

## 原著

## 心房性ナトリウム利尿ペプチドの全身および局所血流量に及ぼす影響

河内山 敬二\*

## 要 旨

15頭の雑種成犬を用い、 $\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) の、一般血行動態並びに全身の各臓器・組織への血流分布率と血流量に及ぼす影響を検索した。

対象を  $\alpha$ -hANP の投与量の差により、 $0.03 \mu\text{g}$  群 ( $0.03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$   $N=8$ )、 $1.0 \mu\text{g}$  群 ( $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$   $N=7$ ) に分けた。 $\alpha$ -hANP 投与前、投与終了後の2次点で、循環系パラメーター、動脈血ガスを測定し、各々の段階で、 $^{85}\text{Sr}$ 、 $^{141}\text{Ce}$  のいずれかで標識した直径  $15 \mu$  の放射性 Microsphere を左心室に注入した。実験終了後に全身の臓器・組織を摘出し、重量を測定したのち、それらの放射能をユニバーサルガンマカウンタで測定した。局所血流分布率及び血流量は、Rudolph and Heymann の方法<sup>7)</sup>により算出した。

$0.03 \mu\text{g}$  群では、 $\alpha$ -hANP 投与により尿量の有意な増加が認められたが、循環系パラメーターは、有意な変化を認めなかった。 $1.0 \mu\text{g}$  群では、 $\alpha$ -hANP 投与により尿量の有意な増加と平均血圧、心拍出量、CVP の有意な低下が認められた。局所血流分布率及び血流量は、 $0.03 \mu\text{g}$  群では、有意な変化は認められなかった。 $1.0 \mu\text{g}$  群では、門脈系臓器及び非摘出臓器（膀胱、骨など）を含む他の臓器・組織から、腎、骨格筋、肝動脈、脳への血流のシフトが認められた。腎では、心拍出量の有意な減少にもかかわらず、腎血流量は有意に増加した。以上から、 $\alpha$ -hANP は腎血管床に

特異的に強い拡張作用を持つと推定された。

## はじめに

心房性ナトリウム利尿ペプチド atrial natriuretic polypeptide (以下 ANP と略す) は、腎における水分、ナトリウムの非泄の促進、血管平滑筋の弛緩、副腎でのアルドステロン産生の抑制などを介して、血圧および循環血液量の調節に関与している<sup>1)</sup>。

近年、ANP の血圧、心拍出量などの血行動態に与える影響、また、ANP の各臓器・組織の血管平滑筋弛緩作用について、多くの研究がなされている<sup>2)3)4)</sup>。一般に ANP は、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下の少量投与の場合、利尿作用が主で、血行動態に及ぼす影響は比較的少ないとされ、 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以上の大量の投与では、血圧、心拍出量などの血行動態への作用が強くなると言われている<sup>5)6)</sup>。しかしながら、左心室から駆出された血液の全身にわたる各臓器・組織への配分に及ぼす ANP の影響は、ほとんど解明されていない。そこで著者は、雑種成犬を対象に、Microsphere 法 (以下 MS 法と略す) を用いて、 $\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide (以下  $\alpha$ -hANP と略す) の全身血流分布に及ぼす影響を検索した。

## 対象と方法

体重  $8\sim 15 \text{ kg}$  の雑種成犬15頭を  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  のチオペンタール静注で麻酔導入後気管内挿管をした。麻酔の維持には、笑気、酸素 ( $\text{F}_i\text{O}_2 \div 50\%$ ) - エンフルレン ( $1.5\%$ ) を用いた。呼吸は、パンクロニウム投与下に、人口呼吸器 (サーボ・ベンチ

\*帝京大学医学部麻酔科

レーター 900C: SIEMENS) による調節呼吸とし、 $\text{PaCO}_2$  を 40 mmHg 前後に維持するように肺の換気条件を設定した。輸液は乳酸加リンゲル液を 2 ml/kg/hr で投与した。尿量測定は尿道カテーテルから排尿により行った。尚、実験中は直腸温を 37°C 位に維持した。

#### ㊦ 動・静脈カテーテルの挿入

左右の大腿動脈にポリエチレンカテーテルを挿入し、動脈圧の測定と採血(血液ガス・pHの測定用)とに用いた。右大腿静脈に Swan-Ganz カテーテルを挿入し、心拍出量と血圧の測定に用いた。また、左大腿静脈にカテーテルを挿入し、薬物投与と輸液とに用いた。さらに右総頸動脈より左心室にカテーテルを挿入し、放射性 MS の注入に用いた。

#### ㊧ プロトコール

前記の動・静脈カテーテル挿入の終了約30分後、呼吸・循環状態が安定した時点を対照時とし、動・静脈圧、心拍出量及び尿量の測定と採血(血液ガス・pHの測定用)とを行った。続いて第1回目の放射性 MS の左心室内投与を行った。

次に、 $\alpha$ -hANP の持続静注を行った。 $\alpha$ -hANP の投与量により対象犬は次の2群、すなわち、0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与群 (0.03  $\mu\text{g}$  群, N=7) と 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与群 (1.0  $\mu\text{g}$  群, N=8) とに分けた。各々の群で  $\alpha$ -hANP 投与30分後に対照時と同様の測定と採血及び第2回目の放射性 MS の左心室内投与とを行った。

上記実験終了後、犬を脱血屠殺し、引き続き各臓器・組織の摘出を行った。摘出した臓器・組織は重量測定の後、放射能の測定に供した。

#### ㊨ 血行動態及び血液ガス・pH の測定

動・静脈圧は、Gould 社製トランスデューサー (SCK-675) を介し、ポリグラフ (363, 日本電気三栄) に記録した。心拍出量は、熱希釈型心拍出量計 (EH-11, 福田電子) を用いて行った。尚、全末梢血管抵抗は (平均動脈圧-中心静脈圧)  $\div$  心拍出量  $\times 80$  とした。

$\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  及び pH の測定には血液ガス分析装置 (I. L. Inc., 1304 pH/Blood Gas Analyzer) を用いた。

#### ㊩ 放射性 MS の注入

使用した MS は、New England Nuclear 社製のもので、直径 15  $\mu$  の球状顆粒であった。それ

らの比放射能は、いずれも 5 mCi/g であった。MS は、すべて、凝集阻止用の Tween-80 (poly ethylene sorbitran monooleate) が添加された生食中に、懸濁液状となって保存されている。尚、投与した MS の核種は、 $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{85}\text{Sr}$  のいずれかであった。MS の1回の注入量は、約  $4 \times 10^5$  個とした。左心室内投与の前、1回注入量の MS を、生食 5 cc で希釈し、更に攪拌器で充分混和した。次に、均等な懸濁液状となった MS を、約30秒間かけて左心室に注入した。その際、左室内注入用カテーテル内に残存した MS は、生食水を用いて左室内へ洗い流した。

#### ㊪ 臓器の重量及び放射能の測定

摘出した臓器・組織は次のとおりである。すなわち、脳、心、肺、肝、腎、脾、胃、十二指腸、小腸、大腸、筋肉(体重の4%)、皮膚(500  $\text{cm}^2$ ) であった。摘出臓器・組織は、重量測定のうち放射能の測定に供した。

放射能の測定には、ユニバーサル・ガンマカウンター (Aloka 社製, JMS-R17-3871) を用いた。

#### ㊫ 血流分布率及び血流量の算出

投与した MS の総  $\gamma$  線量に対する各々の臓器・組織の  $\gamma$  線量の比率を求めた。そして、この比率を、次式のように、各臓器・組織への血流分布率とした。

$$\text{臓器・組織への血流分布率} = \frac{\text{臓器・組織 } \gamma \text{ 線量}}{\text{全投与 } \gamma \text{ 線量}} \times 100$$

次に、血流分布率に心拍出量を乗じ、各臓器・組織への血流量を求め、さらに、重量による補正を行い臓器 100 g 当りの血流量とした。

#### ㊬ 統計処理

得られた実験結果は、平均値士標準誤差で示した。統計学的検定には、Paired t-test を用い、 $P < 0.05$  を有意とした。

## 結 果

### I. 血液ガス・pH 及び一般循環系パラメーターの変化 (表1)

表1の上段には  $\alpha$ -hANP の投与前後での血液ガス・pH の変化を示した。血液ガス、酸塩基平衡のパラメーターは、 $\alpha$ -hANP の投与により有意な変化はしていない。

表1の下段と図1には、 $\alpha$ -hANPの投与前後での一般循環系パラメーターの変化を示した。0.03  $\mu$ g群では、 $\alpha$ -hANPの投与により平均血圧は軽度の低下を示し、心係数にも軽度の減少傾向を示した。しかし、他のパラメーターは、 $\alpha$ -hANPの投与で有意な変化はみられなかった。他方、1.0  $\mu$ g群では、 $\alpha$ -hANPの投与により平均血圧、心係数、CVPの有意な減少がみられた。

表1 血液ガス・pH および一般循環系パラメーターに及ぼす $\alpha$ -hANPの影響

パラメーター	$\alpha$ -hANP 投与量 ( $\mu$ g/kg/min)	対 照	$\alpha$ -hANP
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	0.03	310.6±9.7	303.3±9.4
	1.0	294.8±7.0	295.3±6.6
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	0.03	38.07±0.55	39.19±0.50
	1.0	38.20±0.45	37.88±0.68
pH	0.03	7.37±0.02	7.35±0.02
	1.0	7.41±0.01	7.39±0.01
BE (mEq/l)	0.03	-2.14±0.60	-2.57±0.45
	1.0	0.26±0.88	0.59±0.99
Qt (l/min)	0.03	1.63±0.19	1.59±0.21
	1.0	1.64±0.09	1.41±0.08**
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	0.03	2.82±0.29	2.75±0.30
	1.0	2.83±0.17	2.41±0.12**
BP (mmHg)	0.03	113.6±7.9	109.6±8.8
	1.0	123.0±6.2	102.5±6.5**
CVP (cmH <sub>2</sub> O)	0.03	2.96±0.55	2.96±0.47
	1.0	3.93±0.35	3.05±0.32**
HR (beats/min)	0.03	132.9±5.6	132.6±4.9
	1.0	132.3±9.3	127.9±9.8
TPR (dynes·sec·cm <sup>-5</sup> )	0.03	6031±643	5913±591
	1.0	5961±486	6383±546

各々の数値は平均値±SEで示した。

表中で、Qtは心拍出量(l/min)、CIは心係数(l/min/m<sup>2</sup>)、BPは平均動脈圧(mmHg)、CVPは中心静脈圧(cmH<sub>2</sub>O)、HRは心拍数(beats/min)、TPRは全末梢血管抵抗(dynes·sec·cm<sup>-5</sup>)をそれぞれ意味する。

\*\*印は対照値に比し有意(P<0.01)、#印は0.03  $\mu$ g群に比し有意(P<0.05)であることを意味する。

表2には、尿量に及ぼす $\alpha$ -hANPの影響を示した。尿量は、両群とも $\alpha$ -hANP投与により有意に増加した。しかし、尿量の増加に関しては、両群の間には有意な差はみられなかった。

## II. 全身の臓器・組織への血流分布率と血流量の変化

表3には、左心室から駆出された血液の全身の臓器・組織への配分、つまり、血流分布率が、 $\alpha$ -hANP投与によりどのように変化したかを示した。

表4には、各々の臓器・組織100g当りの血流量に及ぼす $\alpha$ -hANPの影響を示した。

### 1. 血流分布率の変化(表3)

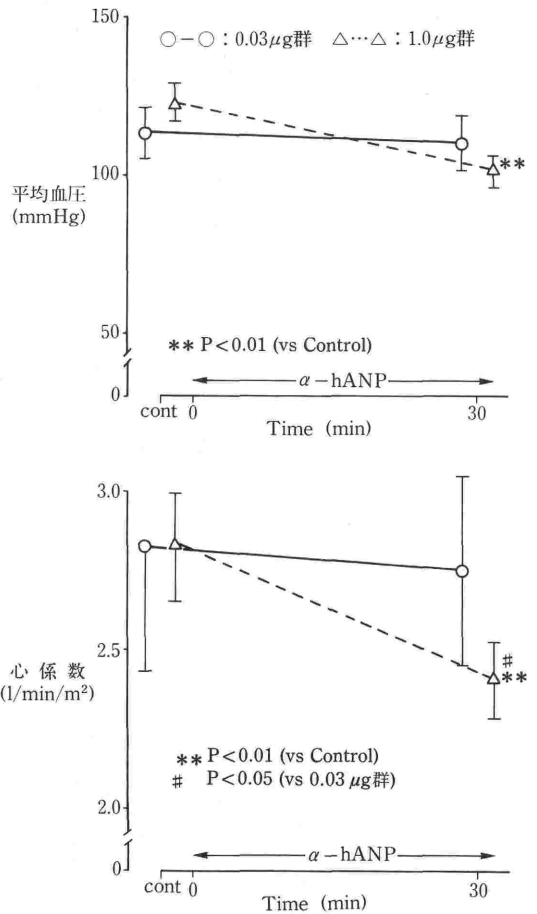


図1  $\alpha$ -hANP投与前後での血圧と心拍出量の変化

各々の数値は平均値±SEで示した。

\*\*印は対照値に比し有意(P<0.01)、#印は0.03  $\mu$ g群に比し有意(P<0.05)であることを意味する。

0.03  $\mu\text{g}$  群では、局所血流分布率は、いずれの臓器・組織においても有意な変化は認められなかった。

表2  $\alpha$ -hANP の尿量 (30分間の尿量) に及ぼす影響

$\alpha$ -hANP 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	対 照 (ml)	$\alpha$ -hANP (ml)
0.03	8.86 $\pm$ 2.59	30.29 $\pm$ 6.48**
1.0	12.25 $\pm$ 3.46	38.50 $\pm$ 9.68*

各々の数値は平均値  $\pm$ SE で示した。

\*印は対照値に比し有意 ( $P < 0.05$ ), \*\*印は対照値に比し有意 ( $P < 0.01$ ) である事を意味する。

表3  $\alpha$ -hANP の臓器・組織血流分布率に及ぼす影響

臓器・組織	$\alpha$ -hANP 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	対 照 (%)	$\alpha$ -hANP (%)
脳	0.03	4.3 $\pm$ 0.6	4.3 $\pm$ 0.8
	1.0	3.6 $\pm$ 0.8	3.9 $\pm$ 0.7
心筋	0.03	3.9 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.6
	1.0	5.6 $\pm$ 0.8	5.3 $\pm$ 0.5
肺	0.03	8.0 $\pm$ 1.3	7.6 $\pm$ 1.0
	1.0	7.9 $\pm$ 1.8	8.7 $\pm$ 1.4
肝 (肝動脈)	0.03	8.0 $\pm$ 1.3	7.7 $\pm$ 1.1
	1.0	7.4 $\pm$ 1.3	8.2 $\pm$ 1.5
腎	0.03	20.4 $\pm$ 1.3	21.2 $\pm$ 1.4
	1.0	15.2 $\pm$ 2.4	19.7 $\pm$ 3.2**
門脈系臓器	0.03	22.4 $\pm$ 2.1	24.6 $\pm$ 3.6
	1.0	18.3 $\pm$ 1.4	17.4 $\pm$ 1.4
全骨格筋	0.03	18.3 $\pm$ 4.5	20.0 $\pm$ 3.9
	1.0	23.5 $\pm$ 4.5	27.4 $\pm$ 3.2*
全皮膚	0.03	2.3 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.5
	1.0	3.5 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 0.5

各々の数値は平均値  $\pm$ SE で示した。

門脈系臓器には、胃十二指腸、小腸、大腸、脾、膀胱が入る。全皮膚は、Cowgill らの体表面積算出式<sup>8)</sup>から、全骨格筋は体重の40%<sup>9)</sup>として、おのおの計算した。

\*印は対照値に比し有意 ( $P < 0.05$ ), \*\*印は対照値に比し有意 ( $P < 0.01$ ) である事を意味する。

1.0  $\mu\text{g}$  群では、腎と骨格筋への血流配分が有意に増加した。

## 2. 局所血流量の変化 (表4, 図2, 図3)

0.03  $\mu\text{g}$  群では、局所血流量は、いずれの臓器・組織においても有意な変化は認められなかった。

次に、1.0  $\mu\text{g}$  群では、 $\alpha$ -hANP の投与により、心拍出量は有意に減少した (図1) が、そのさい、局所では、一方では、腎への血流量が有意に増加し、他方、門脈系臓器への血流量が有意に減少した (図2, 図3)。

## 考 案

### I. 一般循環動態及び尿量

#### ① 0.03 $\mu\text{g}$ 群

0.03  $\mu\text{g}$  群では、平均血圧、心拍出量、CVP などの循環系パラメーターは、 $\alpha$ -hANP 投与により有意な変動を示さなかった (表1, 図1) が、これらの結果は、本剤の少量 (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以下) 投与の他の報告<sup>6)</sup>と一致している。他方、尿量は、0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の  $\alpha$ -hANP の投与により、

表4  $\alpha$ -hANP の臓器・組織血流量に及ぼす影響

臓器・組織	$\alpha$ -hANP 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	対 照 ( $\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ )	$\alpha$ -hANP ( $\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ )
脳	0.03	94.7 $\pm$ 12.7	86.1 $\pm$ 10.5
	1.0	81.5 $\pm$ 16.7	74.4 $\pm$ 9.7
心筋	0.03	68.7 $\pm$ 14.7	70.6 $\pm$ 13.5
	1.0	99.4 $\pm$ 19.6	79.3 $\pm$ 10.7
肝 (肝動脈)	0.03	43.6 $\pm$ 7.7	39.0 $\pm$ 5.4
	1.0	41.0 $\pm$ 6.6	38.9 $\pm$ 5.9
腎	0.03	553.3 $\pm$ 70.5	542.4 $\pm$ 61.9
	1.0	399.4 $\pm$ 44.4	459.4 $\pm$ 74.9*
門脈系臓器	0.03	419.3 $\pm$ 64.4	439.6 $\pm$ 75.2
	1.0	404.0 $\pm$ 46.4	343.9 $\pm$ 33.6*
骨格筋	0.03	6.5 $\pm$ 1.8	6.9 $\pm$ 1.5
	1.0	8.2 $\pm$ 1.7	8.2 $\pm$ 1.0
皮膚	0.03	4.2 $\pm$ 0.7	4.9 $\pm$ 1.2
	1.0	4.4 $\pm$ 1.1	3.5 $\pm$ 0.6

各々の数値は平均値  $\pm$ SE で示した。

\*印は対照値に比し有意 ( $P < 0.05$ ), \*\*印は対照値に比し有意 ( $P < 0.01$ ) である事を意味する。

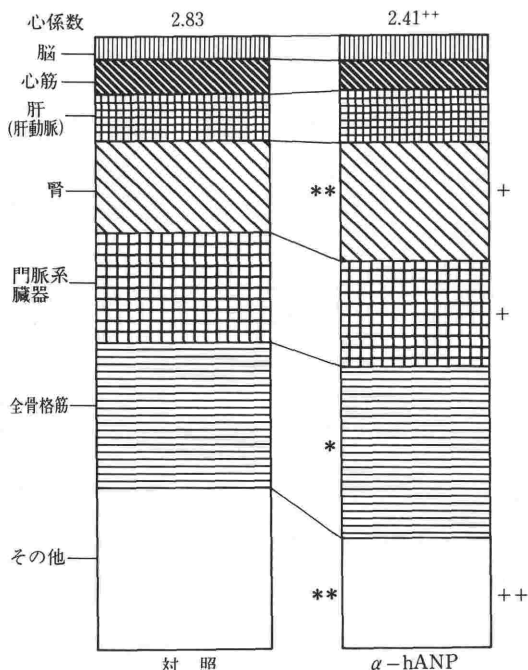


図2  $\alpha$ -hANP の臓器・組織血流量分布率、血流量に及ぼす影響 (1.0  $\mu$ g 群)  
 $\alpha$ -hANP 投与前後での心拍出量と臓器・組織血流量分布率とを、それぞれ、平均値で示した。図の中で、大きな長方形全体の面積は心拍出量を、小さな区域での上下方向への幅は血流分布率を、各々の区域の面積は局所血流量を、それぞれ示している。\*印は血流分布率で対照値に比し有意 ( $P < 0.05$ ), \*\*印は血流分布率で対照値に比し有意 ( $P < 0.01$ ), +印は局所血流量で対照値に比し有意 ( $P < 0.05$ ), ++印は局所血流量で対照値に比し有意 ( $P < 0.01$ ) である事を意味する。

従来の報告<sup>5)</sup>のように有意な増加を示した。この尿量増加は、腎血流量が有意な変動を示さなかった(表4)ことから、 $\alpha$ -hANP の GFR 増加作用<sup>10)11)</sup>、または尿管への直接作用<sup>12)</sup>によるものと思われる。

② 1.0  $\mu$ g 群

$\alpha$ -hANP の大量 (1.0  $\mu$ g/kg/min) 投与では、心拍出量が有意に減少した。これには、平均血圧と CVP が有意に低下していることから、末梢血管の拡張による血液の末梢血管床へのプーリングによる venous return の減少が大きく関与していると思われる。さらには、 $\alpha$ -hANP の利尿作用に

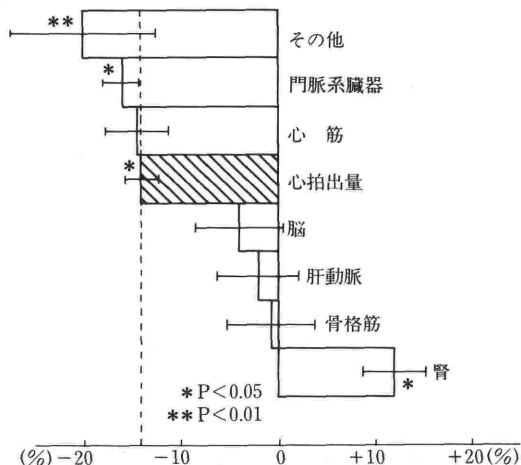


図3 心拍出量ならびに局所血流量の変化率  
 図の中で対照時の値を零とし、変化率を%で示した。心拍出量、局所血流量の変化率は平均値  $\pm$  SE で示した。  
 \*印は対照値に比し有意 ( $P < 0.05$ ), \*\*印は対照値に比し ( $P < 0.01$ ) である事を意味する。

伴う hypovolemia も、軽度ながら、心拍出量の減少をもたらしたと推察される。

次に、平均血圧も 1.0  $\mu$ g 群で有意に低下した。この血圧低下には、心拍出量の減少のほかに、 $\alpha$ -hANP の末梢血管拡張作用が、さらには、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の  $\alpha$ -hANP による抑制作用<sup>1)</sup>を介しての間接作用が、ともに、関与していると推定される。

II. 血流分布動態

II-(1) 15  $\mu$  の MS 使用の妥当性について

本法で使用した MS の直径は 15  $\mu$  であった。しかし、生体の各所には大小さまざまな動・静脈吻合 (AVA) が豊富に存在するので、15  $\mu$  の MS が左心室から駆出され全身の各臓器・組織に完全に捕捉されたかどうかを検討する必要がある。

一般に、気管支動脈への血流配分は、心拍出量の3%以下とみなされている<sup>13)</sup>。本研究では、肺への血流分布率が、表3に示した通りの、0.03  $\mu$ g 群と 1.0  $\mu$ g 群とでほぼ8%前後であった。これらの値は、左心室内に投与された MS の一部が末梢の AVA を通過して肺毛細血管に捕捉されたことを示唆している。しかし、本研究では、 $\alpha$ -hANP の投与により肺の血流分布率は有意な変動を示さなかった。これは、MS の AVA の通過に  $\alpha$ -hANP は有意な影響を及ぼさなかったこ

とを示唆している。

## II-(2) 局所血流動態

### ① 0.03 $\mu\text{g}$ 群

本群では、 $\alpha$ -hANP 投与により、局所血流分布率、血流量は、いずれの臓器・組織においても有意な変動は示さなかった。これらの結果は、少なくとも揮発性吸入麻酔薬の併用による全身麻酔下では、少量の  $\alpha$ -hANP は、前記の一般循環動態への影響と同様に、局所への血流配分にほとんど影響を与えなかったことを示唆している。

### ② 1.0 $\mu\text{g}$ 群

本群では、 $\alpha$ -hANP 投与後に、心拍出量の有意な減少(表1, 図1)に伴い、局所血流の有意な再配分が認められた(表3, 図2)。すなわち、門脈系臓器並びに非摘出臓器(膀胱, 骨など)を含む他の臓器・組織から腎, 骨格筋, 肝動脈などへの血流のシフトが認められた(図3)。

従来、 $\alpha$ -hANP による *in vitro* での腎血管の拡張<sup>3)14)</sup>, *in vivo* での腎血流量の増加<sup>15)16)</sup>が報告されている。本研究では、平均血圧と心拍出量の有意な減少にもかかわらず、腎血流量が有意に増加したことは注目に値する。この腎血流量の増加は、 $\alpha$ -hANP が他の臓器・組織の血管床に比し、腎血管床に特異的に強い拡張作用を及ぼした結果と考えられる。したがって 1.0  $\mu\text{g}$  群での尿量増加(表2)には、この腎血流量の増加が関与していると推定される。

骨格筋では、 $\alpha$ -hANP 投与後、血流分布率が有意に増加し(表3)、心拍出量の減少にもかかわらず、血流量はほぼ一定に保たれている(表4, 図2)。これは、 $\alpha$ -hANP 投与が、骨格筋への動脈の拡張による血管抵抗の減少をもたらしたことを示唆している。従来、 $\alpha$ -hANP の骨格筋血流量に及ぼす影響は、不変<sup>16)</sup>, 減少する<sup>17)</sup>と報告されている。これらの研究は、ラットあるいはイヌを用いて覚醒時あるいは静脈麻酔薬投与下のいずれかの条件で行われたものである。本研究では、イヌを用い、麻酔の維持には吸入麻酔薬を用いた。 $\alpha$ -hANP の骨格筋血流量に及ぼす影響には、動物の種差、麻酔の有無、麻酔法などの因子が関与していると思われる。

次に、肝動脈では、 $\alpha$ -hANP 投与後に血流配分が増加傾向を示し(表3)、心拍出量は有意に減少したにもかかわらず、肝動脈への血流量は、

有意な変化を示さなかった(表4, 図3)。これらの事實は、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の  $\alpha$ -hANP が肝動脈の拡張をもたらしたことを示唆している。一般に、門脈系臓器への血流量が減少した場合、肝動脈への血流量が代償的に増加する(hepatic arterial buffer response)ことが知られている<sup>18)</sup>。本研究での  $\alpha$ -hANP 投与後の肝動脈の拡張には、 $\alpha$ -hANP の直接作用の他に、hepatic arterial buffer response も関与していたとも推定される。

$\alpha$ -hANP の脳血流量への影響に関する従来の報告では、増加<sup>17)</sup>, 不変<sup>19)</sup>, 減少<sup>20)</sup>など一定していない。本研究では、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の  $\alpha$ -hANP 投与後、平均血圧の軽度の有意な低下にもかかわらず、脳血流の有意な減少は起こらなかった。また、心拍出量の減少率に比し、脳血流の減少率は軽微であった(図3)。これらのことは、 $\alpha$ -hANP 投与後、脳動脈の拡張が起ったことを示している。この脳動脈の拡張は、 $\alpha$ -hANP の直接作用によるとも考えられるが、脳血流量の自己調節機構(auto regulation)による脳血管拡張の関与も否定できない。

次に、 $\alpha$ -hANP の心筋血流に及ぼす影響は、 $\alpha$ -hANP 投与による心拍出量の減少率と心筋血流の減少率とは、ほぼ同程度の減少(図3)を示しており、本研究でみられた心筋血流量減少(表4, 図2)は、心拍出量減少によるものと思われる。

$\alpha$ -hANP の腸間膜動脈血流量に及ぼす影響については、血流量は低下すると報告されている<sup>4)17)</sup>。本研究においても、 $\alpha$ -hANP 投与により、門脈系臓器血流量は有意に減少した(表4)。また、門脈系臓器の血流量減少率は、心拍出量の減少率を上回っている(図3)。これらの事実から、腎, 骨格筋などの相対的に強い血管拡張の生じた臓器への血流のシフトにより、門脈系臓器血流量は減少したものと推定される。

## II-(3) 低血圧麻酔と $\alpha$ -hANP

本研究において認められた  $\alpha$ -hANP の作用としては、少量投与では利尿作用が、大量投与では腎血流増加と利尿作用が特徴的である。一般に、手術の侵襲は全身麻酔下であっても交感神経系を刺激し、腎血管を収縮させる<sup>21)</sup>。また、内分泌系においても、カテコラミンの分泌増加により腎血流は減少し、ADH, アルドステロンの分泌も増加し、尿量は減少する<sup>21)</sup>。また、麻酔薬により、

GFR, RPF の減少, 腎血管抵抗は増加すると言われている<sup>21)</sup>。深麻酔, 低血圧麻酔の際には, 腎血流の自己調節機構もかなり障害されるため, 平均動脈圧の下降に伴って腎血流量は減少する<sup>22)</sup>。本研究で, 揮発性吸入麻酔薬使用による全身麻酔下で, 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の  $\alpha$ -hANP の腎血流量増加を伴う降圧作用, 利尿作用が認められたことにより,  $\alpha$ -hANP が, 比較的短時間の低血圧麻酔に用いられ得ると考えられる。

## 結 語

雑種成犬15頭を用い,  $\alpha$ -hANP の2用量, すなわち, 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  を投与し, 以下の結果を得た。

- 1) 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与群では, 尿量の有意な増加が認められたが, 循環系パラメーターは, 有意な変化を認めなかった。1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与群では, 尿量の有意な増加と平均血圧, CVP, 心拍出量の有意な低下を認めた。
- 2) 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与群では, 局所血流分布率, 血流量は, いずれの臓器・組織においても, 有意な変化を認めなかった。
- 3) 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与群では, 門脈系臓器及び非摘出臓器(膀胱・骨など)を含む他の臓器・組織から, 腎, 骨格筋, 肝動脈, 脳へ血流のシフトが認められた。
- 4) 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与群では, 心拍出量の有意な減少にもかかわらず, 腎血流量は有意に増加した。
- 5)  $\alpha$ -hANP は, 他の臓器・組織の血管床に比し, 腎血管床に特異的に強い拡張作用を持つと推定された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり, 終始, 御指導と御鞭撻を下された岡田和夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また, 御指導をいただいた印南比呂志助教授に心から御礼申し上げます。さらに, 本研究に直接御助力をいただいた大岩悦郎先生, 手塚新吉先生に厚く御礼申し上げますとともに, 御協力いただいた麻酔科学教室の皆様には感謝致します。

## 付 記

本論文の一部は第40回日本麻酔学会総会(大阪,

1991年)で発表した。

## 文 献

- 1) Ballerman, B. J., Brenner, B. M.: Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. *Circ Res* 58: 619-630, 1986.
- 2) 武田昭平, 外丸輝明, 稲田 豊:  $\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドの血行動態に及ぼす影響。麻酔, 41: 566-577, 1992.
- 3) Faison, E. P., Siegl, P. K. S., Morgan, G. et al.: Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit vessels. *Life Sci*, 37: 1073-1079, 1985.
- 4) Lappe, R. W., Smits, J. F., Tadt, J. A. et al.: Failure of atriopeptin II to cause atrial vasodilation in the conscious rats. *Circ. Res*, 56: 606-611, 1985.
- 5) Weidmann, P., Hellmueller, B., Vehlinger, D. E., et al.: Plasma levels and cardiovascular, endocrine, and excretory effects of atrial natriuretic peptide during different sodium intakes in mam. *Jcli Endocr Met* 62: 1027-1036, 1986.
- 6) 蘇木宏之, 内田康美, 舛尾正俊ほか: 実験的うっ血性心不全モデルに対する  $\alpha$ -ヒト心房性ナトリウムポリペプチド ( $\alpha$ -hANP) の効果。日薬理誌, 89: 47-53, 1987.
- 7) Rudolph, A. M. and M. A. Heymann: Circulation of the fetus in utero: Methods for studying distribution of blood flows, cardiac output and organ blood flow. *Circ. Res.* 21: 163-184, 1967.
- 8) Cowgill, D. and Drabkin, D. L.: Determination of a formula for surface area of the dog together with consideration of formulae available for other species. *Am. J. Physiol.*, 81: 36-61, 1927.
- 9) Innami, H., Kawaguchi, T., Kosugi, I., et al.: Effect of acute administration of isoproterenol on the systemic and regional blood flow in the dog. *Resuscitation*, 3: 285, 1975.
- 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) 齊藤 学: 腎循環に関する研究: 血行動態からみた心房性ナトリウム利尿ペプチドの作用。奈医誌, 41: 477-493, 1991.
- 12) Huang, C. L., Cogan, M. G.: Atrial natriuretic factor inhibits maximal tubuloglomerular feedback response. *Am. J. physiol.*, 252: F825-F828, 1987.
- 13) 原沢道美: 気管支循環。松尾 誠編: 心肺機能の基礎と臨床。真興交易医書出版部, 東京, p. 413, 1972.
- 14) Ishihara, T., Aisaka, K., Hattori, K. et al.: Vasodilatory and diuretic actions of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) *Life. Sci* 36: 1205-1215, 1985.
- 15) Koike, H., Sada, T., Miyamoto, M. et al.: Atrial natriuretic factor selectively increase renal blood flow in conscious spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 104: 391-392, 1984.
- 16) Garcia, R., Thibault, G., Gutkowska, J. et al.: Changes of regional blood flow induced by atrial



- natriuretic factor in conscious rats. *Life Sci.* 36: 1687-1692, 1986.
- 17) 中谷 晃, 野中秀郎: 臓器循環に関する研究—ANP 投与が諸臓器循環動態におよぼす影響—. *奈医誌*, 42: 191-205, 1991.
  - 18) Lauth, W. W.: Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: the hepatic arterial buffer response. *Am. J. physiol.*, 249: G549-G556, 1985.
  - 19) Fujioka, S., Tamaki, T., Fukui, K. et al.: Effects of a synthetic human atrial natriuretic polypeptide on regional blood flow in rats. *Eur. J. pharmacol*, 109: 301-304, 1985.
  - 20) Pegram, B. L., Kardon, M. B., Trippondo, N. C. et al.: Atrial extract: hemodynamics in wistar-kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Am. J. physiol.* 249: H265-H271, 1985.
  - 21) 小林尚日出, 小坂二度見: 麻酔の腎機能に及ぼす影響と腎機能を維持する方法. 岡田和夫, 沼田克雄編: *麻酔科 Q&A*, 138, 金原出版, 東京, 23-29, 1986.
  - 22) 宮崎正夫: 重要臓器血流の autoregulation. 岡田和夫, 沼田克雄編: *麻酔科 Q&A*, 104. 金原出版, 東京, 104-108, 1987.

### Effects of $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide on systemic and regional blood flows in anesthetized dogs.

Keiji Kochiyama

Department of anesthesiology, Teikyo University School of Medicine

Using radioactive microspheres ( $15\ \mu$  in diameter), effects of human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) on systemic and regional blood flows were investigated in dogs anesthetized with  $N_2O-O_2$ -Enflurane.

1. The intravenous administration of a low dose ( $0.03\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) of  $\alpha$ -hANP produced a significant increase in urine output without significant changes in systemic and regional blood flows.
2. A high dose ( $1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) of  $\alpha$ -hANP produced a significant increase in urine output, a significant decrease in cardiac index

(from  $2.83\pm 0.29$  to  $2.41\pm 0.12\ \text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ) with a significant fall in mean arterial pressure (from  $123\pm 6$  to  $103\pm 7\ \text{mmHg}$ ).

3. The high dose of  $\alpha$ -hANP induced a redistribution of the decreased cardiac output in such a way in which the renal fraction of cardiac output increased significantly and the portal fraction decreased significantly.
4. The renal blood flow was increased significantly by the high dose of  $\alpha$ -hANP in spite of a significant decrease in cardiac output.