

腎循環に関する研究

血行動態からみた心房性ナトリウム利尿ペプチドの作用

奈良県立医科大学第1内科学教室

齋藤学

STUDY OF RENAL HEMODYNAMICS IN RESPONSE TO ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE

MANABU SAITOH

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received September 28, 1990

Summary: To investigate the effects of atrial natriuretic peptide (ANP) on renal hemodynamics, a comparative study was made in response to agents given before administration of ANP in 40 anesthetized dogs. After continuous administration of 5 percent glucose solution (Experiment A), captopril (Experiment B), norepinephrine (Experiment C), or angiotensinII (Experiment D), ANP was given intravenously and various items were observed. Especially, outer cortical blood flow (OCBF) and inner cortical blood flow (ICBF) was measured by hydrogen clearance. The results were as follows.

Experiment A: Renal blood pressure (RBP) decreased and renal blood flow (RBF) increased significantly. Therefore renal vascular resistance (RVR) decreased significantly in high dose ANP infusion. OCBF decreased and ICBF increased significantly.

Experiment B: Glomerular filtration rate (GFR) and filtration fraction (FF) and RVR increased significantly in high dose ANP infusion, suggesting relative vasoconstriction of efferent arterioles.

Experiment C: In low dose infusion of ANP, systemic hemodynamics showed no significant change, but RBF increased and RVR decreased significantly, which suggests the hyperreactivity of renal vessels compared with other organ vessels. GFR and FF increased, and RVR decreased, showing vasodilatation of afferent arterioles. And FE_{Na} increased significantly, which shows that sodium reabsorption was restrained at the proximal tubules.

Experiment D: FE_{Na} increased significantly, which suggests that sodium reabsorption is also restrained at the distal tubules.

From these results, the author concludes that ANP has different pharmacological action on afferent and efferent arterioles. And ANP gives hyperreaction on renal vessels and sodium excretion at the kidney under vasoconstrictive state.

Index Terms

atrial natriuretic peptide, renal cortical blood flow, afferent arterioles, efferent arterioles, sodium excretion

緒言

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は1981年に De Bold¹⁾によって発見され、1984年に Kangawa & Matsuo²⁾によってその分子構造が決定された。以後その薬理作用が急速に解明され、本薬剤の利尿作用と降圧作用が明らかにされているが、利尿作用の発現機序については一定の見解が得られていない。利尿に直接関与する腎臓は特殊な血管構造を有する臓器であるから、本薬剤による利尿の機序については、腎内血行動態の特異な変化に起因する可能性も考えられる。そこで、この点も解明するため、著者はイヌを用いて、ANPの全身投与時の腎内血行動態の変動ならびに利尿効果を観察し、それらの効果発現に神経性および体液性因子がいかなる影響をおよぼしているかを検討した。

実験方法

1. 実験の種類

体重8~14 kg (平均11 kg)、片腎重量30~40g (平均38g)の健康な雑種成犬イヌ40頭を使用し、無処置実験 (A実験; 10頭)、カプトプリル前投与実験 (B実験; 10頭)、カプトプリル・ノルエピネフリン前投与実験 (C実験; 10頭) および腎神経遮断下アンジオテンシンII投与実験 (D実験; 10頭) の4群に分け、それぞれについてANPの少量 (0.1 μ g/kg) と大量 (2.5 μ g/kg) の全身投与が体循環、腎循環におよぼす影響を観察した。

A実験: 神経性、体液性、およびレニン・アンジオテンシン系による影響を除外するような前処置を加えないでANPの影響を観察した。

B実験: レニン・アンジオテンシン系の影響を除外する目的で、前処置としてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬カプトプリル (CAP) 投与を行い、ANPの全身投与が腎循環および腎機能におよぼす影響を観察した。

C実験: 外因性ノルエピネフリン (NE) 投与による交感神経緊張をつくり、ANPの少量および大量全身投与が腎循環におよぼす影響をCAP持続注入下で観察した。

D実験: 腎神経を介する影響および交感神経副腎系を介する影響を除外するため、前処置として腎神経を切断し、交感神経節遮断薬 hexamethonium (C₆) を投与したのち、さらにアンジオテンシンII (A II) を投与した状態でANPの少量と大量の全身投与が腎循環および腎機能におよぼす影響を観察した。

2. 実験の手順

(1)各実験に共通の手順

イヌをpentobarbital sodium 30 mg/kgの腹腔内投与によって麻酔し、気管内チューブを挿管してレスピレータによる人工呼吸下で左第4肋間切開によって開胸し、大動脈起始部を鈍的に剝離露出した。ついで左側腹切開によって後腹膜腔に達し、神経の走行を損傷することのないように注意しながら左腎動脈、左尿管および左腎表面を露出した。大動脈起始部と腎動脈にそれぞれ適合する電磁流量計プローブ (米国 Narco 社製) を装着し、左尿管に採尿用カテーテルを挿入した。さらに腎表面から2 mm (皮質外層) と4 mm (皮質内層) の深さにそれぞれ水素ガス発生電極と水素濃度検出電極からなる双極電極を刺入し不関電極を皮下組織に埋没して、これらの電極を電解式組織血流計 (バイオメディカルサイエンス社製 RBF-1) に接続した。ついで左腎動脈、大動脈起始部および下大静脈にカテーテルを挿入し、それぞれを圧トランスデューサ (バクスター社製トランスデューサ DPT-II) に接続した。さらにクリアランス法により腎血漿流量 (RPF)、糸球体濾過量 (GFR) を測定するため、パラアミノ馬尿酸ソーダ (PAH) 8 mg/kg、クレアチニン (Cr) 30 mg/kg を静注したのち PAH 0.25 mg/kg/min, Cr 0.58 mg/kg/min を静脈内に持続注入して血中の PAH・Cr 濃度を一定に維持した³⁾。

(2)各実験における手順

以上の共通操作後、A実験ではイヌの血行動態が安定した時点で、B実験では前処置としてCAP 1 mg/kg を one shot 静注し⁴⁾、続いて1 mg/kg/hr の速度で持続注入し、動脈圧が下降安定した時点で、C実験では前処置としてNE 0.03 mg/kg⁵⁾ およびCAP 1 mg/kg を静注し続いてNE, CAP をそれぞれ0.03 mg/kg/hr および1 mg/kg/hr の速度で持続注入し、血行動態が安定した時点で実験を行った。さらにD実験ではA実験と同様の操作後、前処置として左腎の血管周囲神経叢および左腎被膜に分布する腎神経を可能な限り剝離切断したのち、節遮断薬C₆ 5 mg/kg を静注⁶⁾し、さらにA II 20 ng/kg を静注し、続いて20 ng/kg/hr の速度で持続注入⁷⁾し、血行動態が安定した時点で実験を行った (Fig.1)。

3. ANP 投与量と測定

各実験群とも、以上の時点でANP少量 (5頭) あるいは大量 (5頭) を肘静脈より1回投与し、投与前から投与後20分まで経時的に大動脈圧、下大静脈圧、心拍出量、腎動脈圧、腎血流量、腎皮質血流量および腎機能の測定を行った。なおクリアランスの1区間は20分とし、その中間点10分で大腿動脈に留置したカテーテルから採血した。

4. 測定項目

(1) 全身血行動態

大動脈圧 (ABP; mmHg) : 大腿動脈から挿入したカテーテルを介して測定し, 平均血圧で記録した。

下大静脈圧 (IVP; mmHg) : 大腿静脈より下大静脈に Swan-Ganz カテーテルを挿入して測定した。

心拍出量 (CO; ml/min · kg) : 大動脈起始部に電磁流量計プローブを装着して測定し, 体重 1 kg 当りの血流量に換算して記録した。

全末梢血管抵抗 (TPR; mmHg/ml/min · kg) : (ABP-IVP) / CO とし算出した。

(2) 腎血行動態

腎動脈圧 (RBP; mmHg) : 23 ゲージのカテーテルを左腎動脈に直接刺入して測定し, 平均血圧として記録した。

腎血流量 (RBF; ml/min · g) : 左腎動脈に電磁流量計プローブを装着して測定し, 腎重量 1g 当りの血流量に換算して表した。

腎血管抵抗 (RVR; mmHg/ml/min · g) : (RBP-IVP) / RBF とし算出した。

腎皮質血流量 (RCBF; ml/min · g) : 電解式水素クリアランス法によって得られたクリアランス曲線により, 半減時間 $t_{1/2}$ (min) および塩化カリウム溶液静脈投与による心停止状態の測定値から得た拡散による見かけ上の血流量を求め, これより腎皮質外層, 内層それぞれ 1g あたりの血流量 (OCBF, ICBF) を甲州ら⁹⁾の方法に従って次式により算出した。{(69.3/ $t_{1/2}$) - (拡散による見かけ上の血流量)} / 100

(3) 腎機能

有効腎血流量 (ERBF; ml/min · g) : C_{PAH} つまり $U_{PAH} \cdot UV / P_{PAH}$ (P_{PAH} ; 血漿 PAH 濃度, U_{PAH} ; 尿中 PAH 濃度, UV; 1 分間尿量) から腎血流量を $C_{PAH} / 1 \cdot Ht$ (Ht; ヘマトクリット) とし算出し, これを腎重量で除して腎 1g 当りの血流量に換算して表した。

糸球体濾過量 (GFR; ml/min · g) : GFR は C_{Cr} つまり $U_{Cr} \cdot UV / P_{Cr}$ (U_{Cr} ; 尿中 Cr 濃度, P_{Cr} ; 血漿 Cr 濃度) とし求め, この C_{Cr} を腎重量で除し腎 1g 当りの糸球体濾過量とした。

濾過率 (FF) : C_{Cr} / C_{PAH} とし算出した。

1 分間尿量 (UV; ml/min) : 尿管カテーテルから採尿し 1 分あたりの値で示した。

尿中ナトリウム排泄速度 ($U_{Na}V$; $\mu Eq/min$) : 蛍光光度計を使用して求めた尿中ナトリウム濃度 (U_{Na}) と 1 分間尿量から算出した。

腎ナトリウム排泄率 (FE_{Na} ; %) : 尿中ナトリウム排

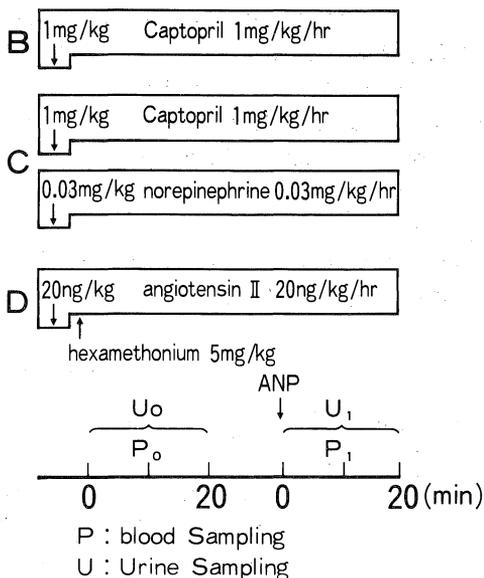
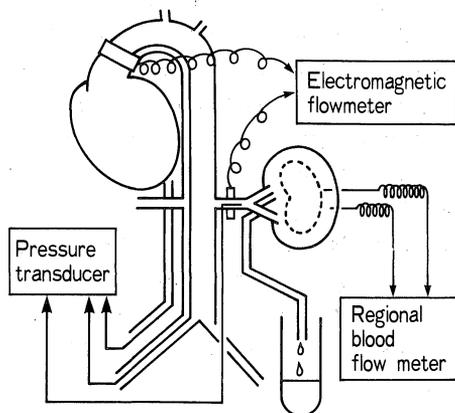


Fig. 1. Procedure of experiment.

泄量に対する GFR の影響を除き, 尿管因子を検討するために用いた。GFR に対する尿中ナトリウム排泄量の割合を%表示した。すなわち尿中ナトリウム濃度 (U_{Na}), UV, 血漿ナトリウム濃度 (P_{Na}) を用い, 次式によって算出したナトリウムクリアランス (C_{Na} ; $C_{Na} = U_{Na} \times UV / P_{Na}$) と前述の C_{Cr} から, $FE_{Na} = C_{Na} / C_{Cr} \times 100$ とし算出した。

尿中カリウム排泄率 ($U_{K}V$; $\mu Eq/min$) : 蛍光光度計を使用して尿中カリウム濃度を測定し, 1 分間尿量中の排泄から計算した。

(4) 血漿 ANP 濃度 : 予備実験として ANP 0.1 $\mu g/kg$ および 2.5 $\mu g/kg$ を肘静脈より 1 回投与し, それぞ

れ投与前, 投与後1分, 3分, 5分, 10分, 20分に大腿動脈から採血し, 採血後ただちに TrasyloI-EDTA 入りのスピットグラスに移し, 4℃, 3000回転で15分間遠心分離した血漿を直ちに-20℃以下に保存した。保存した血漿は2週間以内に融解し, 栄研キットを用いてラジオイムノアッセイ⁹⁾で測定した。

5. 統計処理

統計処理は対照値と ANP 投与時の測定値の間で絶対値についてはt検定により平均値±標準偏差, パーセント表示についてはノンパラメトリック法を用いて平均値±標準誤差で表示した。なお $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

実験成績

A実験, B実験, C実験およびD実験における測定値の変化を対照値に対するパーセント(平均値±標準誤差)として Fig2-9 に図示した。また Table 1, Table 2 には各実験における皮質血流計および腎クリアランスの測定値(平均値±標準誤差)を示した。

1. 全身血行動態

(1) ABP

ANP 少量投与の効果: ABP は A・B・C・D いずれの実験においても明らかな変化を示さなかった。

ANP 大量投与の効果: ABP は A 実験で ANP 投与3分後に前値の93%, 5分後に89%にいずれも有意に下降し, その後前値に回復したが, B実験では有意の変化を示さなかった。C実験では投与3分後に前値の92%, 5分後に89%となり, いずれも有意の下降であった。その後徐々に前値に回復する傾向を示した。D実験では投与直後から下降傾向を示し, 10分後には前値の90%に有意に下降し, その後前値に回復する傾向を示した。

(2) CO

ANP 少量投与の効果: CO は A・B・C・D いずれの実験においても明らかな変化を示さなかった。

ANP 大量投与の効果: CO は A 実験では投与3分後に前値の113%に有意に増加したのち前値に回復する傾向を示したが, B実験では明らかな変化を示さなかった。C実験では投与5分後に前値の115%に有意に増加し, その後は徐々に減少する傾向を示した。D実験では投与1分後に前値の110%, 3分後に112%にいずれも有意に増加したが, 20分後には前値より減少する傾向を示した。

(3) TPR

ANP 少量投与の効果: TPR は A・B・C・D いずれの実験においても有意の変化を示さなかった。

ANP 大量投与の効果: TPR は A 実験では投与3分

Table 1. Effects of ANP on renal cortical blood flow

Experimental group	Dose of ANP ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Item	Control Value	Time after administration of ANP				
				1 min	5 min	10min	15min	20min
A	0.1	In	1.04±0.03	1.07±0.19	1.10±0.13	1.08±0.24	1.10±0.03	1.12±0.28
		Out	1.31±0.48	1.34±0.22	1.32±0.48	1.33±0.37	1.34±0.30	1.31±0.30
	2.5	In	1.14±0.36	1.24±0.24*	1.16±0.40	1.13±0.53	1.15±0.75	1.16±0.45
		Out	1.28±0.39	1.32±0.77*	1.18±0.51*	1.17±0.48*	1.26±0.37	1.28±0.37
B	0.1	In	1.20±0.28	1.18±0.35	1.30±0.28*	1.28±0.40*	1.29±0.23*	1.35±0.02*
		Out	1.78±0.10	1.80±0.03	1.90±0.45**	1.82±0.34**	1.82±0.38*	1.76±0.22*
	2.5	In	1.27±0.43	1.32±0.60	1.57±0.39*	1.58±0.57**	1.72±0.22*	1.78±0.21*
		Out	1.88±0.10	1.82±0.43	1.78±0.32*	1.80±0.20*	1.68±0.65	1.66±0.65
C	0.1	In	0.80±0.44	0.84±0.53	0.89±0.12*	0.82±0.32	0.78±0.55	0.81±0.43
		Out	1.10±0.10	1.11±0.53	1.15±0.10	1.11±0.48	1.10±0.62	1.11±0.10
	2.5	In	0.62±0.47	0.66±0.42	0.87±0.38**	0.78±0.47*	0.82±0.29**	0.78±0.48*
		Out	1.98±0.40	0.96±0.70	0.91±0.37	0.88±0.41	0.92±0.33	0.88±0.13
D	0.1	In	0.90±0.31	0.93±0.42	1.02±0.11	0.98±0.70	1.00±0.40	0.99±0.14
		Out	1.10±0.30	1.05±0.30	1.08±0.24	1.12±0.19	1.10±0.20	1.08±0.60
	2.5	In	0.78±0.43	0.77±0.24	1.10±0.24*	0.88±0.38	0.75±0.44	0.66±0.43
		Out	0.99±0.38	1.06±0.11	0.90±0.14	0.88±0.33	0.94±0.48	0.89±0.43

In: inner cortical blood flow (ml/min·g),
 Out: outer cortical blood flow (ml/min·g),
 mean±SD (*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$)

Table 2. Effects of ANP on renal function

Experimental group	Item	ANP 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$		ANP 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	
		before	after	before	after
A	ERBF	2.92 \pm 0.22	2.82 \pm 0.14	2.96 \pm 0.22	2.70 \pm 0.31
	GFR	0.42 \pm 0.15	0.48 \pm 0.26	0.46 \pm 0.18	0.67 \pm 0.57*
	FF	0.32 \pm 0.15	0.34 \pm 0.10	0.29 \pm 0.12	0.40 \pm 0.10*
B	ERBF	3.31 \pm 0.49	3.29 \pm 0.67	3.12 \pm 0.21	3.00 \pm 0.51
	GFR	0.31 \pm 0.22	0.38 \pm 0.34	0.40 \pm 0.28	0.72 \pm 0.36*
	FF	0.12 \pm 0.08	0.14 \pm 0.10	0.13 \pm 0.10	0.17 \pm 0.08*
C	ERBF	2.43 \pm 0.61	2.55 \pm 0.81	2.13 \pm 0.10	2.21 \pm 0.51
	GFR	0.46 \pm 0.22	0.52 \pm 0.16*	0.31 \pm 0.22	0.45 \pm 0.39*
	FF	0.23 \pm 0.14	0.26 \pm 0.10*	0.22 \pm 0.08	0.39 \pm 0.17**
D	ERBF	2.62 \pm 0.18	2.62 \pm 0.25	2.60 \pm 0.20	2.56 \pm 0.34
	GFR	0.50 \pm 0.23	0.51 \pm 0.12	0.41 \pm 0.25	0.48 \pm 0.66*
	FF	0.24 \pm 0.10	0.29 \pm 0.17	0.20 \pm 0.09	0.23 \pm 0.04

ERBF : effective renal blood flow (ml/min \cdot g),

GFR : glomerular filtration rate (ml/min \cdot g),

FF : filtration fraction, mean \pm SD (* : P<0.05, ** : P<0.01)

後に前値の 89% に有意に減少し、その後徐々に前値に回復した。C 実験では 3 分後に前値の 92% に、さらに 5 分後には前値の 85% にいずれも有意に減少し、その後前値に回復する傾向を示したが、20 分後には前値の 106% に有意に増加した。D 実験では投与 5 分後に前値の 89% に有意に減少し、以後前値に回復する傾向を示した。しかし B 実験では有意の変化を示さなかった (Fig. 2,3)。

2. 腎血行動態

(1) RBP

ANP 少量投与の効果 : RBP は A \cdot B \cdot C \cdot D いずれの実験においても有意の変化を示さなかった。

ANP 大量投与の効果 : RBP は A \cdot C \cdot D 実験では投与直後より下降し、A 実験では 3 分後に前値の 96%、5 分後に 92% に、C 実験では 3 分後に前値の 96%、5 分後に前値の 93%、10 分後に 90% に、D 実験では 15 分後に前値の 90% にいずれも有意に下降し、その後前値に回復する傾向を示した。しかし B 実験では ANP 投与により有意の変化を示さなかった。

(2) RBF

ANP 少量投与の効果 : RBF は A \cdot B \cdot D いずれの実験においても有意の変化を示さなかった。しかし C 実験では投与直後より増加し、5 分後には前値の 111% に有意に増加し、以後前値に回復する傾向を示した。

ANP 大量投与の効果 : RBF は A 実験では投与 3 分後に前値の 122% に有意に増加し、その後、前値に回復する傾向を示した。C 実験では投与 3 分後に前値の 115%、5 分後に 122% にいずれも有意に増加し、その後変

動はあるものの 20 分程度まで有意の増加が持続した。D 実験では投与 3 分後に前値の 123% に有意に増加し、その後、前値に回復する傾向を示した。しかし B 実験では有意の変化を示さなかった。

(3) RVR

ANP 少量投与の効果 : RVR は A \cdot B \cdot D 実験においては有意の変化を示さなかった。しかし C 実験では投与 5 分後に前値の 85% に有意に減少し、以後不十分ながら回復傾向を示した。

ANP 大量投与の効果 : RVR は A 実験では投与 1 分後に前値の 86%、3 分後に 83% にいずれも有意に減少し、その後徐々に前値に回復した。B 実験では投与 3 分後に前値の 108%、5 分後に 114% にいずれも有意に増加し、その後、前値に回復する傾向を示した。C 実験では投与直後から減少し、3 分後には前値の 83% に有意に減少し、さらに 5 分後には前値の 76% に有意に減少し、以後 20 分まで有意の減少が持続した。しかし D 実験では有意の変化を示さなかった (Fig. 4,5)。

(4) RCBF

ANP 少量の効果 : OCBF は A \cdot B \cdot C \cdot D いずれの実験においても有意の変化を示さなかった。しかし ICBF は A 実験、D 実験では有意の変化を示さなかったが、B 実験では投与 5 分後に前値の 108% に有意に増加し、20 分まで増加が持続した。C 実験では投与 5 分後に前値の 111% に有意に増加し、以後前値に回復する傾向を示した。しかし D 実験では有意の変化を示さなかった。

ANP 大量投与の効果 : OCBF は A 実験では投与 1 分

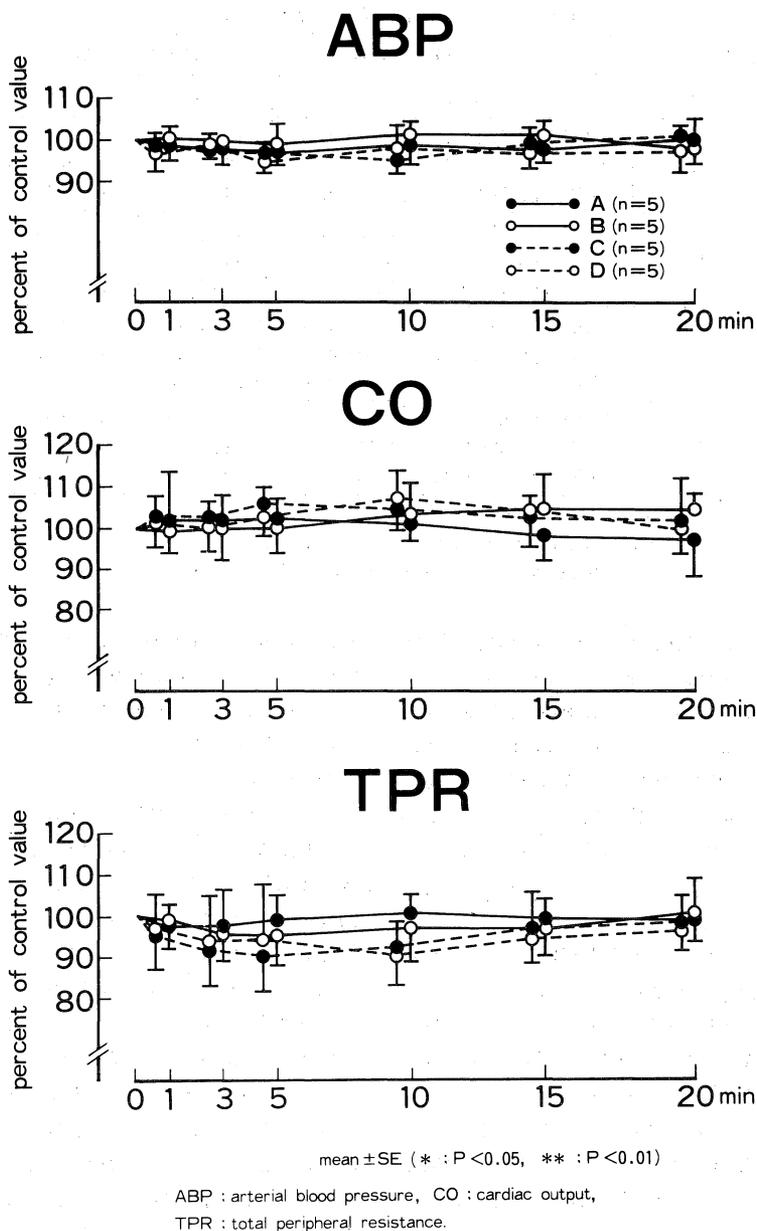


Fig. 2. Effects of low dose ANP on systemic hemodynamics.

後に前値の109%に有意に増加したが投与5分後に前値の93%、10分後に92%に有意に減少し、その後前値に回復する傾向を示した。C実験では投与5分後に前値の90%に有意に減少し、以後20分まで有意の減少が持続した。しかしB・D実験では有意の変化を示さなかった。ICBFはA実験では投与1分後に前値の111%に有意に増加し、その後、前値に回復した。B実験およびC実験

では投与5分後の前値の124%、140%にそれぞれ有意に増加し、以後20分まで有意の増加を持続した。D実験では投与5分後に前値の128%に有意に増加し、以後、前値に復した (Table 1, Fig 6,7).

3. 腎機能

(1) ERBF

ANP少量投与の効果: ERBFはA・B・C・Dいずれ

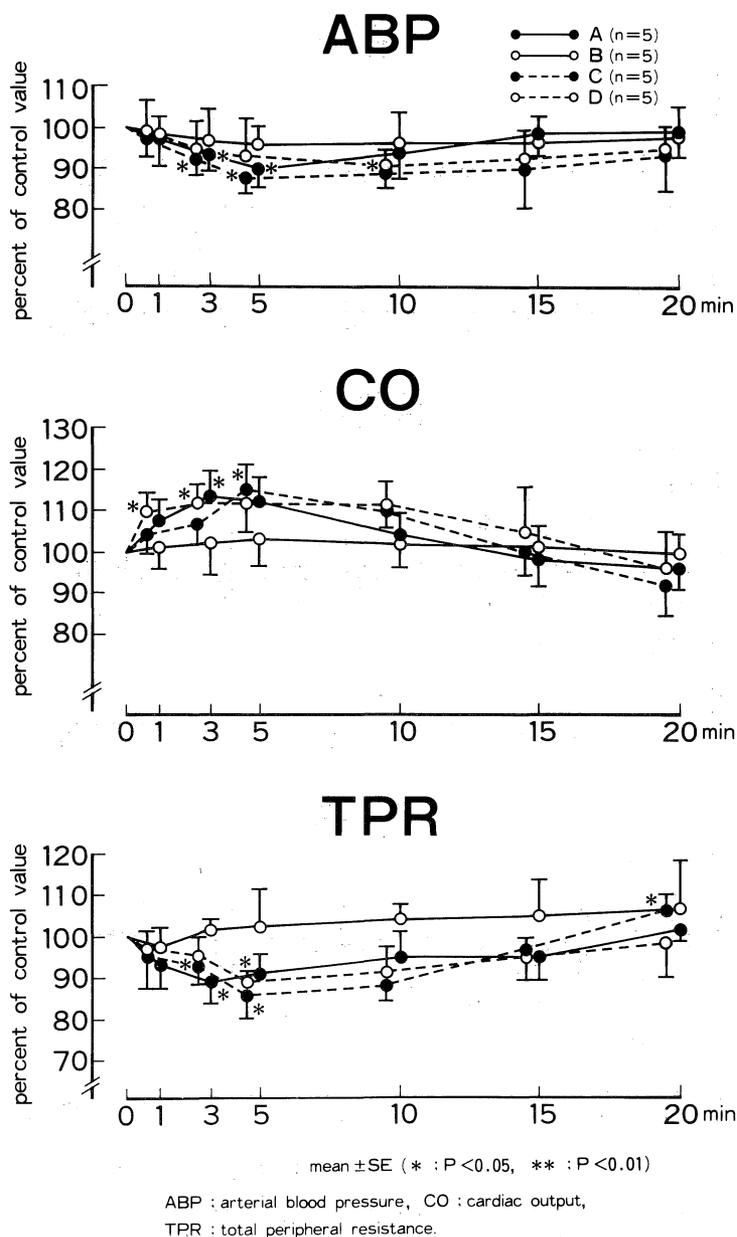


Fig. 3. Effects of high dose ANP on systemic hemodynamics.

の実験においても有意の変化を示さなかった。

ANP 大量投与の効果：ERBF は A・B・C・D いずれの実験においても有意の変化を示さなかった。

(2) GFR

ANP 少量投与の効果：GFR は B 実験では有意ではないが増加傾向を示し、C 実験では前値の 128% に有意に増加した。しかし A 実験および D 実験では有意の変化

を示さなかった。

ANP 大量投与の効果：GFR は A 実験で前値の 144%、B 実験で 180%、C 実験では 162%、D 実験で 130% にいずれも有意に増加した。

(3) FF

ANP 少量投与の効果：FF は A・B・D 実験では有意の変化を示さなかったが、C 実験では前値の 107% に有

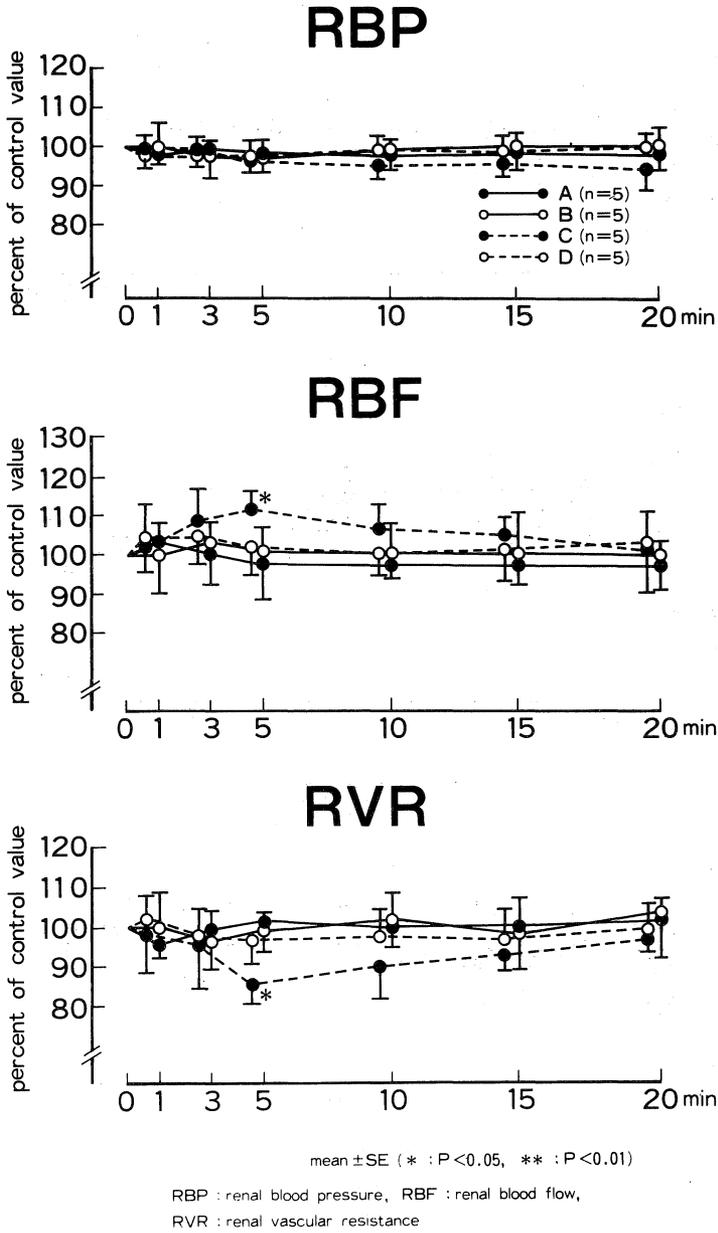


Fig. 4. Effects of low dose ANP on renal hemodynamics.

意に増加した。

ANP 大量投与の効果：FF は前値に比し A 実験では 123 %，B 実験で 131 %，C 実験で 157 % に有意に増加した。D 実験では有意の変化を示さなかった (Table 2, Fig 8).

(4) UV

ANP 少量投与の効果：UV は A・B・C・D のいずれ

の実験においても有意の変化を示さなかった。

ANP 大量投与の効果：UV は前値に比し A 実験で 189 %，B 実験で 128 %，C 実験で 147 % にいずれも有意に増加したが，D 実験では有意の変化を示さなかった。

(5) U_{Na}V

ANP 少量投与の効果：U_{Na}V は A・B・C・D いずれの実験においても有意の変化を示さなかった。

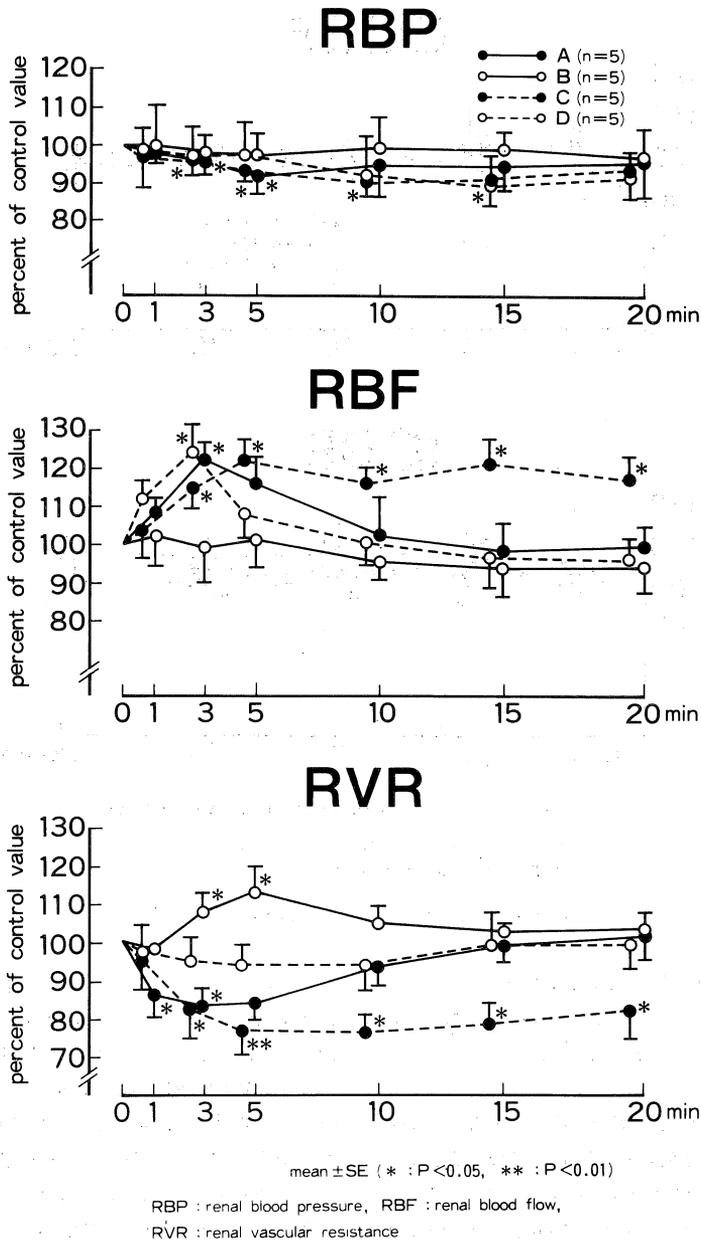


Fig. 5. Effects of high dose ANP on renal hemodynamics.

ANP 大量投与の効果 : $U_{Na}V$ は前値に比し A 実験で 180 % , B 実験で 128 % , C 実験で 184 % にいずれも有意に増加した。 D 実験では 120 % に増加傾向を示したにとどまった。

(6) FE_{Na}

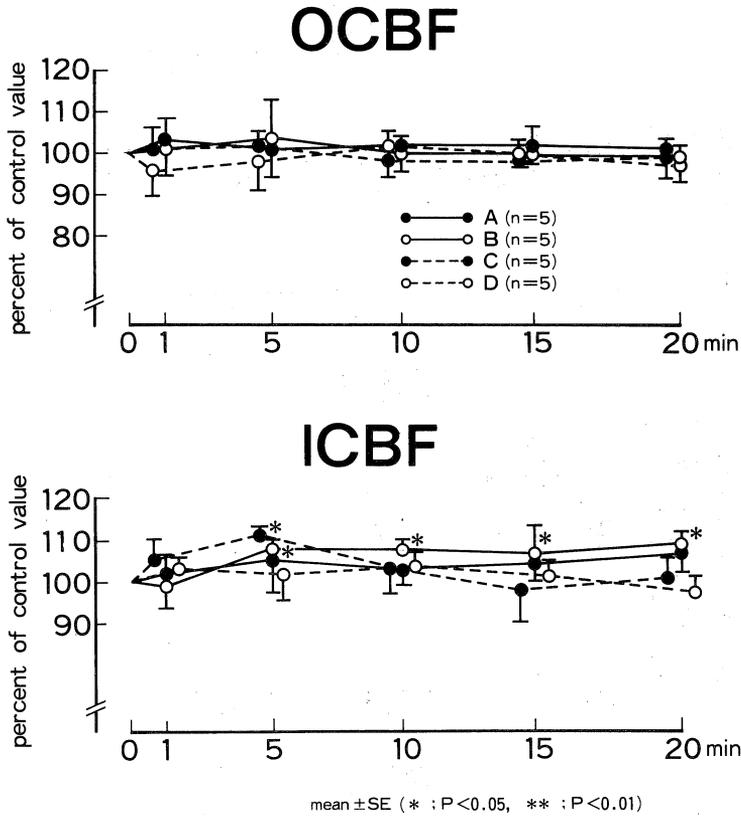
ANP 少量投与の効果 : FE_{Na} は A 実験 , B 実験および D 実験では有意の変化を示さなかった。 C 実験では前値

に比して 150 % に有意に増加した。

ANP 大量投与の効果 : FE_{Na} は A 実験では前値の 230 % , C 実験では 335 % , D 実験では 250 % にいずれも有意に増加したが , B 実験では有意の変化を示さなかった (Fig. 9)。

(7) $U_{K}V$

ANP 少量投与の効果 : $U_{K}V$ は A・B・C・D のいずれ



OCBF : outer cortical blood flow,
ICBF : inner cortical blood flow

Fig. 6. Effects of low dose ANP on RCBF.

の実験においても有意の変化はみられなかった。

ANP 大量投与の効果: $U_{K}V$ は A・B・C・D のいずれの実験においても有意の変化はなかった。

4. 血漿 ANP 濃度

ANP 投与前の内因性血漿濃度は平均 78pg/ml であった。ANP 少量では 1 分後 370pg/ml, 5 分後 135pg/ml, 10 分後 100pg/ml, 20 分後 86pg/ml となった。ANP 大量では 1 分後 6100pg/ml, 5 分後 2400pg/ml, 10 分後 240pg/ml, 20 分後 130pg/ml と推移した。

考 察

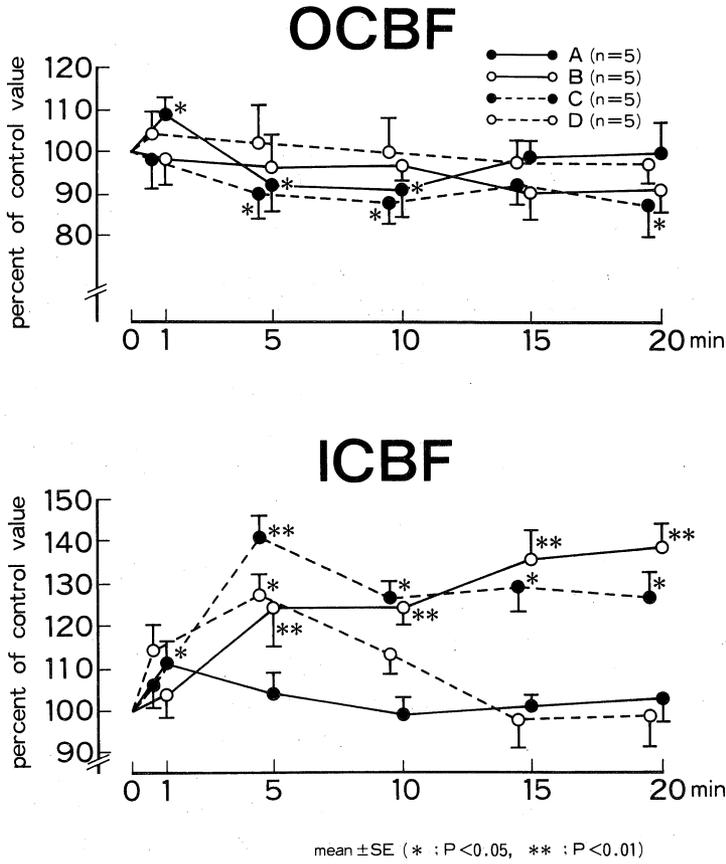
1. 本研究における ANP 投与量の設定

ANP の主な薬理作用は降圧作用および利尿作用であるが、効果は投与量によって異なる。Koyama ら¹⁰⁾は ANP 1.0μg/kg 投与により血圧の軽度下降と尿量の増加が認められたと報告しており、Johannssen ら¹¹⁾は ANP 0.27μg/kg 投与では尿量は増加するが、血圧は変

化しないと報告している。一方、薬剤の血中濃度と効果との関係について Tikkanen ら¹²⁾は ANP の濃度が 100pg/ml 以上でナトリウム利尿が出現すると述べている。今回著者は予備実験において、ANP 0.1μg/kg 投与後の血中濃度は 100pg/ml 以上であることを確認した。そこで本研究における ANP の投与量は少量を 0.1μg/kg、大量を 2.5μg/kg に設定した。

2. 液性、神経性因子に関する検討

B 実験における CAP 前投与の意義: A II の腎臓における作用は多岐にわたり、複雑である。A II は腎血管を収縮させて RBF を減少させるが、腎内においては輸入細動脈に比し輸出細動脈をより高度に収縮させる。したがって GFR は減少するが、減少率は RBF の減少率に比し軽度であり、FF が上昇する。また Edwards¹³⁾はウサギ腎から単離した糸球体の輸出・輸入細動脈を用いた実験の結果、A II は輸出細動脈を収縮させるが、輸入細動脈にはほとんど作用しないとしている。したがって B 実験



OCBF : outer cortical blood flow,
 ICBF : inner cortical blood flow

Fig. 7. Effects of high dose ANP on RCBF.

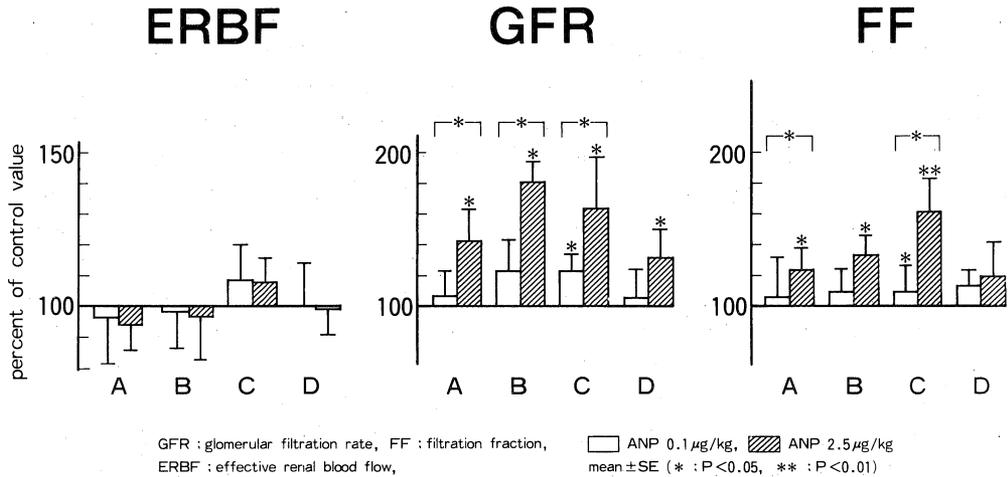


Fig. 8. Effects of ANP on renal function.

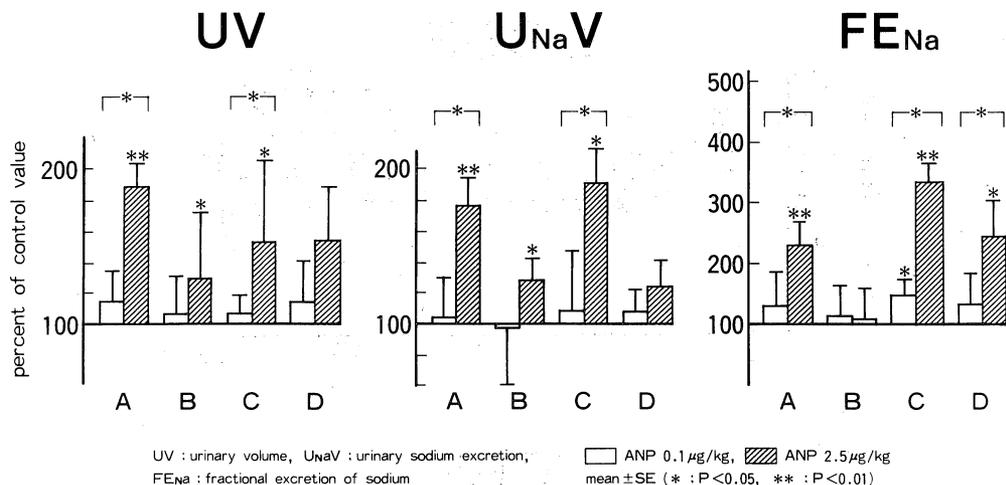


Fig. 9. Effects of ANP on diuresis.

は、ACE 阻害薬 CAP を前投与することによって A II の産生を遮断した状態で ANP の効果をみることになり、無収縮状態の輸出細動脈に対する ANP の作用を観察し得る。今回投与した CAP 投与量は Hall ら¹⁴⁾および中村¹⁵⁾の報告に準じた。すなわちアンジオテンシン I を投与しても A II の作用が出現しないことを基準として設定した。

C 実験における CAP・NE 前投与の意義：外因性 NE 投与では、輸出細動脈と輸入細動脈が同程度に収縮するとされている¹³⁾¹⁶⁾。さらに Johnson ら¹⁷⁾は NE の静脈内あるいは腎動脈内投与によってレニン分泌が増加すると述べている。このレニン分泌を介して A II が産生されるので、C 実験では A II 産生も抑制するため、NE と同時に ACE 阻害薬を投与しておいて ANP の作用を検討した。

D 実験における C₀・A II 前投与の意義：

A II は副腎髄質からのカテコラミン遊出を促進する¹⁸⁾と同時に、交感神経終末からの NE 遊出を促進¹⁹⁾²⁰⁾し、再吸収を抑制する。つまり交感神経系の促進因子として働く²¹⁾。そこで D 実験では前処置として腎神経を機械的に切断したうえさらに C₀によって交感神経節を薬理的に遮断しておいて、A II 単独による ANP 作用への影響を観察した。

3. ANP が全身ならびに腎血行動態におよぼす影響

ANP についてはナトリウム利尿作用と同時に血管拡張作用を有すること²²⁾²³⁾が知られている。著者の教室ではこれまで各種の血管作動薬について、臓器によりその効果が同一でないことを報告してきたが^{24)~26)}、ANP の血管作用についても他の血管作動薬のごとく、臓器によって作用の異なる可能性がある。本研究では ANP の全

身血行動態への作用と腎血行動態に対する作用を併せて観察した。

(1) 全身血行動態への作用

ANP 少量投与の効果：ABP, CO, TPR はいずれも ANP の少量投与では有意の変化を示さなかった。すなわち本剤 0.1 μg/kg の投与では、血管拡張作用や血圧下降作用をもたらすにはいたらなかった。

ANP 大量投与の効果：本剤は半減期が短い²³⁾とされている。本研究では A・C・D いずれの実験においても、ABP の有意の下降と CO の有意の増加および TPR の有意の減少が認められた。これらの変化はいずれも投与初期に生じており、その後は前値に復する傾向を示した。これは本剤も抵抗血管を拡張させて CO を増加させるが、作用持続時間が短く、速やかに代謝されて消失することを示しており、諸家の報告²³⁾²⁷⁾と矛盾しない。CO が一過性に増加した後、前値に回復する機序については、本剤の利尿効果による環流血液量の減少がその一因と考えられる。環流血液量の減少については、利尿作用より血管透過性の上昇が関与するとの報告²⁷⁾もみられる。

B 実験において ABP, CO, TPR はいずれも ANP による変化を示さなかった。このことは CAP の前投与によって抵抗血管が予め拡張し ABP が下降しているため、本剤を投与してもそれ以上の血管拡張を生じ得ないものと考えられる。本剤の血管拡張作用は CAP の血管拡張作用に比して強くないといえる。

(2) 腎血行動態への作用

ANP 少量投与の効果：ANP の少量投与では、RBP は ABP と同様に A・B・C・D いずれの実験においても有意の変化を示さなかった。RBF と RVR は、A 実験・

B実験・D実験では有意の変化を示さなかったが、C実験ではRBFが有意に増加し、RVRは有意に減少した。すなわち本剤の血管拡張作用は全身と腎では異なり、本剤に対する腎血管の反応性は他の臓器血管に比して強いことが明らかにされた。

ANP大量投与の効果：ANPの大量投与によって、A・C・Dのいずれの実験においてもRBPは有意に下降し、RBFはCOに比して高度の増加を示した。またRVRは、D実験では有意の変化を示さなかったが、A実験・C実験では有意に減少した。すなわち本剤の腎血管に対する拡張作用は他臓器に比して高度といえる。一方、B実験においてはRBP・RBF・TPRは有意の変化を示さず、RVRが有意に増加した。この成績は、予めCAPを投与した状態では、腎血管のANPに対する反応が全身諸臓器血管と相異なる可能性を示している。

4. ANPが腎微小循環におよぼす影響

本研究においてRCBF測定に用いた電解式水素クリアランス法は主として脳²⁸⁾や胃粘膜²⁹⁾³⁰⁾における局所血流量の測定に応用されており、腎皮質および髄質血流量の分離測定にはマイクロスフェア法^{31)~33)}か吸入式水素クリアランス法^{34)~37)}が用いられてきた。しかしこれらの方法は複雑であり、局所血流量の経時の変化を追跡することが不可能であるため、本研究ではANPによるRCBFの経時の変化を観察するために電解式水素クリアランス法を用いた。腎内血流分布について山本ら³⁸⁾は皮質外層の血管は内層血管に比して拡張性に乏しく、自己調節範囲も狭いために、血管拡張反応が皮質外層より内層で強いと述べている。著者の成績においてはANPによる腎皮質内血行動態の変化が、皮質外層と内層で反応性を異にする結果が得られた。予めCAPを投与してANPを投与したB実験では、少量投与・大量投与のいずれの場合にも皮質外層の血流量には変化がなく、内層の血流量が増加した。このことは皮質外層と内層の血管反応に差のあることを示している。さらにNEを前投与して輸入細動脈を収縮させた状態でANPの少量投与を行った場合には、皮質外層の血流量は有意の変動を示さず、内層血流量が有意に増加した。これは皮質外層に比して内層の輸入細動脈がより高度に拡張したためと推測される。

D実験では、前処置としてAIIを投与しているためGFRはANP投与前すでに減少しており、ANP投与によって増加した。これはAIIが糸球体メサンギウム細胞を収縮させてGFRの減少、ANPがそれを弛緩させてGFRを増加させたものと考えられる。しかもこの反応は腎皮質外層の糸球体に比して内層の糸球体において強く、

皮質外層から内層への血流再配分が生じることになる。

以上、ANPによって腎皮質外層・内層に生じる微小循環の変化は主としてANPに対する細動脈ならびにメサンギウム細胞の反応性の差異によるものと推測されるが、カテコラミン系、カリクレイン・キニン系も複雑に関与する可能性が考えられる。

5. ANPが腎機能におよぼす影響

(1) A実験における検討

A実験において、ANPの大量投与はRBF、GFRおよびFFの増加とRVRの減少を招いた。これらの所見は輸入細動脈が拡張したことを示す所見であり、そのさい輸入細動脈・輸出細動脈の両者が拡張し、輸入細動脈の方がより高度に拡張したもののなか、ANPによって輸入細動脈が拡張して輸出細動脈は収縮したもののなか、どちらかの可能性が考えられる。そこでB実験、C実験およびD実験によって、腎内細小動脈の反応性を腎機能変化の観点から検討した。

(2) B実験における検討

B実験におけるANPの大量投与では、RBF、ERBFは増加せず、RVR・GFR・FFが有意に増加した。つまり予めCAPによってAIIによる糸球体輸出細動脈の収縮を遮断した状態でも、ANPは輸出細動脈を収縮させたといえる。

(3) C実験における検討

Kondoら⁴⁰⁾によると、高血圧自然発症ラットでは外因性ANPに対するナトリウム利尿および降圧反応性の亢進がみられるという。またWeidmannら³⁹⁾は正常者および本態性高血圧症患者にANP 50 μ gを静注した際のナトリウム利尿効果および降圧効果を比較検討し、血管緊張の上昇している本態性高血圧患者において効果が有意に大であったと報告している。著者はNEによる細動脈の収縮状態におけるANPの効果を検討する目的で、C実験を行った。C実験ではNE投与で生じるレニン・アンジオテンシン系の賦活が、NEと同時にCAPを投与しておくことによって抑制されているので、NEによる血管収縮状態でANPの作用を観察できる。C実験ではANPの少量投与でも有意の変化がみられた。すなわち予めCAP・NEを同時に投与してANPを投与すると、RVRが減少し、RBF・GFR・FFが増加した。この所見はANPの大量投与でも認められ、少量投与に比して変化率が大きかった。つまり腎血管の収縮した状態では、ANPは輸入細動脈を拡張させる。輸出細動脈のANPに対する反応は収縮であり、拡張するにしても輸入細動脈の拡張に比して弱いといえる。C実験におけるNE投与による輸入細動脈および輸出細動脈の収縮状態

では ANP による輸入細動脈の拡張反応が A 実験と比較して増大したといえる。

(4) D 実験における検討

ANP の効果を交感神経系の影響を除外した状態で検討する目的で実施した D 実験では、 $C_0 \cdot A II$ の前投与により、輸出細動脈のみが収縮状態におかれることになる。ANP の少量投与では RBF・RVR・GFR・FF はいずれも有意の変化を示さず、大量投与では、RBF・GFR が有意に増加した。RVR, FF は有意の変化を示さなかった。A II によって収縮した輸出細動脈は、この量の ANP によってはそれ以上に収縮しないと考えられる。そこで D 実験における GFR 増加の解釈についてはラットで A II によるメサンギウム細胞の収縮が ANP によって抑制される⁴¹⁾ことから、動物の種族は異なるが、イヌにおいても ANP がメサンギウム細胞を弛緩させ、糸球体濾過面積の増加、糸球体濾過係数の上昇を介して GFR を増加させる可能性が考えられる。

Marin-Grez⁴²⁾は、顕微鏡下に ANP 投与前後の腎輸出細動脈と輸入細動脈の血管径を測定し、ANP 投与によって輸出細動脈の直径が縮小し、輸入細動脈の直径が増大したと報告しているが、著者の成績においても ANP の腎血管作用は、輸入細動脈に対しては拡張性、輸出細動脈に対しては収縮性に作用するものと結論づけられる。

6. ANP が利尿におよぼす影響

ANP の利尿作用については、諸家⁴³⁻⁴⁵⁾は必ずしも一致していない。従来 ANP の利尿作用は GFR の増加にもとづくとする意見²⁷⁾が述べられてきたが、一方では GFR の増加は必須ではないとする報告も多い⁴³⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾。つまり、ANP の利尿作用は、Tubuloglomerular feedback 機構が正常である限り、GFR の増加のみでは説明することは困難である。したがって、ANP の利尿作用には尿管あるいは集合管に対する作用も関与している可能性が考えられる。本実験では B・C および D 実験で神経性あるいは液性因子を遮断して利尿に関する因子を検討した。

(1) B 実験における検討

本研究の成績には、ANP 投与によって GFR と腎皮質内層の血流量が有意に増加したが、先人の報告によると ANP による GFR の増加は深在性の糸球体で生じ⁴⁸⁾⁴⁹⁾、皮質内層血流量の増加は傍髄質血流量の増加を反映するという。また傍髄質糸球体の輸出細動脈は直血管束となって髄質内層に下降し、ヘンレループ上行部を形成している。したがって髄質血流量の増加はこの部位における浸透圧物質の Washout 効果を低下させ、浸透圧勾配を低下させて水・ナトリウムの再吸収を抑制させる⁵⁰⁾こと

になる。

B 実験において前投与の CAP によって減少した GFR が、ANP の投与によって増加し、UV も増加した。GFR の増加は ANP の輸出細動脈収縮作用によるものであり、UV の増加は GFR の増加に加え、皮質内層から髄質部にかけての血流増加が水・ナトリウムの再吸収を抑制したものと考えられる。

(2) C 実験における検討

C 実験では、NE の前投与によって近位尿管におけるナトリウム再吸収が亢進した状態で ANP 投与をおこなった。UV・ $U_{Na}V$, FE_{Na} がいずれも有意に増加し、とりわけ FE_{Na} は ANP 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の少量投与によっても有意の増加を示した。このことは NE 前投与により、ANP に対する過反応が生じたことを示している。その際 FE_{Na} の増加率は、ANP の少量投与時に比して、大量投与時の方がより大であった。ANP は近位尿管におけるナトリウムの再吸収抑制作用を有し、その作用は用量依存性であると考えられる。

(3) D 実験における検討

D 実験では前処置用の A II によって皮質外層から皮質内層への傍髄質部への血流再配分がおこり、ナトリウム再吸収が増加する。A II はさらにアルドステロンを介して遠位尿管におけるナトリウム再吸収を促進する。ついで ANP の投与は、 FE_{Na} を有意に増加させた。つまり ANP は、遠位尿管におけるナトリウムの再吸収も抑制すると考えられる。

(4) 尿中カリウム排泄動態

A・B・C・D のいずれの実験においても有意の変化を示さなかった。ANP にはカリウム利尿作用がないといえる。

結 語

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の全身投与による腎内血行動態の変動に神経性および液性因子がいかなる影響をおよぼすかを解明するため、ANP の少量 (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と大量 (2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を投与し腎機能および腎皮質血流量を中心にイヌを用いて検討し、以下の点を明らかにした。

1. ANP 単独投与により大量投与では一過性に全末梢血管抵抗、腎血管抵抗が有意に減少し ANP が血管拡張作用を持つことをみとめた。さらに有意の尿量、尿中ナトリウム排泄量の増加を確認した。

2. ANP 投与により腎皮質血流量は外層で有意に減少し、内層では有意に増加した。

3. カプトプリル投与実験では GFR, FF, RVR はそれ

それぞれ有意に増加したがノルエピネフリン+カプトプリル投与実験ではGFRは増加、FFは増加、RVRは減少した。このことからANP投与により腎糸球体輸入細動脈は拡張、輸出細動脈は収縮すると考えられる。

4. ノルエピネフリン+カプトプリル投与実験ではANP少量投与で有意にRBFが増加、RVRは減少した。しかし全身血行動態には有意の変動をもたらさなかった。このことから腎血管は他臓器血管と比べANPに対して過剰反応をおこしたと考えられる。

5. 腎神経遮断下アンジオテンシンII投与実験によりRBF, GFRが有意に増加したがRVR, FFは有意の変化を示さなかった。これはANPがメサングウム細胞の弛緩をおこし糸球体濾過係数が上昇した可能性がある。

6. ANPによる腎のナトリウム排泄率はノルエピネフリン+カプトプリル投与実験ならびに腎神経遮断下アンジオテンシンII投与実験で有意に増加した。これはANPのナトリウム再吸収抑制作用が近位尿管と遠位尿管双方に存在することを示している。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました石川兵衛教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御校閲、御助言を賜りました泌尿器科学講座岡島英五郎教授ならびに病態検査学講座中野博教授に深謝いたします。さらに直接、御指導、御教示いただきました野中秀郎助教授に感謝します。また終始、御協力いただきました第1内科学教室血行動態グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第31回日本腎臓学会総会(1988年10月, 奈良), 第4回世界臨床薬理学会(1989年7月, マンハイム-ハイデルベルグ)において発表した。

文 献

- 1) 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, 1981.
- 2) Kanagawa, K. and Matsuo, H.: Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 118: 135, 1984.
- 3) 藤本 守: 腎機能検査法—特に腎クリアランス法とその限界. *日本臨牀* 25: 94, 1967.
- 4) Navar, L. G., Jirakulsomchok, D., Bell, P. D., Thomas, C. E. and Huang, W. C.: Influence of converting enzyme inhibition on renal hemodynamics and glomerular dynamics in sodium restricted dogs. *Hypertension* 2: 58, 1982.
- 5) Goodman, L. S., Gilman, A. and Koelle, G. B.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 5th ed., MacMillan Publishing Co., Inc. p. 477, p. 541, 1975.
- 6) 松島明彦: Diltiazem hydrochlorideの腎・肝・上腸間膜および大腿動脈血行動態におよぼす影響. *奈医誌*. 27: 453, 1976.
- 7) Harris, P. J. and Navar, L. G.: Tubular transport response to angiotensin. *Am. J. Physiol.* 248: 621, 1985.
- 8) 甲州啓二, 遠藤俊郎, 高久 晃, 齊藤健夫: 電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局所脳血流量測定を試み. *脳神経外科* 9: 1261, 1981.
- 9) 平田恭信, 石井富男, 松岡博昭, 杉本徳一郎, 福井一成, 杉本恒明, 宮田篤郎, 寒川賢治, 松尾寿之: radioimmunoassayによる血漿 α -hANP濃度測定 of 臨床的検討. *Prog. Med.* 6: 32177, 1986.
- 10) Koyama, S., Nishida, Y., Hosomi, H. and Abe, Y.: Participation of baroreceptor reflexes in blood pressure and sympathetic nerve responses to a synthetic human atrial natriuretic peptide in anesthetized dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 127: 47, 1986.
- 11) Johannessen, A. C., Schutten, H. J., TorpPedersen, C., Warberg, J. and Bie, P.: Effects of synthetic human atrial natriuretic peptide (hANP) in conscious dogs. *Acta Physiol. Scand.* 127: 453, 1986.
- 12) Tikkanen, I., Fyhrquint, F. and Metsarinne, K.: Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* Vol 68, 1985.
- 13) Edwards, R. M.: Segmental Effects of norepinephrine and angiotensin on isolated renal microvessels. *Am. J. Physiol.* 244: 526, 1983.
- 14) Hall, J. E., Coleman, T. G. and Guyton, A. C.: Control of glomerular filtration rate by circulating angiotensin. *Am. J. Physiol.* 241: 190, 1981.
- 15) 中村興世: Converting enzyme抑制下におけるreninおよびaldosteroneの分泌調節に関する研究. *日内分泌誌*. 59: 1099, 1983.
- 16) Kleinert, H. D., Maack, T. and Atlas, S. A.: Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin, norepinephrine and potassium-induced vasocul-

- contractility. *Hypertension* 6 (Suppl 1): 143, 1984.
- 17) **Johnson, M. D. and Malrin, R. I.** : Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin. *Am. J. Physiol.* 232: 298, 1977.
- 18) **Peach, M. J., Bumpus, F. M. and Khairallah, P. A.** : Release of adrenal catecholamines by angiotensin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 176: 361, 1971.
- 19) **Kiran, B. K. and Khairallah, P. A.** : Angiotensin and norepinephrine efflux. *Eur. J. Pharmacol.* 6: 102, 1969.
- 20) **Khairallah, P. A.** : Action of angiotensin on adrenergic nerve endings-Inhibition of norepinephrine uptake. *Fed. Proc.* 31: 1351, 172.
- 21) **Zimmerman, B. G.** : Adrenergic facilitation by angiotensin-does it serve a physiological function? *Clin. Sci.* 60: 343, 1981.
- 22) **Hirata, Y., Ganguli, M. and Tobian, L.** : Dahl S rats have increased natriuretic factor in atrial but are markedly hyporesponsive to it. *Hypertension* 6 (Suppl 1) : 148, 1984.
- 23) **Winguist, R. J., Faison, E. P. and Waldmann, S. A.** : Atrial natriuretic factor elicits an endothelium-independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc. Acad. Sci.* 81: 7661, 1984.
- 24) 鹿子木和彦 : 血管拡張薬による体循環動態の変化に関する研究. Trapidil が腎・総頸・大腿・肝・上腸間膜動脈の血行動態におよぼす影響. *奈医誌.* 32: 735, 1981.
- 25) 野中秀郎, 鹿子木和彦, 岡林正純, 辻村拓夫, 布谷隆治, 上田明美, 松島明彦, 吉村克敏, 松田吉史, 芝雅彦, 中谷晃, 林勝文, 籠島忠, 土肥和紘, 石川兵衛 : 血管拡張薬と腎. Trapidil の腎機能におよぼす影響. *日本臨床生理学会雑誌* 14: 291, 1984.
- 26) 辻村拓夫, 野中秀郎, 布谷隆治, 岡林正純, 上田明美, 林勝文, 松田吉史, 中谷晃, 塩見直幸, 吉村克敏, 平井純, 芝雅彦, 森田康裕, 石川兵衛 : 遮断薬 Propranolol の腎機能におよぼす影響. *日本臨床生理学会雑誌* 17: 261, 1987.
- 27) **Fried, T. A., McCoy, R. N. and Osgood, R. W.** : Effect of atriopeptin on determinants of glomerulus. *Am. J. Physiol.* 250: 1120, 1986.
- 28) **Stossek, K., Lubbers, D. W. and Cottin, N.** : Determination of local blood flow (microflow) by electrochemically generated hydrogen contraction and application of the measuring probe. *Pflugers Arch.* 348: 225, 1974.
- 29) 宮本二郎, 福富久之, 島倉秀也, 中原 郎, 川北勲, 山形 迪, 小山秀行, 武藤 弘, 大管俊明, 崎田隆夫 : 電解質組織血流計による胃血流動態の検討. *Gastroenterol. endo.* 25: 1658, 1983.
- 30) 高中芳弘, 伊藤和郎, 伊藤恵美子, 稲垣 勉, 宮川正秀, 鎌田一美, 松田昌和, 五味清英, 阿部政直, 林 貴雄, 松尾 裕, 本田利男 : 電解質組織血流計による胃粘膜血流量測定 of の検討. *Prog. Dig. endo.* 23: 57, 1983.
- 31) **Abe, Y., Okahara, T., Kishimoto, T., Yamamoto, K. and Ueda, J.** : Relationship between intrarenal distribution of blood flow and renin secretion. *Am. J. Physiol.* 225: 319, 1973.
- 32) **Chang, L. C. T., Splawinski, J. A., Oates, J. A. and Nies, A. S.** : Enhanced renal prostaglandin production in the dog-Effects on intrarenal hemodynamics. *Circ. Res.* 36: 204, 1975.
- 33) **Imanishi, M., Abe, Y., Okahara, T. and Yamamoto, K.** : Effects of prostaglandin I and E on renal hemodynamics and function and renin release. *Jap. Circ. J.* 44: 875, 1980.
- 34) **Aukland, K., Bower, B. F. and Berliner, R. W.** : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.* 14: 164, 1966.
- 35) **Tyssenbotn, I. and Kirkeby, A.** : Renal cortical blood flow distribution measured by hydrogen clearance during dopamine and acetylcholine infusion. Effects of electrode thickness and position in cortex. *Acta Physiol. Scand.* 106: 385, 1979.
- 36) **Hope, A., Tyssenbotn, I. and Clausen, G.** : The effect of hemorrhagic hypotension on total and local renal blood flow in the rat. *Renal Physiol.* 6: 43, 1983.
- 37) 辻橋宏典, 井口正典, 国方聖司, 秋山隆弘, 栗田 孝 : 水素ガスクリアランス法による腎血流量の測定. *泌尿紀要* 30: 729, 1984.
- 38) 山本研二郎, 安部陽一 : 腎内血流分布. *最新医学* 29: 11, 1985.
- 39) **Weidmann, P., Gnadinger, M. P. and Ziswiller,**

- H. R. : Cardiovascular endocrine and renal effects of atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *J. Hypertension* 4 (Suppl 2) : 71, 1986.
- 40) **Kondo, K., Kida, O. and Kangawa, K.** : Enhanced natriuretic and hypotensive responsiveness to α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP) in SHR. *Clin. Exp. Hypertension* 7 : 1097, 1985.
- 41) **Appel, R. G., Wang, J. and Simonson, M. S.** : A mechanism by which atrial natriuretic factor mediates its glomerular actions. *Am. J. Physiol.* 251 : 1039, 1986.
- 42) **Marin-Grez, M., Fleming, J. T. and Steinhausen, M.** : Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 324 : 473, 1986.
- 43) **Salazar, F. J., Fiksen-Olsen, M. J., Opgenorth, T. J., Granger, T. P., Burnett, J. C. and Romero, J. C.** : Renal effects of ANP without changes in glomerular filtration rate and blood pressure. *Am. J. Physiol.* 251 : 532, 1986.
- 44) **Huang, C. L. and Cogan, M. G.** : Atrial natriuretic factor inhibits maximal tubuloglomerular feedback response. *Am. J. Physiol.* 252 : 827, 1987.
- 45) **Mendez, R. E., Dunn, B. R. and Troy, J. L.** : Modulation of the natriuretic response to atrial natriuretic peptide by alterations in peritubular starling forces in the rat. *Clin. Res.* 59 : 608, 1986.
- 46) **Pollock, D. M. and Arendshorst, W. J.** : Effect of atrial natriuretic factor on renal hemodynamics in the rat. *Am. J. Physiol.* 251 : 799, 1986.
- 47) **Biollaz, J., Nissberger, J. and Porchet, M.** : Four-hour infusions of synthetic atrial natriuretic peptide in normal volunteers. *Hypertension* 8 (Suppl 2) : 102, 1986.
- 48) **Fujioka, S., Tamai, T., Fukui, K. and Okahara, T.** : Effects of a synthetic human atrial natriuretic polypeptide on regional blood flow in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 109 : 301, 1985.
- 49) **Hansell, P. and Ulfendahl, R.** : Atriopeptin and renal cortical and papillary blood flow. *Acta Physiol. Scand.* 127 : 349, 1986.
- 50) **Borenstein, H. B., Cupples, W. A., Sonnenberg, H. and Veress, A. T.** : The effect of a natriuretic atrial extract on renal hemodynamics and urinary excretion in anesthetized rats. *J. Physiol.* 334 : 138, 1983.