CAPD 患者における血漿心房性 Na 利尿ペプチド (hANP) 濃度の有用性

—左室肥大阻止を考慮した目標血漿 hANP 濃度の設定—

塩 田 潤 伊藤 浩二 中村 雄二 福 田 徹
川 村 正樹 天 野 浩文 村 寄 範 康 初 見 智 恵
山 口 隆 大 井 宏 夫 窪 田 実* 小 出 輝**
富野 康日己***

浦安市川市民病院内科 貴友会王子病院腎臓内科* 江東病院内科** 順天堂大学腎臓内科***

key words: CAPD, hANP, CTR, 左室拡張障害, 循環血液量

〈要旨〉

CAPD 患者において、左室拡張機能低下を考慮した適正循環血液量の指標として目標血漿 hANP 濃度の設定を試みた。

肺高血圧症、心嚢液貯留、中等度以上の心機能低下、II 度以上の僧帽弁あるいは大動脈弁逆流を認めた症例を除外した 53 名の CAPD 患者を対象とした。年齢は 47.0 ± 11.6 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差)、CAPD 期間は 41.2 ± 20.3 か月であった。心臓超音波検査施行時を含めて 12.5~25 か月間に平均 19 回の CTR、血漿 hANP 濃度の測定を行った。

左室肥大の程度、左房拡大の有無により A 群 ($IVST + PWT \leq 21$)、B 群 ($22 \leq IVST + PWT \leq 27$, $LAD \leq 34$)、C 群 ($22 \leq IVST + PWT \leq 27$, $LAD \geq 35$)、D 群 ($28 \leq IVST + PWT$) に分けて検討した結果、1) 4 群間で平均血圧に有意差はなく、2) 4 群とも IVC 径からみていわゆる正常な循環血液量と推定され、3) $IVST + PWT$ では B 群、C 群間に有意差はなかったが、 LAD のみならず LVM , $LVDd$ には有意差を認め、4) CTR は A 群、B 群、C 群に比べて D 群で有意な増加を示した。一方、平均血漿 hANP 濃度は A 群 39.7 pg/ml および B 群 42.8 pg/ml、C 群 60.4 pg/ml、D 群 69.9 pg/ml の順で増加した。また、A 群、B 群で認められた CTR と血漿 hANP 濃度の相関性は C 群、D 群では失われていた。

以上より、血漿 hANP 濃度は左室拡張障害は存在するが CTR の増加としては捉えがたい軽度の左室肥大症例における適正循環血液量の評価に特に有用と考えられ、左室肥大の進行防止には左房負荷を引き起こすほどの前負荷を避けるという意味で CAPD 患者における目標血漿 hANP 濃度として $40 \sim 50$ pg/ml が適当と考えられた。

Usefulness of determining the plasma atrial natriuretic peptide (hANP) level in CAPD patients—Target plasma hANP levels for preventing left ventricular hypertrophy—

Jun Shiota, Kouji Itou, Yuji Nakamura, Thoru Fukuda, Masaki Kawamura, Hirofumi Amano, Noriyasu Murasaki, Chie Hatsumi, Takashi Yamaguchi, Hiroo Ohi, Minoru Kubota*, Hikaru Koide**, Yasuhiko Tomino***

Department of Internal Medicine, Urayasu Ichikawa City Hospital; Department of Nephrology, Ohji Hospital*; Department of Internal Medicine, Koto Hospital**; Department of Nephrology, Juntendo University***

We tried to establish 'optimal' plasma atrial natriuretic peptide (hANP) levels, in which left ventricular diastolic dysfunction were taken into consideration, in CAPD patients.

The subjects consisted of 53 CAPD patients without pulmonary hypertension, pericardial effusion, moderate to-severe impairment of left ventricular function, moderate-to-severe mitral or aortic regurgitation (mean

塩田 潤 浦安市川市民病院内科 〒279-0001 浦安市当代島 3-4-32 (047-351-3101)

Jun Shiota Fax 047-352-6237

〔受付：平成 9 年 10 月 14 日，受理：平成 10 年 1 月 28 日〕

age : 47.0 years, mean duration of CAPD : 41.2 months). CTR and plasma hANP level were measured 19 times on average over 12.5~25 months and the degree of left ventricular hypertrophy was estimated once by echocardiography.

Patients were divided into four groups according to the grade of left ventricular hypertrophy and dilatation of left atrium (group A : $IVST + PWT \leq 21$; group B : $22 \leq IVST + PWT \leq 27$, $LAD \leq 34$; group C : $22 \leq IVST + PWT \leq 27$, $LAD \geq 35$; group D : $28 \leq IVST + PWT$). The following results were obtained ; 1. There was no significant difference in mean blood pressure. 2. Circulating blood volume proved to be within the normal range in all groups when, evaluated by measuring the diameter of the inferior vena cava. 3. In contrast to the absence of a significant difference between group B and C in $IVST + PWT$, there was a significant difference not only in LAD but also in LVM and LVDd. 4. CTR was significantly larger in group D than in groups A, B and C. The average plasma hANP levels were as follows ; group A : 39.7 pg/ml, B : 42.8 pg/ml, C : 60.4 pg/ml, D : 69.9 pg/ml. The correlation between CTR and plasma hANP level was significant in groups A and B, but not in group C or D.

These data suggested the usefulness of determining the plasma hANP level for assessment of 'optimal' circulating blood volume in CAPD patients with mild left ventricular hypertrophy, whose left ventricular diastolic dysfunction was hardly detected by increased CTR. We propose a target plasma hANP level of 40~50 pg/ml for protection against hypertrophic cardiomyopathy by preventing preload, which can cause dilatation of the left atrium.

緒 言

透析患者の予後を改善する要点は死因の約30%を占める心不全の予防である。エリスロポエチンにより貧血が改善された現在では心不全の基礎となる左室肥大の主な誘因は慢性的な容量負荷である。血液透析患者における非観血的な循環血液量評価法の検討は多数みられるが、CAPD患者における報告は少なく、その一つの方法である血漿心房性Na利尿ペプチド(hANP)濃度においても、その管理目標値についてまで言及したものはほとんどない。そこで今回我々はCAPD患者の循環血液量評価における血漿hANP濃度の利用価値についてCTRと比較検討し、中等度以上の心弁膜症、心機能低下、心嚢液貯留のない症例において、左室肥大阻止に主眼を置いた適正透析に対応する目標血漿hANP濃度の設定を試みた。

I. 対象と方法

心臓超音波検査にて肺高血圧症、生理的範囲以上の心嚢液貯留、心機能低下(EF 0.45未満)、II度以上の僧帽弁あるいは大動脈弁閉鎖不全を認めた症例を除外した、12.5か月~25か月の経過観察中臨床的な体液量過剰徴候の認められなかった53名の安定したCAPD患者を対象とした。心臓超音波検査施行時の年齢は 47.0 ± 11.6 歳(平均±標準偏差)、CAPD期間は 41.2 ± 20.3 か月であり、透析はダイアニール® PD-2あるいはPD-4(バクスター、東京)を用いたCAPDあ

るいはAPDで順調に施行されていた。食事は30~35 kcal/kg/日、蛋白1.0~1.2 g/kg/日、食塩5~7 g/日に指導し、また血圧は160/96 mmHg以下を目標に適宜Ca拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 α ブロッカーなどを投与されコントロールされていた。経過観察中、ほぼ1か月毎に平均19回のCTRおよび血漿hANP濃度の測定を行った。

CTRは腹腔内透析液貯留状態で撮影した胸部X線写真をもとに算出した。一方、血漿hANP濃度は同じく腹腔内透析液貯留状態で立位あるいは座位で採血した検体で特異的な、高感度のRIA(健常人における正常範囲は43 pg/ml以下)¹⁾で測定された。さらに腹腔内透析液貯留状態における心臓超音波検査を施行し左室拡張末期径(LVDd)、ejection fraction (EF)、心室壁厚($IVST + PWT$)、左室心筋量($LVM : 1.04 \times \{ [IVST + PWT + LVDd]^3 - LVDd^3 \} - 13.6$)、左房径(LAD)、下大静脈径(IVC径)を測定し、また同時期にCTR、血漿hANP濃度、血漿intact-PTH濃度および血清 β_2 MG濃度測定を行った。

データはmean±SDで表示し、4群間の比較はone-factor ANOVAおよびBonferroni/Dunnのt-testを、また各患者ごとの相関性の検討にはPearson's correlation coefficientおよび最小自乗法による直線回帰関数を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

II. 結 果

53名のCAPD患者は心臓超音波所見をもとに、正

表 1 The characteristics of 4 groups divided from 53 CAPD patients

	group A (n=13)	group B (n=11)	group C (n=16)	group D (n=13)
Duration of CAPD (months)	40.0±21.6	35.5±15.1	38.4±21.1	50.6±20.9
Age (years)	47.6±16.8	45.7±8.5	44.9±10.6	50.2±9.0
MBP (mmHg)	109±14	106±14	114±10	113±10
intact-PTH (pg/ml)	216±263	56±54*	142±137	83±75*
β_2 MG (mg/l)	26.7±10.0	28.7±8.5	25.6±7.9	31.4±5.2

group A : IVST+PWT $\leq$ 21 ; group B : 22 $\leq$ IVST+PWT $\leq$ 27 and LAD $\leq$ 34 ;
group C : 22 $\leq$ IVST+PWT $\leq$ 27 and LAD $\geq$ 35 ; group D : IVST+PWT $\geq$ 28
* p<0.05 vs group A

表 2 The echocardiography data of 4 groups divided from 53 CAPD patients

	group A	group B	group C	group D
IVST+PWT (mm)	18.8±5.3	22.7±0.8 ^c	23.3±1.1 ^h	27.5±1.3 ^{f,g,h}
LVM (g)	175±35	225±44 ^a	275±49 ^{b,h}	335±66 ^{d,h,i}
LVDd (mm)	43.8±4.8	46.3±4.5	51.0±4.5 ^{b,e}	49.3±5.7 ^c
LAD (mm)	30.7±3.6	31.4±2.2	37.8±2.6 ^{h,i}	39.0±5.0 ^{h,i}
EF	0.73±0.08	0.72±0.06	0.68±0.05 ^a	0.71±0.07
IVC (mm)	10.2±2.9	11.6±2.7	12.9±2.2 ^c	11.9±2.2

^ap<0.05 vs group A, ^bp<0.05 vs B, ^cp<0.01 vs A, ^dp<0.01 vs C, ^ep<0.001 vs A,
^fp<0.001 vs B, ^gp<0.001 vs C, ^hp<0.0001 vs A, ⁱp<0.0001 vs B

group A : IVST+PWT $\leq$ 21 ; group B : 22 $\leq$ IVST+PWT $\leq$ 27 and LAD $\leq$ 34 ;
group C : 22 $\leq$ IVST+PWT $\leq$ 27 and LAD $\geq$ 35 ; group D : IVST+PWT $\geq$ 28

常群(以下A群, n=13), 軽度左室肥大(IVST+PWT 22~27 mm)はあるが左房拡大(LAD 35 mm以上)のない群(以下B群, n=11), 軽度左室肥大に加えて左房拡大のある群(以下C群, n=16), 中等度以上の左室肥大(IVST+PWT 28 mm以上)のある群(以下D群, n=13)に分類され, D群では13名中11名に左房拡大を認めた。

年齢, CAPD 期間, 平均血圧および血清 β_2 MG 濃度は各群間に有意差はなく, 血漿 intact-PTH 濃度はA群がB群およびD群より有意に大きかった(表1)。

IVST+PWT はA群, B群およびC群, D群の順に有意に増加し, さらにLVM はA群, B群, C群, D群の順に有意に増加した。一方, LAD およびLVDd はB群, C群間で有意差を認めた。A群に対してのみC群ではEFの低下とIVC径の有意な増加を認めた(表2)。一方, ドプラー法では, 4群とも僧帽弁狭窄, 大動脈狭窄を認めず, また僧帽弁閉鎖不全, 大動脈弁閉鎖不全の程度は trivial から I 度にとどまった。

D群のCTR はA群, B群, C群それぞれより有意に大きかった。一方, 平均血漿 hANP 濃度はA群 39.7 pg/ml およびB群 42.8 pg/ml, C群 60.4 pg/ml, D群 69.9 pg/ml の順に増加した。個人ごとに得られたCTR と血漿 hANP 濃度の相関係数を平均した結果,

A群 (r=0.49, n=17, p<0.05), B群 (r=0.48, n=21, p<0.05), C群 (r=0.43, n=19, NS), D群 (r=0.42, n=19, NS)とC群, D群で相関の有意性が消失しており, 同様にA群, B群に対するC群, D群の単回帰グラフの傾き(hANP/CTR)の増加が観察された(表3)。なお, 相関性の検討に用いた患者個人のデータ数およびCTR 値のばらつき(標準偏差)には各群間で有意差はなく, したがって各群の循環血液量の変化度はほぼ同等と推定されたので相関係数による各群間の相関性の比較は可能であると考えられた。

III. 考 察

血漿 hANP 濃度の臨床応用上の問題点として測定値のばらつきが大きいことがあげられる。そこでCAPD 患者の外來受診時検査が腹腔内透析液貯留状態で座位あるいは立位で採血される実状を考慮して, まず透析液貯留および体位変化が血漿 hANP 濃度に及ぼす影響を検討した。臨床的に安定した6人のCAPD 患者で, 腹腔内透析液貯留状態・臥位, 透析液貯留状態・15分間の立位負荷後, 排液状態・臥位, 排液状態・15分間の立位負荷後の順で条件を変え, それぞれの状態で採血し血漿 hANP 濃度, 血清アルブミン濃度

表 3 The comparison of the representative data of CTR and hANP, or the regression parameters obtained from serial data of CTR and hANP in 4 groups divided from 53 CAPD patients

	group A	group B	group C	group D
CTR (%)	46.3±6.8*	47.3±2.9*	47.4±3.2*	52.5±4.4
hANP (pg/ml)	39.7±49.2	42.8±22.0	60.4±43.5	69.9±59.7
r	0.49±0.25**	0.48±0.19**	0.43±0.22	0.42±0.20
a	4.85±4.01	4.22±4.40	5.40±4.31	6.11±5.58

*p<0.01 vs D

r : Pearson's correlation coefficient (**p<0.05) ; a : regression slope

group A : IVST+PWT≤21 ; group B : 22≤IVST+PWT≤27 and LAD≤34 ; group C : 22≤IVST+PWT≤27 and LAD≥35 ; group D : IVST+PWT≥28

を測定した。その結果、腹腔内透析液貯留の有無でアルブミン値、血漿 hANP 濃度の変化はなく、一方、臥位から立位への体位変換はアルブミン値を有意に上昇させたが、血漿 hANP 濃度の有意な変化をきたすほどではなかった。したがって血漿 hANP 濃度は血液透析のような急激な循環動態変化を的確に反映しない可能性がある²⁾のと対照的に、循環血液量の変化の少ない CAPD 患者の循環血液量評価にはむしろ適していると考えられた。そこで測定値のばらつきの原因の一つとして水野ら³⁾が指摘している検体の不安定さを考慮し、我々は各患者群間における CTR と血漿 hANP 濃度の相関性の比較を諸家の報告のように異なる患者のただ一回の測定値から得られる相関係数では行わず、各患者の経過観察中に得られた平均 19 組の CTR、血漿 hANP 濃度の測定値から得られた各患者の相関係数の平均値を用いて行った。一方、目標血漿 hANP 濃度の設定には循環血液量のゴールドスタンダードが必要であるが、今回の検討では CAPD 患者において有用性がかなり確立されている⁴⁾IVC 径を用いた。その結果 4 群とも循環血液量はほぼ正常と推定された。

内シャントの不要な CAPD 患者でも左室肥大は高頻度でみられ、左室拡張機能障害の重要な原因とされている⁵⁾。今回の我々の検討でも軽度左室肥大症例の半数以上に左房拡大が認められ、また左房拡大を認めない症例と比較すると CTR の増加は認められないが、血漿 hANP 濃度は平均 20 pg/ml の上昇を示した。今回検討した 4 群で後負荷の指標である平均血圧および残腎機能の指標である血清 β_2 MG 濃度に差がなく、血漿 intact-PTH 濃度は左房拡大のない群がむしろ大きかったことより、この左房拡大の主因は左室拡張障害による左房への圧負荷と考えられた。しかしながら、LVM が我々の B 群に近い患者でも田村ら⁶⁾はすでに左室拡張障害を検出しているので、ごく初期の左室拡張障害は血漿 hANP 濃度の上昇として捉えら

れない可能性はある。CTR と hANP の相関性は左室肥大に左房拡大の要素が加わるにしたがって有意性を失い、同時に回帰グラフの傾き (hANP/CTR) が増加したことは、左室肥大が進むにつれて血漿 hANP 濃度はリアルタイムの循環血液量変化の検出には適さなくなる可能性を示唆している。一方、中等度以上の左室肥大症例では hANP はさらに高値を示したが、むしろ CTR の増加が特徴的であった。すなわち、明らかな循環血液量過剰のない CAPD 患者で CTR の増加が認められた場合は左室肥大が中等度以上に進展していることが判明した。したがって、CAPD 患者の心筋障害防止策は恒常的な CTR の増加が現れる前に講ずるべきであり、その指標としての血漿 hANP 濃度は、多数の患者を対象とする場合その簡便さを考えると心臓超音波検査に匹敵する価値があると考えられた。

軽度の左室肥大のある患者では左室拡張障害に伴う左房拡大を合併した場合、CTR の増加は認められない一方で、血漿 hANP 濃度は平均 42.8 pg/ml から平均 60.4 pg/ml に増加した。結果には示さなかったが、今回の検討で左房径と血漿 hANP 濃度の間に有意な正相関が得られた ($r=0.328$, $n=53$, $P=0.0162$) ことと、左房からの hANP 分泌の血漿 hANP 濃度への関与を強調した報告⁹⁾を勘案すると、左室拡張末期圧を正常化させるためには軽度左室肥大を認める患者では循環動態が保たれる範囲で循環血液量を減少させ血漿 hANP 濃度 40 pg/ml を管理目標にすべきと考えられた。一方、今回のデータから左房拡大を認める軽度の左室肥大大患者が中等度の左室肥大に進展するとき約 10 pg/ml の血漿 hANP 濃度の上昇を示すことがわかったので、中等度以上の左室肥大を認める患者の目標血漿 hANP 濃度は 50 pg/ml にすべきと考えられた。しかしながら、今回検討した 4 群の血漿 hANP 濃度には、標準偏差が大きいためか有意差が得られておらず現時点では参考値の域を出ず、左室肥大の進展に

関する今後の長期的な臨床的観察を要する。

CAPD 患者における適正循環血液量には、1) 左室肥大の進展阻止、2) 残腎機能保持のための最低限の腎有効循環血漿量の維持という相対する目的から少なくとも2つの管理目標が存在する。CTR 50%以下のCAPD 患者で検討した我々⁷⁾の報告では血漿 hANP 濃度 30 pg/ml を目標とすべきとしたが、これは上記の1) の立場に対応し、今回提唱した 40 pg/ml に近い値である。他にも安定したCAPD 患者の血漿 hANP 濃度は健常人と有意差をみないとの報告^{8,9)}がある。しかしながら、2) の立場からCAPD 導入初期など残腎機能保持がCAPD の継続にとくに有利と考えられる場合、容量負荷に対する生体の代償機能を重視して目標血漿 hANP 濃度を高めに設定すべき場合もあると考えられた。栗山¹⁰⁾は重篤な心疾患のないCAPD 患者について我々とほぼ同じ正常範囲をもつRIA で検討し血漿 hANP 濃度の管理目標として 60 pg/ml を提唱している。なお、左室肥大の進行度がCAPD 期間や年齢に有意な影響を受けない事実はCAPD 導入時すでに左室肥大に個人差があることを示している。したがって、CAPD 導入時すでに左室肥大の進行度も考慮した循環血液量の設定が必要であり、血漿 hANP 濃度は容量負荷に伴う左室拡張障害は存在するがCTR の増加としては捉え難い軽度の左室肥大症例における適正循環血液量の評価に特に有用と考えられた。

目標血漿 hANP 濃度を上回る患者への対応は、飲水および塩分制限とある程度高濃度の透析液使用、サイクラーの併用あるいは血液透析の併用による循環血液量低下が重要と考えられた。

結 語

1. 軽度左室肥大症例において左室拡張障害に伴う左房負荷はCTR より血漿 hANP 濃度に強く反映されることが判明した。

2. 左心肥大の進行阻止を考慮した目標血漿 hANP 濃度としては軽度の左室肥大患者では 40 pg/ml、中等度以上の左室肥大患者では 50 pg/ml が適当であると推定された。

3. 血漿 hANP 濃度は左室拡張障害を認めない軽度以下の左心肥大症例ではリアルタイムでの循環血液量の指標となるが、左室拡張障害や中等度以上の左室

肥大を認めるCAPD 患者では指標とはなり難いと考えられた。

文献

- 1) Leo F, Thomas S, Engelbert H, Franz S, Alfred G, Axel L : Correlation between heart disorders and concentrations of directly measured atrial natriuretic peptide in plasma. Clin Chem 35 : 435-439, 1989
- 2) Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthof CG, de Vries PMJM, Leunissen KML : Assessment of post-dialysis dry weight : comparison of techniques. J Am Soc Nephrol 4 : 98-104, 1993
- 3) 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—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
- 4) 増永義則, 安藤康宏, 大野修一, 手塚俊文, 浅野 泰 : CAPD 患者の下大静脈径の検討。透析会誌 25 : 1337-1342, 1992
- 5) 田村忠司, 太田 真, 佐藤成明, 杉本健一, 田中 博, 宇都宮正範, 斎藤広重, 岡田秀雄, 池田恵一, 川口良人, 酒井 紀 : 腹膜透析患者における左心血流動態の検討—血液透析患者との比較—。透析会誌 29 : 395-401, 1996
- 6) Akaike M, Ishikura F, Nagata K, Kimura K, Miyatake K : Direct secretion from left atrium and pulmonary extraction of human atrial natriuretic peptide. Am Heart J 123 : 984-989, 1992
- 7) Shiota J, Kubota M, Shimada N, Ebihara I, Koide H : Plasma atrial natriuretic peptide levels in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Nephron 75 : 360-361, 1997
- 8) Ando R, Matsuda O, Miyake S, Yoshiyama N : Plasma levels of human atrial natriuretic factor in patients treated by hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 50 : 225-228, 1988
- 9) 大橋宏重, 小田 寛, 松野由紀彦, 渡辺左知郎, 杉下総吉, 琴尾泰典, 上野勝巳, 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
- 10) 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 : 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。透析会誌 29 : 1143-1151, 1996