

氏名・(本籍) 劉 全 (中国)
学位の種類 博士(医学)
学位記番号 博士 第256号
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日 平成9年3月24日
学位論文題目 In Vivo Vasodilatory Action of Atrial Natriuretic Peptides in Canine Coronary Circulation
(イヌのin vivo冠循環における心房性ナトリウム利尿ペプチドの血管拡張作用)

審査委員 主査 教授 戸田 昇
副査 教授 森 渥 視
副査 教授 木之下 正 彦

論文内容の要旨

【目的】

心不全における心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide, ANP)の重要性が報告されて以来、その生理的意義について多数の研究がなされてきた。しかしながら、冠循環調節におけるANPの意義についての報告はほとんどない。そこで今回、冠血行動態が連続的に記録できるように処置したイヌに、ANPおよびその特異的ブロッカーであるHS-142-1(HS)を投薬することにより、その血行動態および神経体液性因子の変化から生理的病的状態での冠循環調節におけるANPの意義を検討した。

【方法】

雑種成犬を麻酔後左側開胸し、左冠動脈回旋枝の起始部に心外膜冠動脈径測定用超音波クリスタルを装着し、その遠位部に冠血流量測定用ドプラー血流計プローブを装着した。手術から回復1週間目頃より、以下のような操作を施行した。(1) ANPを25,50,100ng/kg/min持続静脈内投与し、冠動脈径、冠血流量、心拍数、大腿動脈圧を測定した。各ANP投薬量は10分ごとに増量し、増量の直前に血漿ANP濃度、cGMP濃度とnorepinephrine(NE)濃度を測定した。(2) HS 3mg/kg静脈内投与後、(1)と同様の操作を行った。(3) HS 3mg/kgを単独静脈内投与後、冠動脈径、冠血流量、心拍数、大腿動脈圧および血漿ANP濃度、cGMP濃度、NE濃度を測定した。

【結果】

- (1) 冠動脈径は、ANP 25ng/kg/minより有意な増加を認め、以後用量依存的に増加した(%増加; ANP 25,50,100ng/kg/minにより、それぞれ1.2%,2.2%,2.9%)。冠血流量は、どのANP用量においても有意な変化を認めなかった。平均大腿動脈圧は、ANP 50ng/kg/minより有意な減少を認め、以後用量依存的に減少した(%減少; ANP 50,100ng/kg/minにより、それぞれ4.3%,5.3%)。心拍数は、どのANP用量においても有意な変化を認めなかった。血漿ANP濃度は、前値52pg/mlに対し、ANP 25,50,100ng/kg/min静脈内投与により、それぞれ367,785,1850pg/mlと有意に上昇した。また、血漿cGMP濃度は、前値17pmol/mlに対し、ANP25,50,100ng/kg/min静脈内投与により、それぞれ35,79,97pmol/mlと有意に上昇した。血漿NE濃度は、前値76pg/mlに対し、ANP25,50,100ng/kg/min静脈内投与により、それぞれ103,129,153pg/mlと有意に上昇した。
- (2) HS処置後、ANPによる血行動態作用は有意に抑制された。すなわち、平均大腿動脈圧の有意な変化は認めず、冠動脈径は高用量時(100ng/kg/min)のみ有意な増加を認めた。冠血流量、心拍数の有意な変化は認めなかった。また、HS処置後も血漿ANP濃度は不変であったが、血漿cGMP濃度とNE濃度上昇は有意に抑制された。
- (3) HS単独投薬後に、冠動脈径、冠血流量、心拍数、平均大腿動脈圧の有意な変化は認めなかつ

た。血漿cGMP濃度は軽度減少した。血漿ANP濃度とNE濃度の有意な変化は認めなかった。

【考 察】

血漿ANP濃度367pg/ml以上で冠動脈の有意な拡張を認めた。この血漿ANP濃度は心不全で認め得る生理的範囲内（NYHAⅢ～Ⅳ）の上昇である。このことは心不全における内因性ANP上昇が冠循環に重要な影響を与え得ることを示唆する。心不全時にはカテコラミン、エンドセリン、バソプレシンは増加し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は亢進し、以上の因子は血管に収縮的に働く。ANPはこれらの血管収縮因子に拮抗し、血管拡張的に働くことから、冠循環の調節に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、ANPの冠循環に対する作用は、HSによって、ANPのsecond messengerである血漿cGMP濃度の上昇の抑制を伴って有意に減弱した。したがって、その作用はANPの冠循環に対する直接作用と考えられた。しかしながら、正常血行動態を有するイヌでは、HS自体の投薬によって血漿cGMP濃度は軽度減少したが、冠血行動態に対する有意な作用は認めなかった。このことから、正常血漿ANP濃度では冠循環調節におけるANPの意義は少ないと考えられた。

【結 論】

心不全に代表される病的状態において血漿ANP濃度の上昇は、その直後の血管拡張作用により冠循環維持に重要な働きをしている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、心不全状態における血漿ANPが冠循環にどのような影響を及ぼしているかを麻酔下の正常動物にANPを持続注入することによって検討したものである。

雑種成犬に、心不全患者で報告されている血漿濃度を維持できるようにANPを持続注入し、ANPの阻害薬であるHS-142-1(HS)の効果を調べることで、ANPが冠血行動態をどのように変化するか検討した。さらに、HS単独の効果を調べることで、正常血行動態下血漿濃度でのANPの冠循環における意義を検討した。その結果、1) ANP 25 ng/kg/min 以上の持続静注により冠動脈径は用量依存性に増加し、血圧は下降した。2) 冠血流量と心拍数は、最大ANP用量においても有意変化しなかった。3) 血漿cGMP濃度はANPの用量に応じて上昇した。4) ANP 25-50 ng/kg/minで心不全患者における血漿ANP濃度に近い 367-785 pg/ml（正常血漿ANP濃度の10-20倍）を得た。5) HS前処置後は、ANPによる血漿cGMP濃度の上昇は抑制され、冠動脈拡張作用および血圧低下作用も抑制された。6) 正常血漿濃度下でのHSの単独投与は冠血行動態を有意に変化しなかった。

以上より、心不全で上昇し得る血漿濃度で、内因性ANPは、冠抵抗血管よりも太い冠動脈を優先的に拡張することが示された。この結果は、虚血性心疾患に心不全を合併した症例で、ANPが冠血管拡張作用を介して冠循環維持に有効に機能し得る可能性を示唆する。しかし、正常ANP血漿濃度は、冠循環を有意に変化しないようである。

以上の研究成果は、心不全を伴う虚血性心疾患患者においてANPが冠循環保持に役立つことを示した興味ある知見であり、博士（医学）の学位の授与に値すると認められた。