

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—

奈良県立医科大学第1内科学教室

中 谷 晃, 野 中 秀 郎

HEMODYNAMIC EFFECTS OF BOLUS ADMINISTRATION OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE IN ANESTHETIZED DOGS

AKIRA NAKATANI and HIDEO NONAKA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received May 27, 1991

Summary: A study was performed on anesthetized dogs to determine the effects of three doses of synthetic atrial natriuretic peptide (ANP) on systemic and regional hemodynamics. ANP produced falls in mean aortic blood pressure for all doses: $0.1\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (low dose), $0.5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (medium dose), and $2.5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (high dose). With medium and high doses, a transient decrease in total peripheral resistance and a similar increase in cardiac output (CO) were observed the stage immediately following administration of ANP. Marked but transient increases in carotid blood flow was observed after administration of all three doses of ANP. Furthermore, ANP caused transient decreases in carotid vascular resistance, while carotid blood flow increased more markedly than CO. On the other hand, organ blood flow to the splanchnic organs and skeletal muscles decreased or tended to decrease. This study demonstrates that (1) ANP mediated reduction in aortic blood pressure creates a decrease in total peripheral resistance, (2) ANP most effectively relaxes the carotid artery, and (3) the hepatic, mesenteric and femoral arteries are less sensitive to ANP.

Index Terms

anesthetized dogs, atrial natriuretic peptide, regional hemodynamics, systemic hemodynamics

緒 言

1984, 1985年に寒川, et al.^{1),2)}が心房筋内の特殊顆粒を単離・同定し心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) と命名して以来, その分泌様式, 分泌調節機構, 薬理作用および受容体に関する研究が著しく進歩した。現在では, 本剤がナトリウム利尿作用のほかに, 血管拡張作用を有することは周知のとおりである^{3),4)}。本剤の血管拡張作用は主として受容体の密度・分布によって左右されるものと考えられている⁵⁾。しかし, 血管拡張作用について

は異論⁶⁾⁻⁸⁾もあり, とりわけ, その作用は投与方法あるいは臓器によって異なる可能性がある。すなわち, ANPは諸臓器血管において臓器特異性を有する可能性がある^{8),9)}と同時に, 投与量によっても反応性を異にする可能性がある¹⁰⁾。そこで著者は, この点を解明するため雑種成犬について α -human atrial natriuretic peptide (α -hANP) の全身投与が諸臓器循環動態におよぼす影響を臓器相関および投与量の立場から実験的に検討した。

実験方法

1. 実験群

体重8—12 kg(平均10 kg)の健康な雑種成熟イヌ42頭を用い、これをA実験群(21頭)およびB実験群(21頭)に分けた。

A実験: ANPの全身投与が心拍数, 大動脈圧, 下大静脈圧, 心拍出量, 全末梢血管抵抗, 尿量および肝動脈・上腸間膜動脈循環動態におよぼす影響を観察した。

B実験: ANPの全身投与が総頸動脈・大腿動脈循環動態におよぼす影響を観察した。

2. 実験の方法

A実験: イヌにpentobarbital sodium 30 mg/kgを腹腔内麻酔したのち, 気管内チューブを挿管し, レスピレータによる人工呼吸下に左第4肋骨間で切開・開胸し, 神経を損傷することなく大動脈起始部を鈍的に剝離・露出し, これに適合する電磁流量計プローブ(Narco社製)を装着した。ついで腹部正中切開により開腹し, 肝動脈

および上腸間膜動脈を鈍的に剝離し, それぞれに適合する電磁流量計プローブを装着した。さらに肝動脈および上腸間膜動脈に圧測定用カニューレを穿刺留置し, これを圧トランスジューサ(Baxter社製DPT-II)に接続した。また大腿動脈から大動脈起始部到大動脈測定用カテーテルを, 大腿静脈から下大静脈内に静脈圧測定用カテーテルを挿入し, これを圧トランスジューサ(三栄測器製MPU-0.5-290およびLPU-0.1-350)に接続し, 体表面に心電図電極を装着した。さらに尿量測定のため膀胱内にカテーテルを留置した。

B実験: イヌをA実験と同様麻酔後, 左総頸動脈および左大腿動脈を剝離・露出した。ついで総頸動脈, 大腿動脈にそれぞれ適合する電磁流量計プローブを装着したのち, 動脈圧測定用カニューレを穿刺留置し, これをA実験と同様に圧トランスジューサに接続した。

以上の操作ののち, A実験ではイヌの血行動態および分時尿量が安定した時点で, B実験では血行動態が安定した時点で実験を開始した(Fig. 1-a, Fig. 1-b)。

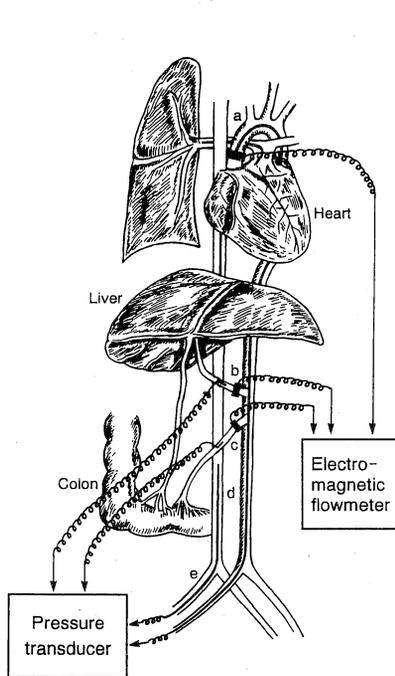


Fig. 1-a. Schema of the experiment A.
 a; Aorta
 b; Hepatic artery
 c; Superior mesenteric artery
 d; Inferior vena cava
 e; Femoral vein

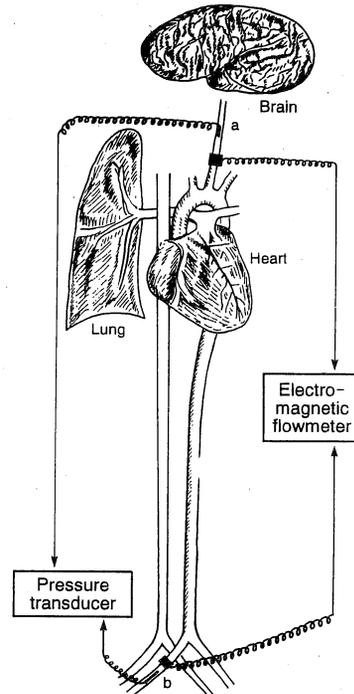


Fig. 1-b. Schema of the experiment B.
 a; Carotid artery
 b; Femoral artery

3. 投与薬剤, 投与量および投与方法

イヌの ANP はヒト型に属しており, α 型はヒトの α -hANP と同一であることが確認されている¹¹⁾ため, 実験には 28 個のアミノ酸を有する α -hANP (Peninsula laboratories 社) を使用した. 投与方法および投与量については蘇木, et al.¹⁰⁾は ANP 0.1 μ g/kg 1 回の静脈内投与により, 全末梢血管抵抗は減少するが血圧は変化せず, 0.25 μ g/kg 以上で血圧は下降するが心拍出量は増加, さらに 1.00 μ g/kg では逆に心拍出量は減少するとしている. そこで, 本実験では, 血行動態におよぼす影響が異なると考えられる 3 用量, すなわち血管は軽度の拡張を示すにとどまるため血圧には変化をおよぼさない程度の 0.1 μ g/kg を少量, 血圧は下降するが心拍出量も増加するような強い血管拡張を示すと考えられる用量として 0.5 μ g/kg を中等量, さらに心拍出量を減少させるであろうと考えられる用量として 2.5 μ g/kg を大量と決定し, その 3 用量を, 手術後イヌの血行動態が安定した時点で肘静脈から one shot で全身投与した.

4. 測定項目, 測定法および測定時期

(1) 全身血行動態

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 (ABP; mmHg): 大動脈から挿入したカテーテルを介して記録した圧曲線から平均血圧として求めた.

下大静脈圧 (IVP; mmHg): 大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 \cdot kg): 大動脈起始部に装着したプローブを用いて測定し, 体重 1 kg あ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 \cdot kg): (ABP-IVP)/CO として算出した.

尿量 (UV; ml/min): 膀胱内に留置したカテーテルから 20 分間採尿し, 1 分間尿量を算出した.

(2) 腹部血行動態

肝動脈圧 (HAP; mmHg): 肝動脈内に留置したカニューレを介して記録した圧曲線から平均血圧を求めた.

肝動脈血流量 (HAF; ml/min \cdot kg): 肝動脈に装着したプローブを用いて測定し, 体重 1 kg あたりの血流量に換算してあらわした.

肝動脈血管抵抗 (HAR; mmHg/ml/min \cdot kg): (HAP-IVP)/HAF として算出した.

上腸間膜動脈圧 (SMP; mmHg): 上腸間膜動脈内に留置したカニューレを介して記録した圧曲線から平均血圧を求めた.

上腸間膜動脈血流量 (SMF; ml/min \cdot kg): 上腸間膜動脈に装着したプローブを用いて測定し, 体重 1 kg あたりの血流量に換算してあらわした.

上腸間膜動脈血管抵抗 (SMR; mmHg/ml/min \cdot kg): (SMP-IVP)/SMF として算出した.

(3) 総頸動脈・大腿動脈血行動態

総頸動脈圧 (CBP; mmHg): 総頸動脈内に留置したカニューレを介して記録した圧曲線から平均血圧を求めた.

総頸動脈血流量 (CBF; ml/min \cdot kg): 総頸動脈に装着したプローブを用いて測定し, 体重 1 kg あたりの血流量に換算してあらわした.

総頸動脈血管抵抗 (CVR; mmHg/ml/min \cdot kg): (CBP-IVP)/CBF として算出した.

大腿動脈圧 (FBP; mmHg): 大腿動脈内に留置したカニューレを介して記録した圧曲線から平均血圧を求めた.

大腿動脈血流量 (FBF; ml/min \cdot kg): 大腿動脈に装着したプローブを用いて測定し, 体重 1 kg あたりの血流量に換算してあらわした.

大腿動脈血管抵抗 (FVR; mmHg/ml/min \cdot kg): (FBP-IVP)/FBF として算出した.

血行動態の測定は ANP 投与前と投与後 1 分, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 15 分および 20 分の各時点でおこなった.

実験成績

A, B 実験における諸測定値を平均値 \pm 標準偏差値として Table 1~3 に示し, 各実験における諸測定値の推移を対照値に対する百分率(平均値 \pm 標準誤差値)として Fig. 2~5 に図示した. なお, 測定値の差の有意性については対照値と ANP 投与後の測定値の間で Student's paired t-test を用いて検定した.

1. 全身血行動態

(1) HR

ANP の少量投与により, 15 分後に前値の 100.0 \pm 0.3% に軽度ながら有意 ($p < 0.05$) に増加し, 中等量で 3 分後に前値の 101.4 \pm 0.6% に有意 ($p < 0.05$) に増加した以外には有意の変化を示さなかった. しかし大量では, 3 分後に前値の 102.6 \pm 0.5%, 5 分後 104.1 \pm 1.4%, 2 分後 102.9 \pm 0.7%, 10 分後 102.8 \pm 1.1% にいずれも有意 (3 分後と 7 分後は $p < 0.01$, 5 分後と 10 分後は $p < 0.05$) に増加した (Fig. 2-a).

(2) ABP

少量および中等量投与により, 1 分後にそれぞれ前値

Table 1. Values obtained before and after administration of ANP

Item	Dose of ANP ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Control Usiue	Time after administration of ANP							
			1min	3min	5min	7min	10min	15min	20min	
HR	0.1	117±12	118±12	117±11	117±12	118±11	119±12*	119±13		
	0.5	121±7	123±7*	121±8	122±8	122±9	120±8	122±9		
	2.5	122±13	125±14**	127±12*	125±13**	125±13*	123±18	126±12		
ABP	0.1	96±10	91±10**	90±10*	90±8*	86±11*	87±12*	88±13*		
	0.5	104±9	98±7**	98±7**	95±5*	94±5*	98±8*	99±9*		
	2.5	100±11	89±9**	90±7**	90±6**	89±7**	89±8**	92±7*		
IVP	0.1	4.1±1.3	4.0±1.2	4.1±1.3	4.0±1.5	4.0±1.3	3.7±1.5	3.9±1.5		
	0.5	3.0±0.8	3.0±0.8	2.9±1.2	2.7±1.3	2.9±1.3	2.4±1.0*	2.4±1.0*		
	2.5	3.7±0.5	3.6±0.5	3.0±0.8*	3.3±0.8*	2.6±0.8*	2.9±0.9*	2.9±0.9*		
CO	0.1	105±7	102±5	99±7	97±10	98±8*	92±7**	90±14**		
	0.5	102±7	105±14	100±13	97±13	95±13	93±14*	92±15*		
	2.5	124±13	131±15**	127±15	125±16	119±14	115±19	108±18*		
TPR	0.1	0.92±0.11	0.89±0.10	0.91±0.10	0.90±0.10	0.89±0.13	0.95±0.15	1.01±0.26		
	0.5	1.03±0.13	0.96±0.18	1.01±0.19	1.03±0.18	1.05±0.18	1.09±0.22	1.11±0.28		
	2.5	0.81±0.12	0.69±0.11**	0.71±0.09**	0.71±0.10*	0.76±0.09	0.79±0.13	0.86±0.13		

Values are the mean±S. D.

HR; heart rate (beats/min), ABP; mean aortic blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min·kg), TPR; total peripheral resistance (mmHg/ml/min·kg)

*: p<0.05, **: p<0.01

の $94.6 \pm 2.0\%$ および $95.5 \pm 1.5\%$ にいずれも有意 ($p < 0.05$) に下降し、以後 20 分まで持続した。さらに大量では 1 分後に前値の $87.1 \pm 2.2\%$ に有意 ($p < 0.01$) に下降し、以後少量および中等量と同様 20 分まで持続した

(Fig. 2-b).

(3) IVP

少量投与では有意の変化を示さなかった。中等量により、10 分後までは有意の変化を示さなかったが、15 分

Table 2. Values obtained before and after administration of ANP

Item	Dose of ANP ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Control Usiue	Timo after administration of ANP									
			1min	3min	5min	7min	10min	15min	20min			
HAP	0.1	90 \pm 9	88 \pm 10**	89 \pm 11	87 \pm 11	88 \pm 12	88 \pm 12	88 \pm 11*	88 \pm 12	88 \pm 12	88 \pm 11*	
	0.5	97 \pm 11	91 \pm 12**	90 \pm 12**	90 \pm 12**	90 \pm 12**	90 \pm 12**	79 \pm 13**	82 \pm 13*	82 \pm 13*	90 \pm 13**	
	2.5	92 \pm 12	90 \pm 14**	82 \pm 14**	83 \pm 11**	82 \pm 12**	82 \pm 12**	82 \pm 12**	82 \pm 12**	83 \pm 14**	83 \pm 14**	84 \pm 14**
HAF	0.1	8.8 \pm 1.2	8.5 \pm 1.4	8.3 \pm 1.6*	8.0 \pm 1.5**	7.9 \pm 1.5*	7.9 \pm 1.5*	7.9 \pm 1.6*	7.9 \pm 1.6*	7.9 \pm 1.6*	7.9 \pm 1.6*	8.1 \pm 1.0*
	0.5	9.4 \pm 1.1	8.0 \pm 1.4*	7.8 \pm 1.2**	7.6 \pm 1.3**	7.5 \pm 1.1**	7.5 \pm 1.1**	7.4 \pm 1.0**	7.4 \pm 1.0**	7.2 \pm 1.2**	7.2 \pm 1.2**	7.5 \pm 1.4*
	2.5	10.2 \pm 2.0	9.4 \pm 2.0*	9.5 \pm 1.9*	9.0 \pm 1.7*	8.9 \pm 1.6*	8.9 \pm 1.6*	8.9 \pm 1.1*	8.9 \pm 1.1*	9.3 \pm 1.9	9.3 \pm 1.9	8.7 \pm 1.8
HAR	0.1	10.44 \pm 1.99	10.62 \pm 2.28	11.18 \pm 2.69	11.29 \pm 2.67	11.52 \pm 2.78	11.52 \pm 2.78	11.59 \pm 2.93	11.59 \pm 2.93	11.48 \pm 2.66	11.48 \pm 2.66	10.98 \pm 2.05
	0.5	10.41 \pm 2.04	10.28 \pm 2.57	10.49 \pm 2.60	10.80 \pm 2.78	10.78 \pm 2.20	10.78 \pm 2.20	10.89 \pm 2.55	10.89 \pm 2.55	11.88 \pm 3.50*	11.88 \pm 3.50*	11.10 \pm 3.57
	2.5	9.32 \pm 2.39	8.70 \pm 2.31	9.03 \pm 2.63	9.61 \pm 2.90	9.60 \pm 3.06	9.60 \pm 3.06	9.41 \pm 2.44	9.41 \pm 2.44	9.41 \pm 3.22	9.41 \pm 3.22	10.33 \pm 3.86
SMP	0.1	94 \pm 10	93 \pm 11	93 \pm 11	95 \pm 12	95 \pm 12	95 \pm 12	94 \pm 14	94 \pm 14	95 \pm 12	95 \pm 12	94 \pm 11
	0.5	93 \pm 10	90 \pm 9	90 \pm 9	92 \pm 9	91 \pm 10	91 \pm 10	90 \pm 9*	90 \pm 9*	91 \pm 9	91 \pm 9	90 \pm 10**
	2.5	90 \pm 8	78 \pm 8**	80 \pm 9**	80 \pm 10**	79 \pm 12**	79 \pm 12**	81 \pm 8**	81 \pm 8**	82 \pm 8**	82 \pm 8**	82 \pm 9**
SMF	0.1	9.7 \pm 2.3	10.0 \pm 2.6	9.5 \pm 2.7	9.8 \pm 2.3	9.5 \pm 1.8	9.5 \pm 1.8	9.6 \pm 2.3	9.6 \pm 2.3	9.5 \pm 2.1	9.5 \pm 2.1	9.3 \pm 2.2
	0.5	9.8 \pm 1.6	9.6 \pm 1.7	9.5 \pm 1.8	9.7 \pm 1.7	9.3 \pm 1.3	9.3 \pm 1.3	9.2 \pm 1.4	9.2 \pm 1.4	9.0 \pm 1.2*	9.0 \pm 1.2*	8.9 \pm 1.3**
	2.5	11.7 \pm 2.8	11.0 \pm 3.3	11.2 \pm 3.2	11.2 \pm 3.2	11.0 \pm 3.4*	11.0 \pm 3.4*	10.8 \pm 3.4*	10.8 \pm 3.4*	10.7 \pm 3.6*	10.7 \pm 3.6*	11.1 \pm 3.7
SMR	0.1	10.11 \pm 2.40	9.86 \pm 2.46	10.39 \pm 2.35	10.15 \pm 2.34	10.31 \pm 2.19	10.31 \pm 2.19	10.28 \pm 2.46	10.28 \pm 2.46	10.52 \pm 2.71	10.52 \pm 2.71	10.53 \pm 2.65
	0.5	9.28 \pm 2.24	9.71 \pm 2.19	9.84 \pm 2.32	9.75 \pm 2.13	10.06 \pm 2.14	10.06 \pm 2.14	10.07 \pm 2.07	10.07 \pm 2.07	10.35 \pm 2.14*	10.35 \pm 2.14*	10.35 \pm 2.41*
	2.5	8.06 \pm 1.68	7.46 \pm 1.76*	7.50 \pm 2.37	7.32 \pm 2.30	7.69 \pm 2.20	7.69 \pm 2.20	8.08 \pm 2.41	8.08 \pm 2.41	8.40 \pm 2.85	8.40 \pm 2.85	8.07 \pm 2.70

Values are the mean \pm S. D.

HAP ; mean hepatic arterial blood pressure (mmHg), HAF ; hepatic arterial blood flow (ml/min \cdot kg), HAR ; hepatic arterial resistance (mmHg/ml/min \cdot kg), SMP ; superior mesenteric arterial blood pressure (mmHg), SMF ; superior mesenteric arterial blood flow (ml/min \cdot kg), SMR ; Superior mesenteric arterial resistance (mmHg/ml/min \cdot kg)

* : p<0.05, ** : p<0.01

後、20分後にいずれも前値の79.8 \pm 7.7%に有意 (p<0.05) に下降した。大量では3分後までは有意の変化を示さなかったが、5分後には前値の81.0 \pm 7.4%に有意 (p<0.01) に下降し、以後20分まで持続した (Fig. 2-

c)。

(4) CO

少量投与により、投与初期には有意の変化を示さなかったが、10分後には前値の93.1 \pm 3.2%に有意 (p<

Table 3. Values obtained before and after administration of ANP

Item	Dose of ANP (μ g/kg)	Control U/siue	Timo after administration of ANP							
			1min	3min	5min	7min	10min	15min	20min	
CBP	0.1	90 \pm 7	89 \pm 8	86 \pm 6	87 \pm 8	87 \pm 9	86 \pm 9	88 \pm 8	88 \pm 8	
	0.5	91 \pm 8	89 \pm 7	88 \pm 6**	87 \pm 8*	87 \pm 8*	86 \pm 7**	87 \pm 8*	89 \pm 7	
	2.5	89 \pm 10	77 \pm 11**	76 \pm 9**	76 \pm 10**	78 \pm 8**	77 \pm 10**	89 \pm 5**	92 \pm 5**	
CBF	0.1	10.0 \pm 1.5	10.8 \pm 1.8**	10.5 \pm 1.6*	10.2 \pm 1.4	10.0 \pm 1.5	10.0 \pm 1.4	9.6 \pm 1.6	9.7 \pm 1.7	
	0.5	10.3 \pm 1.4	11.1 \pm 1.6**	11.0 \pm 1.5*	11.0 \pm 2.0*	10.8 \pm 2.0	10.6 \pm 2.1	10.1 \pm 2.1	10.0 \pm 2.3	
	2.5	10.6 \pm 3.0	11.7 \pm 3.8*	11.9 \pm 4.2*	12.0 \pm 4.0*	11.6 \pm 3.5*	10.9 \pm 3.4	10.3 \pm 3.2	9.7 \pm 3.1	
CVR	0.1	9.21 \pm 1.59	8.47 \pm 1.74**	8.42 \pm 1.78**	8.65 \pm 1.66*	8.981.93	8.76 \pm 1.76	9.37 \pm 2.00	9.38 \pm 2.16	
	0.5	9.03 \pm 1.70	8.11 \pm 1.39**	9.15 \pm 1.36**	9.16 \pm 1.59**	8.27 \pm 1.67*	8.36 \pm 1.97*	8.89 \pm 2.11	9.39 \pm 2.40	
	2.5	9.06 \pm 7.71	7.26 \pm 2.68**	7.13 \pm 2.69**	7.11 \pm 2.75**	7.20 \pm 2.46**	7.69 \pm 2.57**	8.39 \pm 2.58	9.17 \pm 2.73	
FBP	0.1	98 \pm 9	96 \pm 8*	96 \pm 7	96 \pm 7	96 \pm 8	96 \pm 8	99 \pm 10	98 \pm 10	
	0.5	103 \pm 9	99 \pm 8*	97 \pm 6**	97 \pm 5*	96 \pm 6**	96 \pm 4**	96 \pm 4*	97 \pm 5*	
	2.5	103 \pm 11	92 \pm 10**	93 \pm 10**	95 \pm 10**	96 \pm 10**	93 \pm 9**	96 \pm 10**	96 \pm 10**	
FBF	0.1	5.8 \pm 0.9	5.8 \pm 1.0	5.6 \pm 0.9**	5.9 \pm 1.2	5.5 \pm 0.8	5.4 \pm 1.0	5.0 \pm 0.9*	5.0 \pm 0.9*	
	0.5	5.3 \pm 0.6	5.4 \pm 1.3	5.2 \pm 1.2	5.0 \pm 0.7**	5.1 \pm 0.5*	5.0 \pm 0.4	5.1 \pm 0.6	5.0 \pm 0.6	
	2.5	5.3 \pm 0.8	5.2 \pm 0.9	5.0 \pm 0.7*	5.3 \pm 0.6	5.2 \pm 0.6	5.0 \pm 0.7*	5.1 \pm 0.7	5.1 \pm 0.8	
FVR	0.1	17.21 \pm 3.61	16.97 \pm 3.57	17.56 \pm 3.54	16.71 \pm 3.86	17.76 \pm 3.42	18.27 \pm 3.60	20.31 \pm 4.04*	20.19 \pm 4.32*	
	0.5	19.59 \pm 2.77	18.99 \pm 3.90	19.55 \pm 4.19	19.76 \pm 2.54	19.00 \pm 1.99	19.49 \pm 1.92	19.16 \pm 2.74	19.70 \pm 2.40	
	2.5	19.67 \pm 3.07	17.88 \pm 3.03**	18.76 \pm 2.88	18.07 \pm 2.07*	18.65 \pm 2.15*	18.87 \pm 3.05	19.02 \pm 2.89	19.33 \pm 3.41	

Values are the mean \pm S. D.

CBP; mean carotid arterial blood pressure (mmHg), CBF; carotid arterial blood flow (ml/min \cdot kg), CVR; carotid vascular resistance (mmHg/ml/min \cdot kg), FBP; mean femoral arterial blood pressure (mmHg), FBF; femoral arterial blood flow (ml/min \cdot kg), FVR; femoral vascular resistance (mmHg/ml/min \cdot kg)

* : p<0.05, ** : p<0.01

0.05)に減少し、20分後まで持続した。中等量では1分後に前値の107.6 \pm 3.3%に有意(p<0.05)に増加したが、その後は漸次減少し20分後には前値の90.6 \pm 4.6%に有意(p<0.05)に減少した。大量では1分後、3分後

にそれぞれ前値の111.4 \pm 6.1%および105.2 \pm 1.5%にいずれも有意(1分後はp<0.05, 3分後はp<0.01)に増加したが、その後は漸次減少し、20分後には前値の87.8 \pm 5.6%に有意(p<0.05)に減少した(Fig. 2-d)。

(5) TPR

少量投与では有意の変化を示さなかったが、中等量により、1分後に前値の $89.4 \pm 3.8\%$ に有意 ($p < 0.05$) に減少し、その後は漸次増加傾向を示した。大量では1分後、3分後、5分後、7分後にそれぞれ前値の $79.2 \pm 3.8\%$ 、 $84.5 \pm 1.9\%$ 、 $88.1 \pm 3.3\%$ および $89.6 \pm 3.8\%$ にいずれも有意 (1分後と3分後および5分後は $p < 0.01$ 、7分後は $p < 0.05$) に減少し、その後漸次増加傾向を示した (Fig. 2-e)。

(6) UV

少量投与により、前値の $128.4 \pm 13.9\%$ に有意 ($p < 0.05$) に増加し、中等量では前値の $150.0 \pm 13.2\%$ に、さらに大量では前値の $213.7 \pm 17.9\%$ にいずれも有意 ($p < 0.01$) に用量依存性の増加を示した (Fig. 3)。なお

尿量の増加は、いずれの投与量においても投与3分後より出現し、20分まで持続した。

2. 腹部血行動態

(1) HAP

少量投与により、1分後10分後、20分後にそれぞれ前値の $97.3 \pm 0.8\%$ 、 $96.7 \pm 1.6\%$ および $97.1 \pm 1.3\%$ にいずれも有意 (1分後は $p < 0.01$ 、10分後と20分後は $p < 0.05$) に下降した。中等量では1分後に前値の $92.9 \pm 1.9\%$ に有意 ($p < 0.01$) に下降し、20分後まで有意の下降が持続した。さらに大量では1分後に前値の $86.6 \pm 2.6\%$ に有意 ($p < 0.01$) に下降し、20分後まで有意の下降が持続した (Fig. 4-a)。

(2) HAF

少量投与により、3分後に前値の $93.2 \pm 2.5\%$ に有意

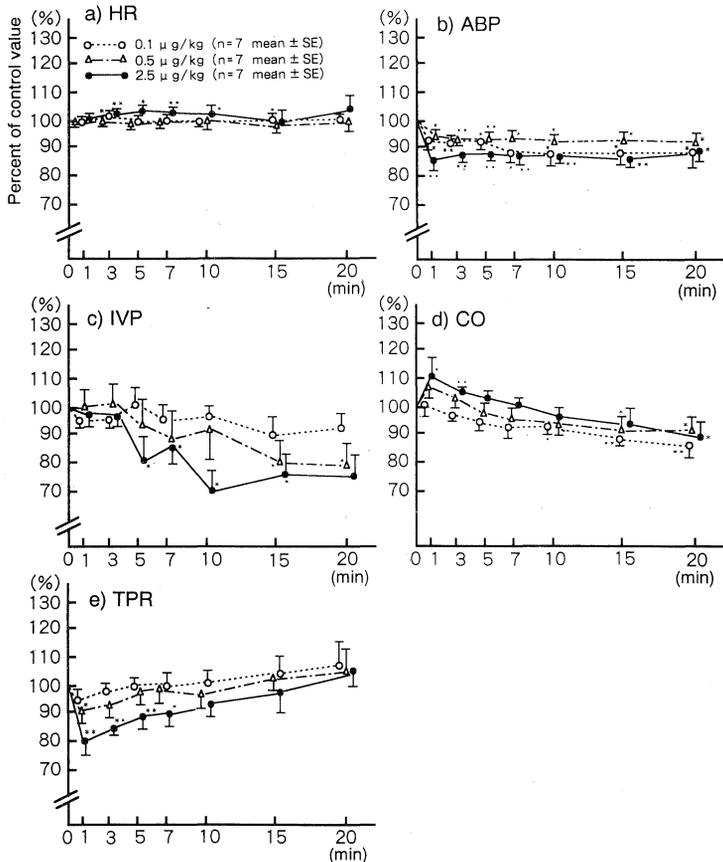


Fig. 2. a) Effect of ANP on heart rate. b) Effect of ANP on arterial mean blood pressure. c) Effect of ANP on inferior vena cava pressure. d) Effect of ANP on cardiac output. e) Effect of ANP on total peripheral vascular resistance.

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

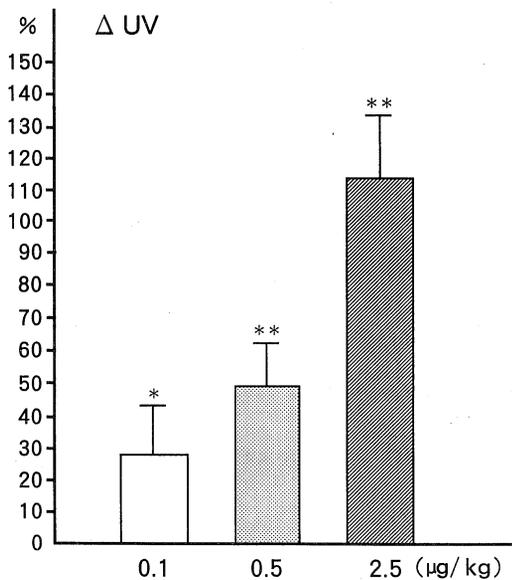


Fig. 3. Effect of ANP on urinary volume.

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

($p < 0.05$) に減少し、以後 20 分まで有意の減少が持続した。中等量では 1 分後に前値の $94.9 \pm 2.6\%$ に有意 ($p < 0.05$) に減少し、以後 20 分まで有意の減少が持続した。大量では 1 分後に前値の $92.7 \pm 3.1\%$ に有意 ($p < 0.05$) に減少し、以後 10 分まで有意の減少が持続した (Fig. 4-b)。

(3) HAR

少量および大量投与では有意の変化を示さなかった。しかし中等量により、投与 15 分後には前値の $112.8 \pm 6.2\%$ に有意 ($p < 0.05$) に増加した (Fig. 4-c)。

(4) SMP

少量投与では有意の変化を示さなかった。中等量により 10 分後には前値の $97.3 \pm 1.2\%$ に、20 分後には前値の $96.7 \pm 0.6\%$ にいずれも有意 (10 分後は $p < 0.05$, 20 分後は $P < 0.01$) に下降した。さらに大量では、1 分後に前値の $85.8 \pm 1.8\%$ に有意 ($p < 0.01$) に下降し、以後 20 分まで有意の下降が持続した (Fig. 4-d)。

(5) SMF

少量投与では明らかな変化を示さなかった。中等量により、10 分後までは有意の変化を示さなかったが、15 分後に前値の $92.5 \pm 2.5\%$ に、20 分後には前値の $91.5 \pm 2.0\%$ にいずれも有意 (15 分後は $P < 0.05$, 20 分後は $p < 0.01$) に減少した。大量では、投与後に前値の $92.5 \pm 3.9\%$ に、10 分後に $91.5 \pm 3.4\%$ に、さらに 15 分後には $89.9 \pm 4.6\%$ にいずれも有意 ($p < 0.05$) に減少した

(Fig. 4-e)。

(6) SMR

少量投与では明らかな変化を示さなかった。中等量により、15 分後に前値の $106.6 \pm 3.0\%$ に、20 分後には $106.1 \pm 2.4\%$ にいずれも有意 ($p < 0.05$) に増加した。大量では、1 分後に前値の $92.2 \pm 2.6\%$ に有意 ($p < 0.05$) に減少し、以後 10 分まで減少傾向を示したが有意の変化ではなかった (Fig. 4-f)。

3. 総頸動脈・大腿動脈血行動態

(1) CBP

少量投与では明らかな変化を示さなかった。中等量により、3 分後には前値の $97.2 \pm 0.8\%$ に有意 ($p < 0.01$) に下降し、以後 15 分まで有意の下降が持続した。さらに大量では、投与 1 分後に前値の $86.2 \pm 1.3\%$ に有意 ($p < 0.01$) に下降し、以後 20 分まで有意の下降が持続した (Fig. 5-a)。

(2) CBF

少量投与により、投与 1 分後および 3 分後にそれぞれ前値の $107.6 \pm 1.7\%$ および $104.8 \pm 1.7\%$ にいずれも有意 (1 分後は $p < 0.01$, 3 分後は $p < 0.05$) に増加した。中等量では投与 1 分後に前値の $108.8 \pm 2.7\%$ に有意 ($p < 0.01$) に増加し、以後 5 分まで有意の増加が持続した。大量では投与 1 分後に前値の $109.9 \pm 3.4\%$ に有意 ($p < 0.05$) に増加し、以後 7 分まで有意の増加が持続した (Fig. 5-b)。

(3) CVR

少量投与により、投与 1 分後に前値の $91.6 \pm 1.5\%$ に有意 ($p < 0.01$) に減少し、以後 5 分まで有意の減少が持続した。中等量では投与 1 分後に前値の $90.1 \pm 2.6\%$ に有意 ($p < 0.01$) に減少し、以後 10 分まで有意の減少が持続した。さらに大量では 1 分後に前値の $78.8 \pm 2.6\%$ に有意 ($p < 0.01$) に減少し、以後 10 分まで有意の減少が持続した (Fig. 5-c)。

(4) FBP

少量投与により、投与 1 分後に前値の $98.5 \pm 0.7\%$ に有意 ($p < 0.05$) に下降したが、以後は有意の変化を示さなかった。中等量では投与 1 分後に前値の $96.1 \pm 1.3\%$ に有意 ($p < 0.05$) に下降し、以後 20 分まで有意の下降が持続した。さらに大量では投与 1 分後には前値の $89.1 \pm 0.8\%$ に有意 ($p < 0.01$) に下降し、以後 20 分まで有意の下降が持続した (Fig. 5-d)。

(5) FBF

少量投与により、投与 3 分後、15 分後および 20 分後にはそれぞれ前値の $96.7 \pm 0.8\%$, $86.7 \pm 5.3\%$ および $86.9 \pm 5.7\%$ にいずれも有意 (3 分後は $p < 0.01$, 15 分

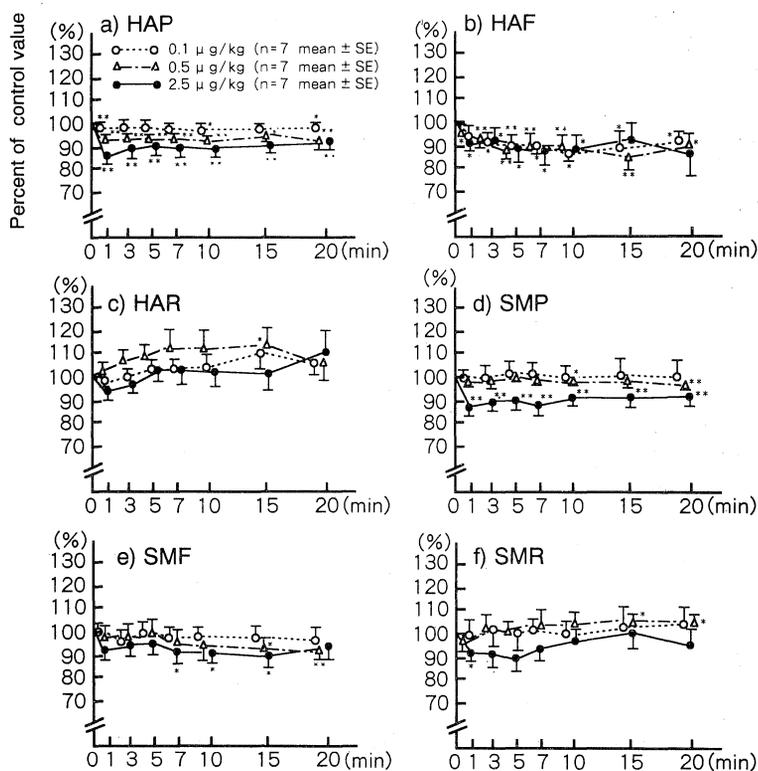


Fig. 4. a) Effect of ANP on hepatic arterial mean blood pressure. b) Effect of ANP on hepatic arterial blood flow. c) Effect of ANP on hepatic arterial resistance. d) Effect of ANP on superior mesenteric arterial mean blood pressure. e) Effect of ANP on superior mesenteric blood flow. f) Effect of ANP on superior mesenteric vascular resistance.
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

後と20分後は $p < 0.05$)に減少した。中等量では投与5分後および7分後にそれぞれ前値 $93.9 \pm 1.6\%$ および $96.1 \pm 1.6\%$ にいずれも有意(5分後は $p < 0.01$, 7分後は $p < 0.05$)に減少した。大量では投与3分後および10分後にそれぞれ前値の $94.5 \pm 2.0\%$ および $94.8 \pm 2.5\%$ にいずれも有意(3分後は $p < 0.05$, 10分後は $p < 0.01$)に減少した(Fig. 5-e)。

(6) FVR

少量投与により、投与15分後に前値の $119.7 \pm 8.1\%$ に、20分後には前値の $118.4 \pm 7.9\%$ にいずれも有意($p < 0.05$)に増加したが、中等量では有意の変化を示さなかった。一方、大量では投与1分後、5分後および7分後にそれぞれ前値の $90.9 \pm 2.6\%$ 、 $92.7 \pm 3.4\%$ および $95.5 \pm 2.2\%$ に有意(1分後は $p < 0.01$, 5分後と7分後は $p < 0.05$)に減少した(Fig. 5-f)。

考 察

ANPがナトリウム利尿作用と同時に血管拡張作用を有することは周知のとおりであるが、本剤の血管拡張作用は諸臓器血管において一様ではなく、臓器により異なる可能性がある。著者らの教室では種々の血管作動薬に対する諸臓器血管の反応性を検討してきた結果、いずれの薬剤もすべての臓器血管に同一の反応をおよぼすわけではないことを報告してきた¹²⁾⁻¹⁵⁾。本研究においてもANPの諸臓器血行動態におよぼす影響を臓器相関および投与量の立場から検討した。

1. ANPが全身血行動態におよぼす影響

ANPがHRにおよぼす影響について、Ishii, et al.¹⁶⁾はANP投与により血圧が下降し、これに伴って圧受容体を介する反射が生じてHRが増加すると述べている。一方、Cody, et al.¹⁷⁾はANP投与によりHRは変化し

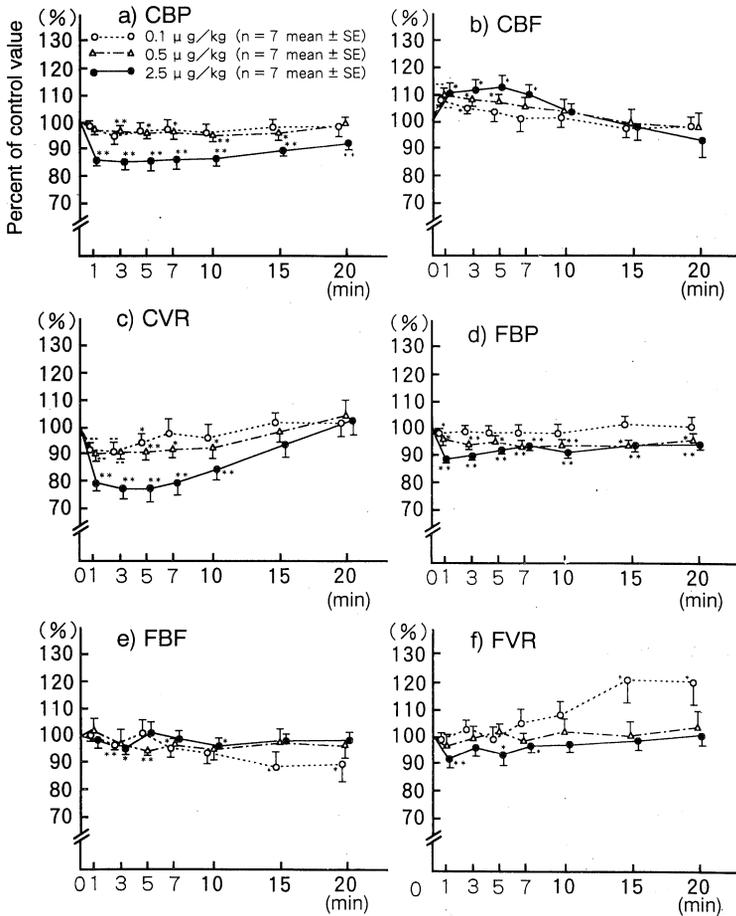


Fig. 5. a) Effect of ANP on carotid arterial mean blood pressure. b) Effect of ANP on carotid blood flow. c) Effect of ANP on carotid vascular resistance. d) Effect of ANP on femoral arterial mean blood pressure. e) Effect of ANP on femoral vascular resistance. * : p < 0.05, ** : p < 0.01

ないと述べている。本研究ではHRは、少量投与では投与初期には変化しなかったが、中等量投与では投与3分後に、大量投与では投与後3分から10分まで有意に増加した。これはANPの大量投与は、少量および中等量投与に比し、ABPを高度に下降させる結果、Ishii, et al.¹⁶⁾が述べているごとく、血圧降下に伴う反射によってHRが増加したものと考えられる。

ANPのABP、CO、TPRにおよぼす影響について、ANPはABPを下降させるとする報告^{16),18)-21)}は多いがその機序については多くの見解がある。たとえば血圧下降は主として抵抗血管拡張作用によるもの^{20),21)}、COの減少が主たる要因であるとするもの²²⁾、さらにはレニン・アンジオテンシン系が関与するもの¹⁹⁾な

どがある。COについては、これを減少させるとする報告²²⁾⁻²⁷⁾が多いが、変化させないとする報告¹⁷⁾もみられる。なおIshii, et al.²⁶⁾はCOは減少するも、ANP投与初期には一過性に増加するという。CO減少の機序について、Lappe, et al.²³⁾はANPの直接的な心抑制よりも静脈還流量の減少による可能性が大であると述べており、Winquist, et al.²⁴⁾は循環血漿量の減少もしくは容量血管拡張作用によると述べている。また、Pegram, et al.²⁷⁾は心臓への直接的な抑制作用、利尿による循環血漿量の減少、さらには神経系への影響などが関与してCOを減少させるのであろうと報告している。

一方、TPRについても種々の報告があり、Ackermann, et al.²⁸⁾やFujioka, et al.²⁹⁾はこれを減少させる

としているが、Lappe, et al.²³⁾ や Koike, et al.³⁰⁾ のように増加させるとする報告もある。

本研究の結果、ABP は少量、中等量および大量のいずれの投与量においても下降し、下降の程度は少量および中等量に比し大量投与で高度であった。また、ABP の下降はいずれの投与量においても投与1分後から認められたが、投与初期にはTPRは減少あるいは減少傾向を示す一方、COは増加あるいは増加傾向を示し、投与10分以降にはTPRは有意の変化を示さないが、COは減少した。このことは、本剤の降圧作用は投与初期には主として抵抗血管を拡張させることにより、後期にはCOを減少させることによって出現するものと考えられる。すなわち、本剤の降圧作用の主たる機序は、投与から測定までの時間によって異なることが示唆された。なお、COはANP少量投与では投与初期には変化せず、10分以後に減少した。しかし、TPRは変化していないのでCOの減少は、ANPの利尿作用により循環血漿量が減少した結果と考えられる。一方、中等量および大量投与ではCOは、ANP投与1分後に増加、15分以後には減少した。すなわち、投与初懸期にみられたCOの増加はTPRが減少していることから、抵抗血管の拡張による後負荷軽減の結果と考えられ、投与後期に生じたCOの減少は、少量投与の場合と同様、尿量の増加による循環血漿量の減少によるものと考えられる。しかし、CO減少の機序として、ANPが後述の容量血管を拡張させ静脈還流量を減少させた可能性や、心臓に対し直接抑制的に作用した可能性も否定できない。

ANPの血管拡張作用は、ANP受容体を介するサイクリックGMPの増加およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系の活性抑制が関与しているものと考えられている³¹⁾。本研究においてANP中第量および大量投与10分後からTPRは漸次前値に復する傾向を示したが、これはANP投与による隆圧に伴う交感神経系の緊張すなわち血中ノルエピネフリンの増加およびANPの血中半減期が4.5分と短いこと³²⁾、さらには利尿による循環血漿量減少に伴うレニン・アンジオテンシン系の賦活化などが関与する結果と推測される。

ANPがIVPにおよぼす影響について、Ebert³³⁾はANPによりIVPは下降するとしている。その機序については明らかではないが、循環血漿量の減少が関与しているであろうと報告している。本研究ではANP少量投与では有意の変化がみられなかったが、中第量では投与15分後および20分後に、大量投与では投与5分後から20分後まで下降した。この機序として、ANP投与による尿量増加と循環血漿量の減少が考えられるが、尿量

増加とCOの減少は少量投与においても認められている。したがってIVPの下降は、中等量・大量投与によって容量血管が拡張した結果生じたものと考えられる。すなわち、本剤の中等量・大量投与は容量血管を拡張させる可能性が示唆された。

ANPが利尿作用を有することは周知のとおりである^{4),18)}。本研究ではいずれの投与量においても尿量が増加し、その程度は少量および中等量投与に比して大量投与で高度であった。利尿作用の機序としては糸球体濾過率の増加^{34),35)}や尿細管への直接作用^{34),36)}によると考えられる。

2. ANPが腹部血行動態におよぼす影響

著者らは本研究において、HAPおよびSMPの測定は、標的血管にカニューレを直接刺入しておこなった。カニューレ刺入直後は血管が一過性に収縮して血流量が減少するため、測定はイヌの血行動態が安定して血流量がカニューレ刺入前値に復した時点で開始した。したがって、本研究における測定方法には問題はないと考える。また、ANPは全身の血管を一様に拡張させるわけではなく³⁷⁾、諸臓器血管に対して異なる作用をおよぼす可能性が予測されるため、本研究での実験方法は、ANPの臓器特異性を検討する上においても有益であると考えられる。

(1) 肝循環動態におよぼす影響

本研究の如く、ANPの全身投与がHAPにおよぼす影響を直接肝動脈にカニューレを刺入して検討した報告はみられない。一方HAF、HARにおよぼす影響についてFujioka, et al.³⁸⁾はANP投与によりHAFは変化しないとしており、Wakitani, et al.³⁾はHAF、HARはいずれも変化しないとしている。本研究の結果、HAPはANPの少量投与により1分後、10分後および20分後に有意に下降し、中等量および大量では、投与1分後から20分後までの有意の下降が持続した。またHAFはANPのいずれの投与量においても減少した。しかし、HARは、中等量で増加した以外には有意の変化を示さなかった。したがって、HAPの下降はHAF減少の結果とも考えられる。一方、HAFの減少は、HARの有意の変化を示していないにもかかわらず、ANP投与初期のCOが増加しているか、少なくとも減少していない時点においてすでに減少していることから、ABP下降に伴うHAP下降が関与して生じた可能性が考えられる。しかし、肝灌流圧下降のみではなくANP投与によって腎や脳などの高度の血管拡張を示した臓器への血流の再配分が生じた結果とも考えられる。とりわけ、本研究では腎血流量を測定したわけではないが、野中, et al.³⁹⁾ 齊藤⁴⁰⁾

の成績および本実験結果におけるCOと他臓器血流量の比率を考慮した場合、腎血流量の著明な増加が示唆されると同時に、ANPは今回の投与量では肝動脈を拡張させないことが示唆された。

(2) 上腸間膜動脈循環動態におよぼす影響

Lappe, et al.²³⁾ はラットを用いた実験の結果、ANPはSMRを増加させてSMFを減少させるとしており、SMRの増加はラットに限らず他の動物においても認められる可能性があるとして述べている。しかし、Lappe, et al.⁴⁰⁾ は、ANPは1.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の大量投与によりSMRを逆に減少させるとしており、Hintze, et al.⁹⁾ はANPはSMRを変化させないとしている。

本研究の結果、SMPはANPの大量投与により投与1分後から20分後まで有意に下降した。SMFは少量投与では有意の変化を示さなかったが中等量では投与15分後および20分後に有意に減少し、大量投与では投与7分後から15分後まで有意に減少した。とりわけCOが増加した投与初期においても増加しなかった。またSMRはANP大量投与1分後に減少し7分後まで減少傾向を示したにすぎなかった。

一方、SMPの下降は、投与3分以後のSMRが有意の変化を示さなかった時点においても認められていることから、SMPの減少によって生じたものと考えられる。また、このSMFの減少はHAFの場合と同様ABP下降に伴うSMPの下降が関与している可能性が考えられるが、SMPが減少傾向を示している時点においても認められたことから、腎や脳などのANP投与によって高度の血管拡張を示した臓器への血流再配分が生じた結果とも考えられると同時に上腸間膜動脈はANP大黒投与においてのみ拡張するものと考えられる。なおANPの臓器血管拡張作用についてFaison, et al.³⁷⁾ は、*in vitro*においては、腸間膜動脈は腎動脈、大動脈について高度の血管拡張を示すと報告しており、さらにSchiffirin, et al.⁵⁾ は腸間膜動脈はANPレセプター密度の高い臓器であると報告している。本研究の結果は、ANPの血管拡張作用の程度が*in vivo*と*in vitro*とでは異なる可能性を示唆したものと考えられる。

3. ANPが総頸動脈および大腿動脈血行動態におよぼす影響

ANPがCBPにおよぼす影響について検討した報告はない。Pegram, et al.²⁷⁾ はWKYラットにANPを投与するとCVRは増加し、脳血流量は減少するとしている。一方、Fujioka, et al.²⁹⁾ はWKYラットにANPを投与しても脳血流量は変化しなかったとしており、Wakitani, et al.³⁾ もANPはラットのCVRおよび脳血流

量を変化させないと述べている。また、Winqvist⁴¹⁾ および山路⁴²⁾ はANPの血管拡張作用は頸動脈に対しては弱いとしている。

本研究の結果、CBPは少量投与では変化しなかったが、中等量では投与3分後から15分後、大量では投与1分後から20分後まで下降した。また、ANP投与初期にはいずれの投与量においてもCVRは減少し、CBFは増加した。したがって、CBPの下降はANPの脳血管拡張作用によるものと考えられる。なおCBF/COでみると、CBFの増加率はCO増加率に比し大もしくは大の傾向が認められた。すなわち、CBFの増加はCOの増加のみによるのではなく、ANPが脳血管拡張作用を示した結果と考えられ、本剤の脳循環におよぼす作用はイヌとラットでは異なる可能性が示唆された。

ANPが大腸動脈血行動態におよぼす影響についてWakitani, et al.³⁾ は、骨格筋血流量はANP投与によって変化しないと述べており、Fujioka, et al.³⁹⁾ はラットを用いた実験において、骨格筋血流量は減少したとしている。また、Ishihara, et al.⁴³⁾ はイヌを用いた実験の結果、ANPはFVRを変化させないとしており、Winqvist⁴¹⁾ および山路⁴²⁾ は、ANPは大腸動脈を拡張させるが、その作用は非常に弱いとしている。

本研究の結果FBPは、ANPの少量投与により投与1分後に、中等量および大量投与では投与1分後から20分後まで有意に下降した。FVRは少量および中等量投与では、減少しなかったが、大量投与では投与1分後、5分後および2分後に減少した。FBFはいずれの投与量においても増加せず、とりわけ中等量および大量投与では、COが増加している時期においても減少した。したがってFBPの下降はFBF減少によるものと考えられるが、大量投与ではFBFの減少率に比しFVRの減少率が高度であったことから、大量投与におけるFBPの下降にはANPの大腸動脈に対する拡張作用が強く関与しているものと推測される。また、大量投与におけるFBFの減少は、FVRが減少しCOが増加している時期においてもみられたことから、腎や脳などの血管が高度に拡張した臓器への血流再配分が生じた結果と考えられる。さらにANPは大量投与においてのみ下肢血管を拡張させるものと考えられる。

以上、ANPは血管拡張作用を有するが、血管拡張の程度は臓器および投与量により異なる。すなわち、本剤の血管拡張作用は腹部臓器血管や下肢血管に比して腎および脳血管に対して著明であり、また少量および中等量投与に比して大量投与で高度であることを示したものと考えられる。

結 語

ANPの全身投与が諸臓器血行動態におよぼす影響を検討することを目的として、雑種成熟イヌ42頭を用い、ANP投与前後の全身血行動態、総頸動脈および大腿動脈の血行動態変化について検討し、以下の結論を得た。

1. ANPは血圧を下降させるが、その機序として投与初期には抵抗血管を拡張させ、後期には利尿作用による還流血流量減少が心拍出量を減少させて血圧を下降させることが示唆された。

2. ANP中等量・大量投与は容量血管を拡張させることが示唆された。

3. ANPは抵抗血管を拡張させるが、その程度は臓器および投与量により異なり、腹部臓器血管および下肢血管に比して脳血管において、また大量投与で高度であることが示された。

4. ANP投与により尿量は増加した。

5. ANP投与により腹部臓器から脳や腎へ血流の再配分が生じ腹部では血流量は減少した。

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の意を表します。

本論文の要旨は第9回日本臨床薬理学会、第18回脈管作動物質学会、第31回日本脈管学会総会および第4回世界臨床薬理治療学会において発表した。

文 献

- 1) Kangawa, K. and Matsuo, H.: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Commun.* **118**: 131, 1984.
- 2) Kangawa, K., Fukuda, A. and Matsuo, H.: Structural identification of β and γ -human atrial natriuretic peptides. *Nature* **313**: 397, 1985.
- 3) Wakitani, K., Oshima, T., Loewy, A. D., Holmberg, S. W., Cole, B. R., Adams, S. P., Fok, K. F., Currie, M. G. and Needleman, P.: Comparative vascular pharmacology of the atriopeptins. *Circ. Res.* **56**: 621, 1985.
- 4) Burnett, J. C. Jr., Granger, J. P. and Opgenorth, T. J.: Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am. J. Physiol.* **247**: F863, 1984.
- 5) Schiffrin, E. L., Chartier, L., Thibault, G., St-Louis, J., Cantin, M. and Genest, J.: Vascular and adrenal receptors for atrial natriuretic factor in the rat. *Circ. Res.* **56**: 801, 1985.
- 6) Garcia, R., Thibault, G., Cantin, M. and Genest, J.: Effect of purified atrial natriuretic factor on rat and rabbit strips and vascular beds. *Am. J. Physiol.* **274**: R34, 1984.
- 7) Cohen, M. L. and Schenck, K. W.: Atriopeptin II: differential sensitivity of arteries and veins from the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **108**: 103, 1985.
- 8) Faison, E. P., Siegl, P. K. S., Morgan, G. and Winquist, R. J.: Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit vessels. *Life Sci.* **37**: 1073, 1985.
- 9) Hintze, T. H., Currie, M. G. and Needleman, P.: Atriopeptins: renal-specific vasodilators in conscious dogs. *Am. J. Pharmacol.* **248**: H587, 1985.
- 10) 蘇木宏之, 内田康美, 舩尾正俊, 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 α -ヒト心房性ナトリウムポリペプチド (α -hANP)の効果. *日薬理誌.* **89**: 47, 1987.
- 11) 松尾壽之: 心房性ナトリウム利尿ホルモンの生化学. *臨床科学* **22**: 1288, 1986.
- 12) 松島明彦: Diltiazem hydrochlorideの腎・肝・上腸間膜および大腿動脈血行動態におよぼす影響. *奈医誌.* **27**: 453, 1976.
- 13) 鹿子木和彦: 血管拡張薬による体循環動態の変化に関する研究. *Trapidilが腎・総頸・大腿・肝・上腸間膜動脈の血行動態におよぼす影響.* *奈医誌.* **32**: 735, 1981.
- 14) 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, 吉村克史, 芝雅彦, 中谷晃, 林勝文, 籠島忠, 土肥和紘, 石川兵衛: 血管拡張薬と腎. *Trapidilの腎機能におよぼす影響.* *臨床生理* **14**: 291, 1984.
- 15) 林勝文: 臓器循環に関する研究—臓器相関の立場からみた β_1 遮断薬Acebutamol投与の影響. *奈医誌.* **40**: 566, 1989.
- 16) Ishii, M., Sugimoto, T., Matsuoka, H., Ishimitsu, T., Atarasi, K., Hirata, Y., Sugimoto, T., Kangawa, K. and Matsuo, H.: Blood pressure, renal and endocrine responses to α -human atrial natriuretic polypeptide in

- healthy volunteers. *Jpn. Heart J.* **27**: 777, 1986.
- 17) **Cody, R. J., Atlas, S. A., Laragh, J. H., Kubo, S. H., Covit, B., Ryman, K. S., Shakhovich, A., Pondolfino, K., Clark, M., Camargo, M. J. F., Scarborough, R. M. and Lewicki, J. A.**: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J. Clin. Invest.* **78**: 1362, 1986.
- 18) **Richards, A. M., Ikram, H., Yandle, T. G., Nicholls, M. G., Webster, M. W. I. and Espiner, E. A.**: Renal haemodynamics and hormonal effects of human alpha-atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* **i**: 545, 1985.
- 19) 三浦義彰, 石井晶子: 心房性利尿ホルモン. *千葉医学* **62**: 213, 1986.
- 20) **Maack, T., Marion, D. N., Camargo, M. J. F., Kleinert, H. d., Laragh, J. H., Vaughan, E. D. Jr. and Atlas, S. A.**: Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.* **77**: 1069, 1984.
- 21) 三浦克之, 雪村時人, 伊藤勝彦, 山本研二郎: Na 利尿ホルモン作用機序. *総合臨床* **35**: 429, 1986.
- 22) **Sasaki, A., Kida, O., Kangawa, K., Matsuo, H. and Tanaka, K.**: Hemodynamic effects of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP) in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **109**: 405, 1985.
- 23) **Lappe, R. W., Smits, J. F., Tadt, J. A., Debets, J. J. and Wendt, R. L.**: Failure of atriopeptin II to cause atrial vasodilation in the conscious rats. *Circ. Res.* **56**: 606, 1985.
- 24) **Winqvist, R. J., Faison, E. P. and Nutt, R. F.**: Vasodilator profile of synthetic atrial natriuretic factor. *Eur. J. Pharmacol.* **102**: 169, 1984.
- 25) **Pegram, B. L., Trippodo, N. C., Natsume, T., Kardon, M. B., Frohlich, E. D., Cole, F. E. and MacPhee, A. A.**: Hemodynamic effects of atrial natriuretic hormone. *Fed. Proc.* **45**: 2382, 1986.
- 26) **Ishii, M., Sugimoto, T., Matsuoka, H., Hirata, Y., Ishimitsu, T., Fukui, K., Sugimoto, T., Kangawa, K. and Matsuo, H.**: A Comparative study on the hemodynamic, renal and endocrine effects of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in normotensive persons and patients with essential hypertension. *Jkpn. Circ. J.* **50**: 1181, 1986.
- 27) **Pegram, B. L., Kardon, M. B., Trippodo, N. C., Cole, F. E. and MacPhee, A. A.**: Atrial extract: hemodynamics in wistar-kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **249**: H265, 1985.
- 28) **Ackermann, U., Irzawa, T. G., Milojevic, S. and Sonnenberg, H.**: Cardiovascular effects of atrial extracts in anesthetized rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **62**: 819, 1984.
- 29) **Fujioka, S., Tamaki, T., Fukui, K., Okahara, T. and Abe, Y.**: Effects of a synthetic human atrial natriuretic polypeptide on regional blood flow in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **109**: 301, 1985.
- 30) **Koike, H., Sada, T., Miyamoto, M., Oizumi, K., Sugiyama, M. and Inagami, T.**: Atrial natriuretic factor selectivity increases renal blood flow in conscious spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* **104**: 391, 1984.
- 31) 島本和明, 齊藤重幸, 飯村 攻: ANP の作用機序. 血圧調節. *最新医学* **43**: 53, 1988.
- 32) **Biollaz, J., Callahan III, L. T., Nussberger, J., Waeber, B., Gometz, H. J., Blaine, E. H. and Brunner, H. R.**: Pharmacokinetics of synthetic atrial natriuretic peptides in normal men. *Clin. Pharmacol. Ther.* **41**: 671, 1987.
- 33) **Ebert, T. S.**: Reflex activation of sympathetic nervous system by ANF in humans. *Am. J. Physiol.* **255**: H685, 1988.
- 34) 齋藤 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, 1991.
- 35) **Friend, T. A., McCoy, R. N. and Osgood, R. W.**: Effects of atriopeptin II on determinants of glomerulus. *Am. J. Physiol.* **250**: 1120, 1986.
- 36) **Borenstein, H. B., Cupples, W. A., Sonnenberg, H. and Veress, A. T.**: The effect of a natriuretic atrial extraction renal hemodynamics and urinary excretion in anesthetized rats. *Am. J. Physiol.* **334**: 138, 1983.
- 37) **Faison, E. P., Siegl, P. K., Morgan, G. and Winqvist, R. J.**: Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit

- vessels. *Life Sci.* **37**: 1073, 1985.
- 38) **Fujioka, S., Tamaki, J., Fukui, K., Okahara, T. and Abe, Y.** : Effects of a synthetic human atrial natriuretic polypeptide on regional blood flow in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **109**: 301, 1985.
- 39) 野中秀郎, 中谷 晃, 斎藤 学, 林 勝文, 森田康裕, 辻本伸宏, 神元章雄, 法田浩一, 石川兵衛: 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.
- 40) **Lappe, R. W., Todt, J. A. and Wendt, R. L.** : Hemodynamic effects of infusion versus blus administration of atrial natriuretic factor. *Hypertension* **8**: 366, 1986.
- 41) **Winqvist, P. J.** : The relaxant effects of atrial natriuretic factor on vascular smooth muscle. *Life Sci.* **37**: 1081, 1985.
- 42) 山路 徹: 心房性ナトリウム利尿ペプチド. 診断と治療 **74**: 1028, 1986.
- 43) **Ishihara, T., Aisaka, K., Hattori, K., Hamasaki, S., Morita, M., Noguchi, T., Kangawa, K. and Matsuo, H.** : Vasodilatory and diuretic actions of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Life Sci.* **36**: 1205, 1985.