

# 急性呼吸不全と心房性ナトリウム利尿ペプチド

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

救命救急医学

三高千恵子、今井孝祐

**要旨：**心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）の急性呼吸不全における役割について検討した。急性肺傷害患者では、血中 ANP 濃度が上昇し、ANP は平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数、尿量、尿中 Na 排泄量、Na 排泄率と正の相関を示し、水分バランスとは負の相関を示した。そこで、PEEP をかけて人工呼吸を施行している急性肺傷害患者に、ANP 製剤を投与したところ、尿量が増加し肺ガス交換が改善した。さらに、オレイン酸肺水腫モデル犬に ANP 製剤あるいはフロセミドを投与して比較したところ、両者共に尿量が増加し有意差はなかったが、ANP 製剤の方が血管外肺水分量を有意に低下し、肺動脈圧を上昇させずに肺ガス交換を改善した。これらのことから、ANP は急性肺傷害において、利尿作用とは別のメカニズムによって、血管外肺水分量を減少させ、肺血管を拡張させて肺高血圧への伸展を抑制し、肺ガス交換改善作用を有することが示唆された。

**Key words:** 心房性ナトリウム利尿ペプチド、急性呼吸不全、オレイン酸肺水腫

## はじめに

心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide, ANP) は、体液量や血圧調節に関与しているホルモンで、血管拡張や利尿作用、レニン・アルドステロン分泌抑制作用を有し (図 1)、主に心房から分泌されている。ところが、ANP のプロホルモンが肺組織に存在していたり、ANP mRNA が肺で発現していることから、ANP は肺でも合成されていることがわかってきた<sup>1)</sup>。また、ナトリウム利尿ペプチド受容体である A 型 (GC-A)、B 型 (GC-B)、C 型 (クリアランス) が、肺血管内皮、肺血管平滑筋、II 型肺胞細胞、気管支上皮細胞、気管支平滑筋などに存在している<sup>1)</sup>ことから、肺は ANP のターゲット臓器のひとつであると考えられている。肺における ANP の作用は、肺動脈や肺静脈の血管拡張、気管支拡張などであり、ANP はエンドペプチダーゼにより不活化されたり、肺のクリアランス受容体により除去される。これらのことから、ANP は肺において何らかの役割を果たしている可能性がある。そこで我々は ANP の急性呼吸不全における役割について検討した。

### 1、急性肺傷害患者と血中 ANP 濃度

敗血症による急性肺傷害患者では、血中 ANP 濃度が上昇し、血中 ANP 濃度は平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数と正の相関を示した (図 2)<sup>2)</sup>。ANP 放出の刺激因子として、心房の伸展、肺動脈圧の上昇、肺静脈血管の伸展、低酸

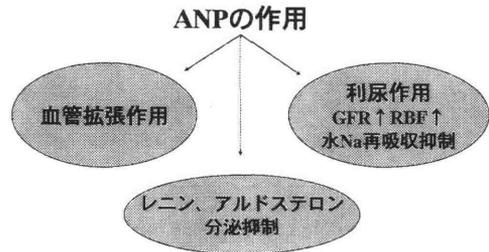


図 1、ANP の作用

素血症などが考えられる。また、15名の急性肺傷害患者では、血中 ANP 濃度は、尿量、尿中 Na 排泄量、Na 排泄率と正の相関を示し、水分バランスとは負の相関を示した (図 3)<sup>3)</sup>。これらの患者では、臨床症状が改善すると血中 ANP 濃度は低下したが、改善しなかった場合は ANP 濃度は低下しなかった。一方、血中 ANP 濃度は肺傷害の重症度と相関することが報告されている<sup>4)</sup>。これらのことから、急性肺傷害において ANP は過剰な水分貯留を除去し、肺血管を拡張して肺高血圧を改善する作用があると考えられた。

### 2、人工呼吸中の急性肺傷害患者における ANP 製剤投与の効果

急性肺傷害患者には、しばしば PEEP をかけた人工呼吸を施行するが、その際には PEEP により肺が拡張して心房が圧迫され、静脈還流が減る (図 4)。その結果、抗利尿ホルモンが放出されるだけでなく、心房からの ANP 分泌が

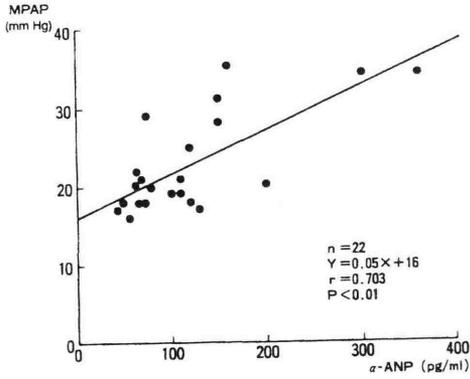


図2 (左)、敗血症による急性肺障害患者における血中ANP濃度と平均肺動脈圧 (上図)、肺血管抵抗係数 (下図) の関係 (文献2より引用)

減少し、ナトリウムや水分の貯留が起こり、尿量が減少する<sup>5)</sup>。

そこで我々は、PEEPをかけて人工呼吸を施行している急性肺傷害患者に、PEEPの尿量低下作用を軽減し肺水分量を減少させる目的で、ANP製剤(カルペリチド: ハンプ<sup>®</sup>, n=20) 0.1  $\mu$ g/kg/minを24時間持続投与し、対照群(n=20)と比較した。ANP群の方が尿量が増加し、肺ガス交換や肺シャント率、肺コンプライアンスが改善した(図5)<sup>6)</sup>。

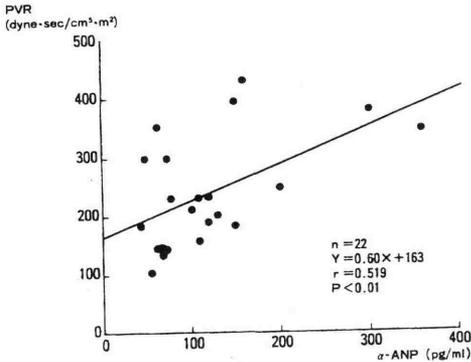
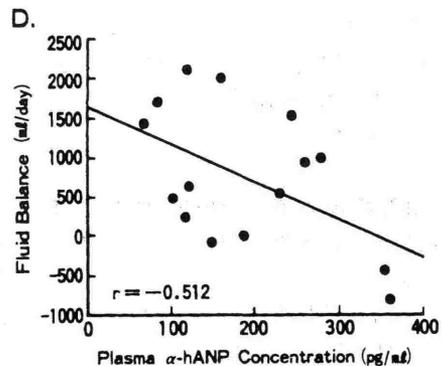
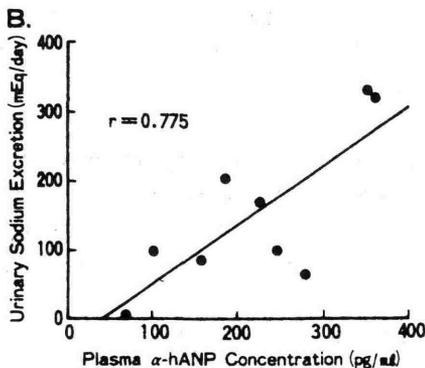
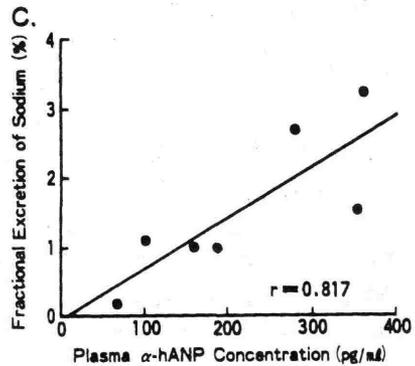
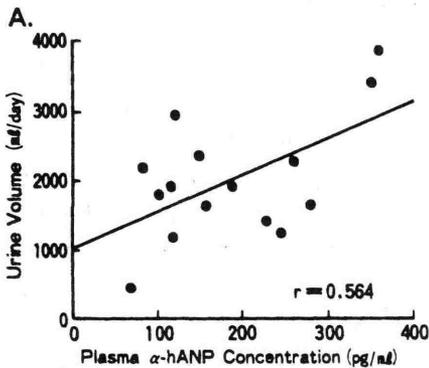
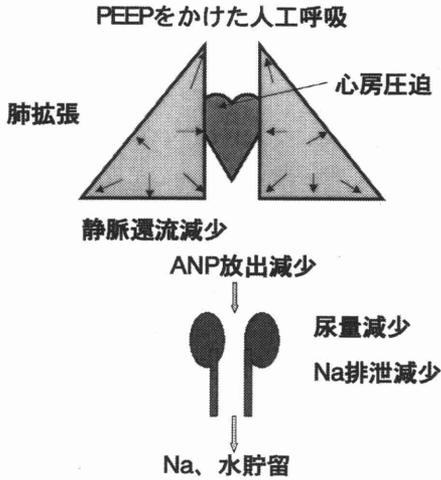


図3 (下)、急性肺障害患者における血中ANP濃度と尿量(A), 尿中Na排泄量(B), Na排泄率(C), 水分バランス(D) の関係 (文献3より引用)





4、PEEPをかけた人工呼吸中の水貯留におけるANPの役割(仮説): 肺の拡張によって心房が迫られ、静脈還流が減る。その結果、抗利尿ホルモンが放出されるとともに、心房からのANP出が減少し、尿量減少やナトリウム、水の貯留起こると考えられる。

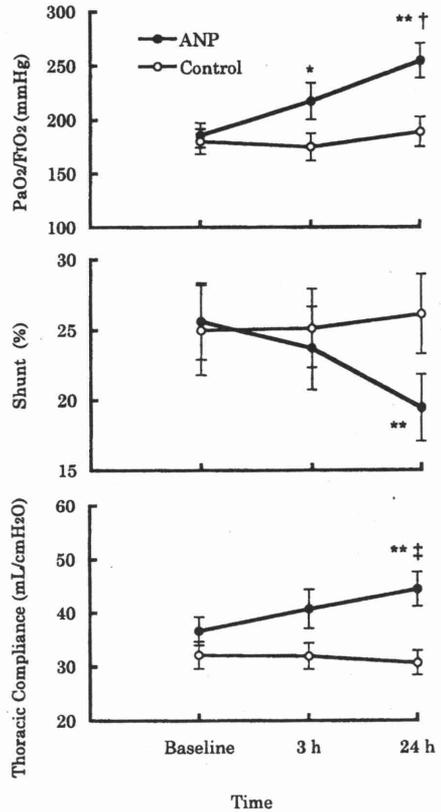
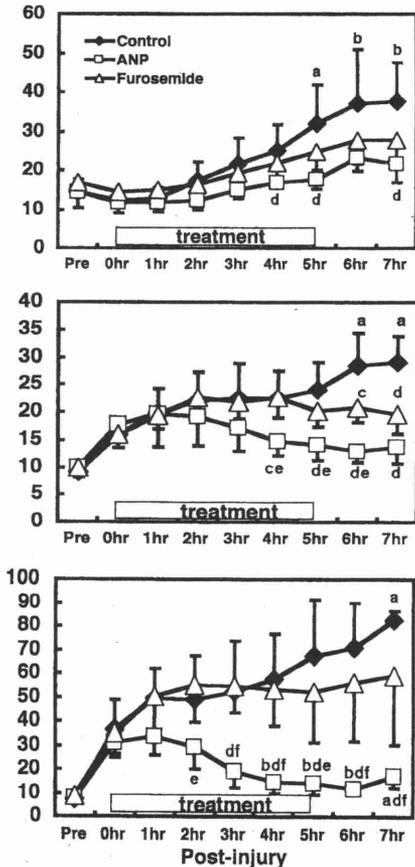


図5(上)、ANP製剤投与群と対照群における急性肺障害患者の $PaO_2/FiO_2$ 、肺シャント率、胸郭コンプライアンスの変化: 各点は平均±標準誤差を示す。\* $P<0.05$ 、\*\* $P<0.01$ : Baselineとの比較、† $P<0.05$ 、‡ $P<0.01$ : 対照群との比較(文献6より引用)

図6(左)、オレイン酸肺水腫モデル犬における生理食塩水(対照群)、ANP製剤、フロセミド投与後の平均肺動脈圧、血管外肺水分量、肺シャント率の変化: 各表示は平均±標準偏差を示す。\* $P<0.05$ 、† $P<0.01$ : 0hrとの比較、 $\square$  $P<0.05$ 、 $\triangle$  $P<0.01$ : 対照群との比較、 $\diamond$  $P<0.05$ 、 $\circ$  $P<0.01$ : フロセミド群との比較(文献7より引用)

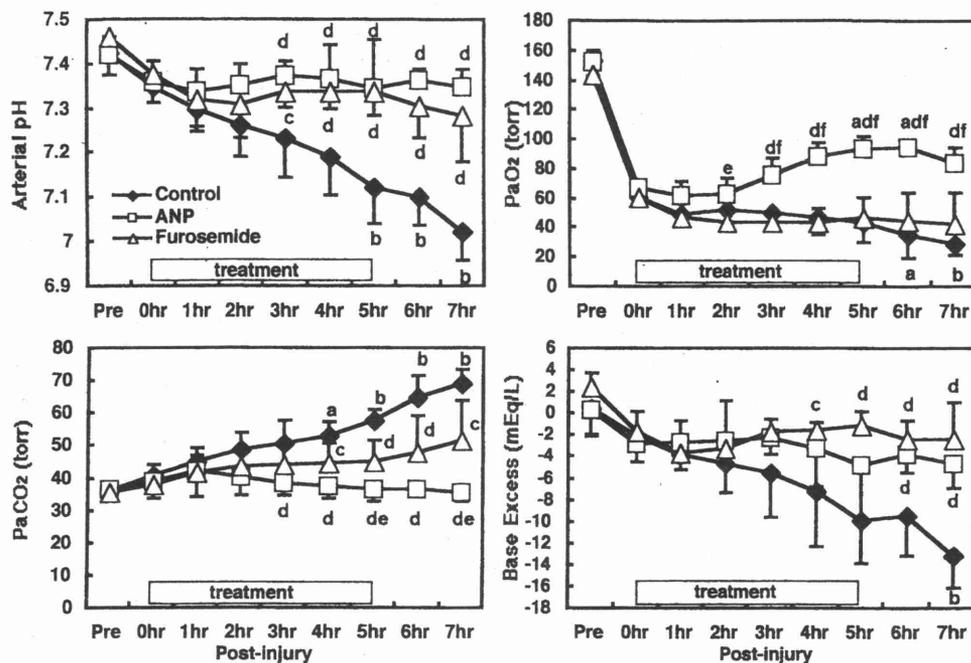


図7、オレイン酸肺水腫モデル犬における生理食塩水（対照群）、ANP製剤、フロセミド投与後の動脈血pH、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、Base Excessの変化：各表示は平均±標準偏差を示す。\*P<0.05, †P<0.01: 0hrとの比較、P<0.05, †P<0.01: 対照群との比較、\*P<0.05, †P<0.01: フロセミド群との比較（文献7より引用）

### 3、オレイン酸肺水腫モデル犬における ANP 製剤とフロセミド投与の比較

ANP製剤の肺ガス交換改善作用は、尿量増加だけによるのか否かを調べるために、オレイン酸肺水腫モデル犬を使ってANP製剤（n=6）とフロセミド（n=6）の効果を比較した。麻酔し人工呼吸を施行しているビーグル犬にオレイン酸0.08ml/kgを静注し、1時間待機してオレイン酸肺水腫を作成した。ANP製剤は1μg/kg/min、フロセミドは1mg/kg/hrの速度で5時間持続静注した。両者共に尿量は増加し有意差はなかったが、ANP群の方が血管外肺水分量や肺シャント率を有意に低下し、肺動脈圧を上昇させずに（図6）PaO<sub>2</sub>を改善した（図7）<sup>7)</sup>。

#### まとめ

急性肺傷害患者における血中ANP濃度と血行動態や尿量との関係、ANP製剤投与による急性肺傷害患者やオレイン酸肺水腫モデル犬の肺ガス交換の改善について述べた。ANPは急性肺傷害において、利尿作用とは別のメカニズ

ムで肺の血管透過性を抑制し、血管外肺水分量を減少させ、肺血管を拡張させて肺高血圧への伸展を抑制する役割があることが示唆された。

#### 文献

1. Perreault T, Gutkowska J. Role of atrial natriuretic factor in lung physiology and pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 151:226-242,1995.
2. Mitaka C, Nagura T, Sakanishi N, et al. Plasma α-atrial natriuretic peptide concentrations in acute respiratory failure associated with sepsis: Preliminary study. *Crit Care Med* 18:1201-1203,1990.
3. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al. Plasma alpha-human atrial natriuretic peptide concentration in patients with acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 146:43-46,1992.
4. Tanabe M, Ueda M, Endo M, et al. Effect of acute lung injury and coexisting disorders on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide. *Crit Care Med* 22:1762-1768,1994.

5. Pacher R, Frass M, Hartter E, et al. The role of  $\alpha$ -atrial natriuretic peptide in fluid retention during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Klin Wochenschr* 64(Suppl VI):64-67,1986.
6. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al. Beneficial effect of atrial natriuretic peptide on pulmonary gas exchange in patients with acute lung injury. *Chest* 114:223-228,1998.
7. Mitaka C, Hirata Y, Habuka K, et al. Atrial natriuretic peptide improves gas exchange by reducing extravascular lung water in canine model with oleic acid-induced pulmonary edema. *Crit Care Med* (in submission)

## Acute respiratory failure and atrial natriuretic peptide

Chieko Mitaka, Takasuke Imai

Department of Critical Care Medicine, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

We investigated the role of atrial natriuretic peptide (ANP) in acute respiratory failure. In patients with acute lung injury, plasma ANP levels increased and they positively correlated with mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance index, urine volume, urinary sodium excretion, and excreted fraction of filtered sodium, but negatively with fluid balance. In patients with acute lung injury who required mechanical ventilation with PEEP, we administered ANP for 24 hr. ANP infusion induced diuresis and improved pulmonary gas exchange in these patients. In addition, to examine and compare the effects of ANP and furosemide on pulmonary gas exchange, extravascular lung water, and urine volume, we made an experiment on canine model with oleic-acid induced pulmonary edema. ANP significantly decreased extravascular lung water and pulmonary arterial pressure and improved pulmonary gas exchange compared with furosemide, although there was no significant difference in urine volume between ANP and furosemide. These findings suggest that ANP improved pulmonary gas exchange by reducing extravascular lung water and pulmonary arterial pressure, possibly independent of diuresis.

**Key words:** acute respiratory failure, atrial natriuretic peptide, oleic acid-induced pulmonary edema