原 著

慢性腎不全透析患者の体液量の指標としての ANP, BNP, cyclic-GMP の臨床的意義

栗 山 哲 友成 治夫 疋田 美穂 吉田 裕明
 国枝 武彦 四家 敏秀 川口 良人* 酒井 紀*
 東京都済生会中央病院腎臓内科 東京慈恵会医科大学内科学講座第2*

key words : ANP, BNP, c-GMP, 血液透析, CAPD, 糖尿病性腎不全

〈要旨〉

慢性腎不全透析患者のドライウェイト (DW) 設定等の体液量管理に心房性 Na 利尿ペプチド (ANP), 脳性 Na 利尿ペプチド (BNP), およびこれらの細胞内のセカンドメッセンジャーである cyclic-GMP (c-GMP) の相互関係や有用性を血圧, 除水量等との関連性から検討した。

血液透析 (HD) 患者で, 1) ANP, BNP, c-GMP 各々の HD 前値は正常値に比較し著しく増加していた。HD 前の上昇した ANP, BNP, c-GMP 値は HD 後に著減した。特に c-GMP, ANP は正常値上限近傍まで減少した。また, 三者間には HD 前値, HD 後値, 透析による変化値 (Δ) のいずれの測定においても相互に強い正相関が認められた。2) HD 前 c-GMP は収縮期血圧 (SBP) と有意に正相関を認めたが, ANP と BNP は血圧と関連性は認められなかった。3) Δ c-GMP は HD による除水率 ($\% \Delta$ BW) と相関した。しかし, Δ %BW と Δ ANP, Δ %BW と Δ BNP との間には関連性は認められなかった。4) 糖尿病性 (DM) 腎不全 HD 患者においては, HD 前, HD 後において三者間の相関が減弱, また Δ ANP, Δ BNP, Δ c-GMP 間の相関関係は消失した。DM 群と非糖尿病 (non-DM) 群間での比較では HD 後の ANP, BNP, c-GMP は DM 群でいずれも高値を示した。

腹膜透析 (CAPD) 患者において, 5) HD 患者同様 ANP, BNP, c-GMP 三者の値は正常値に比し著しく増加していた。特に c-GMP, ANP は正常値上限に近く, HD 後値にほぼ近似していた。6) 三者間にいずれも強い正相関が認められた。7) BNP は SBP ならびに拡張期血圧 (DBP) と有意に相関したが, c-GMP と ANP は血圧との関連性は認めなかった。8) HD 患者とは異なり DM の存在により 6), 7) の相関関係が減弱あるいは消失することはなかった。

以上, HD 患者では透析後の ANP, c-GMP 値を正常値上限近傍 (ANP < 60 pg/ml, c-GMP < 20 pmol/ml) に設定することで適正な DW の目安の一つとして有用である可能性が示唆された。ANP と c-GMP では後者が体液量の変化をより鋭敏に反映しているものと考えられた。一方, CAPD 患者においても ANP, c-GMP の有用性は認められた。BNP は DW の指標としては使えないと思われた。DM 合併 HD 患者では c-GMP, ANP の有用性は減弱する。

Predictive values of ANP, BNP and cyclic-GMP for determining appropriate volume state in patients on chronic dialysis

Satoru Kuriyama, Haruo Tomonari, Miho Hikita, Hiroaki Yoshida, Takehiko Kunieda, Toshihide Shike, Yoshindo Kawaguchi*, Osamu Sakai*

Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital; Department of Internal Medicine II, Jikei University School of Medicine*

We studied whether ANP, BNP and c-GMP are valuable for estimating the appropriate volume state (dry

weight) in patients on chronic dialysis.

In patients undergoing hemodialysis (HD), 1) Pre-dialysis ANP, BNP and c-GMP were markedly elevated as compared to those of normal subjects. The pre-HD levels of ANP, BNP, and c-GMP decreased after a single HD session. The post-ANP, BNP and c-GMP in patients with DM were significantly higher in non-DM patients. 2) A positive correlation was recognized between pre-ANP and pre-BNP, pre-BNP and pre-c-GMP, and pre-ANP and pre-c-GMP. A similar relationship was identified among three parameters on the post-HD measurements. These correlations were unclear in the presence of DM. 3) A positive correlation was recognized between Δ c-GMP and fluid removal ($\% \Delta$ BW), but not between Δ ANP and $\% \Delta$ BW, or between Δ BNP and $\% \Delta$ BW.

In patients undergoing CAPD, 4) ANP, BNP, and c-GMP levels were markedly elevated as compared to those in normal subjects, and were similar to the post-HD values. 5) A significant positive correlation was identified between ANP and BNP, BNP and c-GMP, and c-GMP and ANP. 6) Unlike HD patients, no relationship was found between c-GMP and blood pressure.

The present results suggest that among the three parameters, c-GMP and ANP are of predictive value for determining the appropriate body fluid state in both HD and CAPD patients. Thus, c-GMP is possibly the best indicator for determining the DW of patients. In the presence of DM, the significance of these parameters may be problematic.

緒言

長期透析患者の生命予後は依然として高血圧性疾患である脳血管障害や心疾患によって決定されている。透析患者の高血圧はほとんどが体液量依存性 (volume dependent) であることを考えると、正確な体液量の把握は患者の生命予後改善上極めて重要な問題である。通常、理想的な乾燥体重 (ドライウェイト (DW)) は血圧、心胸比、胸水、腹水、浮腫の有無、自覚症状などを総合的に考慮し臨床的に決定されるが、時に困難なこともある。この意味で適正な DW を客観的に評価する検査法の確立が望まれている。

近年、DW の設定に有用な指標として心房性 Na 利尿ペプチド (ANP)、脳性 Na 利尿ペプチド (BNP)、またそれらの細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリック GMP (c-GMP) の有用性が示唆されている。すなわち、ANP は主に心房筋に、BNP は主に心室筋に存在し、慢性心不全や急性心筋梗塞等においてその重症度に応じて上昇する¹⁾。また、これらのマーカーは慢性腎不全などの体液過剰状態などの心筋に伸展負荷がかかる条件でも高値をとるため、体液量の過不足を判定する指標になり得る可能性が報告されている²⁻⁹⁾。さらに近年 ANP, BNP のセカンドメッセンジャーとして知られている c-GMP が、

ANP, BNP に加えて透析患者の正確な体液量把握に有用である可能性も示唆されている¹⁰⁻¹⁴⁾。

現在までの ANP 等の DW の指標としての有用性に関しては肯定論²⁻⁸⁾、否定論¹⁰⁻¹⁴⁾、さらに肯定論においても ANP と BNP では異なった調節を受けている可能性等が示唆されており⁹⁾、一定の見解は得られていない。著者ら⁴⁾は現在までに透析患者での DW 設定にあたっての ANP の意義を評価し報告してきたが、本研究においては HD と CAPD 患者において ANP, BNP, c-GMP 三者の相互関係を透析療法の違い、糖尿病の有無等、との関連性から検討した。

方法

1. 対象患者

東京都済生会中央病院に外来通院中の慢性腎不全患者で、臨床的に以下の条件を満足し、ほぼ DW に達していると考えられる血液透析 (HD) 患者 34 例と持続性可動性腹膜透析 (CAPD) 患者 31 例の計 65 例である。HD 患者は 34 例中 18 例が糖尿病 (DM) 由来、16 例は非糖尿病性疾患 (non-DM) (慢性糸球体腎炎 9 例、腎硬化症 6 例、腎結核 1 例) であり、平均透析期間は 5.3 ± 5.6 年である。CAPD 患者は 31 例中 19 例が DM、12 例が non-DM (慢性糸球体腎炎 7 例、腎硬化症 5 例) であり、平均透析期間は 2.9 ± 2.4 年である。ここ

表 1 Factors affecting volume state in patients with chronic renal failure

(Normal value)	CAPD (n=31)	HD (n=34)	
		pre	post
c-GMP (pmol/ml) (1.1~5.1)	17.8±10.0	28±17.4 ^b	8.2±4.0 ^{a*}
ANP (pg/ml) (40 ↓)	62±56	165±141 ^a	74±61*
BNP (pg/ml) (20 ↓)	241±439	559±624 ^c	363±440*
SBP (mmHg)	158±30	167±24	143±20 ^{c*}
DBP (mmHg)	81±14	82±11	77±10
BW (kg)	58.8±8.9	52±9.1 ^b	50±5.0 ^a

a, b, c : significant at $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$, respectively (vs. CAPD)

* : significant at $p<0.001$ (vs. pre-HD)

で HD 患者, CAPD 患者それぞれの DM と non-DM 間の臨床検査成績の比較で年齢, 透析歴, CTR, 血圧, 体重増加度等に差異は認めなかった。これらの患者は軽度から中等度の貧血や高血圧の合併はあっても, 投薬や食事療法によって十分管理されており無症状である。

本研究の登録患者において理想的な DW にあると考えられる条件として, 1) 透析終了時浮腫, 胸腹水等は原則として認めず, 2) 透析終了時に著しい高血圧を認めず (140/90 mmHg 以下), 3) CTR はほぼ 50%前後 (平均 $50 \pm 2\%$) で, 4) 自覚症状も良好, の 4 つを上げこれらを満たさない患者は除外した。また, 明らかな器質的心疾患や二次性副甲状腺機能亢進症などを有すると思われる症例は除外した。

2. 透析条件

HD 患者は全員が週 3 回, 1 回 3 時間の短時間透析を受けている。透析血液量は $300 \sim 420$ ml/min (平均血流量 354 ± 50 ml/min), 透析液量は 500 ml/min, ダイアライザーは FB-210U (ニプロ) と BK-2.1F (東レ) を適宜用いた。透析液は AK ソリタ C を用いその組成は, Na 135, K 2.5, Ca 3.0, Mg 1.5, Cl 107, HCO_3^- 27.5, acetate 7.5 (mEq/l), ブドウ糖 150 mg/dl, 浸透圧 282 mOsmol/l であった。CAPD 患者は 1.5, 2.5, 4.25% ダイアニール PD-2 と PD-4 で患者の条件に合わせ一日 3 回ないしは 4 回交換を適宜処方した。

3. 採血方法

HD 患者での採血は, 週始め (月曜日か火曜日) の透析開始時と透析終了直前に血液回路動脈側よ

り, CAPD 患者では外来受診時に安静 20 分後, 採血を行い検体は速やかに処理し測定に供した。

4. ANP, BNP, c-GMP 測定

血漿 ANP はモノクローナル二抗体法を用いたイムノラジオメトリックアッセイ (IRMA 法) によって測定した¹⁵⁾。本法の正常値は 40 pg/ml 以下, 測定限界は 5 pg/ml である。血漿 BNP はモノクローナル二抗体法を用いたイムノラジオメトリックアッセイ (IRMA 法) によって測定した¹⁶⁾。本法による BNP の正常値は 20 pg/ml 以下, 測定限界は 2 pg/ml である。血漿の c-GMP は RIA DCC 法を用いて測定した¹⁷⁾。本法の c-GMP の正常値は $1.1 \sim 5.1$ pmol/ml, 測定限界は 0.1 pmol/ml である。

5. 統計解析

Paired, unpaired student-*t* test, pearson の線形回帰分析, one-way tailed analysis of variance (ANOVA) を適宜用い, $p<0.05$ をもって統計的有意差とした。また, データはすべて平均値±標準偏差で表した。

結果

表 1 に対象としたすべての HD, CAPD 患者の体液量のパラメーターを示した。ANP, BNP, c-GMP の三者の HD 患者の透析前値は正常値に比較し著しく増加していた。この HD 患者での上昇した ANP, BNP, c-GMP 値 (pre) はいずれも単回の HD 後 (post) に有意に低下した。しかし, HD 後に低下した ANP, BNP, c-GMP 値は正常値に比べると依然として高値を呈していた。なお, HD 患者において収縮期血圧, 体重は HD 後有意に低下した。一方, CAPD 患者では

図 1 The effect of a single HD session on plasma concentration of ANP in patients with chronic renal failure.

図 2 The effect of a single HD session on plasma concentration of BNP in patients with chronic renal failure.

ANP, BNP, c-GMP は HD 患者の透析前値より低値であったが、透析後値とほぼ同等であった。

図 1 に DM の影響を明らかにする目的で全 HD 患者 (overall), HD-DM 患者, HD-non-DM 患者それぞれで HD 前後での ANP 濃度を示した。ANP はいずれの群においても HD 後に有意に低下した。HD 後の ANP の DM 群 (103 ± 65 pg/ml, $n=18$), non-DM 群 (36 ± 15 pg/ml, $n=16$) 間の比較では DM 群で高値を呈した ($p <$

0.01)。

図 2 に全 HD 患者 (overall), DM 患者, non-DM 患者での HD 前後での BNP 濃度を示した。BNP はいずれの群においても HD 後に有意に低下した。HD 前の BNP を DM 群 (919 ± 671 pg/ml, $n=18$) と, non-DM 群 (152 ± 163 pg/ml, $n=16$) で比較すると DM 群で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。また, HD 後の BNP を DM 群 (620 ± 457 pg/ml, $n=18$) と non-DM 群 (96 ± 111 pg/

図3 The effect of a single HD session on plasma concentration of cyclic-GMP in patients with chronic renal failure.

mL, n=16) 間で比較すると図1に呈示した ANP での結果と同様に DM 群で有意に高値を呈した ($p < 0.01$).

図3に全患者 (overall), DM 患者, non-DM 患者での HD 前後で c-GMP 濃度の変化を示した. c-GMP はいずれの群においても HD 後に有意に低下した. HD 前の c-GMP を DM 群 (37 ± 20 pmol/mL, n=18) と non-DM 群 (21 ± 12 pmol/mL, n=16) 間で比較すると DM 群で有意に高値を呈した ($p < 0.05$). 一方, HD 後の c-GMP は DM 群, non-DM 群間で差異を認めなかった.

表2に全て (overall) の HD 患者における各種パラメーター間の相関関係の解析結果を示した. HD 前, HD 後のいずれの測定においても ANP, BNP, c-GMP の三者間には強い正の相関を認めた. また, 透析による三者の変化値 (Δ) の間にも互いに正相関を認めた. 一方, HD による除水量 ($\% \Delta BW$) は c-GMP の変化 ($\Delta c-GMP$) とのみ正相関が認められた. また, HD 前収縮期血圧 (pre-SBP) と透析前 c-GMP (pre-c-GMP) 間にも有意の正相関を認めた.

表3に HD 患者で DM 患者のみの各種パラメーター間の相関関係を示した. 全体 (overall, 表2) で認められた三者間の HD 前, HD 後の相関関係の一部で減弱し, 一部で消失した. また,

全体の解析 (overall) でみられた pre-c-GMP と pre-SBP の相関も消失したが, $\% \Delta BW$ と $\Delta c-GMP$ の関係は認められた.

表4に HD 患者で non-DM 患者の各種パラメーター間の相関関係を示した. DM 患者のみの結果 (表3) に比べるとほぼ類似しており, 全体 (overall) での解析に比べると一部相関は減弱し消失するが, ΔBW と $\Delta c-GMP$ の相関関係は保たれていた.

表5に全て (overall) の CAPD 患者における各種パラメーター間の相関関係を示した. ANP, BNP, c-GMP の三者間にはいずれも強い正相関が観察された. また, BNP と SBP, BNP と DBP の間にそれぞれ有意の正相関が認められた. 表5中段には CAPD で DM 患者の成績を示した. 上段の全ての患者 (overall) において観察された解析結果と同様の相関関係が観察された. 表5下段は CAPD で non-DM 患者の成績を示した. 全体での解析 (表5上段) に比較すると BNP と血圧との間に観察された相関関係が消失していた.

考察

本研究から明らかになった成績をまとめると, 1) HD 患者では ANP, BNP, c-GMP はいずれも HD 前に著増しており, HD による除水後は著しく低下する. HD 後の ANP, c-GMP 値は

表 2 Correlation analyses of various parameters in HD patients (Overall)

HD (Overall, n=34)		
Correlation	Regression coefficient	P value
pre-ANP vs pre-BNP	0.837	<0.0001
pre-ANP vs pre-cGMP	0.467	0.0054
pre-BNP vs pre-cGMP	0.525	0.0014
post-ANP vs post-BNP	0.770	<0.0001
post-ANP vs post-cGMP	0.732	<0.0001
post-BNP vs post-cGMP	0.788	<0.0001
Δ ANP vs Δ BNP	0.788	<0.0001
Δ ANP vs Δ cGMP	0.410	0.0161
Δ BNP vs Δ cGMP	0.506	0.0023
% Δ BW vs Δ ANP	0.296	NS
% Δ BW vs Δ BNP	0.327	NS
% Δ BW vs Δ cGMP	0.625	<0.0001
pre-SBP vs pre-ANP	0.062	NS
pre-SBP vs pre-BNP	0.176	NS
pre-SBP vs pre-cGMP	0.347	0.0444
pre-DBP vs pre-ANP	0.088	NS
pre-DBP vs pre-BNP	0.080	NS
pre-DBP vs pre-cGMP	0.227	NS
post-SBP vs post-ANP	0.206	NS
post-SBP vs post-BNP	0.293	NS
post-SBP vs post-cGMP	0.208	NS
post-DBP vs post-ANP	0.195	NS
post-DBP vs post-BNP	0.190	NS
post-DBP vs post-cGMP	0.084	NS

表 3 Correlation analyses of various parameters in HD patients (DM)

HD (DM, n=18)		
Correlation	Regression coefficient	P value
pre-ANP vs pre-BNP	0.804	<0.0001
pre-ANP vs pre-cGMP	0.219	NS
pre-BNP vs pre-cGMP	0.396	NS
post-ANP vs post-BNP	0.641	0.0042
post-ANP vs post-cGMP	0.667	0.0025
post-BNP vs post-cGMP	0.710	0.0010
Δ ANP vs Δ BNP	0.803	<0.0001
Δ ANP vs Δ cGMP	0.175	NS
Δ BNP vs Δ cGMP	0.319	NS
% Δ BW vs Δ ANP	0.120	NS
% Δ BW vs Δ BNP	0.304	NS
% Δ BW vs Δ cGMP	0.648	0.0036
pre-SBP vs pre-ANP	0.062	NS
pre-SBP vs pre-BNP	0.044	NS
pre-SBP vs pre-cGMP	0.405	NS
pre-DBP vs pre-ANP	0.032	NS
pre-DBP vs pre-BNP	0.104	NS
pre-DBP vs pre-cGMP	0.130	NS
post-SBP vs post-ANP	0.059	NS
post-SBP vs post-BNP	0.220	NS
post-SBP vs post-cGMP	0.160	NS
post-DBP vs post-ANP	0.082	NS
post-DBP vs post-BNP	0.030	NS
post-DBP vs post-cGMP	0.094	NS

正常値上限にほぼ近似するが、HD 後の BNP は正常値とは全く近似しない。2) HD による除水率 (% Δ BW) と血圧 (pre-SBP) に相関を認めるのは c-GMP のみである。3) CAPD 患者の ANP, c-GMP 値は、正常値に比べると高値ではあるが、HD 患者の HD 後の値にほぼ近似する。4) HD 患者では DM 群で non-DM 群に比較し HD 後の ANP, BNP, c-GMP が明らかに高値を示す。5) HD 患者では DM 群で三者の相関が消失ないし減弱するが、CAPD 患者ではこれらの相関は保たれる。

成績 1), 2) からこれらのパラメーターの動態が体液量と関連していることは明白である。本研

究の対象患者は臨床的には DW の診断基準を満たしており、HD 後の体液量はほぼ euvoemia に近似していると考えられる。ここで HD 後の平均値は c-GMP では 8.2 pmol/ml (正常値 5.1 pmol/ml 以下)、ANP は 74 pg/ml (正常値 40 pg/ml 以下) と正常上限の 1.5 倍程度に留まっていた。しかし、BNP は 363 pg/ml (正常値 20 pg/ml 以下) と正常値上限の 18 倍とかけ離れた値であった (表 1)。このことから HD 後の c-GMP と ANP は体液量の指標として使いうるが、BNP は信頼性に欠けることが考えられた。Kohse ら⁹⁾は BNP の動態は HD の除水量とは関連を認めないと報告しているが、これは本研究の結果に一致する。

表 4 Correlation analyses of various parameters
in HD patients (non-DM)
(HD (non-DM, n=16))

Correlation	Regression coefficient	P value
pre-ANP vs pre-BNP	0.779	0.0004
pre-ANP vs pre-cGMP	0.788	0.0003
pre-BNP vs pre-cGMP	0.425	NS
post-ANP vs post-BNP	0.939	<0.0001
post-ANP vs post-cGMP	0.785	0.0003
post-BNP vs post-cGMP	0.880	<0.0001
Δ ANP vs Δ BNP	0.652	0.0062
Δ ANP vs Δ cGMP	0.762	0.0006
Δ BNP vs Δ cGMP	0.700	0.0025
% Δ BW vs Δ ANP	0.482	NS
% Δ BW vs Δ BNP	0.235	NS
% Δ BW vs Δ cGMP	0.588	0.0166
pre-SBP vs pre-ANP	0.064	NS
pre-SBP vs pre-BNP	0.044	NS
pre-SBP vs pre-cGMP	0.194	NS
pre-DBP vs pre-ANP	0.022	NS
pre-DBP vs pre-BNP	0.019	NS
pre-DBP vs pre-cGMP	0.148	NS
post-SBP vs post-ANP	0.336	NS
post-SBP vs post-BNP	0.299	NS
post-SBP vs post-cGMP	0.183	NS
post-DBP vs post-ANP	0.346	NS
post-DBP vs post-BNP	0.399	NS
post-DBP vs post-cGMP	0.358	NS

今回の成績で、c-GMP のみが血圧や体重の動きに相関したことを考慮すると DW の評価に使えるのは ANP と c-GMP であり、その中では c-GMP がより正確に DW を表す指標であることが示唆された。Lauster ら¹¹⁾は HD 患者の DW の指標として c-GMP の有用性を明らかにし、HD 後の c-GMP 値を 20 pg/ml 以下に設定することで理想の DW に近似させようと提唱しているが、今回の著者らの成績もこれを支持する。また、ANP に関しては従来提唱されている DW の適正基準 (50 pg/ml 以下) と今回の成績を合わせて判断すると^{4,5)}、HD 後の ANP 値 50~60 pg/ml 程度を DW の基準として適正と思われる。

表 5 Correlation analyses of various parameters
in CAPD patients (Overall, DM, non-DM)
CAPD (Overall, n=31)

Correlation	Regression coefficient	P value
ANP vs BNP	0.837	<0.0001
ANP vs cGMP	0.630	0.0001
BNP vs cGMP	0.741	<0.0001
SBP vs ANP	0.189	NS
SBP vs BNP	0.495	0.0047
SBP vs cGMP	0.267	NS
DBP vs ANP	0.227	NS
DBP vs BNP	0.446	0.0153
DBP vs cGMP	0.278	NS

CAPD (DM, n=19)

Correlation	Regression coefficient	P value
ANP vs BNP	0.843	<0.0001
ANP vs cGMP	0.596	0.0071
BNP vs cGMP	0.752	0.0002
SBP vs ANP	0.160	NS
SBP vs BNP	0.493	0.0321
SBP vs cGMP	0.294	NS
DBP vs ANP	0.265	NS
DBP vs BNP	0.554	0.017
DBP vs cGMP	0.361	NS

CAPD (non-DM, n=12)

Correlation	Regression coefficient	P value
ANP vs BNP	0.824	0.001
ANP vs cGMP	0.781	0.0027
BNP vs cGMP	0.688	0.0134
SBP vs ANP	0.346	NS
SBP vs BNP	0.511	NS
SBP vs cGMP	0.164	NS
DBP vs ANP	0.008	NS
DBP vs BNP	0.078	NS
DBP vs cGMP	0.120	NS

成績 3), すなわち CAPD 患者の ANP, c-GMP 値は HD 後の値とほぼ近似する事実は、CAPD 患者では体液量の点で HD 患者で見られる激しい変動はなく、安定した euvolemia に近い状態が持続していることが考えられた。CAPD で

は HD 特有の急激な体液量の変動が存在せず、それが CAPD 患者の良好な QOL の一助になっていることが考えられた。著者らは本研究の結果に基づき CAPD 患者においても HD 患者同様に重篤な心疾患のないときに限り c-GMP, ANP 値をそれぞれ 20 pmol/ml 以下, 60 pg/ml 以下に設定することで適正な体液量 (DW) 管理の一助となりうる可能性を提唱する。

成績 4), 5) から DM 患者, 特に HD-DM 患者においては ANP, BNP, c-GMP の三者が著しく高く, non-DM 患者に比べるとより体液量過剰状態が強いことが推定され, 同時に DM 患者でしばしば潜在的に認められる虚血性心疾患などの心血管系障害の関与の影響が考えられた。事実, 心室筋障害の指標である BNP は DM では著しく高値であり non-DM とは異なっていた (図 3)。また, HD-DM 患者では各パラメーター間の相関が減弱あるいは消失した。この事実から HD-DM 患者では ANP, BNP, c-GMP の調節系が HD-non-DM 患者に比べて異なっている可能性が示唆され, またこれは既報の成績とも一致する^{4,18)}。

なお, 今回の成績は ANP, BNP, c-GMP の透析膜の拡散, 吸着, 濾過 (convection) 等による除去の可能性は検討していない。ANP の通常透析膜による除去の可能性を示唆する成績も一部に見られることから¹⁹⁾, これらのホルモンの透析性は今後検討すべき課題と思われる。

結論

1) HD 患者の HD 後値, ならびに CAPD 患者の ANP, c-GMP はドライウェイト (dry weight : DW) の指標の一つとして使いうるが BNP は使えない。重篤な心疾患のない場合 DW の基準として ANP 60 pg/ml, c-GMP 20 pmol/ml を提唱する。

2) c-GMP は ANP より信頼性が高い。HD 患者では DM の存在で両者ともに信頼性が低下する。

文献

- 1) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki

M, Obata K, Yasue H, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H : Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans—Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 87 : 1402–1412, 1991

- 2) Leunissen KM, Kouw P, Kooman JP, Cheriex EC, de-Varies PM, Donker AJ, van-Hooff JP : New techniques to determine fluid state in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 41 : s50–s56, 1993
- 3) 吉田克法, 後藤佳雄, 石田正史, 貴宝院邦彦, 本宮善恢, 坂井よし, 別所直子, 森澤正代, 高梨直樹 : 維持透析患者での血圧変動と α -ANP 濃度. 透析会誌 22 : 1201–1206, 1989
- 4) 栗山 哲, 友成治夫, 松本 博, 宇都宮保典, 松井香與子, 濱口明彦, 木下訓光, 酒井 紀 : 糖尿病性腎不全血液透析患者での心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) の反応性異常. 透析会誌 26 : 1671–1675, 1993
- 5) 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, 川越政孝 : 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
- 6) 大橋宏重, 小田 寛, 松野由紀彦, 渡辺佐知郎, 松下総吉, 琴尾泰典, 上野勝己, 杉山 明, 岡田邦博, 松原徹夫, 松尾仁司, 荒井正純 : 維持透析患者の心房性 Na 利尿ペプチドの臨床的意義. 透析会誌 24 : 43–47, 1991
- 7) Wilkins MR, Wood JA, Adu D, Lote CJ, Kendall MJ, Michael J : Changes in plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide during sequential ultrafiltration and haemodialysis. *Clin Sci* 71 : 157–160, 1986
- 8) Deray G, Maistre G, Basset JY, Cacoub P, Carayon A, Anouar M, Baumelou A, Legr JC, Jacobs C : Plasma levels of atrial natriuretic peptide in chronically dialyzed patients. *Kidney Int* 34 : 86–88, 1988
- 9) Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R : Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 40 : 83–90, 1993
- 10) Lettgen B, Bald M, Vallee H, Rascher W :

Atrial natriuretic peptide and cyclic 3'5'-guanosine monophosphate as indicators of fluid volume overload in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 6 : 60-64, 1992

- 11) Lauster F, Heim JM, Drummer C, Fulle HJ, Gerzer R, Schiffel H : Plasma cGMP levels as a marker of the hydration state in renal insufficiency. *Kidney Int* 41 : s57-s59, 1993
- 12) Lauster F, Fulle HJ, Gerzer R : The post-dialytic plasma cyclic guanosine 3' : 5'-monophosphate level as a measure of fluid overload in chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2 : 1451-1454, 1992
- 13) Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthoff CG, de-Varies PM, Leunissen KM : Assessment of postdialysis dry weight ; a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol* 4 : 98-104, 1993
- 14) Bald M, Bonzel KE, Rascher W : Atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine-monophosphate in children and adolescents on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 42 : 50-53, 1994
- 15) 浜 典男, 中尾一和, 向山政志, 菅 真一, 小川佳宏, 川端裕紀子, 菅原 照, 井村裕夫 : ヒト血漿心房性ナトリウムペプチド測定キット‘シオノリア ANP’の基礎的ならびに臨床的検討. *基礎と臨床* 25 : 455-460, 1991
- 16) 河野昌雄, 辻 哲男, 井上 健, 山内 晃, 三崎敦司, 植 京子, 上田 章, 藤島雅代, 伊賀野憲一, 中尾一和, 井村裕夫 : ヒト血漿中 Brain Natriuretic Peptide (hBNP) の Immunoradiometric Assay. *核医学技術* 13 : 2-7, 1993
- 17) Honma M, Satoh T, Takezawa J, Ui M : An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small-volume samples from blood and tissue. *Biochem Med* 18 : 257-273, 1977
- 18) Zoccali C, Mallamaci F, Cicarelli M : The influence of autonomic failure on plasma ANF concentration in uremic patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 37 : 198-203, 1992
- 19) Hegbrant J, Martensson L, Thysell H, Ekman R, Boberg U : Effects of sham hemodialysis on plasma levels of vasoactive peptides in patients with uremia. *ASAIO J* 38 : M197-200, 1992