

血液透析患者における HANP 濃度(人心房性ナトリウム利尿ペプチド) 測定の臨床的意義

—D.W. (ドライウェイト) 決定の指標としての HANP—

藤崎病院泌尿器科 (院長: 藤崎伸太)

桑原 守正, 松下 和弘, 吉永 英俊

安芸 雅史, 藤崎 伸太

徳島大学泌尿器科学教室 (主任: 香川 征教授)

香 川 征

CLINICAL SIGNIFICANCE OF HANP (HUMAN ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE) IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

—HANP AS A PARAMETER TO DETERMINE THE DRY WEIGHT (D.W.)—

Morimasa Kuwahara, Kazuhiro Matsushita,

Hidetoshi Yoshinaga, Masashi Aki and Nobuta Fujisaki

From the Department of Urology, Fujisaki Hospital

Susumu Kagawa

From the Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

Human atrial natriuretic peptide (HANP) is a hormone with the physiological characteristics of a regulator of body fluid volume. We studied whether, or not, it is possible to use HANP as a parameter to determine the so-called dry weight (D.W.) in patients on maintenance dialysis.

Subjects for experiments included 117 hemodialysis (HD) patients, 18 chronic renal failure (CRF) patients under conservative treatment and 20 normal controls.

Plasma HANP level was much higher in HD patients than in controls. In CRF patients treated conservatively, there was no significant correlation between plasma HANP and the degree of renal dysfunction. In HD patients, plasma HANP showed a significant positive correlation with CTR ($r=0.408$, $p<0.001$), but no correlation with the age or duration of hemodialysis. During hemodialysis, the plasma HANP level fell with the lapse of time significantly ($p<0.001$). In HD patients without complications, plasma HANP level after HD were significantly higher ($p<0.001$) in ones with CTR of 50% or more than with CTR of less than 50%.

Plasma HANP may play an important part in regulating the balance of body fluid volume. These findings suggest that plasma HANP is useful as a parameter to determine the D.W. in patients on hemodialysis.

(Acta Urol. Jpn. 38: 5-8, 1992)

Key words: Hemodialysis, HANP, dry weight

緒 言

透析患者における至適体重 (ドライウェイト, 以下 D.W.) の決定は浮腫の有無, 心胸郭比 (CTR), 血圧, 患者の自覚症状などを総合して決めるが, 多分に

経験的なもので D.W. 決定の指標がこれまでなかった。人心房性ナトリウム利尿ペプチド (以下 HANP) は1981年 de Bold¹⁾ らによって著名な降圧利尿作用を有する因子が心房顆粒内に含有されることが報告され, その後1984年になって松尾・寒川²⁾ らによってそ

Table 1. Summary of patients

I 群 健 常 者	20名 (男14名, 女6名 年齢22~35歳 平均28.5歳)
II 群 慢性腎不全 (保存期)	18名 (男6名, 女12名 年齢18~68歳 平均48.2歳)
III 群 透析患者	117名 (男75名, 女42名 年齢16~78歳 平均52.6歳)
透析期間	(1~198ヶ月, 平均61.4ヶ月)
G1 心不全のある者	12名
G2 心不全・高血圧のある者	8名
G3 高血圧のある者	32名
G4 合併症のない者	65名

の本態は28個のアミノ酸よりなるポリペプチドであることが明らかにされ α HANP となづけられた。その後の多数の研究により HANP は体液調節に深く関与することが分かってきた。血液透析患者は volume overload の状態にある場合が多く HANP は上昇している場合が多い。HANP がはたして D.W. 決定の指標の一つとなりえるか否かを検討したので報告する。

対象と方法

1) 対象 (Table 1)

I 群は健康者20名。男性14名、女性6名、年齢は22~35歳で平均年齢は28.5歳であった。

II 群はアレアチンクリアランスが 30 ml/min 以下の慢性腎不全患者で保存療法を行っている患者18名で心不全、高血圧などの合併がなく高食塩摂取をしていない者とした。その内訳は男性6名、女性12名、年齢は18~68歳で平均年齢は48.2歳であった。

III 群は現在週3回の慢性血液透析を受けている117名で男性75名、女性42名、年齢は16~78歳で平均年齢は52.6歳であった。なお心不全・高血圧などの合併の有無により4つのグループ (G1~G4) に分けた。

2) 方法

HANP の測定に際しては SRL 社に依頼し RIA 法 (抽出法) にて行った。今回のわれわれの系における正常値は 29~74 pg/ml であった。測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (Mean $\pm$ s.d.) で表し、統計学的有意差は Wilcoxon 検定を用いた。

結 果

1) 血液透析患者における血中 HANP 濃度と年齢の関係をみたが相関は認められなかった。

2) 透析期間と血中 HANP 濃度とのあいだにも有意な相関はみられなかった。

3) CTR と血中 HANP 濃度との関係をみたがこ

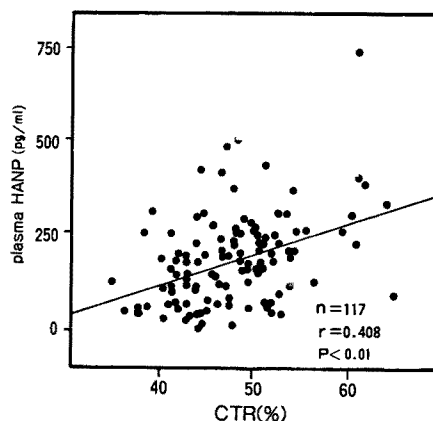


Fig. 1. Relationship between plasma HANP level and CTR

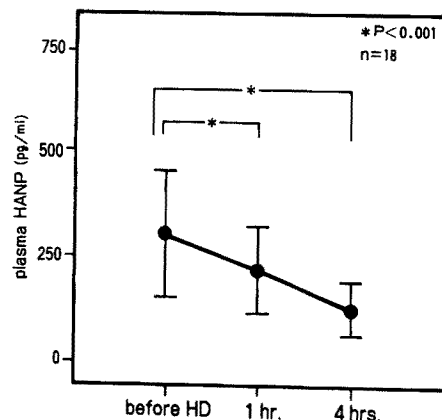


Fig. 2. Change of plasma HANP level with the lapse of time during hemodialysis

の両者の間には $r=0.408$, $p<0.01$ で正の相関があり CTR の上昇とともに血中 HANP 濃度も高い傾向にあった (Fig. 1)。

4) III 群の血液透析患者117名より無作為に18名を抽出し透析中における血中 HANP 濃度の経時的変化

を検討した。透析前血中 HANP 濃度は 305.3 ± 151.0 pg/ml と高値であったが透析1時間後では 221.8 ± 103.9 pg/ml ($p < 0.001$), 4時間後では 131.3 ± 65.6 pg/ml ($p < 0.001$) と時間の経過つまり除水の量に従って血中 HANP 濃度は著明に低下していた (Fig. 2)。

5) 血中 HANP 濃度をその群で健常者と比較検討したものである (Fig. 3)。健常者に比べ保存療法中の慢性腎不全では心不全、高血圧などの合併症がなければ血中 HANP 濃度は 43.9 ± 17.0 pg/ml と正常範囲内にあり I 群に比べ有意の差はない。III 群 G1 では 341.8 ± 156.9 pg/ml, G2 では 358.7 ± 86.1 pg/ml ($p < 0.001$), G3 では 190.2 ± 61.1 pg/ml, G4 では 141.2 ± 81.2 pg/ml ($p < 0.01$) と有意に高値を示した。

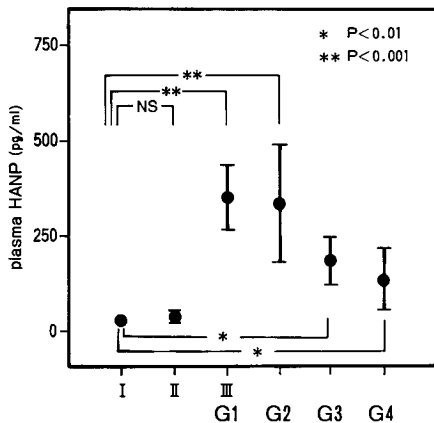


Fig. 3. Plasma HANP level in each group

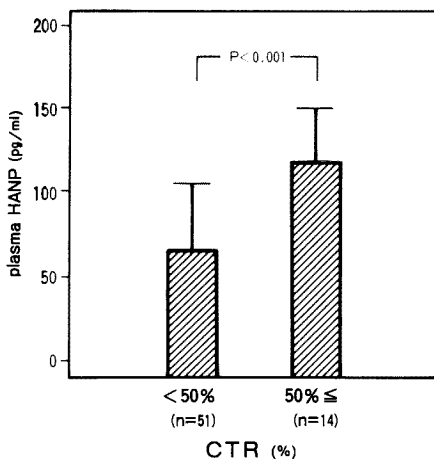


Fig. 4. Relationship between plasma HANP level after hemodialysis and CTR

6) III 群 G4 の患者を CTR 50%以上の者と50%未満の者との間で透析後の血中 HANP 濃度を比較してみた (Fig. 4)。CTR 50%以上の者の血中 HANP 濃度は 117.4 ± 32.7 pg/ml, CTR が50%未満の者は 66.5 ± 38.1 pg/ml と $p < 0.01$ で CTR 50%以上の者が有意に高かった。

考 察

腎不全患者では一般に非透析患者でも血中 HANP 濃度は高値をとるとの報告が多い。腎不全患者で血中 HANP 濃度が上昇する原因としては糸球体濾過値の低下に基づく体液量の増加および血圧上昇に起因する心房の伸展が主たるものと考えられるが³⁾, その他、腎機能障害による HANP の代謝、排泄が低下する結果、血中 HANP 濃度が上昇するという報告⁴⁾もある。しかし一方、非透析患者でも血中 HANP 濃度は正常範囲内にあるとの報告⁵⁾も散見される。そこで今回、われわれは血中 HANP 濃度を増加せしめると考えられる心不全・高血圧の合併がなく高食塩食摂取をしていない慢性腎不全で保存療法中の症例に限定し、さらに HANP の測定に際しては生物学的活性を有する HANP のみをより鋭敏に検出するとされる RIA 抽出法にて血中 HANP 濃度を測定し腎機能障害の程度と HANP の相関をみたが両者の間に有意の相関は認められず、従来の多くの報告とは逆の結果をえた。いずれにしても腎機能自体と HANP が一定の関係を示すかどうかはさらに検討を要する問題かと思われる。

透析患者の血中 HANP 濃度が増加していたことは諸家の報告⁶⁻⁹⁾と一致する。それは腎不全に基づく循環血液量の増加が主たる原因と考えられ本研究でも血液透析による除水に一致して血中 HANP 濃度は著明に減少した。しかしながらこれらの現象が真に循環血液量の減少のみによる HANP 分泌の減少なのか、HANP がダイアライザーより大量に漏れた結果ではないかとの疑問が残る。これに関して丸茂⁵⁾、中山¹⁰⁾らは実際にダイアライザー出口での透析液中の HANP 濃度を測定しそれぞれ 1.8, 1.5 pg/ml ときわめて微量であったと報告している。また α HANP の分子量は 3,000 で通常のダイアライザーではそう急速には透析されにくいであろうし、血中 HANP の半減期は 2~3 分である^{11, 12)}という事実、さらに今回の研究では透析により血中 HANP 濃度は平均 43.2%の減少を認めているが、これは除水量、Ht, T.P. の変化率と正の相関を示したこと、CTR が50%以上の群で透析後の血中 HANP 濃度が50%未満の群よ

り有意に高かったことなどより透析後の血中 HANP 濃度の減少は、除水による循環血液量の減少を反映しているものと考えてよいであろう。

興味ある現象として透析前に正常範囲内にあった血中 HANP 濃度が透析後逆に上昇する症例が数例存在した。これらの患者では透析後に不整脈が発生することが多かった。その原因については不明であり、今後、さらに検討する予定である。

HANP には α , β , γ の分子型があるのはよく知られており、さらに近年、新しいナトリウム利尿ペプチドとして BNP (brain natriuretic peptide) が発見された¹³⁾。しかしおのおのその生理的意義、生物活性や各病態での意味に関してはいまだ未解決の部分が多く残されている。特に透析患者では透析などの影響もあって測定された α HANP が正常者と異なる可能性が示唆²⁾されており、はたして正しく α HANP を測定しているのか否かの問題は残されており今後の検討が待たれる。

しかしながら今回の研究結果より臨床的には血中 HANP 濃度の測定は従来の D.W. 決定の指標らとともにより客観的なものの一つとして十分に役立つことが推測された。

結 語

1. 心不全・高血圧などの血中 HANP 濃度を上昇せしめる因子がなければ血中 HANP 濃度は腎機能の悪化と相関して高値をとることはない。
2. 透析患者の血中 HANP 濃度はいずれも有意に上昇しているが、年齢、透析期間とは相関しない。
3. 透析による除水の量に従って血中 HANP 濃度は有意に低下する。
4. 心不全・高血圧などの合併症のないⅢ群 G4 の透析患者で CTR が50%以上の者は50%未満の者より透析後でも血中 HANP 濃度は有意に高かった。

透析患者における血中 HANP 濃度の上昇は循環血液量の増加を反映していると考えられる。従って臨床的には血中 HANP 濃度は透析患者における至適体重 (D.W.) を決定するための良い指標となりえることが推定された。

本論文の要旨は第79回日本泌尿器学会総会において発表した。

文 献

- 1) De Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., et

- al.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* **28**: 89-94, 1981
- 2) Matsuo H and Kangawa K: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* **118**: 131-139, 1984
- 3) Rascher W, Tulassay T and Lang R.E.: Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* **2**: 303-305, 1985
- 4) Luft F.C., Lang R.E., Aronoff G.R., et al.: Atriopeptin III kinetics and pharmacodynamics in normal and anephric rats. *J Pharmacol Exp Therap* **236**: 416-418, 1986
- 5) 丸茂文昭, 黒川信悟: 慢性腎不全患者における心房性 Na 利尿ホルモン。腎と透析 **22**: 1001-1006, 1987
- 6) Yoshinaga K, Yamaguchi K, Abe K, et al.: Determination of atrial natriuretic polypeptide (ANP) in human plasma. *Biomed Res* **7**: 173-179, 1986
- 7) Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, et al.: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Endocrinol* **63**: 819-822, 1986
- 8) Anderson J.V., Raine A.E.G., Poroudler A, et al.: Effect of hemodialysis on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in adult patients with chronic renal failure. *J Endocrinol* **110**: 193-196, 1986
- 9) 平田恭信, 杉本恒明: 浮腫性疾患における心房性ナトリウム利尿ペプチド。日本臨床 **11**: 145-151, 1987
- 10) 中山文義, 中島 豊, 秋沢忠男, ほか: 腎不全・透析患者のヒト心房性 Na 利尿ペプチド。臨床水電解質 **11**: 473-478, 1986
- 11) Flückiger J.P., Waeber B, Matsueda G, et al.: Effect of atriopeptin III on hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am J Physiol* **251**: 880-883, 1986
- 12) Ishii M, Hirata Y, Kimura K, et al.: The hemodynamic, renal and endocrine effects of α -human atrial natriuretic polypeptide in patients with primary glomerular disease. *J Applied Cardiol* **4**: 69-77, 1989
- 13) Sudoh T, Kangawa K, Mianamino N, et al.: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* **332**: 78-81, 1988

(Received on July 1, 1991)
(Accepted on September 13, 1991)

(迅速掲載)