

氏名(本籍)	村井 正 (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第769号
学位授与年月日	平成2年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	ショック状態における心房性ナトリウム利尿ポリペプチドの分泌動態と投与効果に関する研究 (Dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 成田 光陽
副査	筑波大学教授 医学博士 中井 利昭
副査	筑波大学教授 医学博士 三輪 正直
副査	筑波大学教授 医学博士 山下 亀次郎
副査	筑波大学助教授 医学博士 内山 安男

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (ANP) は、主として心房圧の上昇により心房より分泌される生理活性物質であり、ナトリウム利尿作用、血管拡張作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系に対する抑制作用を示す。慢性心不全などの循環血液量が増加する病態では血漿 ANP 濃度が上昇することが知られているが、ショック状態における ANP の分泌動態に関する報告は少ない。また ANP を治療薬として用いる試みは、実験的急性腎不全などで行われており、用量依存性のナトリウム利尿が得られることが報告されている。本研究の目的は出血性ショックおよび心臓性ショックにおける ANP 分泌動態、および出血性ショックに対する外因性 ANP 投与の腎機能におよぼす効果について検討することである。

〈対象および方法〉

1. 心臓手術症例の ANP 分泌動態の検討：

対象：僧帽弁置換術、大動脈弁置換術、大動脈冠動脈バイパス術などの成人患者 5 例

方法：術前、術中、術後（翌日・1 週間後）に、EDTA・アプロチニン加試験管に採血し、遠心後凍結保存した血漿を測定に用いた。human α ANP の測定は血漿をアセトニトリル溶液を用いて抽出し、radioimmunoassay にて行った。

2. 各種ショック病態モデルにおける血漿 ANP 濃度の推移ならびに出血性ショック状態に及ぼす ANP 投与の効果。

(1) ショック病態モデルでの血漿 ANP 濃度の推移についての検討：

1 群 5-6 匹のウイスター系ラット (8-10 週令) を用い、動脈挿入カテーテルによる段階的急速脱血による出血性ショック群及び非開胸コントロール群、開胸施行後、心臓表面の電気焼灼による心臓性ショック群ならび開胸コントロール群について血漿 ANP 濃度を測定した。ラット ANP の測定はラット ANP を標準物質として上記の human α ANP radioimmunoassay 法を用いた。human ANP を 100% とした場合の α rat ANP の cross-reactivity は 70% であった。

(2) 出血性ショックにおける ANP 投与の腎機能に及ぼす効果：

コントロール群、出血性ショック群、出血性ショック + ANP 投与群の 3 群について、尿量、 ^3H -イヌリンクリアランス (糸球体濾過値)、 ^{14}C -PAH クリアランス (腎血漿流量および腎血流量) を測定した。ANP の投与は合成 ANP を $0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で持続静注法にて行った。

<結 果>

1. 心臓手術症例の ANP 分泌動態の検討：

(1) 出血性ショックと類似の病態と考えられる人工心肺による体外循環中においては血漿 ANP 濃度が低下する傾向が認められた。

(2) 心臓性ショックと類似の病態である術後低拍出量症候群では ANP 濃度は上昇する傾向が認められた。

2. ショック病態モデルにおける ANP 濃度の推移および ANP 投与効果についての検討。

1) ショック病態モデルでの血漿 ANP 濃度の推移についての検討：

(1) 血漿 ANP 濃度は非開胸コントロール群の $87 \pm 7\ \text{pg}/\text{ml}$ に対し、段階的に脱血することにより $76 \pm 14\ \text{pg}/\text{ml}$, $72 \pm 10\ \text{pg}/\text{ml}$, $55 \pm 9\ \text{pg}/\text{ml}$ と漸減し、非開胸コントロール群に対して有意差を認めた。

(2) 総脱血量と血漿 ANP 濃度との間には強い負の相関関係を認めた。

(3) 開胸コントロール群の血漿 ANP 濃度 $58 \pm 5\ \text{pg}/\text{ml}$ に対し、心臓性ショック群では $137 \pm 66\ \text{pg}/\text{ml}$ と上昇し、非開胸コントロール群、出血性ショック群のいずれに対しても有意差を認めた。

2) 出血性ショックモデルにおける ANP 投与の腎機能に及ぼす効果：

(1) コントロール群では尿量 ($0.97 \pm 0.23\ \text{ml}/\text{min}$)、糸球体濾過値 ($0.35 \pm 0.11\ \text{ml}/\text{min}$)、腎血流量 ($0.83 \pm 0.43\ \text{ml}/\text{min}$) であり、出血性ショック群では尿量 ($0.60 \pm 0.25\ \text{ml}/\text{hr}$)、糸球体濾過値 ($0.18 \pm 0.13\ \text{ml}/\text{min}$)、腎血流量 ($0.44 \pm 0.43\ \text{ml}/\text{min}$) とともに有意に減少した。

(2) 出血性ショック群に合成 ANP を $0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続投与した群では、尿量 ($0.86 \pm 0.36\ \text{ml}/\text{hr}$)、糸球体濾過値 ($0.47 \pm 0.34\ \text{ml}/\text{min}$) と出血性ショック群に比して有意に増加、腎血流量は $0.58 \pm 0.48\ \text{ml}/\text{min}$ と上昇傾向を示した。

<結 果>

出血性ショックでは出血量が増加すると血漿 ANP 濃度が低下するのに対して、心臓性ショックでは血漿 ANP 濃度は上昇することが判明し、ショック状態においても ANP 分泌を決定する重要な因子が心房圧であることが示唆された。

また ANP は腎機能の著減するショック状態では ANP の投与により糸球体濾過値や尿量の増加が認められ、出血性ショックを伴う急性腎不全に対する治療薬となりうることが示唆された。

審 査 の 要 旨

ANP は慢性心不全などの循環血液量が増加する病態では血漿 ANP 濃度が上昇することが知られているが、ショック状態における ANP の分泌動態に関する報告は少ない。本研究の目的は出血性ショックおよび心臓性ショックにおける ANP 分泌動態、および出血性ショックに対する外因性 ANP 投与の腎機能におよぼす効果について検討する目的で行われた。

その結果、上記結論のごとく、出血性ショックでは出血量が増加すると血漿 ANP 濃度が低下するのに対して、心臓性ショックでは血漿 ANP 濃度は上昇することが判明し、ショック状態における ANP 分泌を調節する重要な因子が心房圧であることを示し、ショック状態における ANP の役割を明確にしたことは評価できる。

さらに出血性ショック状態では、ANP 投与により有意に糸球体濾過値や尿量の増加が認められ、出血性ショックを伴う急性腎不全に対する治療薬となりうることを示唆した成績は将来急性腎不全に対する ANP の臨床応用への可能性を示唆しており、高く評価される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格があるものとみとめる。