

原 著

心房性ナトリウム利尿ペプチドの
血行動態に関する研究河内山 敬二* 手塚 新吉* 本多 とも子*
矢萩 真弓* 大岩 悦郎* 岡田 和夫*

要 旨

24頭の雑種成犬を使い α -hANP の血行動態に及ぼす影響について検討した。 α -hANP 投与量により対照群, $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与群, $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 群, $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 群に分け, α -hANP を60分間投与した。測定項目は, 血圧, 心拍数, 心拍出量, 血液ガス, 腎動脈血流量, 椎骨動脈血流量, 尿量で, 対照値, 投与30分, 投与60分, 投与中止後60分の4時点で測定を行った。平均血圧は各 α -hANP 投与群とも有意な低下を示した。心拍数は各群とも変化は認めなかった。心拍出量は $0.3 \mu\text{g}$ では減少傾向を示し, $1 \mu\text{g}$, $10 \mu\text{g}$ 群では有意な減少が認められた。 PaO_2 は各 α -hANP 投与群で有意な低下が認められた。尿量は各 α -hANP 投与群で投与中は増加が認められた。椎骨動脈血流量は各 α -hANP 投与群で減少したが, 血圧低下, 心拍出量減少にもかかわらず腎動脈血流量は比較的一定に保たれており, α -hANP が腎動脈に作用し血管拡張を起こし血流を維持したためと推測された。

はじめに

心房性ナトリウム利尿ペプチドはヒト心房から単離精製された新しいホルモンであり, 従来単なるポンプ器官として捉えられてきた心臓が同時に内分泌器官であることが明らかとなり, 循環器としてだけでなく内分泌器官として注目を集めている。本ホルモンの作用として, ナトリウム利尿作用, 血管拡張作用, アルドステロン合成阻害作用

などが報告されており, 体液量や血圧調節に関与していると思われる。今回動物実験において α 型ヒト ANP (α -hANP) の血行動態に及ぼす影響について比較検討した。

対象と方法

10~15 kg の雑種成犬24頭を $20 \text{ mg}/\text{kg}$ のチオペンタール静注で麻酔導入後, 酸素 $0.5 \text{ l}/\text{min}$, Air $1 \text{ l}/\text{min}$, エンフルレン1.5%で維持し, 呼吸は人工呼吸で PaCO_2 を 40 mmHg 前後に維持するようにした。左大腿動脈にカテーテルを挿入し, 動脈圧, 心拍数測定と血液ガス分析の採血を行い, また右大腿静脈より Swan-Ganz カテーテルを挿入し心拍出量の測定に用いた。臓器血流量測定として, 左椎骨動脈, 左腎動脈に超音波トランジットタイム血流計 (T201 Transonic systems Inc USA) のプローベを装着し両動脈の血流量を測定した。導尿により尿量測定を行い体温は保温マットにより実験中 37°C に保持した。輸液は左大腿静脈より乳酸加リンゲル液を $5 \text{ ml}/\text{kg}/\text{hr}$ で点滴投与した。左大腿動脈に挿入したカテーテルには圧トランスデューサ (P231ID, Statham, USA) を接続しポリグラフ (360, 日本電気三栄機) にて血圧, 心拍数測定を行った。血液ガスは, 血液ガス分析装置 (168, Ciba Corning Diagnostic Corp) で, 心拍出量測定は熱希釈型心拍出量計 (Model 3500E: Monsfield, Scientific Inc USA) を用いて行った。イヌを α -hANP 投与量により, 対照群, $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与群 ($0.3 \mu\text{g}$ 群), $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 群 ($1 \mu\text{g}$ 群), $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 群 ($10 \mu\text{g}$ 群)

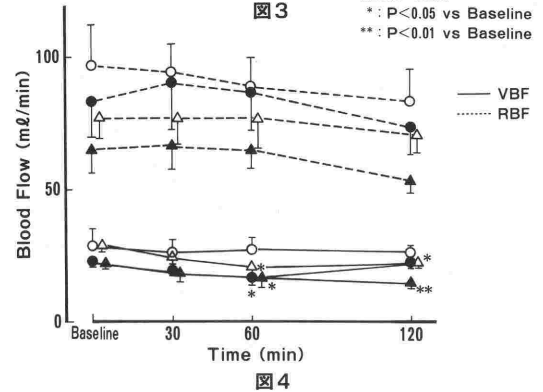
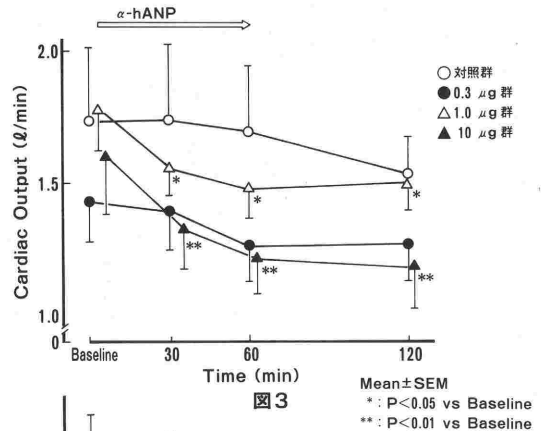
*帝京大学医学部麻酔学教室

の4群に分けた。対照群には生理的食塩水を20 ml/hrで投与し、各 α -hANP投与群には注入ポンプにより α -hANPを60分間投与した。測定は血行動態が安定した時点に対照値とし投与30分、投与60分および投与中止後60分の4時点で測定した。全ての成績は平均値±標準偏差値で表わし、Student's unpaired t-testにより推計学的有意を検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

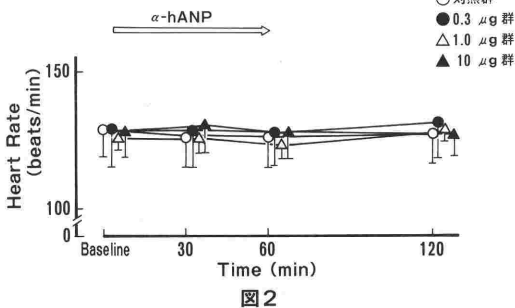
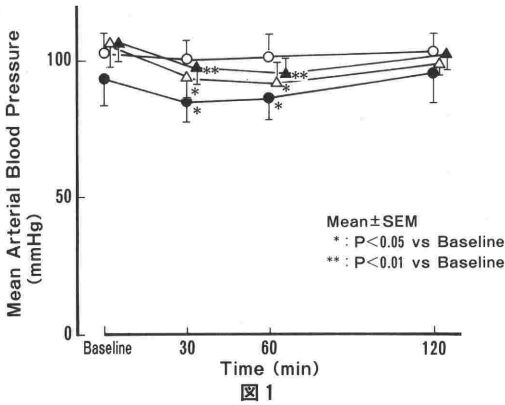
結果

対照群、各 α -hANP投与群の平均血圧の変動を図1に示した。平均血圧は対照群はほぼ一定に保たれたが、0.3 μ g、1 μ g、10 μ gの各群では、 α -hANP投与中は有意な低下が認められた。投与中止後は、各群とも回復傾向が認められた。図2は心拍数の変動を示してあるが、対照群、 α -hANP投与の各群とも有意な変化は認めなかった。図3は心拍出量の変動を示してあるが、対照群ではほぼ一定に保たれているが、0.3 μ g群では減少傾向が認められ、1 μ g、10 μ g群では有意な減少が認められた。臓器血流量は図4に示してある。上段の破線が腎動脈血流量、下段の実線が

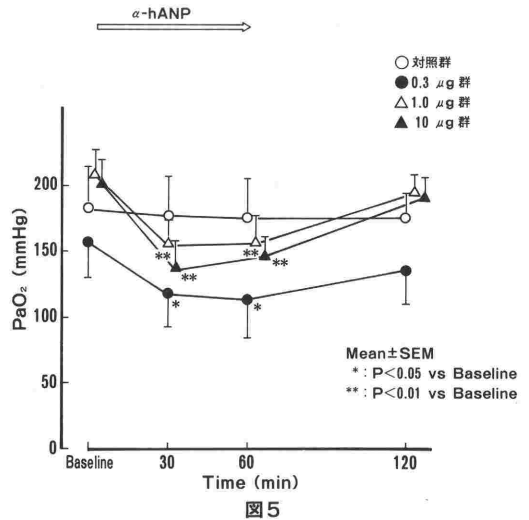
Changes in cardiac output, renal and vertebral blood flow.



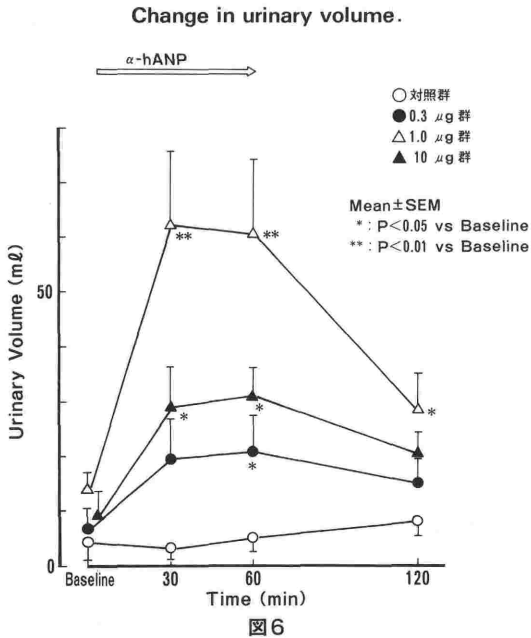
Changes in mean arterial blood pressure and heart rate.



Change in PaO₂.



椎骨動脈血流量を示してある。椎骨動脈血流量は対照群はほぼ一定していたが、0.3 μ g、1 μ g、10 μ g群とも投与60分で有意な減少が認められたが、腎動脈血流量は各群とも有意な変動は認められなかった。図5はPaO₂の変動を示しているが、対



照群は一定しているが、0.3 μg 、1 μg 、10 μg の各群とも α -hANP 投与により有意な低下がみられた。尚 PaCO₂、pH、Base Excess は各群とも有意な変化は認められなかった。図6は尿量の変化を示したものであるが、対照群の尿量は、ほぼ一定していたが、0.3 μg 、1 μg 、10 μg 群とも α -hANP 投与中は、有意な増加がみられた。特に 1 μg 群において尿量増加が著明であった。 α -hANP 投与中止により各群とも尿量の減少傾向が認められた。

考 案

α -hANP の降圧作用については、動物実験では心拍出量の低下¹⁾が認められ、その機序には利尿作用による循環血液量減少、血管拡張作用による静脈還流の低下がおり、心拍出量の低下、あるいは de BOLD²⁾ の報告にあるような毛細血管の透過性を亢進させるための循環血液量の減少等の機序が言われているが、今回の実験においても、0.3 μg 群では減少傾向を示し、1 μg 群、10 μg 群においては有意に減少しており、その降圧作用に関与しているものと思われる。

心拍数においては、 α -hANP は圧受容³⁾ 体反射の活性を抑制するとの報告があるが、今回の実験でも心拍数の増加は認めなかった。

α -hANP は in vitro では、血管平滑筋細胞⁴⁾

に多数のレセプターが存在し強い血管平滑筋拡張作用が認められるが、in vivo では、末梢血管抵抗を低下⁵⁾、上昇⁶⁾ あるいは末梢抵抗血管、特に脳血管や腸間膜動脈を直接拡張するという成績は否定的⁷⁾ との意見もある。一方、マイクロスフェア法を用いたラットにおける実験では、腎⁸⁾、内臓の血管抵抗が減少し血流量が増加したとの報告もある。今回の腎動脈と椎骨動脈の血流量の測定では、心拍出量の減少に伴い椎骨動脈血流量は有意に減少したが腎動脈血流量には変化を認めず比較的一定に保たれた。これは α -hANP が腎動脈に作用し、血管拡張を起こし血流を維持したためと推測される。 α -hANP の各臓器血流に対する作用は今後さらに検討が必要であると思われる。

PaO₂ の低下については種々の要因が関与していると思われる。むろん心拍出量の減少もその要因の1つと考えられるが、 α -hANP 投与中止後は心拍出量は減少したままであるにもかかわらず、PaO₂ は回復傾向を示している。実験中換気条件と F_IO₂ は一定に維持されていたため α -hANP 投与で認められた PaO₂ 低下の主たる原因は、ニトログリセリンやニトロプルシドなどの血管拡張薬全般でみられるのと同様の低酸素性肺血管収縮の抑制による換気血流比の不均等によるものと推測される。

α -hANP の利尿作用については、そのレセプターが主に糸球体にある⁹⁾とされ、糸球体濾過量が増加する¹⁰⁾とされている。また尿細管での Na の再吸収抑制¹¹⁾ あるいは α -hANP が髄質直血管に働き、髄質直血管の血流が増加することによる尿素の洗い流し効果によるなどの説がある。今回の実験では腎動脈の拡張作用が示唆され、これにより糸球体圧が上昇し、有効濾過圧も上昇し、糸球体濾過量が増加したとも推測されるが、 α -hANP の利尿作用に関しては、今後さらに検討が必要であると思われる。

結 論

1. 雑種成犬を用い、 α -hANPの血行動態に関する実験を行った。
2. α -hANP 投与により血圧低下とともに有意の心拍出量減少が認められた。心拍出量減少は α -hANP の血管拡張作用、利尿作用による循環血液量減少に起因すると考えられた。

3. 心拍出量減少に伴い椎骨動脈血流量は減少するが、腎動脈血流量は維持され、 α -hANP が特異的に腎動脈を拡張させたと推測された。

文 献

- 1) Sasaki, A., Kida, O., Kangawa, K., et al: Cardiosuppressive effect of α -human atrial natriuretic polypeptide (α hANP) in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 115:321~324, 1985.
- 2) de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T., et al: Arapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89~94, 1981.
- 3) Holtz, J., Sommer, O., Bassenge, E.: Inhibition of sympathoadrenal activity by atrial natriuretic factor in dogs. *Hypertension* 8:748~753, 1986.
- 4) Hirata, Y., Tomita, M., Yoshimi, H., et al: Specific receptors for atrial natriuretic factor (ANF) in cultured vascular smooth muscle cells of rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 125:562~568, 1984.
- 5) Hirata, Y., Ishi, M., Sugimoto, T., et al: The effects of human 28-aminoacid atrial natriuretic polypeptide on the renal and systemic hemodynamics in anesthetized rats. *Circ Res* 57:634~639, 1985.
- 6) Lappe, R. W., Smith, J. F. M., Todt, J. A., et al: Failure of atriopeptin II to Cause arterial vasodilation in-the conscious rat. *Circ Res* 56:606~612, 1985.
- 7) Osol, G., Halpern, W., Tesfamariam, B., et al: Synthetic atrial natriuretic factor dose not dilate resistance sized arteries. *Hypertension* 8:606~610, 1986.
- 8) Raul Garcia, Gaetan Thibault, Jolanta Gutkowska, et al: Change of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor in conscious rats. *Life Sciences*, 36:1687~1692, 1985.
- 9) Koseki, C., Hayashi, Y., Torikai, S., et al: Intrarenal localization of binding sites for α -rat atrial natriuretic polypeptide in rat kidney. *Ann J Physiol* 250:F210~216, 1986.
- 10) Cogan, M. G.: Atrial natriuretic factor can increase renal solute excretion primarily by raising glomerular filtration. *Am J Physiol* 250:F710~F714, 1986.
- 11) Huang, C. -L., Cogan, M. G.: Atrial natriuretic factor inhibits maximal tubuloglomerular feedback response. *Am J Physiol* 252:F825-F828, 1987.

Hemodynamic effects of atrial natriuretic peptide in dogs

Keiji Kochiyama, Shinkichi Tezuka, Tomoko Honda
Mayumi Yahagi, Etsuro Ohiwa and Kazuo Okada

Department of Anesthesiology, Teikyo University School of Medicine

Twenty-four mongrel dogs were anesthetized with pentobarbital and anesthesia was maintained with nitrous oxide-air-enflurane. Arterial carbon dioxide tension was kept about 40 mmHg with a Harvard ventilator. A catheter was inserted to femoral artery to measure blood pressure and heart rate, and a Swan-Ganz catheter was advanced to pulmonary artery from femoral vein to measure cardiac output by thermodilution technique. Probes of ultrasonic transit flowmeter were attached to left vertebral artery and renal artery to measure the blood flow of each organ. Urine volume was measured continuously. Dogs were divided into four groups: 1) control group in which normal saline was infused at the rate of 20 ml/hour. 2) small dose group in which α -hANP was infused

at the rate of 0.3 μ g/kg/min. 3) moderate dose group in which α -hANP was infused at the rate of 1 μ g/kg/min. 4) high dose group in which α -hANP was infused at the rate of 10 μ g/kg/min.

Increasing the infusion rate of α -hANP, both blood pressure and cardiac output were decreased progressively. At the same time urine volume was also increased progressively. Simultaneous decrease of vertebral arterial blood flow was occurred with the decrease of cardiac output, whereas the renal blood flow remained at the control level. It would be suggested that vasodilatory action of α -hANP was specifically found in renal artery and would contribute to cause significant diuresis.