透析患者における心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANP) と cyclic GMP (cGMP) の臨床的意義—透析終了後の動態—

海野 鉄男 草野 英二 手塚 俊文 赤井 洋一
桜井 俊宏 安藤 康宏 浅野 泰
自治医科大学腎臓内科

key words : atrial natriuretic peptide, cyclic GMP, inferior vena cava, plasma refilling, hemodialysis

〈要旨〉

近年, ANP とその細胞内セカンドメッセンジャーである cGMP の血中濃度は維持透析患者の体液貯留の指標となることが示唆されている。我々はこれまで, 超音波断層法により描出した下大静脈安静呼吸時最大径 (IVCe) が循環血流量とよく相関することを報告してきた。我々はまた, IVCe が透析終了後の plasma refilling のよい指標となることも報告している。そこで今回, 維持透析患者における plasma refilling の評価に血中 ANP と cGMP 濃度が有用であるか否かを検討した。

維持透析患者 10 例 (男 6, 女 4, 年齢 34~77 歳) を対象とした。透析前後および透析終了時より, 0.5, 1, 2, 6 時間後まで経時的に IVCe を測定し, 同時に血中 ANP 濃度, cGMP 濃度, ヘマトクリット (Ht), 総蛋白 (TP), アルブミン (Alb) を測定した。

平均 2.0 kg の除水により, 透析終了時には血中 ANP 濃度, cGMP 濃度, IVCe は透析前値と比し平均 44, 47, 29% の減少を示した。一方, Ht, TP, Alb は透析終了時は透析前値と比し有意に上昇した。血中 ANP レベルは透析後緩徐な上昇を認めたが, 透析終了 6 時間後も透析前値と比し有意な低値を示した。一方, IVCe は透析終了 1 時間後で速やかに回復した。血中 cGMP レベルは IVCe と同様の経過を示した。また, 透析前後および透析終了後の経過中において血中 ANP, cGMP 濃度の変化率は, Ht および IVCe の変化率と各々有意な相関が認められた。

維持透析患者において, 血中 ANP, cGMP 濃度は IVCe 測定とともに plasma refilling の評価に有用であることが示唆された。

Postdialysis recovery of plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic 3', 5' guanosine monophosphate (cGMP) concentrations in patients on maintenance hemodialysis (HD)

Tetsuo Umino, Eiji Kusano, Toshifumi Tetsuka, Youichi Akai, Toshihiro Sakurai, Yasuhiro Ando, Yasushi Asano

Division of Nephrology, Jichi Medical School

Recently, plasma levels of ANP and its second messenger cGMP have been shown to be potential indices of fluid retention in patients on maintenance HD. We previously reported that the ultrasonographically determined diameter of the inferior vena cava during expiration (IVCe) changed in parallel with the circulating blood volume (CBV) during HD therapy. In addition, IVCe was found to be a good index of plasma refilling after one session of HD therapy. Therefore, the present study was undertaken to evaluate the usefulness of plasma ANP and cGMP concentrations for estimating plasma refilling rate in patients on maintenance HD.

Ten patients (6 males, 4 females, age ; 34-77 years) on maintenance HD were involved in the study. Blood samples for ANP, cGMP, hematocrit (Ht), total protein (TP) and albumin (Alb) were collected before and 0, 0.5, 1, 2 and 6 hours after one session of HD therapy. Measurements of IVCe were also performed at the same time that blood samples were taken.

Following the removal of an average of 2.0 kg of water, ANP, cGMP and IVCe decreased by an average of 44, 47 and 29%, respectively. However, the values of Ht, TP and Alb increased significantly after HD. While plasma ANP levels slowly recovered after hemodialysis, its levels remained significantly lower than those at predialysis at 6 hours after HD. The values of IVCe quickly recovered at 1 hour after HD. Changes in cGMP levels were similar to those of IVCe levels during this study. There was a significant correlation between the percentage changes in plasma ANP and Ht, and between cGMP and IVCe values.

Plasma ANP and cGMP levels may be useful in the estimation of plasma refilling rates, along with the measurements of IVCe in patients on maintenance hemodialysis.

緒言

心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANP) は、これまでその構造や存在部位、病態生理や臨床的意義に関して多数の報告がなされている。血中 ANP 濃度は、急性の体液量の増減によって変化し、血液透析 (HD) 患者において体液貯留の指標となることが示唆されている^{1,2)}。ことにドライウェイト (DW) の設定に有用であるとの報告がなされている³⁾が、我々もこれまで透析中の血中 ANP の動態や、超音波断層法を用いて下大静脈安静呼吸時最大径 (IVCe) を測定し、これらの相関関連を検討してきた^{4,5)}。

これまでの報告は専ら透析前後の検討であり、透析後の ANP の動態を検討した報告は少ない⁶⁾。そこで、本研究では、透析中の観察に加え、透析後の IVCe、血中 ANP 濃度の変化を経時的に検討した。併せて、ANP の細胞内セカンドメッセンジャーである cGMP や、plasma refilling を反映すると考えられるヘマトクリットやアルブミンの動態も検討した。

対象と方法

当院の HD 患者 10 例 (男性 6 例、女性 4 例) を対象とした。年齢は、 55.3 ± 4.6 歳 (34~77 歳)、透析期間は 42 ± 23 か月 (0 か月~14 年) で、基礎疾患は、慢性糸球体腎炎 8 例、間質性腎炎 1 例、ループス腎炎 1 例である。透析前後および透析終了時より 0.5, 1, 2, 6 時間まで、経時的に各種パラメーターを測定した。透析終了後 6 時間までは絶飲食とした。測定項目は、体重 (BW)、血圧

(BP)、IVCe、ヘマトクリット (Ht)、血漿総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、ANP 濃度、cGMP 濃度である。IVCe は Aloka 社製 SSD-650CL で前回の報告と同様⁴⁻⁶⁾に肝静脈合流部遠位を計測点とし、また、血中 ANP 濃度は栄研社製 RIA キット (C 末端認識抗体)、血中 cGMP 濃度は SRL 社 RIA-DCC 法にて測定した。得られた結果は、平均±標準誤差にて表示し、統計学的検定は Student's *t* test を用い、危険率 5 % 以下を有意とした。

結果

1. 透析前後の変化

透析による 2.0 ± 0.3 kg の除水に対して、IVCe は 14 ± 1 から 10 ± 1 mm と有意な減少 ($p < 0.001$) を示した (表、図 1)。血中 ANP 濃度は 173.8 ± 32.4 から 96.9 ± 16.1 pg/ml ($p < 0.001$)、血中 cGMP 濃度は 19.3 ± 2.4 から 10.2 ± 1.4 pmol/ml ($p < 0.001$) まで減少した (表、図 1)。また、平均血圧 (MBP) は有意に低下した (表) が、Ht, TP, Alb はいずれも有意な上昇を示し、除水による血液濃縮を裏付ける結果である (表、図 1)。

2. 透析終了後の動態

透析終了後の経時的測定では、BW はいずれも透析前値と比べ明らかな増加はない (表、図 1)。一方、IVCe は透析終了時は低下 (14 ± 1 から 10 ± 1 mm) するが、1 時間後は透析前値に復している (表、図 1)。血中 ANP 濃度は透析終了 6 時間後も透析前値に回復していない (表、図 1)。これに

表 透析前後と透析後 6 時間までの各パラメーターの変化

パラメーター	n	透析前	透析後	透析後 0.5 時間	透析後 1 時間	透析後 2 時間	透析後 6 時間
BW (kg)	10	57.8±2.7	55.8±2.7*	55.8±2.6*	55.9±2.6*	55.9±2.6*	56.1±2.7*
MBP (mmHg)	10	106±6	96±5*	97±4*	96±4*	97±4*	96±3*
IVCe (mm)	10	14±1	10±1*	12±1*	13±1	14±1	13±1
ANP (pg/ml)	10	173.8±32.4	96.9±16.1*	102.0±15.0*	108.8±21.0*	109.8±23.3*	116.8±25.0*
cGMP (pmol/ml)	10	19.3±2.4	10.2±1.4*	12.8±1.9*	14.0±2.0	16.7±3.8	16.3±2.0
Ht (%)	10	25.1±0.6	28.5±0.7*	28.5±0.8*	27.7±0.7*	27.3±0.7*	26.3±1.0
TP (g/dl)	10	6.1±0.2	7.1±0.4*	7.1±0.3*	7.1±0.3*	6.8±0.3*	6.8±0.3*
Alb (g/dl)	10	3.28±0.12	3.75±0.09*	3.84±0.13*	3.84±0.13*	3.61±0.14*	3.63±0.12*

*p<0.05 vs 透析前

図 1 透析前後と透析後 6 時間までの各パラメーターの経時的変化（-4：透析開始前，0：透析終了時，0.5，1，2，6：透析終了時よりの時間，n=10，mean±SE，*p<0.05 vs time -4）

対して，血中 cGMP 濃度は IVCe 同様，透析終了 1 時間後までに前値に復している（表，図 1）。Ht, TP, Alb に関しては透析終了後から 6 時間の間に低下傾向を示したが，Ht は終了 6 時間後に透析前値に復す一方，TP, Alb に関しては透析終

了 6 時間後も透析前値より高値であった（表，図 1）。

3. ANP 濃度と cGMP 濃度との関連

透析前後および透析終了後の経過中，ANP と cGMP の血中濃度には有意な相関（ $r=0.68$, $p<$

図2 血中 ANP, cGMP 濃度の変化率と Ht および IVCe の変化率との関連

0.001) が得られた。また、経過時間別の関連についても検討を加えたが、透析前後および透析終了後の各時点においても ANP と cGMP の血中濃度はいずれも有意な相関を示した。

4. ANP 濃度および cGMP 濃度の plasma refilling との関連

我々はこれまで、IVCe が循環血液量とよく相関すること、また、IVCe が透析終了後の plasma refilling のよい指標となることも報告している⁷⁾。そこで、透析前後および透析終了後の経過中、ANP および cGMP の血中濃度の透析前値からの変化率 (%ANP, %cGMP) と IVCe の変化率 (%IVCe) との関連について検討を加えた。図2は透析前の数値を100%とした時の、透析終了時、0.5, 1, 2, 6 時間後の各々の変化率を表したものである。%ANP, %cGMP と %IVCe と各々有意 ($p < 0.001$) な正の相関 ($r = 0.66, r = 0.54$) を示した (図2)。また、Ht の変動は plasma refilling の良い指標とされているが、その変化率 (%Ht) と %ANP, %cGMP との関連を検討したところ、各々有意 ($p < 0.001$) な負の相関 ($r =$

$-0.60, r = -0.55$) が得られた (図2)。

考察

Kangawa, Matsuo ら⁸⁾による ANP の同定以来、その病態生理や臨床的意義に関しては、HD 患者を含め多数報告されている。ことに HD 患者においては透析前の血中 ANP 濃度は健常人と比し高値であり、透析後は有意に低下し体液貯留の指標になることが報告されている¹⁻⁴⁾。また、我々はこれまで血中 ANP 濃度は循環血液量 (CBV) や下大静脈安静呼吸時最大径 (IVCe) と相関し、体液量の指標として有用であることを報告してきた⁴⁻⁶⁾。

最近、ANP の細胞内セカンドメッセンジャーである cGMP も体液量や DW の指標になるという報告もみられる⁹⁻¹¹⁾。ANP に関しては、透析液への喪失が僅かで、血中半減期が2~3分であることより、透析中のそれぞれの時点での血中 ANP 濃度は、体液量に応じた ANP 分泌量を反映している²⁾ことはすでに明らかにされている。cGMP に関しても、本来 ANP の細胞内セカンドメッセンジャーであることを考えれば、体液量

を反映して変化することは理にかなっていると考えられる。実際、除水しない透析では血中 cGMP 濃度に有意な変化が見られないが、限外濾過だけでも血中 cGMP 値に有意な減少がみられたことなどが報告され^{10,11)}、体液量を反映して変化すると考えられている。今回我々の検討でもそれが裏付けられた。注目されるべき現象の一つに、透析による急速な除水に伴って細胞内外液の血管内移行 (plasma refilling) がすでに透析中から認められることが報告されている。Basile ら¹²⁾によれば plasma refilling に最も影響を及ぼすのは、血漿膠質浸透圧と血漿浸透圧であるという。血漿浸透圧が高くなると限外濾過の間、plasma refilling が増加し血管内容積が保持し易くなると考えられる。彼らは実際に 9 例の透析患者を検討し、Na 負荷により血漿浸透圧を通常より高くしたところ、透析中の plasma refilling が有意に増加したと報告している。また、透析開始時の血管内除水量は限外濾過量に等しいが、濾過量が増すにつれ血液が濃縮され、その結果、血漿膠質浸透圧が増加し、間質からの refilling が増加する。従って、透析後半では、実際の血管内除水量は限外濾過量より低くなり¹³⁾、透析開始前には平衡状態にあった血管内外の水分バランスが崩れ、透析後半には血管内から細胞内外液への水分の移動よりも plasma refilling が大きく上回ることが考えられる。果たして透析終了後、この plasma refilling の増加がどのように推移するのか、また、体液量の指標である IVCe、血中 ANP 濃度、そして血中 cGMP 濃度の動態はどう変化するのか、これらが plasma refilling を反映し得るのかというのは興味深い。

今回の我々の結果では、BW は除水により透析後で明らかに低下し、6 時間後まで持続して認められた。血漿膠質浸透圧の規定因子とされる TP、Alb に関しては、透析終了時には前値に比べ明らかに上昇している。Ht も同様で、これらは除水による血液濃縮を反映している。従って、血液濃縮に伴う血漿膠質浸透圧の増加が plasma refilling の driving force に関わっていると考えられ、前述の報告に矛盾しない。Ht は透析終了 6 時間後

には透析前値に復しており、この間に plasma refilling が相対的に増加していることを示している。また、TP、Alb は透析終了後低下傾向となるが、透析終了 6 時間後も透析前値に比し高値であり、plasma refilling への影響は透析終了 6 時間後もまだ持続している可能性がある。また循環血液量を反映する IVCe は、透析終了 1 時間後ですでに透析前値に復したが、これは我々が報告^{7,14)}してきた通りである。一方、血中 cGMP 濃度は IVCe と同様の透析終了後経過を示し plasma refilling の良い指標と考えられたが、血中 ANP 濃度は透析後 6 時間まで透析前値に復さなかった。しかし、ANP 濃度と cGMP 濃度との関連性を検討したところ、両者間には各測定時点いずれにおいても有意な相関を認めた。また、IVCe は透析終了後の plasma refilling のよい指標となる⁷⁾が、透析前後および透析終了後の経過中の検討では、%ANP、%cGMP ともそれぞれ、%IVCe、%Ht と有意な相関を認め、即時性という点では IVCe 測定に劣るものの、血中 ANP、cGMP 濃度は plasma refilling の評価に有用であることが示唆された。

血中 ANP 濃度が透析後の回復で IVCe や血中 cGMP 濃度と解離した動態を示したが、いくつかの理由が推測される。症例間で ANP 濃度のばらつきが大きいことや、IVCe は下大静脈径であり静脈自体の弾性が回復に影響する可能性があること、また ANP は半減期が数分でかなり不安定であること、cGMP は ANP のみならず一酸化窒素 (NO) によっても増加する^{15,16)}こと、などにより解離が引き起こされた可能性がある。実際に、透析終了後から次の透析まで血中 ANP 濃度の変化を観察した Hasegawa ら¹⁾の報告では、ANP 濃度は透析後 24 時間までは目立った上昇を示さないが、その後 48 時間までの間に一気に上昇している。このことは、我々の透析後 6 時間までの観察と一致している。最近、Mann ら⁹⁾や Lauster ら¹⁰⁾は透析前後での血中 ANP 濃度と cGMP 濃度とを比較し、水分除去動態の評価において cGMP が ANP よりも鋭敏なマーカーであると報告している。また、水野ら¹¹⁾は ANP の半減期が数分で、

EDTA 下に -80°C で保存しても1か月で50%減少してしまうのに比べ、cGMPは安定しておりANP以上に良い指標となる可能性を報告している。しかし、血中cGMP濃度はANPのみならずNOによっても変化する可能性があり、両者の体液量の指標としての優秀性に関しては、今後さらなる検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は第39回日本透析医学会総会（大阪）において発表した。また、この研究は一部平成6年度栃木県腎臓バンクの助成によった。

文献

- 1) Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, Morii H, Ishibashi M, Yamaji T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 819-822, 1986
- 2) 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
- 3) 安藤亮一, 石田雄二, 前川 清, 松田 治, 三宅祥三, 吉山直樹, 高橋弘一, 川越正孝: 透析患者における血中ヒト心房性 Na 利尿ペプチド. *透析会誌* 21: 607-612, 1988
- 4) 赤井洋一, 草野英二, 古谷裕章, 大野修一, 江幡 理, 手塚俊文, 安藤康宏, 鈴木宗弥, 田部井薫, 浅野 泰: 透析患者の ANP は体液貯留の指標となりうるか? *透析会誌* 24: 1143-1148, 1991
- 5) 安藤康宏, 田部井薫, 椎名 明, 浅野 泰, 細田瑳一: 超音波断層法による血液透析中の下大静脈内径変化の検討一特に除水量との関係について. *透析会誌* 18: 173-179, 1985
- 6) 草野英二, 三浦公一郎, 古谷裕章, 武田茂幸, 桜井俊宏, 手塚俊文, 大野修一, 安藤康宏, 浅野 泰: 透析患者の心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANP) と循環動態. *臨床体液* 20: 19-25, 1993
- 7) Tetsuka T, Ando Y, Ono S, Asano Y: Change in inferior vena caval diameter detected by ultrasonography during and after hemodialysis. *ASAIO J* 41: 105-110, 1995
- 8) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118: 131-139, 1984
- 9) Mann H, Königs F, Heintz B, Gladziwa U, Kirsten R, Stiller S: Vasoactive hormones during hemodialysis with intermittent ultrafiltration. *ASAIO Trans* 36: 367-369, 1990
- 10) Lauster F, Heim JM, Drummer C, Fülle HJ, Gerzer R, Schiffel H: Plasma cGMP level as a marker of the hydration state in renal replacement therapy. *Kidney Int* 41 (Suppl): 57-59, 1993
- 11) 水野正司, 伊藤恭彦, 鈴木高志, 馬場美香, 市田静憲, 坂本信夫, 松尾清一: 維持血液透析患者における心房性ナトリウム利尿ペプチド, および cyclic GMP の臨床的意義一特に心胸比高値の患者の dry weight の決定における有用性について. *透析会誌* 27: 1295-1301, 1994
- 12) Basile C, Coates JE, Ulan RA: Plasma volume changes induced by hypertonic hemodiafiltration and standard hemodialysis. *Am J Nephrol* 7: 264-269, 1987
- 13) Kimura G, Van Stone JC, Bauer JH: Model prediction of plasma volume change induced by hemodialysis. *J Lab Clin Med* 104: 932-938, 1984
- 14) 大野修一, 安藤康宏, 手塚俊文, 江幡 理, 浅野 泰: 心房中隔欠損症を伴った血液透析患者の下大静脈径の検討. *透析会誌* 26: 351-357, 1993
- 15) 草野英二: 透析患者の血圧調節. *医学のあゆみ* 168: 202-203, 1994
- 16) 草野英二, 浅野 泰: 透析患者における血管作動物質の意義. *current review 透析療法* 2, 中外医学社, 1992, p 77-87