◇◇平成4年度日本薬物動態学会奨励賞受賞講演◇◇

病態時における薬物動態と薬効の速度論解析

安原 真人

京都大学医学部附属病院薬剤部 〒606-01 京都市左京区聖護院川原町54

**Kinetics of Drug Disposition and Pharmacologic
Effect in Disease States**

Masato YASUHARA

Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital,
Faculty of Medicine, Kyoto University**Summary**

The study of pharmacokinetics seeks to explain the time course of drug concentration in the body, while pharmacodynamics describes the drug effects once the drug has reached its site of action. The quantitative evaluation of drug action *in vivo* therefore requires the linkage of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In addition, when the drug effect on the body is not directly measurable, for example with enzyme inhibition, the physiological consequences of this effect are often used as a measure of drug effect. Incorporation of what is known about the physiological regulation system into a physiological effect model can enhance not only the understanding of the pharmacodynamics of the drug, but also of the physiological process.

In the present study, we have investigated the effects of disease states on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of various drugs such as propranolol, ajmaline, and natriuretic peptides. As we learn more about the effects of diseases, age, gender and other individual characteristics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, it will become possible to make drug therapy more effective and safer.

1. はじめに

病院の薬剤部という薬学領域の臨床最前線で研究に携わる機会を与えられ、常に念頭にあるのは、如何にして有効で安全な薬物療法を達成するかという問題である。薬物治療の効果は、薬物固有の薬理活性の強さ、作用部位における薬物濃度、および生体側の感受性に依存すると一般に考えられるが、具体的に臨床場で求められているのは、薬物の投与量と投与時間から最終的な効果発現を的確に予測し、適正な投与設計を実現することである。

薬物血中濃度モニタリングに代表されるように、薬物濃度を知ることにより、薬効発現までの過程を吸収、分布、代謝、排泄といった薬物体内動態、pharmacokinetics の問題と、薬物濃度と効果の関係、pharmacodynamics の問題に大別して考えることが可能となった (Fig. 1 A)。実際の薬物投与を受ける患者は何らかの病態にあるわけで、pharmacokinetics と pharmacodynamics の両面に、病態はさまざまな影響を及ぼす可能性がある。したがって、薬物体内動態や薬効発現の変動因子として、各種病態の影響を定量的に把握することが、最終的な薬効発現の予測には不可欠である。このような観点から、われわれ

れは生体と薬物の相互作用の各過程に対する病態の影響につき、基礎並びに臨床的検討を加えてきた¹⁾。以下に、これらの研究成果の概略を述べるとともに、薬物療法の適正化に向けた今後の薬物動態研究につき考察する。

2. 病態時の Pharmacokinetics

病態時の薬物動態については多くの検討がなされているが²⁾、われわれは実際の患者データに基づく薬物動態異常の解析並びに投与設計といった臨床的アプローチと、病態モデル動物を用いた機構論的アプローチの両面から検討を加えた。臨床的アプローチにおいては、population pharmacokinetics の手法を用いた薬物動態の変動因子の解析やベジアン法による投与設計の有用性が示されているが^{3,4)}、ここでは病態モデル動物を用いた検討結果を紹介する。

代表的な β -遮断薬であるプロプラノロールは肝臓に効率的に取り込まれ代謝を受けるため、尿中に排泄される未変化体は投与量の1%以下である。肝臓がプロプラノロールの主要な処理臓器であることから、本薬物の体内動態は腎疾患による直接的な影響は受けにくいと考えられるが、臨床的には腎疾患患者でプロプラノロールの血中濃度が高値を示すとの報告がある^{5,6)}。そこで、腎疾

Fig. 1 Dose-effect relationships.

PK : pharmacokinetic model, PD : pharmacodynamic model, Conc : drug concentration, Link : link model, Cp : plasma concentration, Ce : effect site concentration, E : direct drug effect at site of action, PR : physiological regulation model.

Fig. 2 Plasma concentration of propranolol after a single oral dose of 12.5mg/kg to control, sham-operated, and nephrectomized rats.

患モデルラットを用い、プロプラノロールの体内動態につき検討した⁷⁾。病態モデル動物の利用は、実験条件の厳密なコントロールが可能なこと、薬物の組織中濃度など、ヒトでは困難な薬物動態に関する情報が得られること、また、*in vitro*の実験系への展開が容易であることなどから、患者で認められた現象のメカニズムの解明に特に有用である。しかしながら、病態作製のために動物に施す化学的、あるいは外科的な処置が直接薬物動態に影響する可能性があることから、病態の影響の評価には、作製方法の異なる2種類のモデル動物を使って検討することが望ましい。ラットの腎疾患モデルとして、まず硝酸ウラニル投与により化学的に惹起した腎疾患モデルでプロプラノロール経口投与後の血中濃度の上昇並びにバイオアベイラビリティの増大を認めたことから、腎臓を部分切除した外科的な腎不全モデルについても検討を重ねた。

Fig. 2 にプロプラノロール 12.5mg/kg をラットに経口投与した場合の血漿中濃度の経時変

化を示す。左腎全摘、右腎2/3摘を施して2日後の腎疾患モデルラットは、プロプラノロール血中濃度の著しい上昇を示し、プロプラノロール静注後の AUC との比より求めたバイオアベイラビリティについても有意な増大を認め、先に硝酸ウラニル投与による腎疾患モデルで認めた現象を確認することができた。さらに、肝灌流、肝ミクロゾーム画分を用いた代謝実験などの検討から、腎疾患時のプロプラノロールのバイオアベイラリティ増大がプロプラノロールの肝固有クリアランスの低下に基づくことが明らかとなり、その一因として腎疾患に伴うプロプラノロールの肝取込み速度の遅延が示唆された^{7,8)}。

Fig. 2 において、nephrectomy 群の対照として開腹術のみを施した sham 群は無処置のコントロール群に比し有意に高い血漿中薬物濃度を示した。プロプラノロールを静注した場合にも sham 群は血中濃度の高値を示し、2-コンパートメントモデルによる解析から分布容積並びに全身クリアランスの低下が明らかとなった。そこで、

Fig. 3 Plasma concentration of rat AGP after laparotomy⁹⁾.

開腹術のみを施したラットを外科手術後の患者モデルと捉え、さらに検討を加えた。

薬物動態を支配する要因の一つである血漿蛋白結合率を測定したところ、開腹術後2日のラット血漿では有意に高いプロプラノロールの血漿蛋白結合率を示した。プロプラノロールのような塩基性薬物に対する血漿中の主要な結合蛋白として、 α_1 -acid glycoprotein (AGP) が知られている。AGP は急性期蛋白質の一種であり、感染、炎症、癌、外傷などの病態時に肝臓での生合成が増大し血漿中濃度が上昇する。ラット AGP に対する抗血清を作製し、実際に AGP 濃度を測定してみると、開腹術を施したラット血漿中の AGP 濃度は著しく増加し、術後2～4日で術前の3～10倍にまで上昇した後1～2週間で術前のレベルに復した (Fig. 3)。そこで、AGP 濃度の異なるラット血漿を用い、プロプラノロールの結合実験を行ったところ、AGP 濃度に対応した薬物結合率の変化が確認された。したがって、術後ラットにおけるプロプラノロールの分布容積の減少は、術後の血漿中 AGP 濃度上昇による薬物蛋白結合率の増大に起因するものと推察された。また、

蛋白結合率を補正したプロプラノロールの固有クリアランスは開腹術後のラットで有意に低下し、AGP 濃度との相関が認められた。すなわち、外科手術後の AGP 濃度の上昇した状態では、プロプラノロールの蛋白結合率が増加しクリアランスは低下し、薬物血中濃度が増加することが明らかとなった⁹⁾。

3. 病態時の Pharmacodynamics

3-1 プロプラノロール

そこで、次にこうした病態による蛋白結合率の変化と、プロプラノロールの pharmacodynamics との関係につき検討した⁹⁾。プロプラノロールによる β -遮断効果の指標には、イソプロテレノール0.2 μ g/kg 静注後の頻脈に対する抑制率(%R)を用いた。ペントバルビタール麻酔下、ラットにプロプラノロール0.5mg/kg を静注し、経時的に採血とイソプロテレノール負荷試験を行った。プロプラノロールの血漿中濃度と薬効の関係をプロットすると (Fig. 4)、開腹術後のラットでは、コントロール群に比しカーブが右側にシフトすることがわかる。最大効果の50%を発

Fig. 4 Relationship between concentration and beta-blocking effect of propranolol in control (○, □) and laparotomized (●, ■) rats. Propranolol concentration is shown as total plasma concentration (○, ●) or unbound concentration in plasma (□, ■)⁹⁾.

揮するのに必要な薬物濃度 (Ce50) は、プロプラノロールの血漿中濃度でみた場合、コントロール群の $3.8 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ に対し、術後ラットでは $9.0 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ と有意に増大した。一方、各群のラット血漿中 AGP 濃度に基づきプロプラノロールの血漿中非結合型濃度を算出し薬効に対してプロットすると、コントロール群、術後ラット群共に同一曲線上にデータが収束し、非結合型薬物濃度でみた場合の Ce50 値には両群間で有意な差は認められない。すなわち、プロプラノロールに対する感受性について両群のラットで差はないものと推察される。このことは、両群のラット心筋膜画分を用いた β -レセプターの結合実験からも確認された⁹⁾。したがって、開腹術後のラットの場合、Fig. 1A の関係において、主として pharmacokinetics の領域が術後の影響を受けており、AGP 濃度上昇に対応する分布容積やクリアランスの変化からプロプラノロールの体内動態を推定し血漿中非結合型薬物濃度を算出すれば、pharmacodynamics については、正常動物と同一の関係を用いて β -遮断効果の発現の予測が可能であることがわかる。また、これらの結果は、プロプラノロールの pharmacodynamics を解

析する上で、血漿中非結合型薬物濃度を用いることの必要性を示すものである。

3-2 アジマリン

前述のプロプラノロールの例では、Fig. 1A のごとく、血中の非結合型薬物濃度を直接薬効と対応づけて解析することが可能であった。このような関係が成立するためには、薬物の血中濃度と作用部位濃度が瞬時に平衡に達し、作用部位に到達した薬物が可逆的な作用を発揮することが前提となる。しかしながら、薬物の種類によって、また、実験のプロトコールによっては、薬物の血中濃度と作用部位濃度とが非平衡の関係となり、血中濃度 (C_p) と作用部位濃度 (C_e) を関連づけるために、何らかの結合モデル (Link) が必要となる場合がある (Fig. 1B)。ここでは、その 1 例として、抗不整脈薬アジマリンの心筋伝導抑制作用につき述べる。

われわれは心室性不整脈の患者にアジマリンを経口投与した場合、キニジンの併用により血中濃度が上昇し、薬効が増強することを見出した^{10,11)}。この薬物相互作用のメカニズムについては、ラットを用いた動物実験より、アジマリンの

Fig. 5 Relationship between plasma ajmaline concentration and ECG changes in a patient.

Fig. 6 Diagram of the combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model. The 2-compartment model with zero-order input (k_i) is used to describe the blood concentration of ajmaline (C_b). C_e represents the concentration of ajmaline in the hypothetical effect compartment, which is connected to the unbound concentration of ajmaline in plasma (P_f). The pharmacologic response (R) is related to C_e by the Emax model¹³⁾.

初回通過効果をキニジンが阻害してアジマリン濃度を上昇させるという薬物動態に基づく相互作用機構が明らかとなっている¹²⁾。そこで、さらに、アジマリンの血中濃度と効果の関係につき検討を加えた。アジマリンなどの Class I の抗不整脈薬は、細胞内への Na^+ 流入抑制作用を持ち、心臓の刺激伝導速度を低下させるが、この作用は、心電図上の波形変化として定量的に捉えることができる。実際に、心室性不整脈の患者にアジマリン 25mg を 3 分かけて静注すると、アジマリン

の投与に伴い心電図上の PG 間隔および QRS 間隔は延長し、投与終了後は次第に投与前の間隔に戻って行く様子が観察される。

Fig. 5 は、2-コンパートメントモデルから求めたアジマリンの患者血漿中濃度を横軸に、縦軸には PQ および QRS 間隔の延長時間をプロットしたものである。時間経過に従い、各点を結ぶと反時計回りのヒステレシスループを描き、血漿と作用部位間で薬物の濃度平衡が達せられるまでに時間を要し、薬物血中濃度変化と薬効発現の間

Fig. 7 Occurrence of Premature Ventricular Complexes(PVCs) in rat after coronary artery occlusion and reperfusion.

Table I Effect of Time of Ajmaline Administration on Drug Concentrations in Blood and Heart Tissues 15min after Coronary Artery Occlusion⁵⁾

Sample		Post-occlusion	Pre-occlusion
Blood	($\mu\text{g/ml}$)	0.45 ± 0.01	0.41 ± 0.03
Normal ventricle	($\mu\text{g/g}$)	1.99 ± 0.21	1.98 ± 0.18
Ischaemic ventricle	($\mu\text{g/g}$)	1.18 ± 0.15	$18.42 \pm 1.66^*$

Post-occlusion : ajmaline (2mg/kg) given just after occlusion.

Pre-occlusion : ajmaline (2mg/kg) given 1min before occlusion.

* Significantly different from post-occlusion group, $p < 0.05$.

に時間的なズレのある可能性が示唆された。

そこで、このようなアジマリンの濃度と効果の関係につきビーグル犬を用いさらに検討した。アジマリンはビーグル犬においてもヒトと同様なヒステリシスカーブを描き、血漿蛋白結合の大きな犬ほどカーブが右方向へシフトすることが観察された。そこで、Fig. 6のような速度論モデルを構築した¹³⁾。本モデルにおいて、アジマリンの体内動態には2-コンパートメントモデルを仮定し、式1に従い、血中の非結合型薬物(Pf)が仮想

的な作用部位コンパートメントへ移行するものとした。

$$d\text{Ce}/dt = P(\text{Pf} - \text{Ce}) \dots\dots\dots(1)$$

ここで、Pは一次の速度定数を表す。また、この作用部位コンパートメントは微小であり、薬物の体内動態には影響しないと仮定した。さらに、Ceと効果(R)の関係には E_{max} モデル(式2)を用いた。

$$\text{R} = \text{Rm} \cdot \text{Ce} / (\text{Ce} + \text{Ce}_{50}) \dots\dots\dots(2)$$

ここでRmは最大効果を表す。

本モデルにより、アジマリンの体内動態と薬効の同時解析が可能となり、薬物血中濃度や心電図の経時変化を良好に推定することができた。本モデルは、体内動態や蛋白結合の個体差を分離した形で薬効評価が可能であり、患者の薬物感受性を考慮した薬物投与設計にも有用と考えられる。

以上、Fig. 1Bに示す結合モデルとして作用部位コンパートメントを設定し、速度論解析における有用性を示したが、さらにCeの持つ具体的な意味づけを探るべく、抗不整脈薬であるアジマリンの作用部位につき不整脈モデル動物を用いて検討した^{14,15)}。

不整脈モデルとして、ラット心臓の左冠動脈を結紮することにより誘発される虚血性不整脈と、冠動脈を15分間結紮した後血流を再開させることにより発生する再灌流性不整脈の2種類を用いた(Fig. 7)。アジマリン(2mg/kg)を冠動脈結紮直後と結紮1分前に静注投与した場合、冠動脈結紮後15分間に発生する虚血性不整脈は、投与時刻によらず同程度抑制された。一方、再灌流性不整脈の発生は、冠動脈結紮直前にアジマリンを投与すると完全に抑制されるのに対し、結紮直後の投与では若干の抑制を受けるにとどまり、投与のタイミングにより再灌流性不整脈に対するアジマリンの効果が著しく異なることが明らかとなった¹⁵⁾。

このような薬物投与のタイミングによる薬効の相違を薬物動態の観点から検討するため、冠動脈結紮後15分における全血、心筋正常部および虚血部のアジマリン濃度を測定した(Table 1)。全血および心筋正常部の薬物濃度は、冠動脈結紮の直前投与と直後投与で差がないのに対し、心筋虚血部の薬物濃度は、結紮直前投与が直後投与の16倍もの高値を示した。このような虚血部位における顕著な薬物濃度差は、動脈結紮による血流の遮断が新たな薬物の虚血部位への移行を妨げ、すでに分布していた薬物の消失を遅延させた結果生じたものと考えられる。再灌流性不整脈は、心筋虚血部における自動能の亢進や電気生理学的な不均一性により発生することから、虚血部位がアジマリンの主たる作用部位と考えられ、投与のタイミングによる作用部位の薬物濃度の相違が抗不整脈効果に反映されたと推定される。一方、心筋虚血

部の著しい薬物濃度の相違にもかかわらず、アジマリンは虚血性不整脈については投与のタイミングによらず同程度の抑制効果を示した。この原因として、虚血性不整脈がアジマリンに対する反応性に富み、結紮後投与の虚血部濃度で十分抑制されている可能性、並びにラットの虚血性不整脈の大半房室結節を介したリエントリーにより発生することから、房室結節がアジマリンの作用部位となっている可能性などが考えられる。

これらの結果は、不整脈の種類や薬物投与のタイミングによりアジマリンの効果が著しく異なり、冠動脈閉塞のような条件下では、薬物血中濃度と作用部位濃度や効果が必ずしも一致しないことを示すものである。さらにまた、薬物の局所濃度を精査し薬効との対応を検討することにより、薬物の作用部位や不整脈の発生機序に関する知見が得られる可能性を示唆している。

3-3 ナトリウム利尿ペプチド

生体は恒常性の維持のためにさまざまな調節機構を備えており、Fig. 1Cに模式的に示すように、薬物が作用部位において引き起こす直接作用(E)が、生体の調節系(PR)を介して最終的な効果として観察されることがある。こうした場合、病態により生体の恒常性が乱されたり、病態の影響で生体調節系の機能が亢進もしくは低下した状態では、薬物の効果も正常とは異なる可能性があり、生体調節系を考慮した薬効の解析が必要となる。

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は、主として心房筋細胞で産生され、強い血管拡張、水およびナトリウム利尿作用を示す生理活性ペプチドである。ANPと類似した構造を持ち、異なる遺伝子に由来する脳(B)型およびC型ナトリウム利尿ペプチド(BNP, CNP)がその後発見され、ナトリウム利尿ペプチドファミリーとして極めて複雑な生体調節系を構成しているものと考えられている^{16,17)}。これらペプチドの体内からの消失経路として、クリアランスレセプター並びにニューtralエンドペプチダーゼ(NEP)による分解が挙げられるが、詳細は不明である。ラットの場合、ラットBNP静注後のクリアランスはラットANPの約60%と小さく¹⁸⁾、各種阻害

実験などから、ANP と BNP の差は主として NEP に対する親和性を反映したものと考えられる。

高血圧、心不全、腎疾患などの患者では、ANP や BNP の血中濃度が上昇し¹⁹⁾、心臓での合成や分泌の亢進が示唆されている。われわれも左冠動脈結紮による心不全モデルラットにおいて、ANP および BNP の血中濃度が著しく上昇するのを確認している。NEP 阻害剤であるホスホラミドンを動物に投与すると、正常ラットでは尿量の大きな変動を認めないのに対し、心不全ラットでは有意な尿量の増加が観察された。これは、Fig. 1C における生体調節系が病態の影響により変化し、正常時には ANP や BNP の濃度が低く NEP 阻害剤の影響を受けないのに対し、心不全時には、これらの内因性ペプチド濃度が上昇しているために、NEP 阻害剤の投与により、作用部位に十分な濃度到達し、顕著な利尿効果を発揮したものと推察される。

4. おわりに

以上、薬物投与後、吸収、分布、代謝、排泄といった体内動態、作用部位の薬物濃度、pharmacodynamic な関係、さらには薬理作用に対する

生理的な調節機構といった、薬効発現に至るまでのすべての過程に対し、病態がさまざまな影響を及ぼす可能性のあることを示した。

生体と薬物の相互作用を、病態という正常とは異なる状態において検討することは、薬物動態や薬効発現の生体側の制御機構を知る上で、大きなインパクトを有している。今後、さらに精密な薬物動態の解析を基礎に、作用部位における薬物濃度を的確に予測し、薬物体内動態と薬効をトータルに評価していくことが、薬物療法の進歩に結びつくものと期待される。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、終始御指導いただきました京都大学医学部堀 了平教授に深謝致します。本研究は京都大学医学部附属病院薬剤部研究室における教室員の諸氏との共同研究であり、ご協力いただいた皆様に感謝します。また、多くの有意義なご助言を賜った京都大学医学部附属病院の臨床各科の皆様に御礼申し上げます。なお、本研究費の一部は文部省科学研究費、臨床薬理研究振興財団研究助成金によるものであり、ここに感謝致します。

文 献

- 1) 堀 了平：薬物体内動態とその臨床への展開，TDM 研究，8：81-87 (1991)。
- 2) Benet, L.Z.：The effect of disease states on drug pharmacokinetics. American Pharmaceutical Association (1976)。
- 3) Yano, I., Tanigawara, Y., Yasuhara, M., Mikawa, H., Hori, R.：Population pharmacokinetics of theophylline. I：Intravenous infusion to children in the acute episode of asthma. *Biol. Pharm. Bull.*, 16：59-62 (1993)。
- 4) 堀 了平，奥村勝彦，齋藤一文字，安原真人，越川富雄，橋田 亨，奥野武彦，中川照眞，山岡 清：小児てんかん患者における Valproic Acid の Pharmacokinetics -Bayesian 理論を用いた血中濃度データ解析。臨床薬理，15：535-544 (1984)。
- 5) Lowenthal, D.T., Briggs, W.A., Gibson, T.P., Nelson, H., Cirksena, W. J.：Pharmacokinetics of oral propranolol in chronic renal disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16：761-769 (1974)。
- 6) Bianchetti, G., Graziani, G., Brancaccio, D., Morganti, A., Leonetti, G., Manfrin, M., Segà, R., Gomeni, R., Ponticelli, C., Morselli, P.L.：Pharmacokinetics and effects of propranolol in terminal uraemic patients and in patients undergoing regular dialysis treatment. *Clin. Pharmacokin.*, 1：373-384 (1976)。
- 7) Katayama, H., Fujiwara, J., Yasuhara, M., Okumura, K., Hori, R.：Increased availability of propranolol in rats with uranyl nitrate-induced acute renal failure. *J. Pharmacobio-Dyn.*, 7：536-544 (1984)。
- 8) Hori, R., Okumura, K., Yasuhara, M., Katayama, H.：Reduced hepatic uptake of propranolol in rats with acute renal failure. *Biochem. Pharmacol.*, 34：2679-2683 (1985)。

- 9) Yasuhara, M., Fujiwara, J., Kitade, S., Katayama, H., Okumura, K., Hori, R. : Effect of altered plasma protein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol in rats after surgery : Role of alpha-acid glycoprotein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **235** : 513-520 (1985).
- 10) Hori, R., Okumura, K., Inui, K., Yasuhara, M., Yamada, K., Sakurai, T., Kawai, C. : Quinidine-induced rise in ajmaline plasma concentration. *J. Pharm. Pharmacol.*, **36** : 202-204 (1984).
- 11) Hori, R., Okumura, K., Yasuhara, M. : Pharmacokinetic drug interactions in antiarrhythmic drug therapy. *Pharm. Int.*, **6** : 37-40 (1985).
- 12) Yamada, K., Yatsuzuka, A., Yasuhara, M., Okumura, K., Hori, R., Sakurai, T., Kawai, C. : Mechanisms of pharmacokinetic interaction between ajmaline and quinidine in rats. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9** : 347-351 (1986).
- 13) Yasuhara, M., Hashimoto, Y., Okumura, K., Hori, R., Sakurai, T., Kawai, C. : Kinetics of ajmaline disposition and pharmacologic response in beagle dogs. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **15** : 39-55 (1987).
- 14) Hashimoto, Y., Hori, R., Okumura, K., Yasuhara, M. : Pharmacokinetics and antiarrhythmic activity of ajmaline in rats subjected to coronary artery occlusion. *Br. J. Pharmacol.*, **88** : 71-77 (1986).
- 15) Okumura, K., Hashimoto, Y., Yasuhara, M., Hori, R. : Regional myocardial ajmaline concentration and antiarrhythmic activity for ischaemia- and reperfusion-induced arrhythmias in rats. *Br. J. Pharmacol.*, **93** : 827-832 (1988).
- 16) Nakao, K., Imura, H. : Biological and clinical implication of natriuretic peptide family. In "Peptide Regulation of Cardiovascular Function" ed. by Imura, H., Matsuo, H., Masaki, T., Academic Press, p. 101-110 (1991).
- 17) Gunning, M.E., Brenner, B.M. : Natriuretic peptides and the kidney : current concepts. *Kid. Int.*, **42** : s127-133 (1992).
- 18) Hashimoto, Y., Nakao, K., Hama, N., Mukoyama, M., Imura, H., Yasuhara, M., Hori, R. : Pharmacokinetics of brain natriuretic peptide in rats. *Chem. Pharm. Bull.*, **40** : 1650-1652 (1992).
- 19) Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y., Ogawa, Y., Hosoda, K., Suga, S., Shirakami, G., Jougasaki, M., Imura, H. : Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet*, **335** : 801-802 (1990).