

第7回 日本臨床薬理学会 1986年11月19日~20日 名古屋

α -hANP (SUN4936) の健常成人を対象とした臨床薬理的検討

中島光好* 植松俊彦* 金丸光隆*
林友二郎*² 松尾壽之*³

目的： α -human Atrial Natriuretic Polypeptide (α -hANP：SUN 4936) は、松尾らによりヒト心房から発見された、分子内に1つのジスルフィド結合を持つ、28 アミノ酸からなるポリペプチドである。最近、この α -hANP が血中を循環している主な ANP であることが証明された。この心房から分泌される内因性ホルモンの持つ利尿・降圧作用プロフィールは、本ホルモンの抗浮腫薬、抗高血圧薬、心不全改善薬としての開発の可能性を示している。実際、ヒトのこれら疾患に対する改善効果が報告され始めている。今回、我々は健常人における α -hANP の急速静脈内投与を行い、その利尿作用、降圧作用および薬物動態について検討した。

方法：被験者は年齢 27~41 歳、体重 55~88 kg の健康成人男子 12 名 (A 群 6 名、B 群 6 名) で、 α -hANP 200 μ g を含む注射用凍結乾燥製剤、或いは添加剤のみの placebo 製剤を、日局注射用蒸留水で溶解し、シングルブラインド下に数 sec 間で静脈内投与した。

初回投与量は、25 μ g/man に設定した。この用量は、動物 (ラット) での急速静注時の最小有効量である 1 μ g/kg のおよそ 1/2 である。ちなみに、マウス、ラット、イヌを用いた急性毒性試験では、 α -hANP 10~100 mg/kg の投与時に、

皮下血流量の増大の兆候と、一過性の血圧低下および心拍数の上昇がみられている。安全性を確認しつつ投与量を倍々に増加し、200 μ g/man までの 4 水準で試験を行った。

A 群 6 名には placebo, 25 μ g, 100 μ g を、B 群 6 名には placebo, 50 μ g, 200 μ g を、1 週間以上の間隔をあけて投与した。被験者を一夜絶食・絶水させた後、投与 1 hr 前の 200 ml 飲水、10 min 前の排尿の後、臥位安静下に α -hANP を投与した。なお、投与後 3 hr にわたり、1 hr 毎に 100 ml の飲水を行った。ビーグル犬における血漿からの α -hANP の消失半減期 (約 2.5 min) を参考にして、血漿 α -hANP 濃度測定のために、投与後 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 120, 1, 440 min に採血した。血漿 α -hANP 濃度の測定はラジオイムノアッセイ (直接法) により行い、主に宮崎法 (リング認識抗体)²⁾ を、一部には栄研法 (C 端認識抗体) を用いた。その他、所定の時間に採血、蓄尿した。薬物動態の解析には、ワンコンパートメントモデルを用いた。

結果・考察：血圧はいずれの投与量においても、投与後に収縮期および拡張期血圧のいずれもが 7~10 mmHg 低下し、投与量に応じて 15~20 min 間持続した。心拍数は投与後 2~3 min で最高値に達し、25, 50, 100, 200 μ g/man で各々 4, 8, 12, 16 beats/min の増加があり、用量依存性が明らかであった。その他、呼吸、体温、心電図については、placebo 投与時との間に有意の変化を認めなかった。尿量および尿中ナトリウム排泄量は、50 μ g 以上の投与量において、投与後 0~30 min

*浜松医大薬理学教室

〒430-31 浜松市半田町 3600

*² サントリー生医研

*³ 宮崎医大二生化

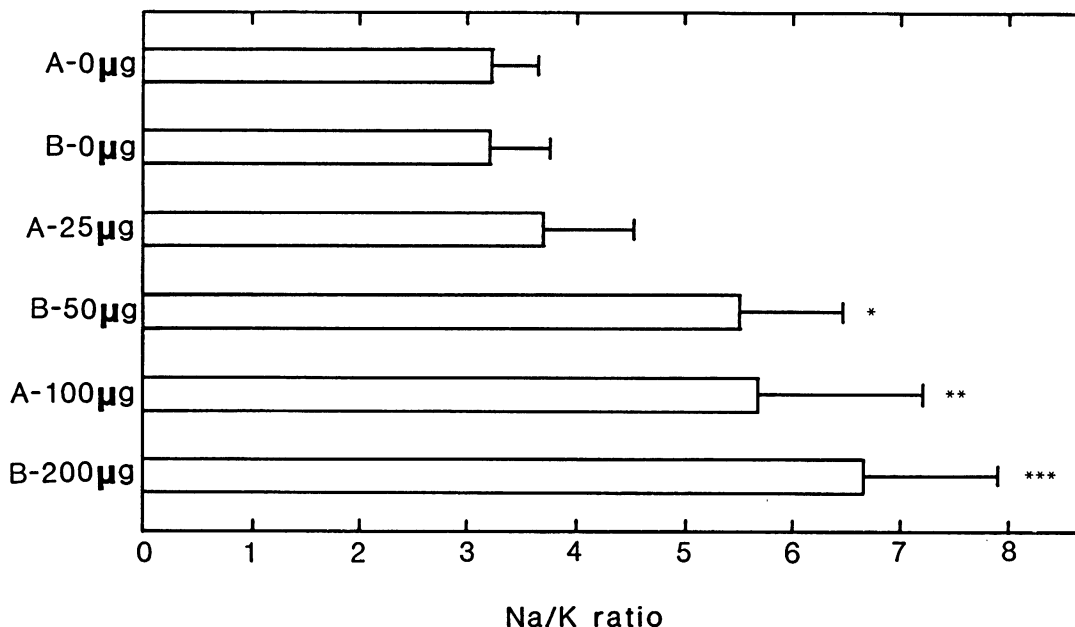


Fig. Na/K Ratio. Mean \pm S.E. N=6, *P<0.025, **P<0.05, ***P<0.005

の尿に顕著な増加が認められた。しかし、尿中カリウム排泄量については、placebo 投与群との間に有意の差を認めなかった。Na/K 比は α -hANP 投与により、用量依存的に増加した(Fig.)。血漿ホルモン濃度、すなわちアルドステロン、コルチゾール、抗利尿ホルモン、血漿レニン活性には有意の変化を認めなかった。なお、100 μ g 投与時、6 例中 4 例に、また 200 μ g 投与時、6 例中 5 例に、数 min 間にわたり軽度の顔面紅潮が発現し、熱感の訴えがあった。

急速静注後の血漿 α -hANP 濃度 (0 Time 外挿値) は、25, 50, 100, 200 μ g/man の各投与量において、各々 0.731, 1.906, 6.277, 19.312 ng/ml を示し、投与量に応じて増加した。また、血漿からの消失半減期は、各々 2.19, 1.68, 1.82, 1.73 min であり、投与量によらず約 2 min 程度と考えられた。見かけの分布容積は、各々 0.58, 0.42, 0.27, 0.16 l/kg であり、投与量に応じて減少した。血漿 α -hANP 濃度に非線形性が観察されたが、これは α -hANP の分布に何らかの飽和過程

が関与していることを示唆するものであろう。

リング認識抗体で測定した男子健常人の血漿 α -hANP 濃度の基礎値は、103 \pm 13 pg/ml (平均値 \pm S. E.) であった。このうち低値 (52~71 pg/ml) 3 名と高値 (165~180 pg/ml) 3 名の血漿について、さらに C 端認識抗体で測定したところ、この 6 名の血漿 α -hANP 濃度は全て 58~87 pg/ml の範囲にあった。このことは、抗体の特異性の違いにより、血漿 α -hANP 濃度が異なって測定されることを示すと同時に、健常人においても血漿中の α -hANP 免疫活性は必ずしも一様でないことを示している。血漿 α -hANP 濃度の測定法に関しては、今後の詳細な研究が必要であろう。

文 献

- 1) Kangawa, K. and Matsuo, H.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 118:131-139 (1984).
- 2) Miyata, A. et al.: Biophys. Res. Commun., 129:248-255 (1985).