原 著

各種血液浄化法における hANP の動態

後 藤 健 篠 原 紳 介 松 井 則 明

土浦協同病院腎センター

Key words : hANP, blood purification, 血行動態

〈要旨〉

透析療法における血圧低下の主因は除水と有効浸透圧の低下による細胞外液量、循環血液量の減少、それに伴う静脈還流量の減少、心拍出量の減少である。心房性利尿ホルモン (hANP) の分泌は、心房圧により規定されその半減期は数分で種々の血液浄化法における血行動態の指標になる可能性がある。

血液濾過 (HF) において Na (135, 165 mEq/l), ブドウ糖 (0, 250 mg/dl), 重曹濃度 (35, 60 mEq/l) を変えた 6 種類の置換液を使用し hANP の変化率を比較した。HF 開始後 2 時間で除水なしの 10 l の体液置換を行い、その後 3 時間の通常透析を施行し体液を補正した。血液透析 (HD) においては体外循環開始後 1 時間で透析前の体重の 2 % を除水した。除水法としては ECUM, 酢酸透析 (Na 135, 145 mEq/l), 重曹透析 (Na 135, 145 mEq/l), 5 群間で hANP の変化率について検討した。

HF において高 Na 置換液群、ブドウ糖含有置換液群において hANP の減少は有意に抑えられたが、重曹濃度の相違に有意差は見られなかった。循環血液量の維持に Na とともにブドウ糖も有効浸透圧物質として作用することが示された。HD において高 Na 重曹 HD > ECUM > 正 Na 重曹 HD = 高 Na 酢酸 HD > 正 Na 酢酸の順で ANP が保持され従来の報告による血管安定性の保持の成績と合致した。血管安定性に優れた血液浄化法の選択として、血漿 hANP の測定は非常に有用である。

Human atrial natriuretic peptide (hANP) in various modes of blood purification

Ken Gotou, Shinsuke Shinohara, Noriaki Matsui

Dialysis Unit, Tsuchiura Kyodo Hospital

Dialysis hypotension is mainly caused by reduction of plasma volume (PV), that is due to weight loss by ultrafiltration and water shift by osmolar change. Reduction of PV results in both decrease of venous return and cardiac output.

Secretion of hANP is regulated by atrial tension and its half life is within several minutes. We measured hANP to assess whether it could be an indicator of vascular stability in various modes of blood purification.

In this study pre and post serum concentration of hANP with 10 l substitution fluid with no removal of body weight were evaluated in six combination of Na (135, 165 mEq/l), HCO_3^- (35, 60 mEq/l) and glucose (0, 250 mg/dl). As the methods with body weight reduction, single ultrafiltration (UF), bicarbonate hemodialysis (BiHD) with Na 135 or 145 mEq/l and acetate hemodialysis (AcHD) with Na 135 or 145 mEq/l were performed. Fluid removal was 2 % of pre-body weight in the first one hour. In HF without body weight reduction, %hANP changed significantly with different Na and glucose concentration. Change with HCO_3^- was not significant. Na and glucose work as osmolar active solute to preserve PV. In single UF, BiHD and AcHD, %hANP changed significantly with different Na and buffers (BiHD vs AcHD). With body weight reduction, %hANP were as follows : BiHD (Na 145) > UF > BiHD (Na 135) = AcHD (Na 145) > AcHD (Na 135). Our data supports previous reports on vascular stability. hANP could be useful marker to select or develop blood purification with superior vascular stability.

後藤 健 土浦協同病院腎センター 〒300 土浦市真鍋新町 11-7 (0298-23-3111)

〔受付：平成 2 年 12 月 5 日，受理：平成 3 年 2 月 20 日〕

表 Composition of substitution fluid

注射用蒸留水 (m/)	905	890	900	885	895	890
8.4%重曹 (m/)	35	35	35	35	60	60
10% NaCl (m/)	60	75	60	75	45	45
50% Glucose (m/)	0	0	5	5	0	5
Na (mEq/l)	138	163	135	163	137	137
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	35	35	35	35	60	60
Glucose (mg/dl)	0	0	250	250	0	250
Osm (mOsm/l)	275	326	289	340	274	288

緒言

血液浄化法における血圧低下の原因は除水、有効浸透圧 (tonicity) 変化に伴う細胞外液量、循環血漿量の低下、venous return の減少による心房圧の低下、その結果心拍出量が低下するものと考えられている¹⁻³⁾。Human atrial natriuretic peptide (hANP) の分泌は心房圧に規定され、その半減期も 2～3 分で⁴⁾、分子量 3,000 dalton で、透析患者の dry weight の指標になり得ることが期待されつつある^{5,6)}。それ以外に、各種血液浄化法における血行動態の指標になり得る可能性もある。従来より、血液濾過法 (HF) が血液透析法 (HD) よりも血行動態が安定していること、重曹透析、高 Na 透析が酢酸透析、正 Na あるいは低 Na 透析よりも透析低血圧の頻度が少ないことなどが報告されており^{1,2,7)}、今回、各種血液浄化法における hANP の動態について検討した。

対象ならびに方法

HF において置換液の Na 濃度、ブドウ糖濃度、アルカリ濃度が hANP の分泌に与える影響について検討した。対象は安定期外来透析患者 2 名で、体外循環開始後 2 時間で除水なしの 10 l の体液置換を行い、HF 前後の血漿 hANP 濃度を測定した。

置換液は 8.4%重曹、注射用蒸留水、10 % NaCl、50 % glucose の混合より作成し、最終組成は表のごとく Na 濃度 163, 137 mEq/l、ブドウ糖濃度 0, 250 mg/dl、重曹濃度 35, 60 mEq/l の 6 種類とした。HF 終了後、体液補正、過剰水分の除水のため、3 時間のキングリー AF 2 号を用いた通常重曹透析を施行した。

HD においては、透析開始後 1 時間で透析前の体重の 2 %を除水し、除水前後の hANP 濃度を測定した。除水方法として ECUM、重曹透析 (Na 135, 145 mEq/l)、酢酸透析 (Na 135, 145 mEq/l) の 5 種類の方法を施行し、その後 3 時間の通常重曹透析を施行し、体液補正、残りの除水を施行した。対象は安定期外来透析患者 16 名である。

血液試料は、EDTA, aprotinin を用いて採血後冷蔵遠沈し血漿を凍結保存後、RIA 法 (栄研社製キット) にて

図 1 % change of hANP during HF. Na 138 mEq/l vs Na 163 mEq/l. Values means the mean $\pm$ 1 SD

図 2 % change of hANP during HF. Glu. 0 mg/dl vs Glu 250 mg/dl. upper: Na 138 mEq/l, lower: Na 163 mEq/l. Values means the mean $\pm$ 1 SD

hANP 濃度を測定した (帝人ラボ)。%hANP は (血液浄化法後の hANP 濃度 / 血液浄化開始前の hANP 濃度) $\times$ 100% として算出し、統計学的検定は t 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。結果は mean $\pm$ 1SD で表示した。

結果

1. 除水なしの血液濾過法において

1) 置換液 Na 濃度の影響 (図 1)

置換液 Na 濃度の相違による hANP の変化率を示す。置換液 Na 濃度 163 mEq/l 使用群においては HF 後 hANP 濃度は HF 前より増加し、Na 濃度 138 mEq/l の群では HF により hANP 濃度は減少した。両群とも

図3 % change of hANP during HF. HCO₃⁻ 60 mEq/l vs HCO₃⁻ 35 mEq/l. upper : Na 138 mEq/l, lower : Na 163 mEq/l. Values means the mean ± 1 SD

除水のない体外循環にかかわらず, hANP の変化率で両者に有意差が見られた。

2) 置換液ブドウ糖濃度の影響 (図2)

置換液ブドウ糖濃度の相違による hANP の変化率を示す。Na 濃度 138 mEq/l 群, 163 mEq/l 群で別個に検討した。いずれの群でもブドウ糖濃度 250 mg/dl 含有群において, 非含有群に比して有意に血漿 hANP 濃度が維持され, ブドウ糖も有効浸透圧物質として循環血漿量の維持に有効に働くことが示された。

3) 置換液重曹濃度の影響 (図3)

置換液重曹濃度の相違による hANP の変化率を示す。重曹濃度 35, 60 mEq/l 置換液使用両群において有意差は見られなかった。重曹イオンそのものでは hANP の保持の観点からは有効浸透圧物質にはなり得ないことが示された。除水を伴わない HF において hANP の保持による循環血漿量の維持の面より Na, ブドウ糖が有効浸透圧物質として作用していることが示唆された。

2. 除水を伴う血液透析において

ECUM, Na 濃度 135 mEq/l の重曹透析, 酢酸透析での hANP の変化率を示す (図4)。酢酸透析では hANP の減少は ECUM, 重曹透析より著明で, ECUM, 重曹透析間では hANP の変化率に有意差は見られなかった。

1) 透析液アルカリの影響 (図5)

透析液アルカリの違いによる hANP の変化率を示す。透析液 Na 濃度 135 mEq/l, 145 mEq/l において別個に検討した。いずれの群でも重曹透析液使用群のほうが hANP の減少は有意に抑えられた。

2) 透析液 Na 濃度の影響 (図6)

透析液 Na 濃度の違いによる hANP の変化率を示す。重曹透析, 酢酸透析と別個に検討した。HF での結果と同様, いずれの群でも Na 濃度 145 mEq/l 群において hANP の減少は有意に抑えられた。従来の報告^{1,2)}と同様

図4 % change of hANP during ECUM, Bi-HD (Na 135 mEq/l) and Ac-HD (Na 135 mEq/l). Weight loss were 2% of pre body weight in the first one hour. Values means the mean ± 1 SD

図5 % change of hANP during HD. Bi-HD vs Ac-HD. upper : Na 135 mEq/l, lower : Na 145 mEq/l. Values means the mean ± 1 SD

Na 濃度は有効浸透圧の維持に重要な役割をなしていることが確認された。なお, 除水前後の血圧, 脈拍に関しては1時間の範囲内ではどの方法を用いても有意な差は認めなかった。

考察

血液浄化法の目的は, 溶質の除去, 酸塩基平衡, 電解質異常の是正とともに過剰水分を除去し, 時間内に dry weight まで体重減少を図ることにある。糖尿病患者, 高齢者の増加, さらに食事制限の緩和などにより限られた時間内で水分除去が難しい, いわゆる透析困難症例は増

図6 % change of hANP during HD. D-Na 135 mEq/l vs 145 mEq/l. upper: Bi-HD, lower: Ac-HD. Values means the mean $\pm$ 1 SD

加しつつある。溶質除去能の指標としては urea kinetic model が定着しつつあり、短時間透析などへの応用も進められている。しかしながら過剰水分の除去、循環血漿量を含めた血行動態についての検討は少ないのが実情である⁸⁻¹⁰⁾。

hANP は腎不全患者、特に透析患者の透析前の体液過剰時に異常高値を呈し、除水により減少しこれは膜を介しての hANP の除去ではなく体液、循環血漿量の低下による心房圧低下のためと考えられる^{11,12)}。

循環血漿量は細胞外液の主な陽イオンである Na balance で決定され、心房内圧は循環血漿量と血管内血液プールで規定され、hANP 濃度は最終的に心房内圧で増減するものと考えられる。Na、水分の体液分布様式は透析前後で大きく異なり、透析方法でも異なることは従来より知られており¹³⁾、血液浄化法の違いによる hANP の動態の相違は予想される。各種血液浄化法における hANP の変化は報告されているが¹⁴⁻¹⁶⁾、血液浄化法の相違による hANP の変化における検討は限られており、今回、除水を伴わない血液濾過法と、一定量の除水を行う血液透析を施行し hANP の変化に与える因子について検討した。

血液濾過法において

除水を行わない、すなわち体液全体の水分量の変化を伴わない血液濾過法において置換液の Na、ブドウ糖濃度により hANP の動態に変化がみられ Na、ブドウ糖が有効浸透圧物質（細胞外液量を保つ）物質であることが

明らかになった。Na 自体の循環血漿量の維持に関しては従来の報告と合致する所見が得られたが、ブドウ糖も有効浸透圧物質になり得る所見が得られたことは意義深いと考えられる。Na 自体は代謝されず体外循環中は血行動態は維持されても長期的 Na 負荷はかえって心不全などの合併症が危惧されるからである。ブドウ糖は最終的には水分と CO₂ に代謝され、さらにカロリー補給により体外循環における異化亢進をも予防する可能性もあり今後不均衡症候群の対策にもなり得ると考えられた。

細胞外液の主な陰イオンである Cl, HCO₃⁻ の変化は hANP にほとんど影響を与えなかった。pH の変化による血管収縮による血行動態の変化についての検討であるが、今回の成績では陰イオンの血行動態に与える影響は少ないものと考えられた。

血液透析法において

透析液 Na 濃度の影響では血液濾過法と同様な成績が得られ Na 145 mEq/l の重曹透析では、浸透圧変化を伴わない ECUM と同等の hANP の変化であった。重曹透析、酢酸透析とも Na の hANP の変化に与える影響は大きく血液透析においても Na は循環血漿量の維持に働くものと考えられた。

透析液アルカリの違いにおける hANP の変化であるが、高 Na、低 Na 透析とも酢酸透析で hANP の低下が大きかった。従来より重曹透析が酢酸透析より血行動態が保たれると報告されており、その原因として酢酸の血管拡張作用あるいは心筋収縮抑制作用の 2 者が推定されているが、心不全で hANP が著明に上昇することなどより推測すると酢酸透析における hANP の低下の成績は血管拡張作用による血液のプールによる venous return の減少が主因と考えられた。

Shiota ら¹⁴⁾は除水を伴わない透析では hANP の減少は伴わず除水を伴う透析のみ hANP は低下すると報告しており、Wikins ら¹⁵⁾も同様の報告をしている。Groll ら¹⁶⁾の報告では HD、HF ともに hANP の動態に与える影響は同様に hANP の減少には体重の変化率が大きな要因であるとしている。

我々の結果では、除水により hANP の減少がみられる点では共通しているが、除水を伴わない血液濾過でも hANP は変化し、各種血液浄化法によって hANP の動態が異なるという結論が得られ、従来の報告と矛盾する点もみられた。hANP の生理活性を持つ部分は C 末端であり、今回の測定では C 末端を認識する抗体を用いており、測定法の違いが従来の報告との相違の要因と考えられる。

結論

血液濾過法において Na は有効循環血液量保持に有効

であることが確認された。ブドウ糖も Na と同時に hANP の保持の観点より有効浸透圧物質になり得ることが期待でき、今後不均衡症候群などの防止策となる可能性が示唆された。

血液透析においては、hANP 保持の面で高 Na 重曹透析、ECUM、正 Na 重曹透析、高 Na 酢酸透析、正 Na 酢酸透析の順で、この成績は従来からの各種血液浄化法における血行動態の安定性の報告とほぼ一致するものであった。今後、血管安定性に優れた種々の血液浄化法の開発、選択にあたり血漿 hANP 濃度の測定は有用であると考えられた。

文献

- 1) Baldamus CA, Shaldon S, Koch KM : Cardiovascular stability in hemodialysis and hemofiltration. In "Short Dialysis" ed Cambi V, p 321-364, Martinus Nijhoff, Boston, 1987
- 2) Baldamus CA : Hemodynamics in hemofiltration. In "Hemofiltration" ed Henderson LW, Quellhorst EA, Baldamus CA, Lysaght MJ, p 155-200, Springer-Verlag, Berlin, 1986
- 3) Bauer H, Franz HE : Influence of variation of ultrafiltration rate on cardiovascular stability during dialysis. *Contr Nephrol* 74 : 154-158, 1989
- 4) Nakao K, Sugawara A, Morii N, Sakamoto M, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Saito Y, Nishimura K, Ban T, Kangawa K, Matsuo H, Imura H : The pharmacokinetics of α -human natriuretic polypeptide in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 31 : 101-103, 1986
- 5) 佐藤 滋, 工藤卓次, 佐久間芳文, 藤塚 勲, 久保隆, 伊藤隆司, 小原礼子 : 血液透析患者の α -心房性 Na 利尿ペプチド (α -ANP)—dry weight 決定における有用性について—, 透析会誌 23 : 289-294, 1990
- 6) Eisenhauer T, Talartschi J, Scheler F : Detection of fluid overload by plasma concentration of human atrial natriuretic peptide (h-ANP) in patients with renal failure. *Klin Wochenschr* 64 : 68-72, 1986
- 7) Hsu CH, Swartz RD, Somermeyer MG, Raj A : Bicarbonate hemodialysis : Influence on plasma refilling and hemodynamic stability. *Nephron* 38 : 202-208, 1984
- 8) 後藤 健, 佐藤 卓, 前島俊一, 杉田栄一, 岩本忠彦, 中川成之輔 : HDF による短時間透析の試み. 透析会誌 21 : 375-382, 1988
- 9) Jacob C : Will the "short dialysis" of the eighties be adequate? *Adv Nephrol* 18 : 273-296, 1989
- 10) Gotch FA : Dialysis of the future. *Kidney Int* 24 : 100-104, 1988
- 11) Saxenhofer H, Gradingner MP, Weidmann P, Shaw S, Schohn D, Hess C, Uehlinger DE, Jahn H : Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failures. *Kidney Int* 32 : 554-561, 1987
- 12) Zoccali C, Ciccarelli M, Mallamaci F, Delfino D, Salnitro F, Patlongo S, Maggiore Q : Effect of ultrafiltration on plasma concentration of atrial natriuretic peptide in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1 : 188-191, 1986
- 13) Van Stone JC, Bauer J, Carey J : The effect of dialysate sodium concentration on body fluid distribution during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Organs* 26 : 383-386, 1980
- 14) Shiota J, Kubota M, Hamada C, Koide H : Plasma atrial natriuretic peptide during hemodialysis with or without fluid removal. *Nephron* 55 : 283-286, 1990
- 15) Wikins MR, Wood JA, Au D, Lote CJ, Kendall MJ, Michael J : Change in plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide during sequential ultrafiltration and haemodialysis. *Clinical Science* 71 : 157-160, 1986
- 16) Groll J, Hagemann J, Rohrich B, Schaeffer K : Atrial natriuretic peptide plasma level during hemodialysis and hemofiltration in patients with end-stage renal disease. *Int J Artif Organs* 12 : 284-288, 1989