Carperitide (SUN 4936: α -ヒト心房性 ナトリウム利尿ペプチド) 投与による 運動誘発左心機能障害の改善

松波 龍 幸^{*1} 横田 充 弘^{*2} 鵜飼 雅 彦^{*1}
西中 康 人^{*1} 加藤 良 三^{*1} 永田 浩 三^{*1}
祖父江 俊 和^{*1} 岩瀬 三 紀^{*1} 石原 均^{*1}
児玉 泰 浩^{*1} 渡辺 信^{*1} 宮原 隆 志^{*1}
小出 正文^{*1} 齊藤 英 彦^{*1}

(受付: 1993年1月12日) (特別掲載)

The Effects of Carperitide (SUN 4936: α -Human Atrial Natriuretic Polypeptide) on Exercise-Induced Impairment of Left Ventricular Function in Patients with Chronic Heart Failure

Tatsuyuki MATSUNAMI^{*1} Mitsuhiro YOKOTA^{*2} Masahiko UKAI^{*1}
Yasuto NISHINAKA^{*1} Ryouzou KATO^{*1} Kouzou NAGATA^{*1}
Toshikazu SOBUE^{*1} Mitsunori IWASE^{*1} Hitoshi ISHIHARA^{*1}
Yasuhiro KODAMA^{*1} Makoto WATANABE^{*1} Takashi MIYAHARA^{*1}
Masafumi KOIDE^{*1} and Hidehiko SAITO^{*1}

^{*1} The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine
65 Tsurumaicho, Shouwa-ku, Nagoya 466, Japan

^{*2} Department of Clinical Laboratory, Nagoya University Hospital

Effects of carperitide on cardiac function during dynamic exercise were studied in 11 patients, aged 50 to 68 years, with chronic heart failure.

Changes in hemodynamic parameters during symptom-limited supine multistage bicycle ergometer exercise testing, in which initial work load of 25 w was increased stepwise by 25 w every 3 min, were compared before and after intra-pulmonary artery infusion of carperitide (0.05 or 0.1 μ g/kg/min, for 30 min).

Following carperitide infusion at rest, systolic and diastolic blood pressure, systemic vascular resistance and pulmonary artery wedge pressure decreased significantly, while the heart

^{*1} 名古屋大学医学部第一内科 〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65 ^{*2} 名古屋大学医学部検査部

rate increased significantly.

At the time of peak exercise, the pulmonary artery wedge pressure remained at a lower level (13.5 ± 2.9 mmHg; mean $\pm$ SEM) after the infusion of carperitide as compared to the case of placebo infusion (25.1 ± 2.4 mmHg, $p < 0.001$). Other hemodynamic parameters including blood pressure, heart rate, cardiac index, coronary sinus flow, systemic vascular resistance, coronary vascular resistance, and myocardial oxygen consumption showed no significant differences between the carperitide and placebo groups.

One of 2 patients receiving $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ of carperitide was withdrawn from the study due to the occurrence of abrupt hypotension. None of 9 patients receiving $0.05 \mu\text{g/kg/min}$ experienced any adverse effect.

These results suggest that infusion of carperitide at a moderate dose can exert some beneficial hemodynamic effects on exercise-induced impairment of left ventricular function in patients with chronic heart failure.

Key words: carperitide (SUN 4936), atrial natriuretic polypeptide, exercised-induced impairment of left ventricular function, chronic heart failure

緒 言

1981年 de Bold ら¹⁾によって、ラット心房抽出液中に強力な降圧・ナトリウム利尿作用を有する物質が存在することが報告された。一方、松尾・寒川ら²⁾も、1984年にヒト心房組織から同様の性質を有するペプチド群を単離し、この中で分子量の最も小さなペプチドが28個のアミノ酸から成ることを証明し、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (α -human atrial natriuretic polypeptide: α -hANP) と命名した。 α -hANP は構造決定以降広範な研究に供され、末梢血管拡張作用³⁾、腎におけるナトリウム利尿作用^{4,5)}、各種ホルモン分泌抑制作用^{5,6)} (アルドステロン、レニン-アンジオテンシン系、抗利尿ホルモン、カテコラミン分泌抑制など) などの生理作用を有することが明らかとなり、体液・循環にかかわるホメオスタシスの維持に働くものと考えられている。特に近年、心不全や高血圧症などの疾患にかかわる生体内物質としての役割が注目され、研究が進められるにつれ

てこれらの疾患に対する治療薬として期待が高まっている。

Carperitide (開発コード: SUN 4936) はヒト心房細胞の mRNA をクローニングし、大腸菌を宿主とした組換え DNA 法を用いて製造される α -hANP の製剤⁷⁾ である (Fig. 1)。

心不全患者の血行動態に及ぼす α -hANP の効果については多くの報告があるが、虚血性心疾患患者の運動で誘発される左心機能障害時の血行動態に対する α -hANP の効果についてはいまだ詳細な検討がなされていない。

心機能のポンプ指標として、一般に前負荷-心拍出量関係が用いられているが、この指標は安静時のみならず運動中にもこの関係が有用である。正常者で最大運動負荷時肺動脈楔入圧がどこまで増加するかの明確な規定はないが、18 mmHg 以上に増加したとする文献はみられない。したがって、最大運動負荷時肺動脈楔入圧が18 mmHg 以上に増加した状態は運動誘発左心機能障害状態と考えられる。

Fig. 1 SUN 4936 (一般名: carperitide) の化学構造式

Fig. 2 試験スケジュール

今回我々は、運動誘発性左心機能障害時の心行動態に carperitide が及ぼす影響を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

本院の治験審査委員会の承認を受けた後、1989年11月から1992年5月までの期間に当科に入院した陳旧性心筋梗塞を基礎疾患とする慢性心不全患者を対象とした。なお、被験者は下記の条件を満たすものとし、本試験に先立ち試験の目的、内容、試験薬の予想される副作用等を説明したうえで、書面または口頭により本人あるいは家族より本試験への参加の同意を得た。

1) 原則として陳旧性心筋梗塞を基礎疾患とする慢性心不全患者で運動誘発性左心機能障害を呈すると判断され、心臓カテーテル検査および心血管造影検査が必要とされるもの

2) NYHA 機能分類：Ⅱ度またはⅢ度

3) 年齢：20～75歳

4) 性別：問わない

ただし、下記に該当するものはあらかじめ対象から除外した。

1) 安静時においても心不全症状のあるもの

2) 高度の低血圧症のもの（仰臥位収縮期血圧

が 90 mmHg 未満）

3) 重篤な心室頻拍あるいはその他の重篤な不整脈を有するもの

4) 循環血漿量の低下が予測されるもの

5) 尿導カテーテル留置不可能のもの

6) 肝、腎、血液などの重篤な疾患により本試験への参加が不適当なもの

7) 薬剤過敏症の既往歴のあるもの

8) 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある婦人

2. 試験薬

試験薬は1バイアル中に carperitide として 1,000 μg を含有する凍結乾燥製剤を用い、用時には日局注射用蒸留水 10 ml で溶解し調製した。対照として日局注射用蒸留水を用いた。

3. 試験方法

試験は Fig. 2 に示すスケジュールに従って実施した。

あらかじめテフロンカテーテルを右肘動脈に穿刺挿入し、右上腕静脈切開により thermodilution catheter を肺動脈に、また Webster カテーテルを冠静脈洞にそれぞれ留置した。

カテーテルを挿入後血行動態が安定したことを

確認したうえ、日局注射用蒸留水 50 ml を肺動脈へ30分間持続点滴後ただちに血行動態指標を測定し（プラセボ投与期安静時）、その直後より運動負荷試験を実施し、各血行動態指標を測定した（プラセボ投与期負荷時）。運動負荷試験終了後30分間被験者を臥位安静とした後に carperitide を 0.05～0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ の投与速度で肺動脈へ30分間持続点滴を行った。点滴終了後ただちに各血行動態指標を測定し（carperitide 投与期安静時）、その直後プラセボ投与期と同一負荷量の運動負荷試験を施行し、各血行動態指標を測定した（carperitide 投与期負荷時）。

運動負荷試験は臥位自転車エルゴメータを用い 25 watts より開始し、3分ごとに 25 watts ずつ増量する多段階漸増負荷法⁸⁻¹⁰⁾にて肺動脈楔入圧が 18 mmHg 以上でかつ自覚症状（下肢疲労、息切れなど）の出現するまで実施した。エルゴメータ負荷終了時より 6 分間の回復期を設け、同様に各血行動態指標を測定した。

4. 観察および検査項目

1) 心血行動態

心血行動態の指標値として収縮期、拡張期および平均血圧（SBP, DBP, MBP; mmHg）、心拍数（HR; beats/min）、肺動脈楔入圧（PAWP; mmHg）を 1 分ごとに、冠静脈洞流量（CSF; ml/min）、心拍出量（CO; L/min）を 3 分ごとに測定した。血圧は fluid-filled 法にて測定し、心拍数は標準 12 誘導心電図より求めた。冠静脈洞流量および心拍出量はそれぞれ熱希釈法より求めた。また、冠静脈血と動脈血より 3 分ごとに血液ガス分析にて酸素飽和度を求めた。心係数（CI; L/min/m²）、1 回拍出量係数（SVI; ml/beats/m²）、全身血管抵抗（SVR; dyne·sec·cm⁻⁵）、冠血管抵抗（CVR; mmHg/ml/min）、rate-pressure-product（RPP）、心筋酸素消費量（MVO₂; ml/min）は次式により求めた。

$$CI = CO / BSA$$

$$SVI = 1000 \times CO / HR / BSA$$

$$SVR = 80 \times MBP / CO$$

$$CVR \text{ (mmHg/ml/min)} = MBP / CSF$$

$$RPP = SBP \times HR$$

$$MVO_2 = (SAO_2 - SCSO_2) \times Hb \\ \times 1.34 \times CSF / 10000$$

注) BSA（体表面積）

SAO₂（動脈血酸素飽和度）

SCSO₂（冠静脈洞酸素飽和度）

Hb（血色素量）

2) 自覚症状

安静時、最大運動負荷時に動悸・呼吸困難など左心機能障害に基づく自覚症状の内容および程度を以下の 4 段階で調査した。

[程度] 0: なし, 1: 軽度,

2: 中等度, 3: 高度

3) 心電図

本試験開始時から終了時まで心電図をモニターした。

4) 臨床検査

試験開始前に以下の項目について検査した。

① 血液学的検査: 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数

② 血液生化学的検査: 総蛋白, 総コレステロール, 中性脂肪, GOT, GPT, ALP, LDH, CPK, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 尿酸, 電解質 (Na, K, Cl)

③ 尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン

5) 血漿中 α -hANP 濃度測定

安静時および負荷開始時から回復期終了時まで 3 分ごとに血漿中の α -hANP 濃度を測定した。測定用に 2 ml の動脈血を EDTA・aprotinin 添加試験管に採血し、速やかに遠心分離したのち血漿を測定時まで凍結保存した。

α -hANP 濃度の測定は、株式会社スペシャルレファレンスラボラトリーで実施した。

6) 副作用

プラセボ投与後にはみられず、carperitide 投与中に新たな症状が発現した場合あるいは合併症が増悪した場合には、試験薬との因果関係を明白に否定できる場合を除き、これを副作用とみなし、その程度、発現時期、処置およびその後の経過、carperitide との関連性を具体的に記録した。

Tab. 1 症 例 背 景

症例 No.	イニ シャル	性	年齢 (歳)	冠動脈 造影所見	左室造影所見	心駆 出率 (%)	運動負荷試験 中止理由 (Carperitide 投与前)	運動 時間 (秒)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
0101	S K	M	61	RCA 100% LAD 90%	seg 4, 5 akinesis	63	下肢疲労	495	0.05
0102	Y T	M	54	RCA 99% LAD 90% LCX 100%	seg 3 dyskinesis seg 2, 6 akinesis	54	息切れ	425	0.1
0103	K Y	M	60	LAD 90% LCX 75%	seg 3, 4, 6 aneurysma seg 1, 2 akinesis	21	下肢疲労	360	0.05
0104	M S	M	61	LAD 75% PD 90%	seg 2, 3 aneurysma	25	息切れ	360	0.05
0105	K S	M	64	RCA 90% D1 100%	seg 2 akinesis	74	下肢疲労	540	0.05
0106	T M	M	50	LAD 90%	seg 2, 3, 4, 6 akinesis	55	下肢疲労	420	0.05
0107	K T	M	62	LAD 99% LCX 90%	seg 1, 2, 3, 6 akinesis	47	息切れ	489	0.05
0108	H S	M	51	LAD 99%	seg 2, 3, 6 hypokinesis	72	下肢疲労	345	0.05
0109	M S	M	68	D1 90%	seg 2, 3, 6 hypokinesis	51	下肢疲労	540	0.05
0110	T E	M	66	LAD 99% LCX 75%	seg 2, 3, 6 akinesis	47	下肢疲労	300	0.05
0111	A S	M	63	LAD 99%	seg 2, 3, 6 akinesis		下肢疲労	540	0.1

5. 解析方法

測定数値は平均±標準誤差で示した。統計処理は各血行動態の指標について paired *t*-test を用い、危険率 5%未満を有意差ありとした。

結 果

1. 対象症例

症例の背景を Tab. 1 に示した。

対象 11 例のうち 2 例には carperitide 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与し、その他 9 例には 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与した。0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が投与された 1 例は投与中に血圧の過低下をきたしたため試験を中止した。この 1 例については血行動態の解析対象から除外したため、集計解析は 10 例について行った。解析対象例の平均年齢は 59.7 ± 1.9 歳 (50~68 歳) で全例男性であった。なお、CSF を測定できたのは 4 例であった。

2. 血行動態

1) 血 圧

SBP は安静時ではプラセボ投与後 120.1 ± 7.5

mmHg, carperitide 投与後 104.2 ± 5.7 mmHg で、carperitide 投与期はプラセボ投与期に比し有意に減少した ($p < 0.01$) が、最大運動負荷時にはプラセボ投与後 160.7 ± 5.1 mmHg, carperitide 投与後 159.6 ± 7.9 mmHg で、プラセボ投与期と carperitide 投与期との間に有意差はなかった。

DBP も安静時はプラセボ投与後 65.4 ± 3.9 mmHg, carperitide 投与後 60.2 ± 3.7 mmHg で、carperitide 投与期はプラセボ投与期に比し有意に減少した ($p < 0.05$) が、最大運動負荷時にはプラセボ投与後 76.7 ± 3.4 mmHg, carperitide 投与後 75.0 ± 4.0 mmHg で、プラセボ投与期と carperitide 投与期との間に有意差はなかった。

MBP においても同様に、安静時ではプラセボ投与後 83.6 ± 5.0 mmHg, carperitide 投与後 74.9 ± 4.3 mmHg で、carperitide 投与期はプラセボ投与期に比し有意に減少したが ($p < 0.01$)、最大運動負荷時にはプラセボ投与後 104.7 ± 3.4 mmHg, carperitide 投与後 103.2 ± 4.7 mmHg で、プラセボ投与期と carperitide 投与期との間に有意差はなかった (Fig. 3)。

Fig. 3 Carperitide 投与前後の安静時と最大運動負荷時の血圧の変化 (n=10, Mean±SEM)

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, MBP: 平均血圧

○: プラセボ投与期, ●: carperitide 投与期

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

2) HR

安静時にはプラセボ投与後 74.5 ± 4.2 beats/min, carperitide 投与後 87.7 ± 4.6 beats/min で, carperitide 投与期はプラセボ投与期に比し有意に増加したが ($p < 0.05$), 最大運動負荷時にはプラセボ投与後 124.1 ± 4.9 beats/min, carperitide 投与後 128.7 ± 5.4 beats/min で, プラセボ投与期と carperitide 投与期との間に有意差はなかった (Fig. 4).

3) PAWP

安静時にはプラセボ投与後 5.9 ± 1.3 mmHg, carperitide 投与後 2.8 ± 1.0 mmHg で, carperitide 投与期はプラセボ投与期に比し有意に減少した ($p < 0.05$). 最大運動負荷時にはプラセボ投与後が 25.1 ± 2.4 mmHg と高値まで上昇を示したのに対し, carperitide 投与後 13.5 ± 2.9 mmHg で安静時からの上昇が小さく, carperitide 投与期はプラセボ投与期に比しきわめて有意に減少した ($p < 0.001$) (Fig. 4).

4) SVR および RPP

SVR は安静時にはプラセボ投与後 1667 ± 199 dyne·sec·cm⁻⁵, carperitide 投与後 1382 ± 169

dyne·sec·cm⁻⁵ で, carperitide 投与期はプラセボ投与期に比し有意に減少した ($p < 0.05$) が, 最大運動負荷時にはプラセボ投与後 1042 ± 109 dyne·sec·cm⁻⁵, carperitide 投与後 981 ± 116 dyne·sec·cm⁻⁵ で, carperitide 投与期とプラセボ投与期との間に有意差はなかった (Fig. 5).

また RPP は, 安静時にはプラセボ投与後 8982 ± 871 , carperitide 投与後 9174 ± 814 で, また最大運動負荷時においてもプラセボ投与後 19899 ± 947 , carperitide 投与後 20587 ± 1450 で, carperitide 投与期とプラセボ投与期との間に有意差はなかった (Fig. 5).

5) CI および SVI

CI は安静時にはプラセボ投与後 2.63 ± 0.22 L/min/m², carperitide 投与後 2.82 ± 0.20 L/min/m² で, また最大運動負荷時にはプラセボ投与後 5.15 ± 0.34 L/min/m², carperitide 投与後 5.52 ± 0.45 L/min/m² で, carperitide 投与期とプラセボ投与期との間に有意差はなかった (Fig. 5).

また SVI でも安静時にはプラセボ投与後 35.4 ± 2.3 ml/beats/m², carperitide 投与後 32.7 ± 2.3 ml/beats/m² で, また最大運動負荷時においても

Fig. 4 Carperitide 投与前後の安静時と最大運動負荷時の心拍数および肺動脈楔入圧 (n=10, Mean±SEM)

HR: 心拍数, PAWP: 肺動脈楔入圧
○: プラセボ投与期, ●: carperitide 投与期

*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$

Fig. 5 Carperitide 投与前後の安静時と最大運動負荷時の心係数, 1 回拍出係数, 全身血管抵抗および rate-pressure-product (n=10, Mean±SEM)

SVR: 全身血管抵抗, RPP: rate-pressure-product, CI: 心係数, SVI: 1 回拍出係数
○: プラセボ投与期, ●: carperitide 投与期, *: $p < 0.05$

プラセボ投与後 41.7 ± 2.8 ml/beats/m², carperitide 投与後 43.3 ± 3.5 ml/beats/m² で, carperitide 投与期とプラセボ投与期との間に有意差はなかった (Fig. 5).

6) CSF, CVR および MVO₂

CSF は安静時にプラセボ投与後 123.3 ± 24.2

ml/min, carperitide 投与後 117.8 ± 24.2 ml/min で, また最大運動負荷時においてもプラセボ投与後 207.8 ± 50.6 ml/min, carperitide 投与後 197.0 ± 49.7 ml/min であった (Fig. 6).

CVR は安静時にプラセボ投与後 0.89 ± 0.26 mmHg/ml/min, carperitide 投与後 0.80 ± 0.18

Fig. 6 Carperitide 投与前後の安静時と最大運動負荷時の冠静脈洞血流量, 冠血管抵抗および心筋酸素消費量 (n=4, Mean±SEM)

CSF: 冠静脈洞血流量, CVR: 冠血管抵抗, MVO₂: 心筋酸素消費量
○: プラセボ投与期, ●: Carperitide 投与期

Tab. 2 自覚症状

	症例 No.	プラセボ		Carperitide	
		安静時	最大運動負荷時	安静時	最大運動負荷時
呼吸困難	0102	0	2	0	1
	0104	0	2	0	1
	0110	0	1	0	0
全身倦怠感	0103	0	1	0	0
	0104	0	1	0	0
	0105	0	3	0	1
	0106	0	2	0	0
	0108	0	1	0	0
動悸	0103	0	1	0	1
	0104	0	2	0	1

[程度] 0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度

mmHg/ml/min で, また最大運動負荷時においてもプラセボ投与後 0.66 ± 0.23 mmHg/ml/min, carperitide 投与後 0.72 ± 0.27 mmHg/ml/min であった (Fig. 6).

MVO₂ は安静時にはプラセボ投与後 14.1 ± 3.6

ml/min, carperitide 投与後 14.4 ± 4.3 ml/min で, また最大運動負荷時においてもプラセボ投与後 24.5 ± 7.9 ml/min, carperitide 投与後 23.1 ± 7.0 ml/min であった (Fig. 6).

CSF, CVR, MVO₂ ともに carperitide 投与により統計学的有意差は症例が少ないので言えないが大きな影響はなかった。

3. 自覚症状

左心機能障害に基づくと考えられる自覚症状のあった症例について, その内容および程度を Tab. 2 に示した. 最大運動負荷時において, プラセボ投与期にみられた自覚症状は carperitide 投与期には消失あるいは軽減した。

4. 心電図

プラセボ投与期の最大運動負荷時に J 点より 0.08 秒の時点で 1 例に 2 mm, 2 例に 1 mm の ST 下降を認めた. これら ST が下降した 3 例を含めた全例ともに, carperitide 投与期の最大運動負荷時には ST の下降などの心電図異常を認めなかった。

5. 臨床検査

Carperitide投与前後の臨床検査が実施しえた症例は11例中5例であった。これらの症例について臨床検査値の異常変動はみられなかった。

6. 血漿中 α -hANP 濃度

安静時における血漿中の α -hANP 濃度はプラセボ投与後 102.4 ± 20.8 pg/ml, carperitide 投与後 1239.1 ± 358.1 pg/ml であった。最大運動負荷時においてはプラセボ投与後で 196.2 ± 33.7 pg/ml, carperitide 投与後で 210.2 ± 40.3 pg/ml であった。

7. 副作用

Carperitide が $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ 投与された1例(症例 No. 0111)で投与開始20分後より血圧の過低下を認めた。最も低下したときの血圧は $35/20$ mmHg, HR 40 beats/min であった。ただちに補液などの処置を行った結果、5分後には血圧 $90/57$ mmHg, HR 93 beats/min となり、20分後には $117/70$ mmHg と正常に復した。

考 察

心不全患者に対して α -hANP を静脈内投与した場合の血行動態変化についてはすでにいくつかの報告がある¹¹⁻¹⁵⁾が、運動負荷時に誘発される左心機能障害時の血行動態に及ぼす影響については詳細に検討された報告はない。

本研究では、陳旧性心筋梗塞を基礎疾患とする慢性心不全患者を対象にした運動誘発性左心機能障害時の血行動態指標をもとに carperitide の効果について検討した。

1. 体循環

安静時の血行動態は carperitide 投与により体血圧および PAWP の下降, SVR の減少および HR の増加を認めた。SVR の減少は, carperitide の主作用である末梢血管拡張作用による後負荷の低下と循環血液量の減少に基づく前負荷の低下によるものと考えられる。また, HR の増加については末梢血管拡張に基づく反射性の交感神経興奮

によるものと推察される。体血圧の下降および HR の増加は, 中島ら⁷⁾が報告した健康成人男子を対象とした carperitide の臨床第1相試験成績とも一致した。

最大運動負荷時の PAWP はプラセボ投与後が 25.1 ± 2.4 mmHg まで上昇したのに対し, carperitide 投与後には 13.5 ± 2.9 mmHg とその上昇の程度が軽微で, プラセボ投与後と carperitide 投与後には有意差がみられ, carperitide 投与により前負荷の増大が軽減されることが示された。しかし, HR, 体血圧, SVR, CI, SVI, RPP についてはいずれも carperitide 投与後およびプラセボ投与後で明らかな差を認めなかった。

慢性心不全患者に α -hANP を投与した場合の血行動態変化を検討した報告では, PAWP と SVR は減少し, CO は増加するという成績が多く¹¹⁻¹⁵⁾, Crozier ら¹²⁾の $5 \mu\text{g/min}$ の投与成績や Cody ら¹³⁾の $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ の投与成績では, CO が増加したことが報告されている。また, Filer ら¹⁴⁾は 0.03 , 0.1 および $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ を投与し, 0.1 および $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ では MBP, PAWP, 右房圧, SVR の低下, CI の増加が認められたが, $0.03 \mu\text{g/kg/min}$ では右房圧, PAWP の低下以外に変化がみられなかったことから, α -hANP の $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ 以上の投与は CO を増加させると結論した。

α -hANP 投与による循環血液量の減少が体血圧や CO の変化に影響を及ぼすとすれば, 循環血液量が多いうっ血性心不全患者の血行動態に対する α -hANP の効果は, 一般的に循環体液量の多寡に規定される可能性がある。今回, 本研究の対象症例は運動によって誘発された一時的な左心機能障害であるため循環血液量はもとと多くないこと, carperitide の投与量が $0.05 \mu\text{g/kg/min}$ と比較的低用量であったことから, 動脈血管拡張がそれほど顕著でなく, 前負荷の減少のみが観察されたと思われる。この PAWP のみ減少という変化が観察された理由として, ①末梢での pooling による静脈還流量の減少, ②循環血液量の減少, ③肺動脈系の血管拡張などが考えられるが, 静脈還流量や体液量の減少による PAWP の減少とする

Fig. 7 Carperitide 投与による心機能曲線の変化 (n=10, Mean±SEM)

- : プラセボ投与期安静時,
- : プラセボ投与期最大運動負荷時,
- : carperitide 投与期安静時,
- : carperitide 投与期最大運動負荷時,
- CI: 心係数, PAWP: 肺動脈楔入圧

なら CI も減少するはずである。しかし、CI は carperitide 投与しても変化がなく、主として肺動脈系の拡張が原因ではないかと考えられた。心臓ポンプ機能の指標としての前負荷-心拍出量関係(心機能曲線)において、carperitide 投与後はプラセボ投与後よりもその関係は左上に偏位しており左心機能の改善が示唆された (Fig. 7)。

これらの循環動態の諸指標の変化の差異から、carperitide 0.05~0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与は体循環に影響せず、運動誘発左心機能障害に基づく過度の前負荷増大を CI を維持したまま抑制することにより、運動負荷により発生する急性の左心機能障害時の血行動態を改善すると考えられた。

2. 冠循環

本研究では4例の患者に対してCSFを測定し、動脈血および冠静脈洞血より酸素飽和度を測定し、 MVO_2 を求め carperitide 投与の冠循環に対する作用を検討した。

これらの各値は安静時、最大運動負荷時ともプラセボ投与後と carperitide 投与後で大きな変化を示さなかったことより、carperitide は本試験条

件下では冠循環への影響は少ないと考えられた。

一般に冠血流量が変化しない場合、CVR は主として冠灌流圧 (MBP) によって規定される。したがって我々の成績では、carperitide 投与によっても運動誘発左心機能障害時の MBP は変化しなかったもので、CVR が不変であったとしても矛盾しないと考えられる。しかし、Herrmann は心不全患者に α -hANP を投与すると CVR は減少するが冠血流量は変化しないと報告¹⁶⁾した。我々の成績との差異は、先に述べた病態における循環血液量の違いや投与条件の違いによるものと考えられた。

3. 副作用

うっ血性心不全患者に有効な α -hANP 投与速度は 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ と Saito ら¹¹⁾は報告したが、同投与量で顔面紅潮、低血圧、徐脈が発現したという報告^{17,18)}もある。今回、我々の試験においても 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ が投与された1例に急激な血圧低下を認めた。この血圧低下は carperitide の血管拡張作用によるものと考えられたが、発現後すぐに補液などの適当な処置を行えば十分に回復が可能であると考えられる。また、0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与では副作用は9例全例認められなかった。

4. 血漿中濃度と効果

冠血流量を測定できた症例が4例と少なかったことより、冠循環に対する carperitide の影響については今後さらに検討を要するであろうと考えられた。

本試験では最大運動負荷時には、プラセボ投与後と carperitide 投与後で血漿 α -hANP 濃度に有意差がなかった。しかし、Saito ら¹¹⁾によれば心不全患者に α -hANP を 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ の投与速度で30分間持続投与した場合、投与開始15分後より有意な PAWP や右房圧の低下が認められ、投与終了後30分間これらのパラメータに対する効果が持続したと報告している。今回我々の行った試験は、carperitide 投与終了後ただちに運動負荷試験を行い、なおかつ運動負荷時間が9分以内であ

ったことから, Saito ら¹¹⁾ の報告に基づけば, その効果は観察できるものと判断した. また, carperitide 投与後最大運動負荷時は実際には carperitide 投与終了後 7.12±0.45 分の状態であり, α -hANP の血中半減期が約 3 分であることから考えれば, この時点での carperitide 血中濃度がプラセボ投与後と同じであったとしても矛盾はしない. むしろ血中濃度がプラセボ投与後と carperitide 投与後で有意差がないにもかかわらず最大運動負荷時 PAWP の変動がみられたことから, carperitide の効果は持続しているものと考えられた.

一方, carperitide 投与前後の最大運動負荷時で差が認められたパラメータは PAWP のみであったが, 摘出血管条片を用いた血管弛緩作用はイヌでは肺動脈や腎動脈に高い選択性が認められている¹⁹⁾. このことより, ヒトにおいても他の種と同様に動脈系では α -hANP の反応性が異なる可能性が考えられる.

したがって, carperitide の効果を検討する際には投与濃度による効果のほかに, 血管部位に対する作用の違いについても考慮する必要がある, 今後検討すべき点である.

結 論

陳旧性心筋梗塞を基礎疾患とする慢性心不全患者 11 例を対象に運動負荷試験を施行し, 誘発される急性左心機能障害に対する carperitide の効果を検討した. Carperitide (α -ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド: SUN 4936) の 0.05~0.1 μ g/kg/min 投与は冠循環および体循環に影響を及ぼさず, 運動誘発左心機能障害に基づく過度な前負荷の上昇を軽減し, CI を維持した. Carperitide は, 運動誘発性左心機能障害時の血行動態を改善すると考えられた.

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 extracts in rats. *Life Sci.*, **28**: 89-94 (1981).
- 2) Kangawa, K. and Matsuo, H.: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **118**: 131-139 (1984).
- 3) Weder, A.B., Sekkarie, M.A., Takiyuddin, M. et al.: Antihypertensive and hypotensive effect of atrial natriuretic factor in men. *Hypertension*, **10**: 582-589 (1987).
- 4) 大沼規男, 石原高文: 心房性ナトリウム利尿ペプチドの生物活性. *ホルモンと臨床*, **33**(4): 337-343 (1985).
- 5) Maack, T., Marion, D.N., Camargo, M.J.F. et al.: Effects of auriclin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.*, **77**: 1069-1075 (1984).
- 6) Naruse, M., Obata, K., Naruse, K. et al.: Atrial natriuretic polypeptide inhibits cortisol secretion as well as aldosterone secretion *in vitro* human adrenal tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **64**(1): 10-16 (1987).
- 7) 中島光好, 植松俊彦, 金光光隆ほか: α -hANP (SUN 4936) の健康成人を対象とした臨床薬理学的検討. *臨床薬理*, **18**: 253-254 (1987).
- 8) Yokota, M., Miyahara, T., Iwase, M. et al.: Hemodynamic mechanisms of antianginal action of calcium channel blocker nisoldipine in dynamic exercise-induced angina. *Circulation*, **81**: 1887-1898 (1990).
- 9) Yokota, M., Koide, M., Miyahara, T. et al.: Effects of a new second generation calcium channel blocker, nilvadipine (FR 34235), on exercise-induced hemodynamic changes in stable angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **10**: 830-836 (1987).
- 10) Matsunami, T., Yokota, M., Iwase, M. et al.: Dynamic exercise-induced elevation in plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with effort angina pectoris. *Am. Heart J.*, **120**: 1298-1305 (1990).
- 11) Saito, Y., Nakao, K., Nishimura, K. et al.: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: Beneficial effects on left ventricular function. *Circulation*, **76**: 115-124 (1987).
- 12) Crozier, I.G., Nicholls, M.G., Ikram, H. et al.: Hemodynamic effects of atrial peptide infusion in heart failure. *Lancet*, **ii**: 1242-1245 (1986).
- 13) Cody, R.J., Atlas, S.A., Laragh, J.H. et al.: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal and hemodynamics responses to peptide infusion. *J. Clin. Invest.*, **78**: 1362-1374 (1986).

- 14) Filer, M.A., Molina, C.R., Quiroz, A.C. et al.: Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **65**: 211-215 (1990).
- 15) Goy, J.J., Waeber, B., Nussberger, J. et al.: Infusion of atrial natriuretic peptide to patients with congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **12**: 562-570 (1988).
- 16) Herrmann, H.C., Palacios, I.F., Dec. G.W. et al.: Effects of atrial natriuretic factor on coronary hemodynamics and myocardial energetics in patients with heart failure. *Am. Heart J.*, **115**: 1232-1238 (1988).
- 17) Ishii, M., Sugimoto, T., Matsuoka, H. et al.: Blood pressure, renal and endocrine response to α -human atrial natriuretic polypeptide in healthy volunteers. *Jpn. Heart J.*, **27**: 777-789 (1986).
- 18) Janssen, W.M.T., De Jong, P.E., Van der Hem, G.K. et al.: Effect of human atrial natriuretic peptide on blood pressure after sodium depletion in essential hypertension. *Br. Med. J.*, **293**: 351-352 (1986).
- 19) 日高寿範 ほか: Carperitide の循環作用. 日本薬理学雑誌 (投稿中).