *Kidney Int.* 32:537-546, 1987.
- 3) Thomsen, K.: Lithium clearance: A new method for determining proximal and distal reabsorption of sodium and water. *Nephron* 37:217-223, 1984.
- 4) Van Schaik, B. A. M., Van Nistelrooy, A. E. J., Geuskens, G. G.: Antihypertensive and renal effects of nicardipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18: 57-63, 1984.
- 5) Jover, B., Dupont, M., Casellas, D., Mimran, A.: Comparative effects of nifedipine and diltiazem on vascular responses to norepinephrine and angiotensin II. *Eur. Heart. J.* 4 (Suppl. G): 21-25, 1983.
- 6) Ribstein, J., Mourad, G., Mimran, A.: Contrasting acute effects of captopril and nifedipine on renal function in renovascular hypertension. *Am. J. Hypertension* 1:239-244, 1988.
- 7) Loutzenhizer, R., Epstein, M., Horton, C.: Inhibition by diltiazem of pressure-induced afferent vasoconstriction in the isolated perfused rat kidney. *Am. J. Cardiol.* 59:72A-75A, 1987.
- 8) Dunn, B. R., Ichikawa, I., Pfeffer, J. M., Troy, J. L., Brenner, B. M.: Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ. Res.* 59:237-246, 1986.
- 9) 後藤文夫, 小幡英章, 須藤 至, 藤田達士: 無機リンの再吸収率からみたニカルジピンによる利尿作用の解析. *医学のあゆみ* 152: 189-190, 1990.
- 10) 須藤 至, 吉田長英, 高橋伸一郎, 小松原敬之, 佐藤 淳, 渡辺 敏, 中野 実, 後藤文夫: 無機リンの再吸収率より解析した Ca 拮抗薬の利尿作用の機序. *麻酔* 39: s276, 1990.
- 11) Bijvoet, O. L. M.: Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. *Clin. Sci.* 37:23-36, 1969.
- 12) MacLaughlin, M., de Mello Aires, M., Malnic, G.: Verapamil effect on renal function of normotensive and hypertensive rats. *Renal Physiol.* 8:112-119, 1985.
- 13) Brawn, B., Churchill, P.: Renal effects of methoxy-verapamil in anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 225:372-377, 1983.
- 14) Dennis, V. W., Stead, W. W., Myers, J. L.: Renal handling of phosphate and calcium. 41:257-271, 1979.
- 15) Goto, F.: The effects of dopamine on renal excretion of sodium, phosphate and cyclic AMP in thyroparathyroidectomized dogs. *Endocrinol. Japon.* 26:649-654, 1979.
- 16) Wallia, R., Greenberg, A., Puschett, J. B.: Renal

- hemodynamic and tubular transport effects of nitrendipine. *J. Lab. Clin. Med.* 105:498-503, 1985.
- 17) Gaillard, C. A., Koomans, H. A., Rabelink, T. J., Boer, P., Dorhant Mees, E. J.: Opposite effects of enalapril and nitrendipine on natriuretic response to atrial natriuretic factor. *Hypertension* 13:173-180, 1989.
- 18) Seymour, A. A., Sweet, C. S., Stabilito, I. I., Emmert, S. E.: Cardiac and hemodynamic responses to synthetic atrial natriuretic factor in rats. *Life Sci.* 40:511-519, 1987.
- 19) 蘇木宏之, 内田康美, 栢尾正俊, 東丸貴信, 加藤彰一, 杉本恒明: 実験的うっ血性心不全モデルに対するヒト心房性ナトリウムポリペプチドの効果. *日薬理誌* 89: 47-53, 1987.
- 20) 後藤文夫: 腎循環に対するレニン・アンジオテンシン系とプロスタノイド系の作用機序. *麻酔* 33: 1204-1212, 1984.

The effects of nicardipine and human atrial natriuretic polipeptide on renal function and systemic blood pressure

Fumio Goto, Iwao Watanabe, Masamitsu Terada,
Itaru Sudo, Tatsushi Fujita

Gunma University School of Medicine
Department of Anesthesiology and Resuscitology

The effects of calcium entry blocker, nicardipine hydrochloride, a dihydropyridine derivative, on blood pressure and renal function were compared to those of human atrial natriuretic polypeptide (hANP) in hypertensive surgical patients. Systolic blood pressure decreased from 166 ± 16 mmHg to 132 ± 12 mmHg and from 171.1 ± 12.4 mmHg to 136.4 ± 8.8 mmHg, respectively, in nicardipine group and hANP group 30 min after the start of drug infusion.

Urine flow, sodium and inorganic phosphate excretion significantly increased following the administration of the drugs in both Groups. GFR and Distal tubular rejection fraction of

sodium (DTRFNa) (1-Fractional distal sodium reabsorption) increased significantly due to hANP infusion, but those of nicardipine Group did not change. Plasma sodium and inorganic phosphate did not change in both Groups.

Phosphate reabsorption is considered to be largely in the proximal renal tubule, so its appearance in the urine in increased quantities suggest proximal activity of nicardipine, as neither the GFR nor plasma phosphate concentration was affected. On the contrary, diuresis due to hANP will be depend on the increase of GFR and the inhibition of proximal and distal sodium reabsorption.