

肝硬変症における心房性ナトリウム 利尿ホルモンの臨床的意義

植 村 一 幸

信州大学医学部第2内科学教室
(主任: 古田 精市教授)

Plasma Atrial Natriuretic Peptides in Patients With Liver Cirrhosis

Kazuyuki UEMURA

*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Seiichi FURUTA)*

Plasma levels of human atrial natriuretic peptide (hANP) were determined in patients with liver cirrhosis, and pathophysiological relationships between plasma hANP levels and the following factors were studied: presence of ascites, serum level or urinary excretion of electrolytes, plasma levels of renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines, prostaglandin derivatives, routine serum biochemical parameters, circulating blood volume, etiology of the disease and grade of esophageal varices.

Plasma hANP levels were significantly elevated in most of the patients with ascites and in some cases without ascites. With the disappearance of ascites, the levels fell to normal in most cases. Positive correlation of urinary Na and Cl excretion with plasma hANP was observed in patients without ascites, but not in patients with ascites. The hANP levels were disproportionately high as compared to urinary Na and Cl excretion in decompensated cirrhosis. Oral administration of propranolol did not affect the plasma hANP levels. In general, hANP levels were not correlated with any of the other pathophysiological factors such as blood volume, renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines, liver function tests and etiology of the disease. Also, the levels were independent of the grade of esophageal varices and did not change after endoscopic sclerotherapy.

These results suggest that plasma hANP levels are elevated in cirrhotic patients especially with ascites, but the natriuretic response of the kidney to the raised hANP level can be impaired in decompensated cirrhosis. *Shinshu Med. J.*, 36: 383-393, 1988

(Received for publication December 12, 1987)

Key words: human atrial natriuretic peptide (hANP), liver cirrhosis, ascites

ヒト心房性ナトリウム利尿ホルモン (hANP), 肝硬変, 腹水

I はじめに

心房性ナトリウム利尿ホルモンは、主に心房筋内に存在し¹⁾、強力な利尿作用、ナトリウム排泄作用を持つ²⁾ポリペプチドである。Flynn ら³⁾によりラット心房性ナトリウム利尿ホルモン、Kangawa と Matsuo⁴⁾によりヒト心房性ナトリウム利尿ホルモン(hANP)の構造が解明されるとともに α -hANPが合成されるに至り、腎、内分泌系、脳、血管平滑筋、腺外分泌等に対する種々の薬理作用が解明された⁵⁾⁶⁾。また、hANPの測定が可能となると、各種心疾患⁷⁾、腎不全⁸⁾等種々の疾患で血漿 hANP 値の上昇がみられることが報告された。

一方、肝硬変患者では腎機能障害の程度に関係なくナトリウム排泄障害を伴うことが知られており⁹⁾¹⁰⁾、また、しばしば腹水の貯溜や浮腫の出現を認めるが、この様なナトリウム・水代謝異常時における hANP の役割については十分解明されてはいない。今回著者は肝硬変患者の血漿 hANP 値を測定し、各種病態との関連、治療における変化、各種ホルモン、循環血漿量、肝機能との関係について検討したので報告する。

II 対象と方法

A 対象

対象は昭和61年4月より昭和62年5月の間に当科に入院した肝硬変患者のうち、高血圧症・心不全がなく、腎機能については血清 BUN、クレアチニン値が正常で、24時間内因性クレアチニンクリアランス値が60ℓ/日以上¹¹⁾の患者56例(男35例、女21例、41~74歳、平均61歳)である。そのうちわけは、腹水のない肝硬変患者40例(男24例、女16例、41~74歳、平均60歳)腹水のある肝硬変患者16例(男11例、女5例、56~72歳、平均61歳)である。また、健常対照群は21例(男13例、女8例、26~74歳、平均54歳)である。肝硬変症の診断は組織学的(28例)および臨床症状、血液生化学検査、腹部超音波検査・腹部CT等各種画像診断(28例)によった。肝硬変の原因は15例がB型、8例がアルコール性、他の33例が非A非B型である。

B 方法

1. 血漿 hANP 値および各種ホルモン・肝機能検査項目の測定

対象患者のうち、利尿剤の中止可能な患者では1週間前よりその投与を中止し、食塩摂取量は3日前より3g-5g/日と制限した。末梢血の採取は早朝臥床安静

時に行い、血漿 hANP、血清 Na, K, Cl, TP, Alb, ZTT, GPT, Al-P, γ -GTP, ChE, T. Chol, 血漿レニン活性、アンギオテンシン I、アンギオテンシン II、アルドステロン、ノルエピネフリン、エピネフリン、6-ケトプロスタグランジン F_{1 α} 、トロンボキサン B₂、ICG 15分停滞率を測定した。循環血漿量の測定は同日に行った。尿中 Na, K, Cl の測定は末梢血採取日の24時間蓄尿の一部について行った。

血漿 hANP 測定は、北里バイオケミカルラボラトリーに依頼し、Marumo ら¹²⁾の RIA 法により測定した。本測定法の精度は、同時再現性は CV で 7.8%、日差再現性は 6.1%、回収率は 96% であり、その再現性と特異性はほぼ満足すべきものであった。血清電解質、ZTT を除く生化学検査項目は自動分析装置 (SMAC, Technicon Instrument Co., NY., USA) により、ZTT は日立 716 (日立製作所) にて測定した。血漿レニン活性・アンギオテンシン I は RIA 法 (Abott Laboratories, North Chicago, Ill., USA) にて、血漿アルドステロンは RIA 法 (Sorin Biomedica, Saluggia (VC), Italy) にて測定した。血漿アンギオテンシン II、6-ケトプロスタグランジン F_{1 α} 、トロンボキサン B₂ は三菱油化メディカルサイエンスに依頼しそれぞれの RIA 法で、血漿ノルエピネフリン、エピネフリンは HPLC 法にて測定した。尿中電解質は自動分析装置 (Astra 8, Beckman Instruments Inc., Calif., USA) を用いて測定した。循環血漿量は^{99m}Tc 結合アルブミンを用いて希釈法で測定した。

2. 腹水治療前後での血漿 hANP 値の比較

腹水のある患者では、その消失に伴う血漿 hANP 値の変化について検討するため、腹水治療の前後で血漿 hANP 値を測定し比較検討した。治療中、食塩摂取量は1日5g以下とし、減塩のみでの治療が不十分であった場合は、適宜フロセミドあるいはスピロノラクトン等の利尿剤を追加した。腹水の消失は腹部超音波検査にて確認した。

3. 腹水の有無および血漿 hANP 値の高低による各種病態パラメーターの比較

腹水の有無、および血漿 hANP 値の高低に関与する背景因子について検討するため、食塩摂取量は3gで利尿剤を使用せず、血漿 hANP 値および他の測定項目を同時に測定しえた25例(腹水のある肝硬変患者7例、腹水のない肝硬変患者18例)を対象とし、腹水の有無あるいは血漿 hANP 値の高低により2群に分け、各種パラメーターの値を比較検討した。

4. 血漿 hANP 値と各種測定項目との相関関係についての検討

血漿 hANP 値と他の項目との関連について検討するため、上記患者25例について血漿 hANP 値と他の測定項目との間の相関関係について検討した。

5. 肝硬変の原因疾患別比較および食道静脈瘤の形態別での血漿 hANP 値の比較

肝硬変の原因となった疾患による血漿 hANP 値の差異および側副血行路の1つとしての食道静脈瘤の発達の程度と血漿 hANP 値との関係について検討するため、食道静脈瘤を有し腹水がなく食塩摂取量を1日3gに制限しえた患者20例について、原因疾患別および内視鏡的形態分類別 (F₁, F₂, F₃)¹²⁾ に血漿 hANP 値を比較検討した。F₁ は拡張蛇行のみ, F₂ は連珠状, F₃ は結節状隆起(時に血管腫様)の静脈瘤を示している。

6. 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法前後での血漿 hANP 値の比較

内視鏡的硬化療法施行に伴う門脈血流量の変化による血漿 hANP 値の変動について検討するため、腹水のない患者群のうち、入院中に食道静脈瘤に対して内視鏡的硬化療法を施行した7例について、治療前後で血漿 hANP 値を測定し比較検討した。治療前値は内視鏡的硬化療法当日の早朝臥床安静時に、治療後値は硬化療法終了後3日から1週間経過し点滴治療等体液バランスに影響を及ぼすと考えられる治療が終了し、肺合併症や腹水の出現がないことを確認したのちに早朝臥床安静時に測定した。利尿剤の投与量, 食塩摂取量は測定期間中変更しなかった。

7. β-ブロッカー投与前後での血漿 hANP 値の比較

β-ブロッカー投与により末梢血管の緊張を低下させることによる血漿 hANP 値の変化について検討するため、血漿 hANP 値が高値を示した8例につき、プロプラノロール 20mg を経口投与し投与直前および投与2時間後に血漿 hANP 値を測定し比較検討した。投与1時間前より採血終了後まで臥床安静とした。

8. 推計学的検討

結果はすべて平均値±標準誤差 (mean±SE) で表示した。肝硬変患者での腹水の有無および対照者との比較検討, 肝硬変の原因疾患別比較, 食道静脈瘤の形態別での血漿 hANP 値の比較については分散分析一元法にて、腹水の有無, 血漿 hANP 値の高低による各種パラメーターの比較については Mann-Whitney U test にて、内視鏡的硬化療法前後, β-ブロッカー投

与前後および腹水治療前後での血漿 hANP 値の比較については Student's paired t-test にて検討した。血漿 hANP 値と各種測定項目との相関関係は直線回帰分析により検討した。いずれも p<0.05 をもって有意差ありとした。

III 結 果

1. 肝硬変患者における血漿 hANP 値

健常対照群21例における血漿 hANP 値は28.3±2.2pg/mlであり、標準偏差は10.0pg/mlであった。正常域を2SDの幅でとると本報告での正常域は8.3から48.3pg/mlとするのが適当と思われた。

腹水のある肝硬変患者16例と腹水のない肝硬変患者40例における血漿 hANP 値を Fig. 1 に示した。対照者に比べ、腹水のない肝硬変患者群では36.6±2.6pg/ml, 腹水のある肝硬変患者群では58.6±8.8pg/mlであった。腹水のある患者群では腹水のない患者群および対照群に比べ有意に高値であり、腹水のない患者群でも対照群より高値となる傾向を示した。

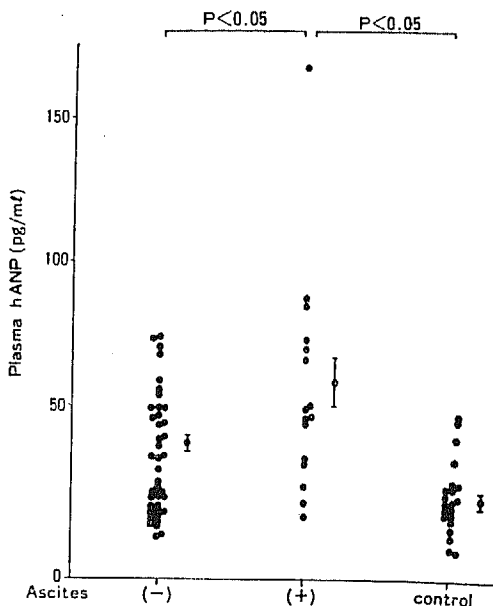


Fig. 1 Plasma hANP levels in cirrhotic patients with or without ascites and in normal subjects.

2. 腹水治療前後での血漿 hANP 値の比較

腹水のある患者のうち治療前後で血漿 hANP 値を測定しえた10例の値の変化を Fig. 2 に示した。治療

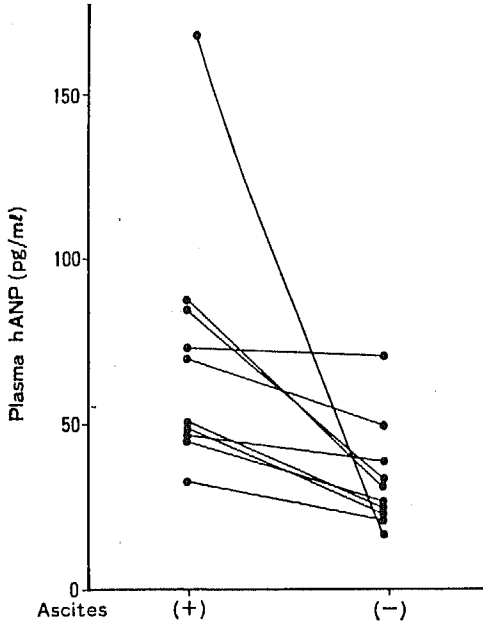


Fig. 2 Plasma hANP levels before and after treatment of ascites in patients with liver cirrhosis.

前の平均値は $70.8 \pm 12.3 \text{ pg/ml}$ であったのに対して、治療後は全例で血漿 hANP 値の低下を認めその平均値は $32.8 \pm 5.2 \text{ pg/ml}$ と有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。

3. 腹水の有無における各種測定項目の比較

腹水のない肝硬変患者18例、腹水のある肝硬変患者7例について血漿 hANP 値、血中・尿中の電解質、血中のレニン-アルドステロン系ホルモン、カテコールアミン、プロスタグランジン代謝産物、循環血液量、肝機能検査成績を比較検討した (Table 1)。血清および尿中電解質は両群間で差を認めなかった。血漿レニン活性、アンギオテンシン I・II、アルドステロンは腹水のある患者群でやや低値をとる傾向を認めたが、統計学的には有意差を認めなかった。循環血液量は腹水の有無にかかわらず軽度上昇していたが、血漿カテコールアミン、プロスタグランジン代謝産物などとともに両群間に有意差を認めなかった。肝機能検査成績では、血清 TP, Alb, T.Chol, ChE は腹水のある群で有意に低下しており、GPT は逆に低値を示した。

Table 1 Comparison of serum, plasma and urine parameters in cirrhotic patients with and without ascites.

	Normal range	Ascites (-)		Ascites (+)	
		n	mean \pm SE	n	mean \pm SE
Plasma hANP	8.3-48.3 pg/ml	18	34.6 \pm 3.9	7	51.7 \pm 5.1*
Serum Na	136-144 mEq/l	18	139.3 \pm 0.6	7	138.2 \pm 0.3
K	3.5-4.8 mEq/l	18	4.1 \pm 0.1	7	4.0 \pm 0.2
Cl	101-109 mEq/l	18	107.6 \pm 0.7	7	106.0 \pm 1.7
Urine Na	80-180 mEq/day	14	54.2 \pm 10.2	7	56.8 \pm 9.8
K	40-180 mEq/day	14	28.9 \pm 2.7	7	35.3 \pm 4.4
Cl	110-250 mEq/day	14	55.3 \pm 10.7	7	41.9 \pm 10.6
Plasma renin activity	0.2-2.7 ng/ml/hr	17	2.66 \pm 0.81	7	1.87 \pm 0.43
Angiotensin I	0-0.25 ng/ml	17	0.30 \pm 0.05	7	0.29 \pm 0.06
Angiotensin II	0-50 pg/ml	16	14.2 \pm 2.8	6	12.0 \pm 2.9
Aldosterone	0-180 pg/ml	18	134.1 \pm 22.0	7	114.6 \pm 11.9
Norepinephrine	0.05-0.4 ng/ml	17	0.31 \pm 0.06	6	0.40 \pm 0.07
Epinephrine	0-0.1 ng/ml	17	0.029 \pm 0.005	6	0.020 \pm 0.005
6-keto prostaglandin F _{1α}	0-200 pg/ml	12	27.0 \pm 4.4	6	31.0 \pm 1.9
Thromboxane B ₂	0-220 pg/ml	12	46.4 \pm 5.0	6	59.0 \pm 13.4
Circulating blood volume	64.5-67.3 ml/kg	12	71.0 \pm 3.4	7	73.1 \pm 7.1
TP	6.2-7.7 g/dl	18	6.8 \pm 0.2	7	6.1 \pm 0.3**
Alb	4.0-4.9 g/dl	18	3.3 \pm 0.6	7	2.5 \pm 0.2**
ZTT	4.0-12.0 KU	18	17.6 \pm 1.5	7	19.6 \pm 2.9
GPT	4-44 KU	18	88.4 \pm 14.5	7	32.1 \pm 9.1**
Al-P	29-98 IU	18	139.4 \pm 16.9	7	135.7 \pm 19.1
γ -GTP	0-120 IU	18	84.3 \pm 25.2	7	51.1 \pm 20.1
ChE	0.8-1.2 Δ pH	18	0.49 \pm 0.04	7	0.30 \pm 0.04**
T. Chol	120-240 mg/dl	18	170.3 \pm 6.6	7	121.9 \pm 16.5**
ICGR ₁₅	0-10 %	16	41.2 \pm 4.3	7	44.6 \pm 5.2

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, compared to the patients without ascites

肝硬変における hANP

Table 2 Comparison of serum, plasma and urine parameters in cirrhotic patients with "high" plasma hANP level (>38.3 pg/ml) and "normal" (≤38.3 pg/ml).

Parameters	Normal range	"normal"		"high"	
		n	mean±SE	n	mean±SE
Serum Na	136-144 mEq/l	15	139.4±0.7	10	138.1±0.5
K	3.5-4.8 mEq/l	15	4.0±0.4	10	4.2±0.5
Cl	101-109 mEq/l	15	107.9±0.8	10	106.0±1.2
Urine Na	80-180 mEq/day	12	43.1±5.8	9	76.0±13.5*
K	40-180 mEq/day	12	27.2±2.5	9	34.5±4.2
Cl	110-250 mEq/day	12	43.8±7.5	9	65.0±15.1
Plasma renin activity	0.2-2.7 ng/ml/hr	14	2.85±0.92	10	1.76±0.33
Angiotensin I	0-0.25 ng/ml	14	0.32±0.06	10	0.29±0.04
Angiotensin II	0-50 pg/ml	13	15.2±3.1	9	13.7±3.5
Aldosterone	0-180 pg/ml	15	143.2±23.6	10	104.2±15.0
Norepinephrine	0.05-0.4 ng/ml	14	0.31±0.06	9	0.37±0.07
Epinephrine	0-0.1 ng/ml	14	0.025±0.004	9	0.028±0.008
6-keto prostaglandin F _{1α}	0-200 pg/ml	12	27.9±4.4	6	29.3±2.3
Thromboxane B ₂	0-220 pg/ml	12	45.4±5.1	6	60.8±12.9
Circulating blood volume	64.5-67.3 ml/kg	10	70.4±4.0	9	72.9±5.2
TP	6.2-7.7 g/dl	15	6.8±0.2	10	6.4±0.3
Alb	4.0-4.9 g/dl	15	3.3±0.2	10	2.8±0.2
ZTT	4.0-12.0 KU	15	17.9±1.6	10	21.8±3.0
GPT	4-44 KU	15	76.6±13.5	10	64.2±18.3
Al-P	29-98 IU	15	132.5±17.0	10	141.5±17.1
γ-GTP	0-120 IU	15	81.2±27.2	10	69.1±16.1
ChE	0.8-1.2 ΔpH	15	0.48±0.04	10	0.36±0.05
T. Chol	120-240 mg/dl	15	162.7±7.1	10	150.4±18.6
ICGR ₁₅	0-10 %	14	43.7±4.1	9	40.5±4.7

*: p<0.05, compared to "normal" groups

4. 血漿 hANP 高値群と正常値群における各種測定項目の比較

血漿 hANP 値が対照群の平均 + 標準偏差である 38.3pg/ml より高値であった 10例を高値群, それ以下であった15例を正常値群とし, 各種測定項目について比較検討した結果を Table 2 に示した。尿中 Na 排泄量は高値群で有意に高く, 尿中 Cl 排泄量は高い傾向を示したが有意差はなかった。血漿レニン活性, アンギオテンシン I・II, アルドステロンは hANP 高値群で低値となる傾向を示したが統計学的には有意差はなかった。血清電解質, 血漿カテコールアミン, プロスタグランジン系, 循環血漿量, 肝機能検査値には両群間で有意差を認めなかった。

5. 血漿 hANP 値と各種測定項目との関係

血漿 hANP 値と前記測定項目との相関関係について検討したところ, 腹水のない患者群で尿中 Na, Cl 排泄量とのみ正の相関関係をみとめた。Fig. 3 に尿中 Na 排泄量と血漿 hANP 値の関係を示した。腹水のない患者群では r=0.79, p<0.001 と強い相関関係を

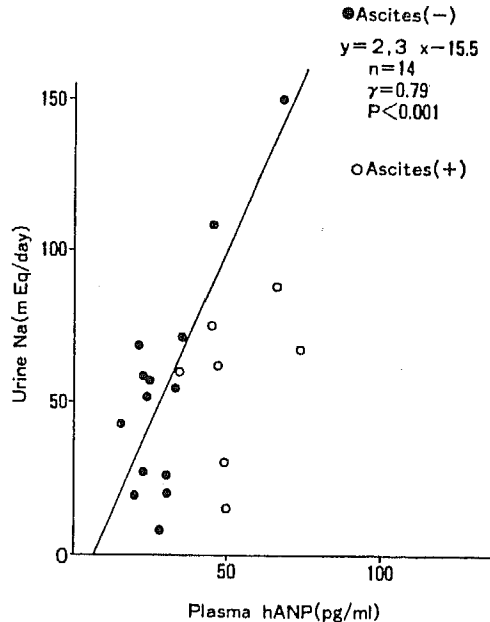


Fig. 3 Correlation between plasma hANP level and urinary Na excretion.

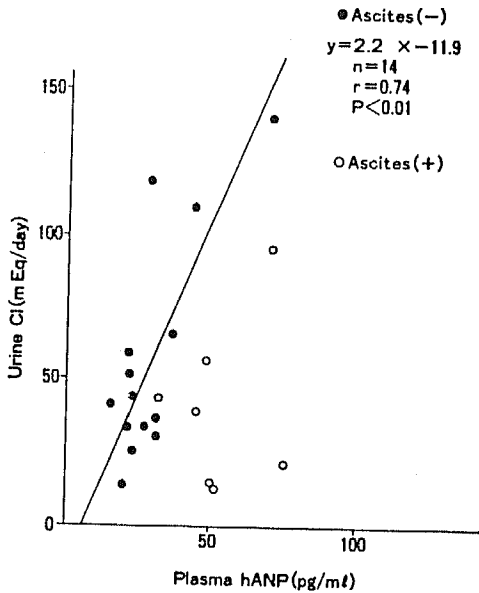


Fig. 4 Correlation between plasma hANP level and urinary Cl excretion.

認めたが、腹水のある患者群を加えると有意の相関関係はなくなり、かつ腹水のある患者群における測定値は全例が腹水のない患者群での測定値より作成された相関直線より下方（血漿 hANP 高値側）に位置していた。尿中 Cl 排泄量と血漿 hANP 値との関係についてもほぼ同様で、腹水のない患者群では $r = 0.74, p < 0.01$ と相関関係を認めたが、腹水のある患者群における測定値は全例がこの相関直線より下方に位置していた (Fig. 4)。循環血液量を含め、その他の測定項目については有意な相関関係は認められなかった。

6. 肝硬変の原因疾患別での血漿 hANP 値の比較
 肝硬変患者20例について原因別に血漿 hANP 値を比較した結果を Fig. 5 に示した。B型では 25.0 ± 2.7 pg/ml, 非A非B型では 40.6 ± 4.8 pg/ml, アルコール性肝硬変では 22.8 ± 2.2 pg/ml であり、非A非B型で高値を示す症例がみられたが、3群間に有意差を認めなかった。

7. 食道静脈瘤の形態と血漿 hANP 値との関係
 食道静脈瘤を有する肝硬変患者20例について、内視

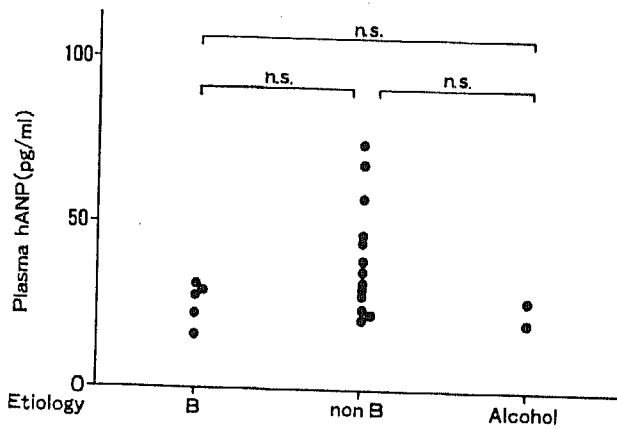
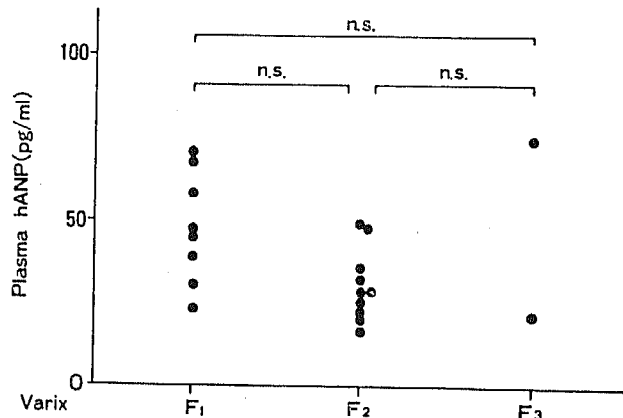


Fig. 5 Plasma hANP level and etiology of the disease in patients with compensated liver cirrhosis.

Fig. 6 Plasma hANP level and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis.



鏡的形態分類と血漿 hANP 値との関係を Fig. 6 に示した。F₁ では 47.7±6.0pg/ml, F₂ では 30.1±4.0pg/ml, F₃ では 47.8±26.4pg/ml であり, 3 群間に有意差を認めなかった。

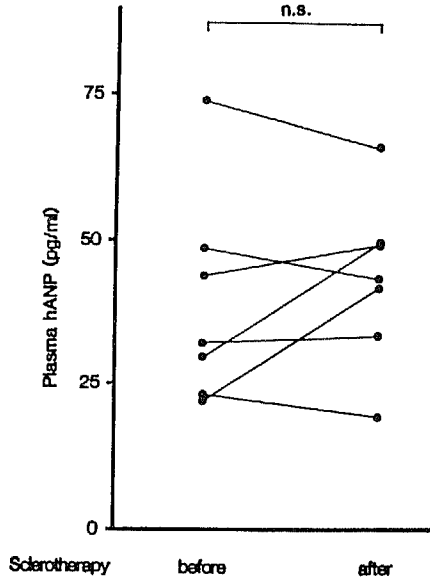


Fig. 7 Plasma hANP levels before and after sclerotherapy of the esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis.

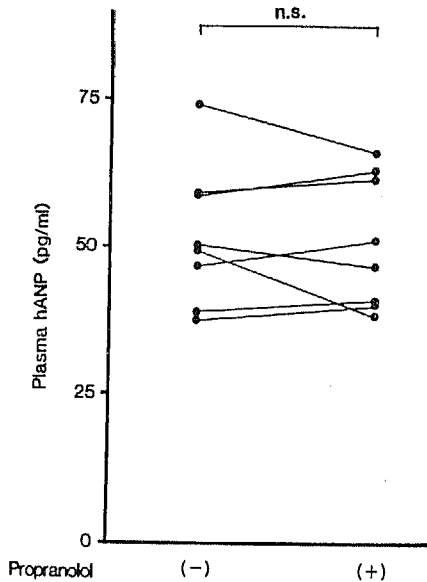


Fig. 8 Plasma hANP levels before and after oral administration of propranolol in patients with compensated liver cirrhosis.

8. 食道静脈瘤硬化療法と血漿 hANP 値との関係
内視鏡的硬化療法を施行した 7 例の施行前後での血漿 hANP 値を比較検討した結果を Fig. 7 に示した。治療前の平均値は 38.8±7.0pg/ml, 治療後の平均値は 43.3±5.4pg/ml であり, 両群間に有意差を認めなかった。

9. プロプラノロール投与前後での血漿 hANP 値の比較

Fig. 8 に示すようにプロプラノロール投与前の平均値は 51.9±4.3pg/ml, 投与の平均値は 50.8±4.0 pg/ml であり, 投与前後で有意な変化を認めなかった。

IV 考 察

肝硬変症においてはしばしばナトリウム貯溜が伴うことが知られており, 腹水貯溜の原因の 1 つと考えられている⁹⁾。その機序の 1 つとしてかつては hANP の分泌の低下が推定されていた¹⁰⁾。血漿 hANP 値の測定が可能となると, 種々の疾患で測定されるようになり, 肝硬変症における血漿 hANP 値の変動についてもいくつかの報告がみられる¹³⁾⁻²⁰⁾。しかしその成績は一定しておらず, 対照群との比較においても肝硬変患者群で上昇していたとするもの¹³⁾⁻¹⁸⁾ 上昇を認めなかったとするもの¹⁹⁾²⁰⁾ などがある。さらに肝硬変患者群で上昇を認めたとする報告の中にも, 腹水の有無との関係では一定の傾向はなく, 腹水の有無に関わらず数例に上昇を認めたとするもの¹⁴⁾、腹水の有無では差がなかったとするもの¹⁶⁾¹⁷⁾、腹水のある患者群で有意に高値であったとするもの¹³⁾¹⁸⁾がみられる。今回の著者の検討では, 腹水のある肝硬変患者群では対照群および腹水のない患者群に比べ有意に上昇しており, 腹水のない患者群でも対照群に比べ高値となる傾向を認めた。これらの点より, 肝硬変患者では血漿 hANP 値は潜在的に高値を示す傾向にあり, 腹水貯溜に伴って著明に上昇することを示している。さらに, 腹水治療前後での血漿 hANP 値を比較すると, 治療後に有意の低下を示した。同一症例で腹水治療前後で血漿 hANP 値を比較した報告は少ないが, 泉ら¹⁴⁾ は 2 例中 1 例に低下を認め, また, 福井ら¹⁶⁾ は腎機能低下が軽度な肝硬変患者では腹水消失後血漿 hANP 値が低下することを報告しており, 今回の著者の報告と一致している。

肝硬変患者において血漿 hANP 値と電解質や各種ホルモンとの関係について検討するため, 前記測定項

目について腹水の有無別、血漿 hANP 値別に 2 群に別けて比較し、また、血漿 hANP 値と前記測定項目との相関関係について検討した。腹水の有無別比較では、血漿 hANP 値は腹水のある患者に高値となっていた。血清電解質、カテコールアミン、プロスタグランジン系は腹水の有無別、血漿 hANP 値別ともに差を認めず、相関関係もなかった。これまでに *in vivo* あるいは *in vitro* において細胞外液中の Na 濃度は hANP 分泌に影響を与えず²¹⁾、また hANP はカテコールアミン分泌¹⁹⁾²²⁾、プロスタグランジン系の産生²³⁾には直接作用を及ぼさないと報告されており、肝硬変患者においてもこれらの事実が当てはまることが示された。レニン-アールドステロン系は hANP により抑制されることが知られており²⁴⁾²⁵⁾、肝硬変患者においても hANP 高値群で低値となる傾向を示していた。

尿中電解質については、血漿 hANP 値別の比較では尿中 Na 排泄量が hANP 高値群で正常値群より有意に高く、尿中 Cl 排泄量も高い傾向を示した。ところが、腹水の有無別比較では尿中 Na・Cl 排泄量ともに差はなく、腹水のある患者群では血漿 hANP 値が高値であるにもかかわらず Na・Cl の排泄が十分ではないことを示している。さらに、腹水のない患者群では血漿 hANP 値と尿中 Na・Cl 排泄量との間に強い相関関係を認めたが、腹水のある患者群では全例が腹水のない患者群での測定値より作成された相関直線より血漿 hANP 高値側に偏位していた。このことは、腹水のある肝硬変患者群では血漿 hANP 値に見合う量の NaCl が排泄されていないことを示しており、hANP の主な作用の 1 つである腎での NaCl 排泄作用に障害のあることが示唆された。この原因については少なくとも 2 つの機序が考えられる。第 1 は hANP の分子構造の異常により機能が発現されない可能性、第 2 は腎における hANP のレセプターの数あるいは質の異常の可能性である。Gerbes ら¹⁷⁾は hANP の分子構造の異常を推定しているが、同時に高速液体クロマトグラフィーでは異常を見い出せなかったと報告している。一方、レセプターの異常を示唆する報告はいくつかみられる。Waldhausel ら²⁶⁾は、健康人において合成 hANP の持続静注により利尿作用、ナトリウム排泄作用が低下する事を報告し、その原因としてレセプターの数減少等の down regulation を推定している。肝硬変患者においては Fyhrquist ら²⁷⁾の報告によると、腹水のある患者に対する合成 hANP

の投与の際の利尿作用・ナトリウム排泄作用が健康人に比べ低下しており、その原因として有効血流量の低下および血圧低下を推定しているが、この症例においてもレセプターにおける down regulation により hANP の作用が十分発現されなかった可能性は否定できないと思われる。今回の検討では腎機能障害のある症例を除外しており、また、尿中電解質の中で血漿 hANP 値と相関を示したのは Na, Cl のみで、K とは相関を示さなかった。以上より、肝硬変患者においては腎における hANP レセプターの down regulation により hANP の作用が発現されにくくなっている可能性が考えられるが、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

循環血液量は従来²⁸⁾と同様、腹水の有無に関わらず軽度増加しており、腹水のない肝硬変患者群での血漿 hANP 値が軽度高値となる原因と推定される。しかし、腹水の有無別、血漿 hANP 値別での比較において血漿 hANP 値に著明な差を認めるにもかかわらず循環血液量には差がなく、血漿 hANP 値との相関も認めないため、循環血液量が腹水のある肝硬変患者群での血漿 hANP 高値の原因とは推定できない。

肝機能検査成績は腹水のある肝硬変患者群で著明に低下しており、この群がより進行した肝障害を有する患者群であることを示していた。血漿 hANP 値別での比較においては高値群と正常値群の間に肝機能の差がなく、各種肝機能成績と血漿 hANP 値との間にも相関関係を認めず、両者の間に直接の関係を推定できなかった。したがって、腹水のある肝硬変患者群での血漿 hANP 値上昇の原因は、肝での hANP 代謝の遅延等肝機能低下に直接起因したものではないと思われる。hANP の代謝経路に関する報告は少ないが、血管平滑筋細胞²⁹⁾および腎で代謝され尿中に排泄される¹¹⁾ことが知られている。肝での代謝に関する報告はこれまでなかったが、今回の著者の検討により肝機能と血漿 hANP 値との間に関連がないことが明確に示され、肝は hANP 代謝に関しては重要な役割を演じていないことが推定された。

肝硬変症は種々の肝疾患の終末像であり、その原因となった疾患は様々である。原疾患による血漿 hANP 値の違いについても検討したが、B 型、非 A 非 B 型、アルコール性の 3 群間に有意差を認めなかった。非 A 非 B 型群で個体差が大きく高値となる症例が多い傾向を認めるが、これは「非 A 非 B 型」の診断が除外診断

によってなされるため、その病態も様々である可能性があるためと思われる。

また、肝硬変症では、門脈圧亢進症を高頻度に合併する一方、門脈血流量は減少している³⁰⁾。そのため、門脈圧が亢進するに従い門脈系から静脈系へ種々の短絡路が形成される。今回、食道静脈瘤の形態¹²⁾と血漿 hANP 値の関係についても検討したが、 $F_1 \cdot F_2 \cdot F_3$ の3群間で血漿 hANP 値に有意差はなかった。食道静脈瘤に対して内視鏡的硬化療法を施行することにより、門脈血流量は増加することが知られている³⁰⁾。門脈血流量の増加が血漿 hANP 値に及ぼす影響をみるため、内視鏡的硬化療法の前後で血漿 hANP 値を測定し比較検討したが、有意の差はみられなかった。これらの事実は、門脈血流量の変化が血漿 hANP 値に影響を与えない事を示しており、先に述べた肝の hANP 代謝への直接の関与が小さいことを裏付けるものと思われる。

肝硬変患者における血漿 hANP 値と交感神経系との関係についての報告は少なく、一定の結論を出すには到っていない。交感神経系の緊張の亢進が肝硬変症において血漿 hANP 値の上昇に関与していると推定する報告もある¹⁸⁾が、今回の著者の報告も含め、両者の相関関係を否定する報告¹⁹⁾もみられる。肝硬変患者に hANP を投与しカテコールアミンとの関連をみた報告はないが、正常者については Richards ら²²⁾は hANP の投与によってもカテコールアミンに変化なく、高血圧患者でみられたノルエピネフリンの上昇も血圧低下による二次的な反応であると報告している。今回の著者の成績では血漿 hANP 値とカテコールアミンとの相関関係がないことは先に述べたが、両者の関係をさらに明確にするため、非選択的 β -ブロッカーであるプロプラノロールを投与しその前後で血漿 hANP 値を測定し比較検討した。正常者では 20mg の経口投与の2時間後に血中プロプラノロール濃度は40 ng/ml 以上に上昇することが知られており³¹⁾肝硬変患者においてはその血中濃度は正常者の3倍に達すると報告³²⁾されていることより、今回の著者の投与条件はその薬理作用のえられる十分な血中濃度³³⁾に達する量であることが推定される。 β -ブロッカー投与前後で血漿 hANP 値に変化がみられなかったことより、肝硬変症での血漿 hANP 値の上昇には交感神経系の緊張の亢進は関与していないものと考えられた。プロプラノロールはまた、門脈圧を低下させ³³⁾門脈血流量も低下させることが知られているが³⁴⁾、投与により

血漿 hANP 値が変化しなかったことは、先に述べた門脈血流量の変化が血漿 hANP 値に影響を与えない事を裏付ける結果でもある。

今回の著者の検討では、腹水のない肝硬変患者において血漿 hANP 値が軽度上昇傾向を示したのは循環血液量の軽度の増加を反映するものと思われるが、腹水のある肝硬変患者における著明な上昇の直接的な要因は特定できなかった。おそらく腹水のある患者における上昇は、腹水貯溜の初期に一時的な循環血液量の増加等をきたし、血漿 hANP 値の上昇をひきおこし、それを契機として腎において hANP に対するレセプターの down regulation がおこり、さらにこれを代償し体液の電解質バランスを保つために hANP の分泌が亢進するという生体の反応と理解される。今後、合成 hANP の肝硬変患者への投与等がなされるようになればこの問題もさらに解明されるものと思われる。

V 結 語

肝硬変患者における血漿 hANP の役割について検討するため、血漿 hANP 値および血中・尿中電解質、各種ホルモン、循環血液量、肝機能を測定し、また、肝硬変の原因疾患別、食道静脈瘤の程度と内視鏡的硬化療法前後、 β -ブロッカー投与前後で血漿 hANP 値を比較検討し、以下の成績を得た。

1. 腹水のある肝硬変患者の血漿 hANP 値は上昇しており、腹水の消失に伴い低下した。また、腹水のない肝硬変患者でも対照者に比べ高値となる傾向を示した。
2. 血漿 hANP 値と尿中 Na・Cl 排泄量は腹水のない肝硬変患者では相関関係を認めしたが、腹水のある患者では全例が腹水のない患者での相関直線より hANP 高値側に位置していた。循環血液量、肝機能検査成績を含む他の項目と血漿 hANP 値との間には一定の関係を認めなかった。
3. 肝硬変の原因疾患別、食道静脈瘤の程度と内視鏡的硬化療法前後、 β -ブロッカー投与前後では血漿 hANP 値に差がみられなかった。

以上より、腹水のある肝硬変患者では hANP の主な作用の1つである尿中への Na・Cl 排泄作用が十分発現されておらず、腹水貯溜機序の1つに hANP に対する応答の低下が関与していることが示唆された。また、血漿 hANP 上昇の原因に肝機能の低下、門脈血行動態、交感神経系の緊張は直接関与していないことが判明した。

本論文の要旨は第84回日本内科学会総会（1987年4月，東京）および第23回日本肝臓学会総会（1987年6月岡山）において発表した。

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲をいただきました信州大学医学部第2内科学教室古田精市教授に深謝いたします。

文 献

- 1) de Bold, A. J. : Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med*, 161 : 508-511, 1979
- 2) de Bold, A. J., Borenstein, H.B., Veress, A.T. and Sonnenberg, H. : A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*, 28 : 89-94, 1981
- 3) Flynn, T.G., de Bold, M.L. and de Bold, A. J. : The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*, 117 : 859-865, 1983
- 4) 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
- 5) 雪村時人 : 心房性 Na 利尿ペプチドの薬理. *循環器科*, 18 : 433-439, 1985
- 6) Oguchi, H., Iwatsuki, K., Horiuchi, K., Furuta, S. and Chiba, S. : Effects of human atrial natriuretic polypeptide on pancreatic exocrine secretion in the dog. *Biochem Biophys Res Commun*, 146 : 757-763, 1987
- 7) 中岡秀光, 今鷹耕二, 天野晶夫, 藤井 潤, 山路 徹, 石橋みゆき : 各種心疾患における血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) —発作性心房細動とうっ血性心不全における血漿 ANP の上昇—. *医学のあゆみ*, 135 : 419-420, 1985
- 8) Hasegawa, K., Matsushita, Y., Inoue, T., Morii, H., Ishibashi, M. and Yamaji, T. : Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 63 : 819-822, 1986
- 9) Klingler, E.L., Vaamonde, C.A., Vaamonde, L.S., Lancestremere, R.G., Morosi, H.J., Frisch, E. and Papper, S. : Renal function changes in cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med*, 125 : 1010-1015, 1970
- 10) Epstein, M. : Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. *Gastroenterology*, 76 : 622-635, 1979
- 11) Marumo, F., Sakamoto, H., Ando, K., Ishigami, T. and Kawakami, M. : A highly sensitive radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide (ANP) in human plasma and urine. *Biochem Biophys Res Commun*, 137 : 231-236, 1986
- 12) 門脈外科研究会基準設定委員会 : 食道静脈瘤の内視鏡所見判定基準. *肝臓*, 64 : 566-568, 1976
- 13) 田中精一, 小林誠一郎, 高崎 健 : 肝硬変症における血中心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (hANP : human atrial natriuretic polypeptide) 濃度の臨床的検討. *外科と代謝・栄養*, 20 : 407-411, 1987
- 14) 泉 並木, 田中雄二郎, 服部光治, 佐藤千史, 蓮村 靖, 武内重五郎 : 肝硬変患者における心房性ナトリウム利尿ポリペプチドの血中濃度の測定. *日消誌*, 83 : 1231, 1986
- 15) 川崎寛中, 上桝次郎, 山本哲夫, 前田直人, 平山千里, 小林岳丸, 桜井兵一郎 : 慢性肝疾患における心房性ナトリウム利尿ペプチドについて. *肝臓*, 27 : 836, 1986
- 16) 福井 博, 松村雅彦, 岡本新悟, 小泉雅紀, 森村昌史, 藤本正男, 辻井 正 : 肝硬変における心房性 Na 利尿ホルモンの変動とその意義. *肝臓*, 27 : 667, 1986
- 17) Gerbes, A.L., Arendt, R.M., Ritter, D., Jüngst, D., Zähringer, J. and Paumgartner, G. : Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 313 : 1609-1610, 1985
- 18) Fernandez-Cruz, A., Marco, J., Cuadrado, L.M., Gutkowska, J., Rodriguez-Puyol, D., Caramelo, C. and Lopez-Novoa, J.M. : Plasma levels of atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients. *Lancet*, 2 : 1439-1440, 1985
- 19) Burghardt, W., Wernze, H. and Diehl, K. L. : Atrial natriuretic peptide in hepatic

- cirrhosis : relation to stage of disease, sympathoadrenal system and renin-aldosterone axis. *Klin Wochenschr*, 64 [Suppl VI] : 103-107, 1986
- 20) Shenker, Y., Sider, R. S., Ostafin, E. A. and Grekin, R. J. : Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest*, 76 : 1684-1687, 1985
 - 21) Dietz, J. R. : Control of atrial natriuretic factor release from a rat heart-lung preparation. *Am J Physiol*, 252 : R498-502, 1987
 - 22) Richards, A. M., Nicholls, M. G., Espiner, E. A., Ikram, H., Yandle, T. G., Joyce, S. L. and Cullens, M. M. : Effects of α -human atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension*, 7 : 812-817, 1985
 - 23) Hayashi, K., Matsumura, Y., Suzuki, H. and Saruta, T. : Atrial natriuretic factor does not stimulate prostaglandin synthesis in isolated rat glomeruli. *Endocrinol Japon*, 33 : 369-373, 1986
 - 24) Burnett, J. C. JR., Granger, J. P. and Opgenorth, T. J. : Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol*, 247 : F863-866, 1984
 - 25) Anderson, J. V., Struthers, A. D., Payne, N. N., Slater, J. D. H. and Bloom, S. R. : Atrial natriuretic peptide inhibits the aldosterone response to angiotensin II in man. *Clin Sci*, 70 : 507-512, 1986
 - 26) Waldhäusel, W., Vierhapper, H. and Nowotny, P. : Prolonged administration of human atrial natriuretic peptide in healthy men : evanescent effects on diuresis and natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab*, 62 : 956-969, 1986
 - 27) Fyhrquist, F., Totterman, K. J. and Tikkanen, I. : Infusion of atrial natriuretic peptide in liver cirrhosis with ascites. *Lancet*, 2 : 1439, 1985
 - 28) Lieberman, F. L. and Reynolds, T. B. : Plasma volume in cirrhosis of the liver : its relation to portal hypertension, ascites, and renal failure. *J Clin Invest*, 24 : 1297-1308, 1967
 - 29) Yandle, T. G., Richards, A. M., Nicholls, M. G., Cuneo, R., Espiner, E. A. and Livesey, J. H. : Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci*, 38 : 1827-1833, 1986
 - 30) 塩見 進, 黒木哲夫, 小林 隆, 鎌田悌輔, 小林 三, 山本祐夫, 越智宏陽, 門奈丈之 : Radionuclide angiography を用いた食道静脈瘤治療前後の肝血流動態の検討. *日消誌*, 1490, 1984
 - 31) Ohashi, K., Ebihara, A., Kondo, K. and Usami, M. : Clinical pharmacokinetics and pharmacological actions of a long-acting formulation of propranolol. *Arzneim-Forsch Drug Res*, 34 : 507-512, 1984
 - 32) Wood, A. J. J., Kornhauser, D. M., Wilkinson, G. R., Shand, D. G. and Branch, R. A. : The influence of cirrhosis on steady-state blood concentrations of unbound propranolol after oral administration. *Clin Pharmacokinetics*, 3 : 478-487, 1978
 - 33) Garcia-Tsao, G., Grace, N. D., Groszmann, R. J., Conn, H. O., Bermann, M. M., Patrick, M. J. C., Morse, S. S. and Alberts, J. L. : Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology*, 6 : 101-106, 1986
 - 34) 中山隆雅, 大西久仁彦, 斉藤正之, 波多野等, 塚本俊彦, 寺林秀隆, 杉田周次郎, 和田勝則, 三島昭彦, 野村文男, 大槻俊夫, 河野邦彦, 高田博文, 奥田邦雄 : Propranolol の門脈血行動態へ及ぼす影響. *肝臓*, 25 : 652-656, 1984

(62. 12. 11 受稿)