

高血圧における臓器循環に関する研究

—心房性ナトリウム利尿ペプチド投与の影響—

奈良県立医科大学第1内科学教室

森田康裕, 野中秀郎

STUDIES ON SYSTEMIC AND RENAL HEMODYNAMICS IN HYPERTENSION
—EFFECTS OF ADMINISTERED ATRIAL NATRIURETIC POLYPEPTIDE—

YASUHIRO MORITA and HIDEO NONAKA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 29, 1991

Summary: The effects of α -hANP on systemic and renal hemodynamics including renal cortical blood flow (CBF) and renal function, were observed in mongrel dogs (N=22) which were divided into the normotensive group (N=10 dogs) and the hypertensive group (N=12 dogs). The right renal artery was narrowed under intraperitoneal anesthesia with pentobarbital in the hypertensive group to make up renovascular hypertension. Electrodes of an electrolytic tissue blood flow meter were inserted into the inner and outer cortical layers of the left kidney. In addition, a Swan-Ganz catheter and a catheter for arterial blood pressure determination were inserted into the pulmonary artery and the origin of the Aorta. After stabilization of hemodynamics, α -hANP (0.1 μ g/kg or 2.5 μ g/kg) was given via the cubital vein into the animals. Results were as follows: heart rate (HR) did not change remarkably, mean aortic blood pressure (MBP) was remarkably reduced in both groups after high dose treatment. The degree of change was significantly greater in the hypertensive group than in the normotensive group. Cardiac output (CO) initially increased and decreased slowly after high dose treatment. Renal blood pressure (RBP) was reduced significantly in both groups after high dose treatment. Renal blood flow (RBF) increased significantly in the hypertensive group after high dose treatment. Glomerular filtration rate (GFR) and urinary volume (UV) increased in both groups, but the degree of change was greater in the hypertensive group than in the normotensive group upon high dose treatment. Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (ALD) decreased effectively upon high dose treatment. In the hypertensive group, renal cortical blood flow increased effectively, but otherwise in normotensive group. The increase of CBF upon high dose treatment seems to be associated with reduced PRA. Upon high dose, the distribution of RBF was greater in the hypertensive group.

Index Terms

atrial natriuretic polypeptide, mongrel dog, systemic and renal hemodynamics, renovascular hypertension, renal cortical blood flow

緒 言

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は1981年 De Bold¹⁾により発見されて以来、多くの研究者に注目され、1984年には Kangawa et al²⁾によってヒト ANP の構造式が決定された。ANP は、血管拡張作用および利尿作用を有することが知られているが³⁾、存在様式⁴⁾⁶⁾・分布・受容体などについてはなお不明な点が多い。一方、ANP は、すべての臓器血管に対して同程度の拡張作用を示すのではなく、臓器によって血管拡張の程度に差があるため、臓器間に血流の再配分が生じ、臓器の中には血管の拡張をみるにもかかわらず血流の減少をきたす場合がある⁶⁾⁷⁾⁹⁾。腎は、生体内部環境の恒常性維持に重要な役割を有し、心拍出量の2割を超える血流を受けているうえ、解剖学的に特殊な血管構築を呈しており、神経性・体液性因子および自己調節により複雑な循環調節を受けている。ANP についても、腎に対する効果は生体にとってきわめて重大な意義を有するものであり、ANP は他の血管拡張薬と同様、腎臓内の血流分布に変化を生じる可能性がある⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。ことに高血圧とりわけレニン・アンジオテンシン系の亢進した腎血管性高血圧では、神経性・体液性因子の影響が大であるため、ANP を全身投与した場合の血行動態への影響は複雑であり、これを解明することは高血圧における臓器循環調節機序を解明する上で意義深いと考えられる。そこで本研究ではヒトの腎血管性高血圧に類似の両腎性片側腎動脈狭窄高血圧イヌを作成し、ANP の全身投与が循環動態におよぼす影響を、正常血圧イヌと比較検討した。

実験方法

体重8~14 kg(平均10.8 kg)、片腎重量30~48 g(平均38 g)の健全雑種成熟イヌ22頭を使用し、このうち12頭に右腎動脈狭窄による高血圧(高血圧群: H群)を作成し、残り10頭を健全対照(正常血圧群: N群)とした。イヌは、Na摂取量が可能な限り一定になるよう、体重1 kgあたり1日約40 gの固形飼料(オリエンタル社)で飼育した。

1. 高血圧イヌの作成

Masaki et al¹²⁾の方法に準じ、右側腹切開により、腎神経を損傷しないよう注意して右腎動脈を露出した。シリコンオクルーダ(IVM社)を用いて血流量が30%に減少するように腎動脈を狭窄し、創部を縫合した。血圧は狭窄後数時間から上昇、数日から1週間後に安定するため、実験は腎動脈狭窄後1週の血圧安定時点で実施した。なお腎動脈狭窄前に右大腿動脈を直接穿刺して測定した

血圧を狭窄前値とし、1週後、実験前に血圧上昇を確認した。

2. 実験の方法

H群12頭とN群10頭について、 α -hANPの全身投与が、体循環および腎循環におよぼす影響を観察した。

(1) 実験手順

イヌをベントバルビタール30 mg/kgの腹腔内投与によって麻酔し、気管内挿管してレスピレータによる調節呼吸のもとで、左側腹切開を行って後腹膜腔に達し、左腎動脈、左尿管および左腎表面を神経を損傷することのないように注意して露出し、左腎動脈に適合する電磁流量計プローブ(Narco社)を装着した。尿管には採尿用カテーテルを挿入した。ついで、腎表面から2 mm(皮質外層)と4 mm(皮質内層)の深さに、それぞれ水素ガス発生電極と水素濃度検出電極からなる双極電極を刺入し、不関電極を皮下組織に埋没して、これらの電極を電解式組織血流計(バイオメディカルサイエンス社製RBF-1)に接続した。大腿動脈からに2本の動脈圧測定用カテーテルを、大腿静脈からSwan-Ganzカテーテルと静脈圧測定用カテーテルを挿入し、それぞれ大動脈起始部と大動脈内腎動脈起始部、肺動脈と下大静脈に留置し、圧トランスジューサーに接続した。体表面には心電図電極を装着した。さらにパラアミノ馬尿酸ソーダ(PAH)8 mg/kg、クレアチニン(cr)30 mg/kgを単回静注したのち、PAH 0.25 mg/kg/min、cr 0.58 mg/kg/minを静脈内に持続注入して血中のPAH・cr濃度を一定に維持した(Fig. 1)。

(2) α -hANPの投与方法と投与量

高血圧群12頭を少量投与群6頭と大量投与群6頭に、正常血圧群10頭を少量投与群5頭と大量投与群5頭に分け、イヌの血行動態が安定した時点で、少量投与群には0.1 μ g/kg、大量投与群には2.5 μ g/kgをそれぞれ肘静脈より単回注射し、諸測定項目を投与20分後まで経時的に測定した(Fig. 1)。

(3) 測定項目

心拍数(HR; beats/min): 心電図の連続3 R-R間隔の平均値から算出した。

大動脈圧(MBP; mmHg): 大腿動脈から挿入したカテーテルを介して測定し、記録した圧曲線から平均血圧を求めた。

腎動脈圧(RBP; mmHg): 大腿動脈から挿入したカテーテルを介して測定した。

下大静脈圧(IVP; mmHg): 大腿静脈から挿入したカテーテルを介して測定した。

心拍出量(CO; ml/min・kg): Swan-Ganzカテーテ

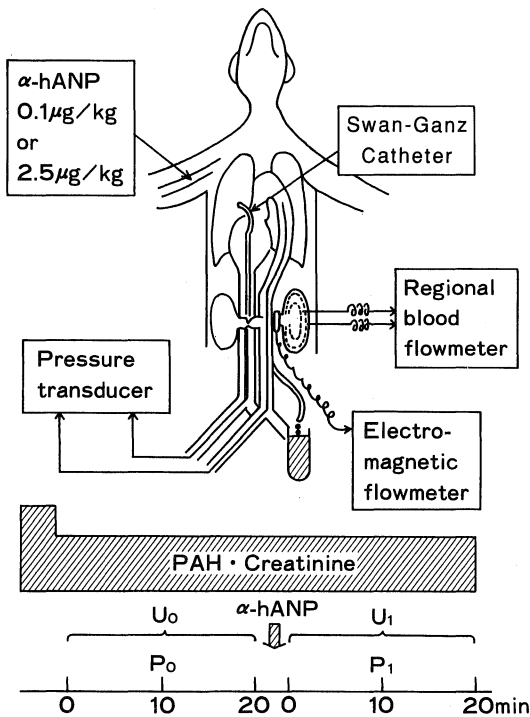


Fig. 1. Procedure of experiment.

ルを肺動脈に留置し、熱希釈法により測定し、体重1kg当たりの血流量に換算してあらわした。

全末梢血管抵抗(TPR; mmHg/ml・min・kg): [(MBP-IVP)/CO]として算出した。

腎血流量(RBF; ml/min・g): 左腎動脈に装着したプローブを用いて測定し、腎重量1g当たりの血流量に換算してあらわした。

腎血管抵抗(RVR; mmHg/ml/min・g): [RBP-IVP/RBF]として算出した。

腎皮質血流量(CBF; ml/min・g): 電解式水素クリアランス法により得られたクリアランス曲線から半減時間 $t_{1/2}$ (min)および死後のデータから得た拡散によるみかけ上の血流量を求め、これにより腎皮質内層・外層組織それぞれ1g当たりの血流量(ICBF・OCBF)を甲州ら¹³⁾方法に従って算出した。

有効腎血流量(ERBF; ml/min・g): PAHクリアランス(C_{PAH})から腎血流量 [$C_{PAH}/(1-Ht)$]を算出し、腎重量で除して腎組織1g当たりの血流量としてあらわした。

糸球体濾過量(GFR; ml/min・g): クレアチンクリアランス(Ccr)を腎重量で除し、腎1g当たりのGFRとして算出した。

濾過率(FF): [Ccr/C_{PAH}]として算出した。

尿量(UV): α -hANP投与前20分間の尿量をU0、投与後20分間の尿量をU1として尿量の増加を測定した。

Na排泄量(UNa): α -hANP投与前20分間の尿中Na排泄量と投与後20分間の尿中Na排泄量を測定して増加量を算出した。

Na排泄率(FENa): 尿中Na濃度(UNa), UVおよび血漿Na濃度(PNa)からナトリウムクリアランス [$CNa=UNa \times UV/PNa$]を算出し, CNaとCcrから [$CNa/Ccr \times 100$]として算出した。

血漿レニン活性(PRA)・血中アルドステロン濃度(ALD): いずれも α -hANP投与前後のクリアランス20分間の中間点で採血して測定した。

α -hANPの血中濃度: 0.1 μ g/kgおよび2.5 μ g/kgのいずれについても投与1分後, 5分後, 10分後, 20分後の血中濃度を測定した。

実験成績

H群およびN群における諸測定値を平均±標準偏差としてTable 1—Table 5に表示し, 前値に対する百分率としてFig. 2—Fig. 7に示した。ただし変化率の有意性の検定は前値と α -hANP投与後の測定値との間でstudents paired t-testを用いて行った。なお腎動脈狭窄により平均血圧は101.2±14.0 mmHgから138.0±22.0 mmHgに上昇し(p<0.01), 左腎重量はN群の26.6±6.8gに比し, H群では33.3±10.1gであり, 増加していた(P<0.05)。

1. 体循環の変化

(1) HR

α -hANP 0.1 μ g/kg投与の影響: HRはH群およびN群のいずれにおいても有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg投与の影響: H群では投与直後から増加傾向を示し, 5分後には前値の107%に増加し, 以後前値に復する傾向を示した。N群においても投与直後から5分後まで漸増し, 以後前値に復する傾向を示したがいずれも有意の変化ではなかった(Fig. 2)。

(2) MBP

α -hANP 0.1 μ g/kg投与の影響: MBPはH群では, 投与直後から下降傾向を示し, 7分後には前値の93%になった。N群においても投与直後から下降し, 7分後には前値の91%になった。両群の変化はいずれも有意ではなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg投与の影響: H群では投与直後から急峻に下降し, 1分後, 3分後にはそれぞれ前値の83%, 82%に下降し(p<0.01), 以後20分まで下降が持続した(p<0.01)。N群においても, 投与直後から急峻に

Table 1. Values obtained before and after α -hANP 0.1 μ g/kg

Group	Item	Control Value	Time after administration of α -hANP 0.1 μ g/kg						
			1 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min
H	HR	129 \pm 18	128 \pm 20	128 \pm 21	128 \pm 19	126 \pm 19	127 \pm 19	128 \pm 20	129 \pm 21
	MBP	135 \pm 19	132 \pm 18	130 \pm 17	128 \pm 19	127 \pm 19	128 \pm 18	127 \pm 17	127 \pm 20
	IVP	8.2 \pm 2.2	7.0 \pm 2.3	6.8 \pm 2.2	6.0 \pm 2.3	6.5 \pm 3.0	6.7 \pm 3.0	7.0 \pm 1.6	6.8 \pm 2.0
	CO	170 \pm 46	168 \pm 48	170 \pm 49	156 \pm 39	147 \pm 32*	153 \pm 37	152 \pm 43	165 \pm 48
	TPR	89 \pm 43	88 \pm 43	87 \pm 46	89 \pm 37	92 \pm 36	91 \pm 36	94 \pm 46	87 \pm 44
	RBP	110 \pm 17	107 \pm 15	105 \pm 15	102 \pm 15	102 \pm 16	104 \pm 15	103 \pm 15	103 \pm 17
	RBF	40.8 \pm 14.7	40.5 \pm 14.8	43.2 \pm 14.5	38.5 \pm 14.9	40.2 \pm 15.8	43.7 \pm 15.9	42.7 \pm 15.1	40.5 \pm 13.8
	RBF/CO	22.7 \pm 9.8	22.9 \pm 10.3	24.7 \pm 11.8	23.3 \pm 10.7	25.2 \pm 10.4	26.6 \pm 10.7*	26.8 \pm 11.6*	23.5 \pm 10.4
	RVR	2.90 \pm 0.83	2.86 \pm 0.86	2.61 \pm 0.77	2.89 \pm 0.92	2.83 \pm 1.01	2.58 \pm 0.81	2.61 \pm 0.73	2.73 \pm 0.84
N	HR	113 \pm 11	112 \pm 10	114 \pm 12	114 \pm 12	114 \pm 13	114 \pm 12	114 \pm 11	113 \pm 11
	MBP	98.8 \pm 7.8	94.0 \pm 8.8	93.5 \pm 7.2	92.3 \pm 7.4	89.5 \pm 5.1	89.0 \pm 7.7	90.5 \pm 7.5	91.7 \pm 8.2
	IVP	7.7 \pm 2.9	7.6 \pm 3.0	7.5 \pm 3.0	7.5 \pm 3.1	7.5 \pm 3.3	7.6 \pm 3.0	7.6 \pm 3.3	7.5 \pm 3.4
	CO	114 \pm 11	117 \pm 17	112 \pm 10	108 \pm 11	108 \pm 12	107 \pm 15	102 \pm 12	98 \pm 18
	TPR	95 \pm 7	89 \pm 13	92 \pm 8	94 \pm 6	91 \pm 10	92 \pm 12	98 \pm 13	106 \pm 24
	RBP	104 \pm 10.9	102 \pm 10.8	103 \pm 10.4	102 \pm 11.2	101 \pm 10.8	102 \pm 11.8	102 \pm 11.8	102 \pm 10.8
	RBF	31.7 \pm 6.5	32.5 \pm 6.5	31.6 \pm 7.3	31.0 \pm 7.1	31.0 \pm 7.0	31.1 \pm 7.0	31.6 \pm 7.0	31.6 \pm 7.0
	RBF/CO	28.0 \pm 5.3	28.4 \pm 5.5	28.7 \pm 6.3	29.4 \pm 6.6	29.5 \pm 6.3	30.3 \pm 6.3	30.8 \pm 6.3	31.0 \pm 4.7
	RVR	3.37 \pm 0.50	3.20 \pm 0.49	3.31 \pm 0.54	3.39 \pm 0.56	3.37 \pm 0.57	3.37 \pm 0.57	3.36 \pm 0.58	3.37 \pm 0.59

HR; heart rate (beats/minute), MBP; mean aortic blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min \cdot kg), TPR; total peripheral resistance (mmHg/ml/min \cdot kg), RBP; renal blood pressure (mmHg), RBF; renal blood flow (ml/min \cdot g), RBF/CO (\times 100), RVR; renal vascular resistance (mmHg/ml/min \cdot g), mean \pm SD (* p <0.05).

Table 2. Values obtained before and after α -hANP 2.5 μ g/kg

Group	Item	Control Value	Time after administration of α -hANP 2.5 μ g/kg						
			1 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min
H	HR	135 \pm 13	138 \pm 18	143 \pm 21	145 \pm 21	144 \pm 27	144 \pm 27	142 \pm 25	140 \pm 24
	MBP	143 \pm 25	119 \pm 27**	118 \pm 28**	113 \pm 29**	117 \pm 27**	119 \pm 27**	117 \pm 25**	121 \pm 26**
	IVP	8.2 \pm 2.3	6.7 \pm 2.2	5.7 \pm 2.8	5.5 \pm 2.0	5.0 \pm 2.7	5.2 \pm 2.9	5.7 \pm 2.6	5.3 \pm 2.2
	CO	156 \pm 62	176 \pm 70*	186 \pm 75*	189 \pm 77*	180 \pm 72*	165 \pm 66	150 \pm 58	142 \pm 56
	TPR	101 \pm 30	73.4 \pm 18**	68.3 \pm 16**	64.4 \pm 16**	69.9 \pm 16**	78 \pm 19*	83.7 \pm 19*	93.5 \pm 26
	RBP	118 \pm 20	99 \pm 21**	98 \pm 22**	98 \pm 23**	102 \pm 23**	102 \pm 22**	101 \pm 21**	103 \pm 20**
	RBF	35.7 \pm 17.5	40.2 \pm 18.6**	43.7 \pm 21.5**	43.5 \pm 22.0**	43.8 \pm 22.9**	44.0 \pm 20.7**	42.7 \pm 19.4**	42.2 \pm 20.2**
	RBF/CO	26.6 \pm 16.6	26.4 \pm 16.4	26.3 \pm 14.6	26.1 \pm 15.3	27.7 \pm 16.7	31.7 \pm 22.2	32.6 \pm 19.2*	35.9 \pm 25.4*
	RVR	4.3 \pm 2.9	3.2 \pm 2.1*	2.9 \pm 2.0**	3.0 \pm 2.4*	3.0 \pm 2.0**	2.9 \pm 1.7**	3.0 \pm 2.0**	3.0 \pm 1.8**
N	HR	124 \pm 15	126 \pm 17	127 \pm 16	129 \pm 13	127 \pm 15	124 \pm 15	121 \pm 20	126 \pm 13
	MBP	101 \pm 12	87 \pm 12*	89 \pm 9.5	89 \pm 7.2	90 \pm 8.7	90 \pm 7.6	90 \pm 7.2	92 \pm 7.2
	IVP	3.7 \pm 0.5	3.6 \pm 0.5	3.6 \pm 0.5	3.0 \pm 0.8	3.3 \pm 0.8	2.6 \pm 0.8	2.9 \pm 0.9	2.9 \pm 0.9
	CO	124 \pm 13	132 \pm 15	130 \pm 13	126 \pm 16	124 \pm 17	117 \pm 15	109 \pm 17	104 \pm 15
	TPR	81.2 \pm 12.8	66.7 \pm 14*	69 \pm 11.6*	71 \pm 10.1*	73 \pm 10.4	77 \pm 8.5	82.5 \pm 9.6	89 \pm 11.5
	RBP	104 \pm 8.4	96 \pm 10.9*	100 \pm 8.9	96 \pm 5.5*	97 \pm 7.3	99 \pm 9.0	99 \pm 5.5	100 \pm 5.0
	RBF	31.0 \pm 4.1	33.5 \pm 4.3	35.8 \pm 4.7	34.1 \pm 5.5	32.2 \pm 4.1	31.7 \pm 4.1	29.8 \pm 3.5	28.9 \pm 3.3
	RBF/CO	25.2 \pm 5.0	25.8 \pm 3.6	27.9 \pm 4.6	28.0 \pm 5.9	26.8 \pm 5.3	28.3 \pm 6.7*	29.0 \pm 6.8*	29.6 \pm 6.7*
	RVR	3.41 \pm 0.57	2.92 \pm 0.61	2.84 \pm 0.54	2.88 \pm 0.51	3.02 \pm 0.56	3.19 \pm 0.68	3.38 \pm 0.59	3.49 \pm 0.59

HR; heart rate (beats/minute), MBP; mean aortic blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min \cdot kg), TPR; total peripheral resistance (mmHg/ml/min \cdot kg), RBP; renal blood pressure (mmHg), RBF; renal blood flow (ml/min \cdot g), RBF/CO (\times 100), RVR; renal vascular resistance (mmHg/ml/min \cdot g), mean \pm SD (* p <0.05, ** p <0.01).

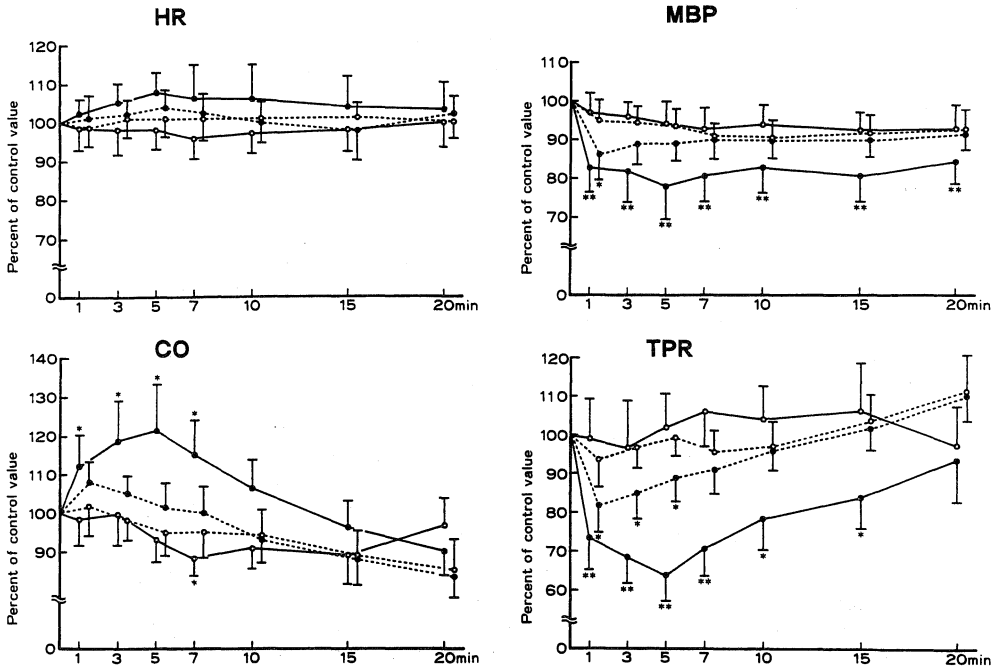


Fig. 2. Effects of α -hANP on systemic hemodynamics (mean \pm SE, *p < 0.05, **p < 0.01).

H { \circ — \circ 0.1 μ g/kg (n=6) N { \circ --- \circ 0.1 μ g/kg (n=5)
 { \bullet — \bullet 2.5 μ g/kg (n=6) { \bullet --- \bullet 2.5 μ g/kg (n=5)

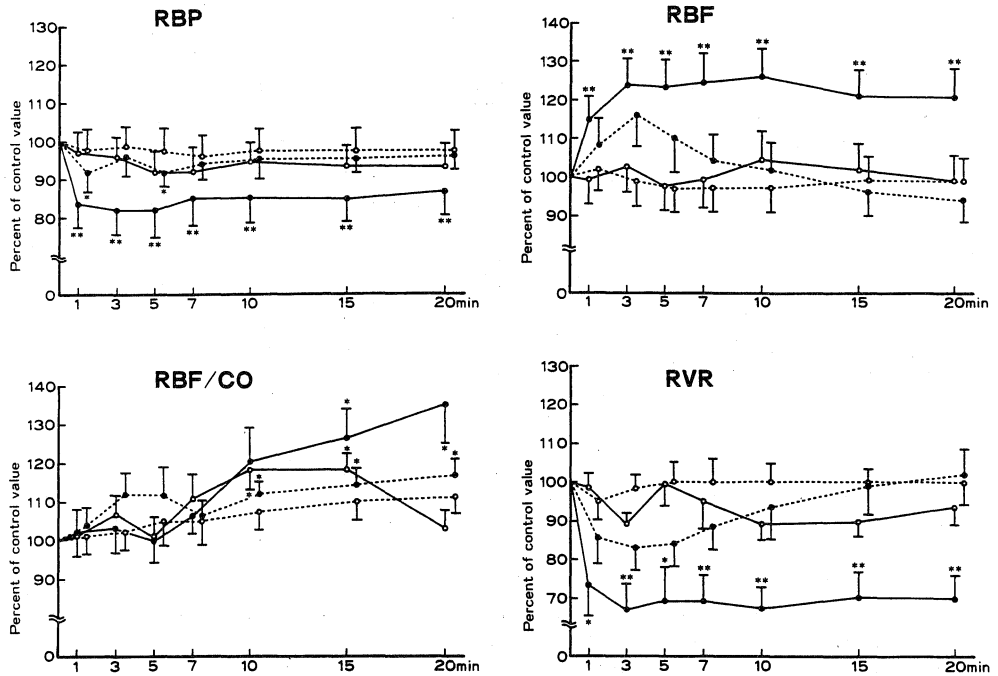


Fig. 3. Effects of α -hANP on renal hemodynamics (mean \pm SE, *p < 0.05, **p < 0.01).

H { \circ — \circ 0.1 μ g/kg (n=6) N { \circ --- \circ 0.1 μ g/kg (n=5)
 { \bullet — \bullet 2.5 μ g/kg (n=6) { \bullet --- \bullet 2.5 μ g/kg (n=5)

Table 3. Effects of α -hANP on renal cortex blood flow

Group	Dose of α -hANP (μ g/kg)	Item	Control Value	Time after administration of α -hANP			
				5 min	10 min	15 min	20 min
H	0.1	ICBF	1.08 \pm 0.09	1.01 \pm 0.12	1.05 \pm 0.10	1.08 \pm 0.10	1.12 \pm 0.11
		OCBF	1.24 \pm 0.15	1.21 \pm 0.14	1.27 \pm 0.11	1.20 \pm 0.16	1.14 \pm 0.24
	2.5	ICBF	1.21 \pm 0.20	1.33 \pm 0.21**	1.46 \pm 0.19*	1.36 \pm 0.17*	1.35 \pm 0.16
		OCBF	1.40 \pm 0.13	1.61 \pm 0.22*	1.79 \pm 0.38*	1.73 \pm 0.43	1.66 \pm 0.31
N	0.1	ICBF	1.04 \pm 0.03	1.10 \pm 0.13	1.08 \pm 0.24	1.10 \pm 0.03	1.12 \pm 0.28
		OCBF	1.31 \pm 0.48	1.32 \pm 0.48	1.33 \pm 0.37	1.34 \pm 0.30	1.31 \pm 0.30
	2.5	ICBF	1.14 \pm 0.36	1.16 \pm 0.40	1.13 \pm 0.53	1.15 \pm 0.75	1.16 \pm 0.45
		OCBF	1.28 \pm 0.39	1.18 \pm 0.51	1.17 \pm 0.48	1.26 \pm 0.37	1.28 \pm 0.37

ICBF; inner cortex blood flow (ml/min \cdot g), OCBF; outer cortex blood flow (ml/min \cdot g), (*p<0.05, **p<0.01).

Table 4. Effects of α -hANP on renal function

Group	Item	α -hANP 0.1 μ g/kg		α -hANP 2.5 μ g/kg	
		before	after	before	after
H	ERBF	2.98 \pm 0.29	3.10 \pm 0.36	2.99 \pm 0.29	4.60 \pm 0.73*
	GFR	0.68 \pm 0.11	0.86 \pm 0.15*	0.67 \pm 0.15	1.30 \pm 0.23**
	FF	0.35 \pm 0.14	0.43 \pm 0.15*	0.34 \pm 0.15	0.45 \pm 0.19*
N	ERBF	2.92 \pm 0.22	2.82 \pm 0.14	2.96 \pm 0.22	2.70 \pm 0.31
	GFR	0.42 \pm 0.15	0.48 \pm 0.26	0.46 \pm 0.18	0.67 \pm 0.57*
	FF	0.32 \pm 0.15	0.34 \pm 0.10	0.29 \pm 0.12	0.40 \pm 0.10*

ERBF; effective renal blood flow (C PAH/l-Ht, ml/min \cdot g), GFR; glomerular filtration rate (Ccr, ml/min \cdot g), FF; filtration fraction (Ccr/C PAH), (*p<0.05, **p<0.01).

Table 5. Effects of α -hANP on urine

Group	Item	α -hANP 0.1 μ g/kg		α -hANP 2.5 μ g/kg	
		before	after	before	after
H	UV	13.8 \pm 6.3	18.6 \pm 10.2	11.2 \pm 13.8	26.2 \pm 23.6**
	UNa	334 \pm 261	493 \pm 432	186 \pm 57	629 \pm 378**
N	UV	10.2 \pm 3.1	12.0 \pm 1.7	8.8 \pm 1.4	16.4 \pm 1.6*
	UNa	196 \pm 34	204 \pm 22	156 \pm 72	282 \pm 75*

UV; urinary volume, UNa; urinary sodium excretion, (*p<0.05, **p<0.01).

下降し、1分後には前値の86%に下降したが(p<0.05)、3分以後は有意の変化を示さなかった。H群におけるMBPの下降率は、3分以後N群に比して有意に大であった(Fig. 2).

(3) IVP

IVPはH群、N群のいずれにおいても有意の変化を示さなかった。

(4) CO

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：H群では投与1分後から減少傾向を示し、7分後には前値の88%に減少(p<0.05)、以後前値に回復する傾向を示した。N群では

有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H群では投与1分後から増加し(p<0.05)、5分後には前値の121%、7分後には115%になった(p<0.05)。その後は減少傾向を示し、15分以後には前値以下に減少した。N群においても投与1分後から5分後まで軽度増加傾向がみられたが、有意の変化ではなく、その程度はH群に比し軽度であった(Fig. 2).

(5) TPR

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：TPRはH群、N群のいずれにおいても有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では投与 1 分後に前値の 73% に、3 分後に 68% に、さらに 5 分後には 64% に減少し ($p < 0.01$)、以後前値に回復する傾向を示したが、15 分まで有意の減少が持続した (7 分後 $p < 0.01$, 10 分後・15 分後 $p < 0.05$)。N 群においても投与 1 分後に前値の 82% に減少し ($p < 0.05$) 以後前値に回復する傾向を示したが、3 分後と 5 分後にはなお減少を示した ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

2. 腎循環の変化

(1) RBP

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：RBP は H 群, N 群のいずれにおいても軽度ながら下降傾向を示したが、いずれも有意の変化ではなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では投与 1 分後に前値の 83% に下降し ($p < 0.01$)、以後 20 分まで下降が持続した ($p < 0.01$)。N 群においても投与 1 分後と 5 分後に前値の 92% に下降し ($p < 0.05$)、以後回復する傾向を示した (Fig. 3)。

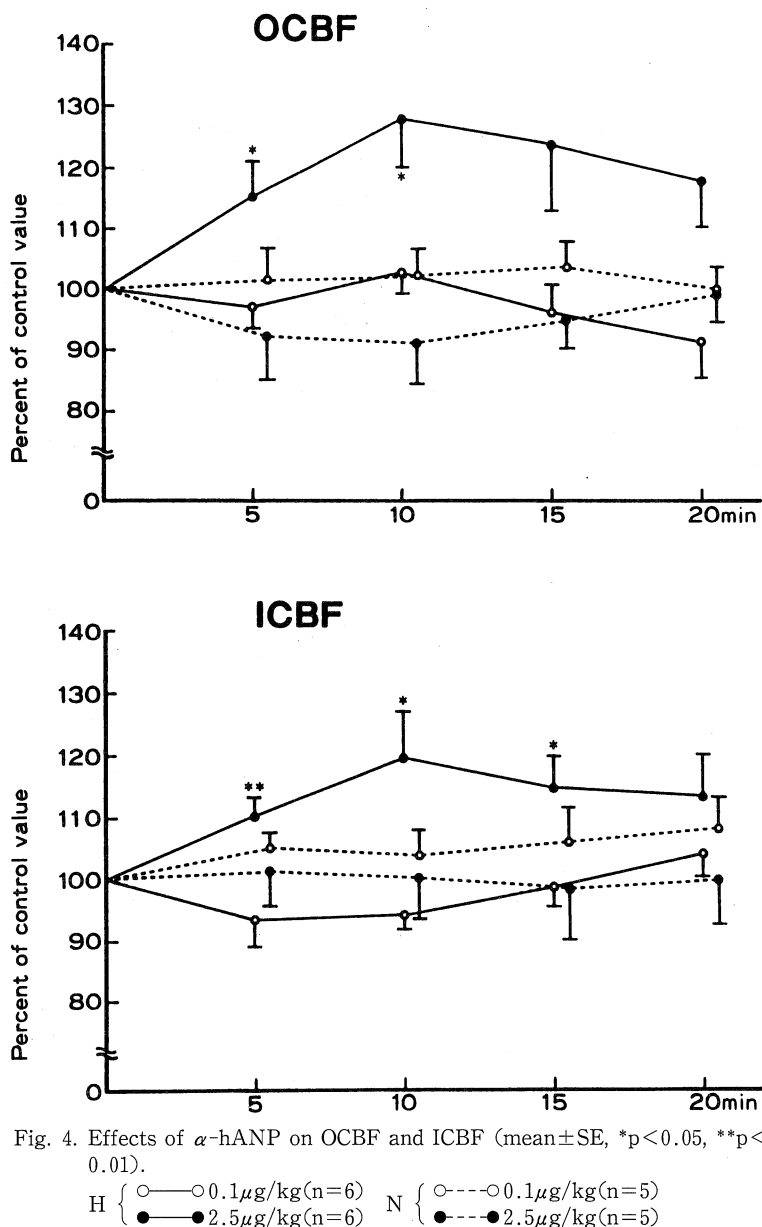


Fig. 4. Effects of α -hANP on OCBF and ICBF (mean \pm SE, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

H { \circ — \circ 0.1 μ g/kg (n=6) \bullet — \bullet 2.5 μ g/kg (n=6) N { \circ --- \circ 0.1 μ g/kg (n=5) \bullet --- \bullet 2.5 μ g/kg (n=5)

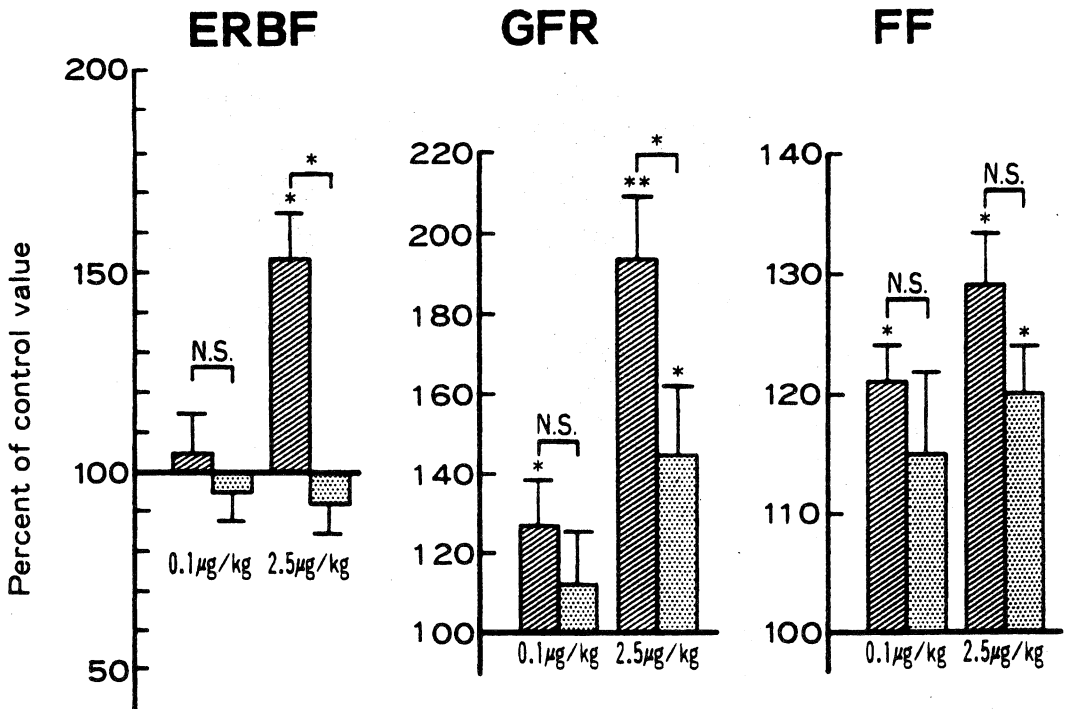


Fig. 5. Effects of α -hANP on renal function, GFR; glomerular filtration rate, FF; filtration fraction, ERBF; effective renal blood flow. Group H (hatched), Group N (dotted).

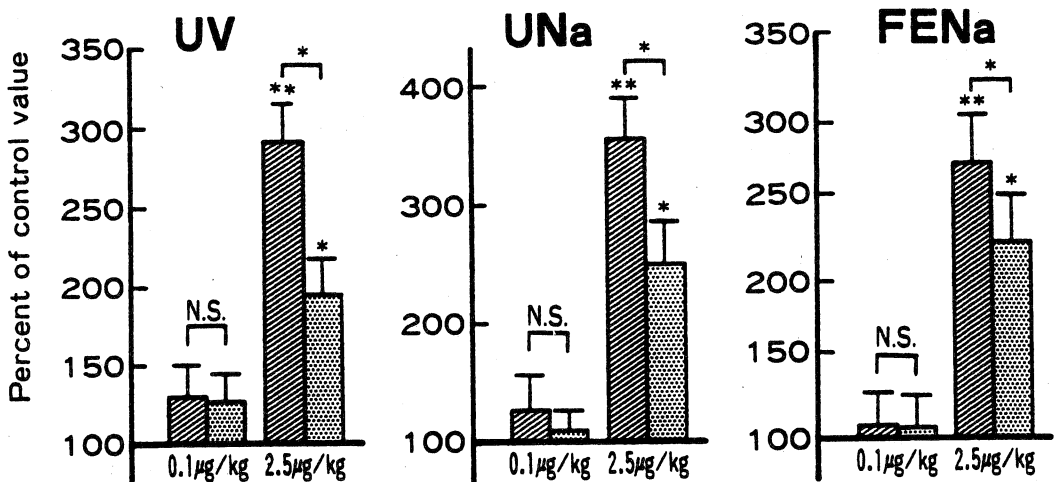


Fig. 6. Effects of α -hANP on diuresis, UV; urinary volume, UNa; urinary sodium excretion, FENa; fractional excretion of sodium, (mean \pm SE, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$). Group H (hatched), Group N (dotted).

(2) RBF

α -hANP 0.1 µg/kg 投与の影響: RBF は H 群, N 群のいずれにおいても有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 µg/kg 投与の影響: H 群では投与 1 分後に前値の 115% に, 3 分後には 123% に増加し ($p < 0.01$), 以後 20 分まで増加していた ($p < 0.01$). N 群では

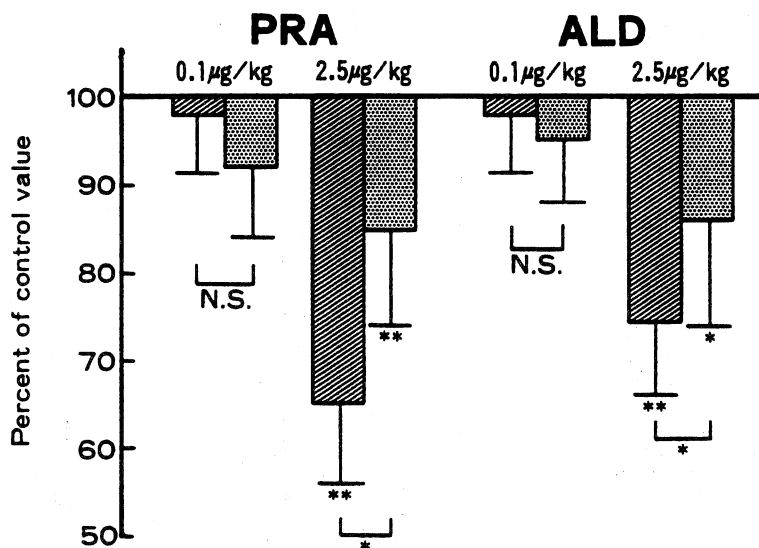


Fig. 7. Effects of α -hANP on PRA and ALD (mean \pm SE, * p < 0.05, ** p < 0.01).
Group H , Group N

投与1分後から増加傾向を示し、3分後に前値の116%になったが有意の変化ではなく、10分後にほぼ前値に回復した(Fig. 3).

(3) RBF/CO

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：H群では投与1分後から増加傾向を示し、10分以後には増加した(p < 0.05). N群も軽度の増加傾向を示したが、有意の変化ではなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H群では、投与7分後から増加傾向を示し、10分後には前値の120%になり、15分以後も増加が続いた(p < 0.05). N群でも、7分後から増加傾向を示し、10分後には前値の112%になり(p < 0.05), 以後有意の増加を続けた. 10分以後の増加率については、N群に比してH群で高度の傾向がみられた。

(4) RVR

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：RVRはH群で減少傾向を示したが有意の変化でなく、N群では変化しなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H群では投与1分後に前値の73%になり(p < 0.05), 3分後には67%に減少した(p < 0.01). この減少は20分まで持続した(5分後 p < 0.05, 7分・10分・15分・20分後 p < 0.01). N群では投与1分後から3分後まで減少が続いたが有意の変化ではなく、5分以後前値に回復する傾向を示した。

3. 腎皮質血流の変化

(1) OCBF

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：OCBFは、H群、N群のいずれにおいても有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H群では、投与5分後に前値の115%に、10分後に128%に増加し(p < 0.05), 以後前値に回復する傾向を示した。N群では、投与直後から減少傾向がみられ、20分後まで持続した(Fig. 4).

(2) ICBF

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：ICBFはH群、N群のいずれにおいても有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H群では、投与5分後に前値の110%に増加(p < 0.01), 10分後には119%に増加した(p < 0.05). N群は有意の変化を示さなかった(Fig. 4).

(3) ERBF

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：ERBFはH群、N群とも有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H群では前値の154%に増加した(p < 0.05)のに対しN群では92%に減少しており、両群の変化には有意の差が認められた(Fig. 5).

4. 腎機能の変化

(1) GFR

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：GFR は H 群では前値の 127% に増加した ($p < 0.05$)。N 群では 112% に増加したが、有意の変化ではなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では前値の 194% に増加し ($p < 0.01$)、N 群では前値の 145% に増加した ($p < 0.05$)。H 群における増加は N 群の増加に比して高度であった ($p < 0.05$) (Fig. 5)。

(2) FF

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：FF は H 群では前値の 121% に上昇した ($p < 0.05$)。N 群では 115% になったが有意の変化ではなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では前値の 129% に上昇し ($p < 0.05$)、N 群では 120% に上昇した ($p < 0.05$)。なお両群の変化に有意の差はなかった (Fig. 5)。

(3) UV

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：UV は、H 群で前値の 131% に、N 群で 127% に増加したが、いずれも有意の変化ではなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：UV は投与 3 分以後急速に増加し、H 群では前値の 290% に、N 群では前値の 190% に増加した (H 群 $p < 0.01$, N 群 $p < 0.05$)。UV の増加量は N 群に比し、H 群で大であった ($p < 0.05$)。 (Fig. 6)。

(4) UNa

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：UNa は H 群で前値の 131%、N 群で 113% になったが、いずれも有意の変化でなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では、前値の 360% に増加し ($p < 0.01$)、N 群では前値の 250% に増加した ($p < 0.05$)。H 群の増加は N 群の増加より大であった ($p < 0.05$) (Fig. 6)。

(5) FENa

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：FENa は H 群、N 群とも有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では前値の 275% に増加し ($p < 0.01$)、N 群では 220% に増加した ($p < 0.05$)。なお H 群における増加は N 群の増加より大であった ($p < 0.05$) (Fig. 6)。

5. PRA・ALD の変化

(1) PRA

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：PRA は H 群、N 群のいずれも有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では前値の 66% に減少し ($p < 0.01$)、N 群では前値の 85% に減少した

($p < 0.01$)。減少率は N 群に比し、H 群で大であった ($p < 0.05$) (Fig. 7)。

(2) ALD

α -hANP 0.1 μ g/kg 投与の影響：ALD は H 群、N 群とも有意の変化を示さなかった。

α -hANP 2.5 μ g/kg 投与の影響：H 群では前値の 75% に減少し ($p < 0.01$)、N 群では 86% に減少した ($p < 0.05$)。減少率は N 群に比し、H 群で大であった ($p < 0.05$) (Fig. 7)。

考 察

ANP がヒトをはじめとする哺乳類の心房中に発見されて以来、血液を循環させるポンプとしてのみ理解されていた心臓が重要な内分泌器官として注目されるようになり、1984 年 Kangawa and Mastuo¹⁴⁾によって、ヒト心房から α 型 (28 残基)、 β 型 (56 残基)、 γ 型 (126 残基) 3 種の ANP が同定された。 γ 型は α 型の前駆物質であり、血中には存在しない。主に生物活性を示すのは α 型であり、 β 型は α 型に比し極めて活性が低いとされている。 α -hANP はイヌの ANP とアミノ酸配列が同一であるため、ヒト型として分類され、生物活性が交差しないとされる。本研究では α -hANP を使用し、その外因性投与によって生じる変化をイヌを実験動物として観察した。

1. α -hANP の血中濃度と投与量

予備実験として α -hANP 0.1 μ g/kg および 2.5 μ g/kg 投与後の血中濃度を測定したところ、0.1 μ g/kg 投与では 1 分後がピークで 300~310 pg/ml となり、5 分後に 134~150 pg/ml、10 分後に 84~100 pg/ml、20 分後に 56~62 pg/ml に低下した。また 2.5 μ g/kg 投与では、1 分後がピークで 3000~3100 pg/ml となり、5 分後に 2100~2400 pg/ml、10 分後に 210~240 pg/ml、20 分後に 74~100 pg/ml に低下した。Tikkanen et al¹⁵⁾によれば、健常人における α -hANP の血中濃度は 100 pg/ml 以下であり、生物活性を示すには 300 pg/ml 以上の血中濃度が必要であるという。そのため、本研究では、血行動態に影響をおよぼす最小限の投与量を 0.1 μ g/kg と設定して、少量投与群とし、その 25 倍の 2.5 μ g/kg を大量投与群とした。

2. 腎血管性高血圧の血行動態

本研究では両腎性片側腎動脈狭窄高血圧モデルを作成した。本モデルの高血圧発症機序としては、狭窄腎の灌流低下によるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の賦活が重要な要因を占めている。腎動脈狭窄の数時間後からレニン活性が上昇し、血圧が上昇し始める。しかし、狭窄後数日間は血圧が不安定であり、

日内変動が大きく、血圧が安定するまで約1週間を必要とする。COは血圧上昇とともに増加し始めるが、数週後には狭窄前値まで低下する¹⁶⁾¹⁷⁾。一方、TPRは血圧上昇や心拍出量の増加より10日後遅れて増大する¹⁶⁾¹⁷⁾。本研究の高血圧群では、正常血圧群に比してMBPの上昇、COの増加をみたが、TPRおよびHRは不変であった。これらはいずれも腎血管性高血圧発症7日後の状態を反映するものである。

3. ANPが体循環におよぼす影響

ANPは、血管平滑筋を弛緩させ、TPRを減少させて血圧を下降させる。Weidmann et al¹⁸⁾は、健康成人10名を対象にしてANP 50 µgを単回投与し、血中にANPが、58±12 pg/mlから625±87 pg/mlに速やかに上昇し、平均血圧が約12%下降したと報告している。Richards et al¹⁹⁾、Ishii et al²⁰⁾も健康成人を対象にして同様の実験を試み、α-hANP 2~3 µg/kg投与によって血圧が有意に下降したとしている。本研究はイヌを使用した実験であるが、高血圧群、正常血圧群のいずれにおいても2.5 µg/kgのANP静注によってMBPの下降が認められた。この大量投与によるMBP下降の程度は正常血圧群に比し高血圧群で有意に大であった。ANPによるMBP下降の機序は、血管拡張作用によるTPRの減少、COの減少、Na利尿による循環血液量の減少、RAA系の抑制によると考えられるが、大量投与群で投与1分後に血中ANP濃度がピークに達し、COが増加しているにもかかわらずMBPが速やかに下降していることから、初期のMBP下降は主として血管拡張作用によるTPRの減少に基づくものと考えられる。高血圧、とりわけ腎血管性高血圧ではRAA系が賦活され、末梢の細動脈が交感神経系の過緊張状態となり、高度に収縮しているため、ANPの血管平滑筋弛緩作用に対して鋭敏に反応したと考えられる。また高血圧群では、血管壁に存在するANP受容体がup regulationを受けており²¹⁾、正常血圧群に比して強く反応したものと考えられる。

HRについては、Weidmann et al¹⁸⁾、Richards et al¹⁹⁾、Isii et al²⁰⁾が、健康成人にα-hANPを投与した場合は血圧が下降し、心拍数が増加したと報告しているが、Cody et al²²⁾は同様の実験を行い、心拍数は不変であったと述べている。本研究では高血圧群、正常血圧群とも、大量投与後に心拍数の増加傾向を示したにとどまった。

つぎにCOに対する影響について考察する。高血圧群では、大量投与5分後にCOが前値の120%に増加し、ついで減少に転じ、15分以後には前値以下になった。この初期の増加は抵抗血管が拡張し、後負荷が減少した結果と考えられる。7分以後のCOの減少は、容量血管が拡張

して静脈還流量が減少したこと⁷⁾⁸⁾⁹⁾と、ANPが利尿作用によって3分以後尿量が増加し、循環血液量が減少したことによると考えられる。正常血圧群でも高血圧群と類似の推移がみられたが、変化率は高血圧群に比して軽度であった。

ANPのTPRにおよぼす作用については、Isii et al²⁰⁾はTPRを減少させるとしているがCody et al²²⁾はTPRの変化はないとしており、一定の成績ではない。本研究では、TPRは高血圧群で大量投与1分後から減少し、5分後には前値の64%になり、以後回復する傾向を示した。正常血圧群においてもTPRは投与1分後から減少したが、その程度は前値の82%にとどまり、徐々に前値に回復する傾向を示した。すなわち、高血圧群では正常血圧群に比してTPRの減少率が大きであった。教室の塩見²³⁾によると、高血圧群は交感神経が過緊張状態にあるため、末梢血管が正常血圧群より強く収縮しているというが、これがANP大量投与による血管拡張が、高血圧群においてより高度であった理由と考えられる。

4. ANPが腎循環におよぼす影響

RBPは、ANPの少量投与では不変、大量投与では高血圧群で1分後に前値の83%に下降した。RBFもANP少量では不変、大量投与により高血圧群で有意の増加を示した。RVRは高血圧群で1分後に前値の73%に減少しており、高血圧群がより高度の腎動脈拡張を示した。

RBF/COは少量投与では高血圧群においてのみ、大量投与では高血圧群・正常血圧群の両群で増加し、増加率は高血圧群で大きであった。これはANPによるRBFの増加が、COの増加つまり全身への血流増加に比して高度であることを示す成績であり、いいかえると、ANPによる腎血管の拡張は全身血管に生じる拡張の平均より高度であることを示している。ANPの投与は他臓器から腎への血流再配分を生じ、しかもその作用は高血圧群でより明らかであったといえる。正常血圧群に対する少量投与では他臓器からの血流再配分は生じなかった。

5. ANPが腎皮質血流におよぼす影響

腎皮質および髓質血流量の分離測定にはマイクロスフェア法や吸入式水素クリアランス法²⁴⁾²⁵⁾が用いられるが、これらの方法は繁雑であり、局所血流の変化を連続的に測定することができない。そこで、本研究では、従来、脳¹³⁾²⁶⁾や胃粘膜²⁷⁾²⁸⁾における局所血流量の測定に応用されてきた電解式水素クリアランス法を用いてANP投与によるCBFの経時変化を連続的に測定した。実験の成績によると、ANP少量投与では高血圧群・正常血圧群とも、皮質内層・外層のいずれにおいても血流量は有意の

変化を示さなかった。大量投与では、高血圧群で皮質内層・外層の血流量が増加したのに対し、正常血圧群では、皮質内層の血流は変化せず、皮質外層の血流が減少傾向を示した。皮質から髄質への血流再配分が生じた可能性を否定できない。

6. ANP が腎機能におよぼす影響

まず ANP が糸球体におよぼす影響について述べる。Weidmann et al¹⁸⁾, Cody et al²²⁾, Biollaz et al²⁹⁾は、ANP の単回投与によって GFR が急速に増加したことから、GFR の増加が利尿に関与したと推測している。また Bianchi et al³⁰⁾は RI を用いて ANP 受容体の局在を測定し、糸球体には受容体は高密度に存在しており、second messenger と考えられるサイクリック GMP が糸球体に著増していたと報告している。

本研究によると、ANP 少量投与では、RBF は高血圧群・正常血圧群とも不変、GFR は高血圧群で 27% 増加、正常血圧群では有意の変化を示さなかった。FF は高血圧群で上昇したが、正常血圧群では上昇傾向にとどまった。この ANP 少量投与時の高血圧群における FF の上昇は、相対的に輸出細動脈よりも輸入細動脈が拡張した結果として、濾過圧が上昇したものと考えられる。大量投与では ERBF が高血圧群で著明に増加した。GFR、FF も両群で著明に増加したが、増加率は高血圧群で大であった。このことは、輸出細動脈の拡張に比して、輸入細動脈の拡張が一層高度であったか、輸出細動脈は拡張せずに輸入細動脈のみが拡張した結果と考えられる。とりわけ腎血管性高血圧では交感神経緊張が亢進し、レニン・アンジオテンシン系が賦活されており、輸入細動脈、輸出細動脈のいずれもが収縮状態にあるため、ANP 投与による血管拡張反応が強く現れるものと考えられる。

この点については、教室の斉藤³¹⁾、野中ら³²⁾が、ANP は交感神経から遊離するノルエピネフリンを抑制すること、アンジオテンシン II に拮抗することを示している。また、古谷ら³³⁾がイヌの腎から表層の輸入細動脈・輸出細動脈と深層の輸入細動脈・輸出細動脈を糸球体ごと単離して灌流し、血管作動物質の直接作用を検討した成績によると、1) ANP はノルエピネフリンにより収縮した腎表層・深層のいずれの輸入細動脈をも拡張させる、2) ANP はアンジオテンシン II によって収縮した表層の輸出細動脈を拡張させるとしており、ANP 大量投与による交感神経系および RAA 系の抑制が輸出・輸入細動脈の拡張を惹起して、著明な腎血流量の増加を生じたものと考えられる。

一方、UV、UNa について、Ohashi et al³⁴⁾は健康成人を対象に ANP 100 μ g を単回静注し、UV が約 2 倍に

増加して、UNa は 4 倍以上に増加したと報告している。前述のように、ANP は GFR を増加させるが、Hirata et al³⁵⁾は、ANP 投与により GFR の増加がみられる以前の段階ですでに Na 利尿が認められることから、ANP の利尿作用については尿管での直接作用を提唱している。Yukimura³⁶⁾は、実験的にイヌの腎動脈に ANP を直接投与し、ANP はヘレン上行脚と遠位尿管に作用して Na 利尿を生じると述べている。micropuncture による検討³⁷⁾でも、遠位尿管や集合管での Na 利尿作用が報告されている。

本研究では、少量投与により UV は高血圧群で 131% に、正常血圧群で 127% に増加したが、両群間に有意差はなかった。一方、大量投与により、UV は高血圧群で 290% に増加したのに対し、正常血圧群では 190% の増加にとどまった。UNa も類似の傾向を示し、大量投与により高血圧群では前値の 360% に増加したが、正常血圧群では前値の 250% の増加にとどまった。以上、ANP の大量投与では、高血圧群における Na 排泄が正常血圧群に比して明らかに多い。この差については、ANP の大量投与後高血圧群では ALD の減少が 25% であったのに対し、正常血圧群では 14% にとどまったことによる可能性が考えられる。

7. α -hANP が PRA、ALD におよぼす影響

ANP は、血管平滑筋に対する弛緩作用や Na 利尿による降圧作用に加え、RAA 系や各種昇圧系に対しても抑制作用を有すると考えられている³⁸⁾。たとえば、Maack et al³⁹⁾、Burnett et al⁴⁰⁾はイヌに ANP を投与した際に PRA が減少することを認めており、さらに ANP がアンジオテンシン II によるフィードバックを介したレニン分泌を増強すると報告している。しかし、ヒトに ANP を投与した実験では、PRA は増加、不変、減少など様々の成績があり、統一した見解はないともいえる。本研究の成績では、ANP の大量投与により、PRA は高血圧群、正常血圧群のいずれにおいても減少し、減少率は正常血圧群に比し高血圧群で大きかった。この PRA の減少は、ANP が macula densa に直接作用してレニンの分泌を抑制したためか、あるいは腎動脈の拡張によってレニン放出の減少をもたらしたのか、今回の研究では明らかにし得なかった。

アルドステロンに関する検討で、Atarashi et al⁴¹⁾、Hirata et al³⁵⁾、Naruse et al⁴²⁾は、ANP がアルドステロンの分泌を抑制するとしている。Richards et al¹⁹⁾ Weidmann et al¹⁸⁾が健康人に ANP を投与した成績によると、ALD は変化しなかったというが、Ishii et al²⁰⁾、Cody et al²²⁾、Ohashi et al³⁴⁾、Waldhausl et al⁴³⁾の成

績は、いずれも ANP により ALD が減少したとしている。Atarashi et al⁴¹⁾は 1984 年に、ラット副腎球状層の浮遊細胞を用いた実験で、ラット心房の抽出液中に副腎からのアルドステロン分泌抑制因子が存在することを認め、後に ANP の構造式が決定されるや、それを ANP と同定した。さらに De Lean et al⁴²⁾は、ウシの副腎を用いて球状細胞の表面に特異な ANP 抗体が存在することを発見した。すなわち、アンジオテンシン II や高濃度 K で球状層を刺激するとアルドステロンの分泌が抑制するように働くとしている。

本研究によると、ALD は ANP の少量投与では影響されなかったが、大量投与では高血圧・正常血圧両群とも ALD が有意の減少を示し、減少率は正常血圧群に比して高血圧群で大きかった。これは、高血圧群では正常血圧群に比して ALD が上昇しているため、ANP 投与によって副腎皮質からのアルドステロン分泌の抑制効果が現れるものと考えられる。

結 語

高血圧における循環動態の解明を目的として、両腎性片側腎動脈狭窄イヌを用い、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の少量 (α -hANP 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と大量 (α -hANP 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の全身投与が高血圧イヌの体循環からびに腎循環におよぼす影響を腎皮質血流、腎機能および体液因子について検討し、以下の成績を得た。

1. α -hANP 少量投与では高血圧群で CO の減少、GFR の増加、FF の上昇がみられたが、正常血圧群では有意の変化がなかった。

2. α -hANP 大量投与では 1) MBP は高血圧・正常血圧両群で下降し、下降率は正常血圧群に比し高血圧群で大きかった。HR は高血圧・正常血圧群で増加傾向を示した。CO は高血圧群で一旦増加した後に減少する傾向を示し、正常血圧群では有意の変化がなかった。TPR は高血圧・正常血圧両群で減少し、高血圧群でより高度であった。2) RBP は高血圧・正常血圧両群で下降し、高血圧群で下降率は大きかった。RBF は高血圧群で増加したが、正常血圧群では有意の増加を示さなかった。RVR は高血圧群で減少し、正常血圧群では減少傾向にとどまった。3) CBF は高血圧群では内層・外層とも増加し、正常血圧群は外層で減少傾向を示した。4) ERBF は、高血圧群で増加、正常血圧群では軽度の減少傾向を示した。GFR は、両群で増加したが増加率は高血圧群でより大きかった。FF は両群で上昇し、上昇率は両群間に有意差がなかった。5) PRA, ALD は両群で減少し、減少率は高血圧群でより大きかった。

以上、 α -hANP を全身投与した場合の反応は、その投与量により、また高血圧イヌと正常血圧イヌによって明らかに相異した。とりわけ、大量投与では高血圧群にみられる変化が正常血圧群に比して高度であった。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜りました石川兵衛教授に深甚なる謝意を捧げます。また、終始、御協力いただきました第 1 内科学教室血行動態グループの諸兄に感謝します。

論文の要旨は第 4 回世界臨床薬理学会議 (1989 年 7 月、マンハイム-ハイデルベルグ)、第 11 回日本臨床薬理学会 (1990 年 10 月、札幌)、第 10 回アジア太平洋心臓学会議 (1991 年 10 月、ソウル) において発表した。

文 献

- 1) De Bold, A. J., Boreinstein, H. B., Veress, A. T. and Sonnenberg, H.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28: 84, 1981.
- 2) Kangawa, K., Fukuda, A. and Matsuo, H.: Structural identification of β - and γ -human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 313: 397, 1985.
- 3) Nakao, K., Sugawa, A., Morii, N. and Sakamoto, M.: The pharmacokinetics of α -human atrial natriuretic polypeptide in healthy Subjects. *Biochem. Res. Commun.* 124: 815, 1984.
- 4) Miyata, A., Toshimori, T. and Hachiguchi, T.: Molecular forms of atrial natriuretic polypeptides circulating in human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 142: 461, 1987.
- 5) Yamaji, T., Ishibashi, M. and Tanaka, F.: Atrial natriuretic factor in human blood. *J. Clin. Invest.* 76: 1705, 1985.
- 6) 野中秀郎, 森田康裕: 高血圧の体循環と腎循環—— α -hANP 投与の影響。臨床薬理 22: 141, 1990.
- 7) 野中秀郎, 中谷 晃: 臓器循環に関する研究—— α -hANP と腹部臓器循環。血管 14: 183, 1991.
- 8) 野中秀郎, 中谷 晃: 臓器循環に関する研究—心房性 Na 利尿ペプチドの諸臓器循環動態におよぼす影響。臨床薬理 20: 109, 1989.
- 9) 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, 1991.
- 10) 野中秀郎, 鹿子木和彦, 岡林正純, 辻村拓夫, 布谷

- 隆治, 上田明美, 松島明彦, 吉村克敏, 松田吉史, 芝 雅彦, 中谷 晃, 林 勝文, 籠島 忠, 石川兵衛: 血管拡張薬と腎. *Trapidil* の腎機能におよぼす影響. *日本臨床生理学雑誌* 14 : 291, 1984.
- 11) 北岡壮一, 野中秀郎, 布谷隆治, 林 勝文, 辻村拓夫, 松田吉史, 塩見直幸, 平井 純, 上田明美, 吉村克敏, 中谷 晃, 森田康裕, 岡林正純, 石川兵衛: *Diltiazem* と腎循環. *薬理と治療* 13 : 1515, 1985.
- 12) Masaki, Z., Ferrario, C. M. and Bumpus, F. M. : Effects of SQ 20881 on the intact kidney of dogs with two-kidney, one-clip hypertension. *Hypertension* 2 : 649, 1980.
- 13) 甲州啓二, 遠藤俊郎, 高久 晃, 斉藤建夫: 電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局所脳血流量測定のごころみ. *脳神経外科* 9 : 1261, 1981.
- 14) Kangawa, K. and Matsuo, H. : Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide. *Biochem. Biophys. Res. Common.* : 131, 1984.
- 15) Tikkanen, I., Fyhrquist, F. and Wetsarinne, K. : Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 2 : 66, 1985.
- 16) Maxwell, M. H., Lupu, A. N., Viskoper, R. J., Aravena, L. A. and Waks, U. A. : Mechanisms of hypertension during the acute and intermediate phases of the one-clip, two-kidney model in the dog. *Circ. Res.* 40(Suppl 1) : 124, 1977.
- 17) Greenberg, S. : Vascular responses of the perfused intestine to vasoactive agents during the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension in dogs. *Circ. Res.* 48 : 895, 1981.
- 18) Weidmann, P., Hasler, L. and Gnadinger, M. P. : Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal men. *J. Clin. Invest.* 77 : 734, 1988.
- 19) Richards, A. M., Nicholls, M. G. and Espiner, E. A. : Renal, hemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1 : 545, 1985.
- 20) Ishii, M., Sugimoto, T. and Mastuoka, H. : A comparative study on the hemodynamic, renal and endocrine effects of α -human atrial natriuretic polypeptide in normotensive persons and patients with essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 50 : 1181, 1986.
- 21) Gutkowska, J., Horky, K. and Lacharce, C. : Atrial natriuretic factor in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 8(Suppl 1) : 137, 1986.
- 22) Cody, R. J., Atlas, S. A. and Laragh, J. H. : Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic response to peptide infusion. *J. Clin. Invest.* 78 : 1361, 1986.
- 23) 塩見直幸: 高血圧の臓器循環—低酸素負荷による検討. *奈医誌.* 40 : 669, 1989.
- 24) Aukland, K., Bower, B. F. and Berliner, R. W. : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.* 14 : 164, 1964.
- 25) Tyssebotn, I. and Kirkebs, A. : Renal cortical blood flow distribution measured by hydrogen clearance durince during dopamine and acetylcholine infusion. Effects of electrode thickness and position in cortex. *Acta Physiol. Scand.* 106 : 385, 1979.
- 26) Stosseck, K., Lubbers, D. W. and Cottin, N. : Determination of local blood flow (micro flow) by electrochemically generated hydrogen. Contraction and application of the measuring probe. *Pflügers Arch.* 348 : 225, 1974.
- 27) 宮本二郎, 福富久之, 島倉秀也, 中原 朗, 川北 勲, 小山 建, 武藤 弘, 大菅俊明, 崎田隆夫: 電解式組織血流計による血流動態の検討. *Gastroenterological Endoscopy* 25 : 1658, 1983.
- 28) 高中芳弘, 伊藤和郎, 伊藤恵美子, 稲垣 勉, 本田利男: 電解式組織血流計による胃粘膜血流量測定の検討. *Progress of Digestive Endoscopy* 23 : 57, 1983.
- 29) Biollaz, J., Nussberger, J. and Ponchet, M. : Four-hour infusions of synthetic atrial natriuretic peptide in normal volunteers. *Hypertension* 8 (Suppl 2) : 96, 1986.
- 30) Bianch, C., Gutkowska, J. and Thibault, G. : Distinct localization of atrial natriuretic factor and angiotensin II binding sites in glomeruls. *Am. J. Physiol.* 251 : 594, 1986.
- 31) 斉藤 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, 1990.

- 32) 野中秀郎, 斉藤 学, 中谷 晃, 森田康裕, 上田明美: 腎循環の研究—ノルエビネフリン前投与下における心房性ナトリウム利尿ペプチドの腎作用. 臨床薬理 22 : 141, 1990.
- 33) 古谷隆一, 山田雄仁, 大石和久, 菱田明, 本田西男: 腎皮質表層と深層の糸球体輸入細動脈に対する血管作動物質の直接作用. 日本腎臓学会総会予稿集. p 96, 1988.
- 34) Ohashi, M., Fujit, N. and Kato, K.: Effect of human α -atrial natriuretic peptide on adrenocortical function in man. J. Endocrinol. 110 : 287, 1986.
- 35) Hirata, Y., Ishi, M. and Sugimoto, T.: The effect of human atrial 28-amino acid peptide on systemic and renal hemodynamics in anesthetized rat. Circ. Res. 57 : 634, 1985.
- 36) Yukimura, T.: Possible tubular site of action in anesthetized dogs of a synthetic α -human atrial natriuretic polypeptide. J. Pharmacol. Exp. Ther. 238 : 707, 1986.
- 37) Sonnenberg, H., Milojevic, S. and Chang, C. K.: Atrial natriuretic factor reduced cardiac content in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 3 : 672, 1983.
- 38) Wolfgang, O., Susanne, K. and Volker, B.: Effects of incremental infusions of atrial natriuretic factor on aldosterone, renin and blood pressure in humans. Hypertension 12 : 462, 1988.
- 39) Maack, T., Mariun, D. N. and Camargo, M. J.: Effects of auricularin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. Am. J. Med. 77 : 1069, 1984.
- 40) Burnett, J. C.: Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. Am. J. Physiol. 247 : 863, 1984.
- 41) Atarashi, K., Mulrow, P. J. and Francosaez, R.: Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. Science 224 : 992, 1984.
- 42) Naruse, H., Obana, K. and Naruse, K.: Atrial natriuretic polypeptide inhibits cortisol secretion as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab. 64 : 10, 1987.
- 43) Waldhausl, W., Vierhapper, H. and Nowotny, P.: Prolonged administration of human atrial natriuretic peptide in healthy men evanescent effects on diuresis and natriuresis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 62 : 956, 1986.
- 44) De Lean, A. K., Racz, K. and Gutkowska, J.: Specific receptor mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone-stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. Endocrinology 115 : 1636, 1984.