

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 金 盛 俊 之 (滋賀県) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 博士(論)第171号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学位授与年月日 | 平成7年9月29日 |
| 学位論文題目 | Possible regulation of renin release by ANP in dogs with heart failure (心不全イヌにおけるANPのレニン分泌調節の可能性について) |

| | | |
|------|-------|---------|
| 審査委員 | 主査 教授 | 吉 川 隆 一 |
| | 副査 教授 | 戸 田 昇 |
| | 副査 教授 | 木之下 正彦 |

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

心不全において認められるレニン-アンジオテンシン系の活性化は長期にわたると心臓自体の障害を促進し心不全の進展に関与すると考えられる。心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は心不全重症度に応じて分泌され、血管拡張作用、レニン分泌抑制作用等によりレニン-アンジオテンシン系に拮抗的に働くため慢性心不全の進展抑制に働いているものと期待される。しかし以前我々は、重症心不全患者の末梢血管床ではANPレセプターのダウンレギュレーションが生じANPの血管拡張効果は減弱している可能性を示した。本研究の目的は、末梢血管床と同様にANPのレニン分泌抑制効果も心不全進展にしたがい減弱し、これが重症慢性心不全におけるレニン-アンジオテンシン系活性化の一因となっているのかどうか検討することである。

[方 法]

高頻度右室ペースング(24日間)により心不全イヌを作成。これはペースング期間が長くなればなるほど心不全が重症化する心不全進展モデルである。雑種成犬(N=13)を麻酔下で左開胸し右室自由壁にペースングリードを植え込み閉胸した。また、内頸動脈より動脈圧測定用チューブ、大腿静脈よりスワンガンツカテーテルを挿入し留置した。ペースング開始前と開始後経時的に、神経体液性因子{血漿ANP濃度、血漿グアノシン3', 5'-サイクリックモノフォスフェート(cGMP)濃度、血漿ノルエピネフリン濃度、血漿レニン活性(PRA)}と腎機能(クレアチンクレアランス、パラアミノ馬尿酸クレアランス)、血行動態諸指標(平均動脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧、心拍出量)を求めた。また、心不全重症度別に外因性ANPを投与し血漿cGMP濃度やPRAに及ぼす影響を調べた。更に、外因性ANP投与による血漿cGMP濃度変化率とPRA変化率の関係を求め、血漿cGMP濃度がANPのレニン分泌抑制効果の指標になりうるものかどうか検討した。

[結 果]

高頻度ペースングを続けることにより右房性、肺動脈楔入圧、血漿ANP濃度、血漿ノルエピネフリン濃度は進行性に増加し、平均動脈圧、心拍出量、クレアチンクレアランス、パラアミノ馬尿酸クレアランスは進行性に低下した。しかし、PRAはペースング期間の短い(6-9日間)軽症心不全イヌでは平均動脈圧やパラアミノ馬尿酸クレアランスが有意に低下しているにもかかわらず上昇しなかった。ペースングを継続(15-24日間)し心不全が重症化するとPRAは有意に上昇した。血漿cGMP濃度は、軽症心不全では血漿ANP濃度とパラレルに有意に増加したが、ペースングを継続し重症心不全になってもそれ以上増加せず頭打ちとなった。心不全進展過程において血漿ANP濃度の増加に比べて血漿cGMP濃度の増加が鈍くなり始めるペースング9日目の心不全イヌでは、血漿cGMP濃度/血漿ANP濃度(cGMP/

ANP) と PRA に有意な負の相関を認めた。外因性ANP投与による血漿 cGMP 濃度増加率は重症心不全では軽症心不全に比べ著明に減弱していた。同様に外因性ANP投与によるPRA抑制も軽症心不全では認められたが重症化すると消失した。ペーシング6日目の軽症心不全では外因性ANP投与によるPRA変化率と血漿 cGMP 濃度変化率の間に有意な負の相関を認めた。

[考 察]

軽症心不全では外因性ANP投与による血漿 cGMP 濃度変化率とPRA変化率が有意な負の相関を示すことから、血漿 cGMP 濃度がANPのレニン分泌抑制効果の指標になりうると考えられる。血漿 cGMP 濃度は軽症心不全では血漿ANP濃度と平行して増加し、PRAは平均動脈圧や腎血漿流量が低下しているにもかかわらず上昇しなかった。このことは、軽症心不全ではANPのレニン分泌抑制作用が重要な役割を果たし心不全状態におけるレニン分泌刺激とバランスよく拮抗している可能性を示唆する。また、1) 血漿 cGMP 濃度はペーシングを継続し重症心不全になっても血漿ANP濃度のように増加せず頭打ちとなり、同時にPRAの有意な増加が認められたこと、2) 外因性ANP投与による血漿 cGMP 濃度増加率も重症心不全では著明に減弱しPRA抑制作用も完全に消失したこと、3) 軽症心不全では cGMP/ANP は内因性ANPのレニン分泌抑制効率を表わす可能性があるが、心不全進展過程において血漿ANP濃度の増加に比べ血漿 cGMP 濃度の増加が鈍くなり始めるペーシング9日目の心不全犬では、cGMP/ANP とPRA に有意な負の相関を認めたこと、以上1) -3) は、心不全の進展によりANPのレニン分泌抑制効果の減弱が生じることが重症心不全におけるレニン-アンジオテンシン系活性化の一因となっている可能性を示す。

論文審査の結果の要旨

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) はレニン分泌を抑制する作用を持つため心不全の進展を遅らせる代償因子としての働きが期待される。しかし、内因性ANPが心不全状態においてどの程度代償作用を発揮しているかは不明である。本論文は重症心不全において内因性ANPによるレニン分泌抑制作用が減弱している可能性について検討したものである。実験には高頻度右室ペーシングによるイヌ心不全進展モデルを用いている。

1) 軽症心不全では、外因性ANP投与による血漿 cGMP 濃度の増加に伴って血漿レニン活性 (PRA) が減少していた。したがって、血漿 cGMP 濃度はANPのレニン分泌抑制効果の指標になると考えられる。軽症心不全では血漿 cGMP 濃度は血漿ANP濃度と正の相関を示し、予期に反してPRAは上昇していなかった。この結果は軽症心不全ではANPのレニン分泌抑制作用が心不全のレニン分泌刺激と拮抗している可能性を示唆する。

2) 重症心不全では血漿ANP濃度に比して血漿 cGMP 濃度が低く、同時にPRAが増加していた。更に、外因性ANP投与によるPRA抑制作用が完全に消失していた。中等症の心不全では、血漿ANP濃度に対する血漿 cGMP 濃度の比は内因性ANPのレニン分泌抑制効率の指標となりうるが、この比はPRAと負の相関を示した。これらの結果は、重症心不全ではANPのレニン分泌抑制効率の減弱によりレニン-アンジオテンシン系の亢進が生じていることを示している。

本論文は、内因性ANPが軽症心不全では代償因子として十分な働きをしているが、心不全が重症化するとANPの代償機構の破綻によってレニン-アンジオテンシン系が亢進することを初めて示したもので、心不全治療を考える上で重要な情報を提供したと言える。よって、博士 (医学) の学位を授与するに値すると評価された。