

冠状動脈持続結紮および再灌流時の血漿 ANP 濃度の 変動に関する実験的研究

市来 健生 清見 定道 平山 陽示
石井 敏和 鷺見 禎仁

東京医科大学内科学第2講座
(指導：伊吹山千晴教授)

【要旨】 冠状動脈結紮および再灌流時の血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 濃度の変動について検討した。

雑種成犬を用い、左冠状動脈回旋枝にて結紮および再灌流を行った。開胸のみを行い結紮しなかった群 (C群)、120分間持続結紮した群 (L群)、30分間持続結紮し続いて60分間再灌流した群 (LR群) の3群を作成し、血漿 ANP 濃度、心電図、平均大動脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧を測定した。

血漿 ANP 濃度および血行動態指標は、L群においては経過中有意な変動はなかった。L群とC群の比較においても有意差はなかった。LR群においては、血行動態指標に有意な変動はなかったが、血漿 ANP 濃度は再灌流1分後から10分後まで有意に高値を示し、以後再灌流前値に復した。

以上より、血漿 ANP 濃度は冠状動脈結紮のみでは増加せず、再灌流により増加することが判明した。

はじめに

1981年に、ラットの心房抽出液中にナトリウム利尿因子が存在することが de Bold らによって報告され¹⁾、1984年には、ヒトの心房からのナトリウム利尿ペプチドの構造式が Kangawa らによって決定され²⁾、心房性ナトリウム利尿ペプチド (以下 ANP) と総称されるに至った。以来、ANP に関する研究報告は増加の一途をたどり、ANP が、強力なナトリウム利尿作用のみならず、血管拡張作用やレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系に対する抑制作用を有することなども解明された。

ANP に関する研究は、当初、その利尿作用ゆえに心不全に関するものがほとんどであったが、次第に虚血性心疾患との関連が報告されるようになり、近年、臨床的急性心筋梗塞における血漿 ANP 濃度

の変動に関する報告が盛んに行われている。そしてこれらの報告によれば、急性心筋梗塞発症早期には血漿 ANP 濃度は上昇するとの報告が多い³⁾。しかし、これらの報告も多くは心不全が関与した急性心筋梗塞であり、心不全を合併しない急性心筋梗塞における血漿 ANP 濃度の変動に関する報告は少ない。

そこで今回、実験的に左冠状動脈回旋枝を結紮することによって急性後下壁心筋梗塞を作成し、血漿 ANP 濃度の変動を観察した。そして、更に、結紮を解除して再灌流を行い、再灌流が血漿 ANP 濃度に与える影響についても観察した。

対象および方法

対象として体重 10~15kg の雑種成犬 22 頭を使用し、以下の3群に分けた。すなわち、開胸のみを行い冠状動脈を結紮しなかった群 (以下 C 群と略す)

1998年9月11日受付、1998年10月29日受理

キーワード：急性心筋梗塞、心房性ナトリウム利尿ペプチド、冠状動脈持続結紮、冠状動脈再灌流
(別刷請求先：〒891-0141 鹿児島県鹿児島市谷山中央1-4107-1 内科市来医院 市来健生)

6頭、左冠状動脈回旋枝を120分間持続結紮した群（以下L群と略す）8頭、左冠状動脈回旋枝を30分間持続結紮した後、引き続いて60分間再灌流した群（以下LR群と略す）8頭である。なお、イヌの割り付けについてはランダムに行った。

各群のイヌは、塩酸ケタミン20mg/kgを皮下注射して前麻酔した後、ペントバルビタール・ナトリウム25mg/kgによる静脈麻酔を施し、速やかに気管カニューレを挿入しレスピレーターによる人工呼吸を行った。酸素投与量は、動脈血酸素分圧が生理的範囲に維持される3L/minとした。

イヌは右側臥位に固定し、左第3肋間にて開胸した。最初に心膜を切開し左心耳を挙上、その直下を走行する左冠状動脈回旋枝を近位部で剥離し、同部位にて結紮および再灌流を行った。

一方、大腿動脈よりカテーテルを挿入し平均大動脈圧（以下mAPと略す）を記録し、頸静脈よりSwan-Ganzカテーテルを挿入し右房圧（以下RAPと略す）、肺動脈楔入圧（以下PCWPと略す）を記録した。心電図は第I誘導をモニターし、心拍数（以下HRと略す）とSTの偏位を記録した。

また、対側の大腿動脈に血管カニューレを挿入して動脈血を採取し、血漿ANP濃度を測定した。

記録と採血は、C群では左冠状動脈回旋枝近位部剥離後0分、5分、15分、30分、60分、120分に行った。L群では結紮前と結紮後5分から以下120分までC群と同様に行った。LR群では結紮前、結紮30分後（再灌流直前）、および再灌流後は1分、2分、3分、4分、5分、10分、20分、30分、60分に行った。

L群およびLR群のイヌは全例、冠状動脈結紮時に心電図にてST上昇を認めた。

虚血部位を明確にするため、心摘出30秒前に5% Fluorescein-Na 1ml/kgを静脈注射し、摘出心は直ちに切開し蛍光欠損像を確認した。

血漿ANP濃度の測定は以下のように行った。EDTA-2Na加試験管に2ml採血後、5000rpmで4°C、15分の遠心分離を行い上清を採取、その上清を-80°Cで凍結保存した後、栄研社製測定キットを用い radioimmuno-assay 法にて測定した。

各血行動態指標および血漿ANP濃度は、各群間で対比検討した。統計学的解析については、結果はmean ± SEで表し、有意差検定にはMann-Whitney U-testおよびFishers PLSD法を用い、 $p < 0.05$ を

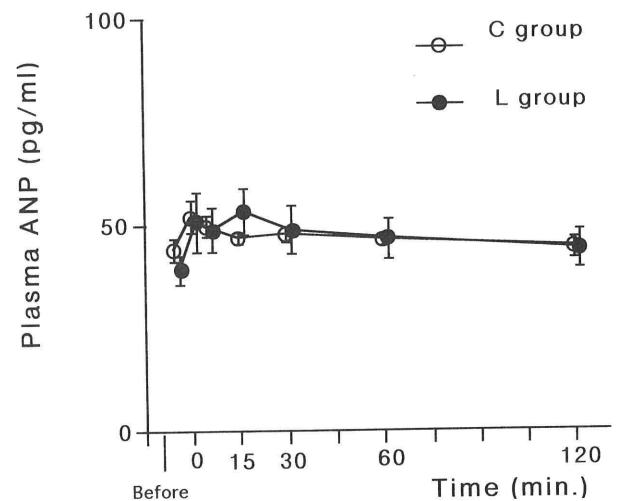


Fig. 1 Chronological changes in plasma atrial natriuretic peptide concentration in groups C and L

有意とした。

なお、実験は東京医科大学動物実験倫理規定に基づいて行われた。

成 績

I. 対照群と持続結紮群における比較

1. 血漿 ANP 濃度の変動

C群とL群の血漿ANP濃度の変動を図1に示した。

C群では開胸直後の血漿ANP濃度は 52.0 ± 3.9 pg/mlで、開胸直後から開胸後120分までの血漿ANP濃度には有意な変化は認めなかった。L群では冠状動脈結紮直前の血漿ANP濃度は 39.2 ± 3.4 pg/ml、結紮直前から結紮後120分までの最高値は結紮15分後の 53.2 ± 5.7 pg/mlで、結紮直前から結紮後120分までの血漿ANP濃度には有意な変化は認めなかった。

C群とL群の比較では、対応する時間帯の全てにおいて両群間に有意差は認めなかった。

2. 血行動態指標の比較

1) 心拍数の経過

C群とL群のHRの変動を図2に示した。

C群では開胸直後のHRは 159.0 ± 15.3 /minで、開胸直後から開胸後120分まで有意な変化は認めなかった。L群では冠状動脈結紮直前のHRは 150.7 ± 9.4 /minで、結紮直前から結紮後120分まで有意な変化は認めなかった。

C群とL群の比較では、対応する時間帯の全て

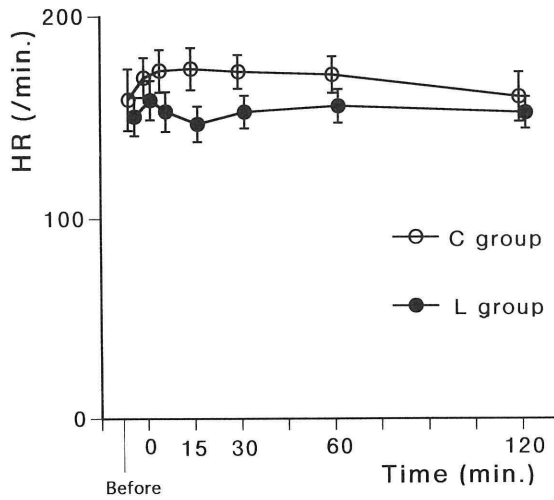


Fig. 2 Chronological changes in heart rate in groups C and L

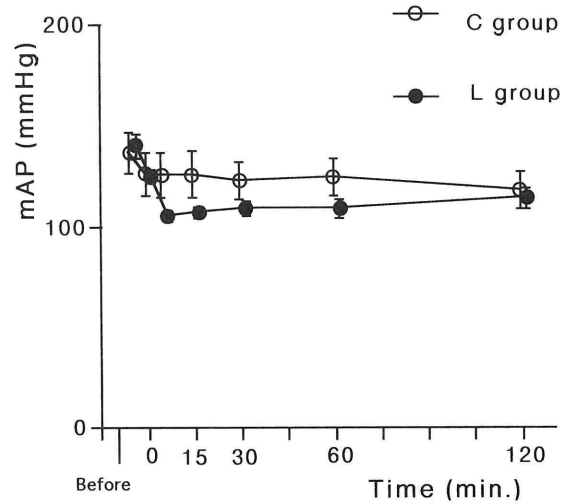


Fig. 3 Chronological changes in mean arterial pressure in groups C and L

において両群間に有意差は認めなかった。

2) 平均大動脈圧の経過

C群とL群のmAPの変動を図3に示した。

C群では開胸直後のmAPは137.3 ± 10.0 mmHgで、開胸直後から開胸後120分まで有意な変化は認めなかった。L群では冠状動脈結紮直前のmAPは140.5 ± 6.1 mmHgで、結紮直前から結紮後120分まで有意な変化は認めなかった。

C群とL群の比較では、対応する時間帯の全てにおいて両群間に有意差は認めなかった。

3) 肺動脈楔入圧の経過

C群とL群のPCWPの変動を図4に示した。

C群では開胸直後のPCWPは5.2 ± 1.8 mmHgで、開胸直後から開胸後120分まで有意な変化は認めなかった。L群では冠状動脈結紮直前のPCWPは4.9 ± 0.8 mmHgで、結紮直前から結紮後120分まで有意な変化は認めなかった。

C群とL群の比較では、対応する時間帯の全てにおいて両群間に有意差は認めなかった。

4) 右房圧の経過

C群とL群のRAPの変動を図5に示した。

C群では開胸直後のRAPは2.1 ± 0.9 mmHgで、開胸直後から開胸後120分まで有意な変化は認めなかった。L群においては冠状動脈結紮直前のRAPは2.0 ± 0.6 mmHgで、結紮直前から結紮後120分まで有意な変化は認めなかった。

C群とL群の比較では、対応する時間帯の全てにおいて両群間に有意差は認めなかった。

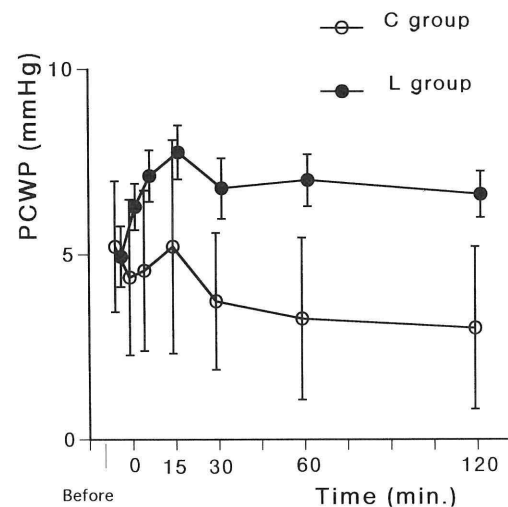


Fig. 4 Chronological changes in pulmonary capillary wedge pressure in groups C and L

II. 再灌流群における血漿 ANP 濃度および血行動態指標の変動

1. 血漿 ANP 濃度の変動

LR群の血漿 ANP 濃度の変動を図6に示した。再灌流直前(結紮30分後)の値は77.1 ± 6.5 pg/mlであった。再灌流1分後では107.6 ± 15.3 pg/ml, 再灌流2分後では112.0 ± 21.3 pg/ml, 3分後では113.1 ± 21.9 pg/ml, 4分後では109.4 ± 18.1 pg/ml, 5分後では111.1 ± 20.1 pg/ml, 10分後では106.0 ± 19.2 pg/mlであり、再灌流1分後から10分後までは、再灌流直前に比べ有意に高値であった。

しかし、再灌流20分後には86.6 ± 9.0 pg/mlと

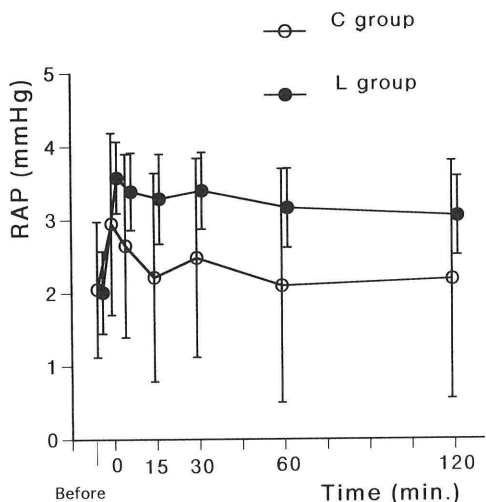


Fig. 5 Chronological changes in right atrial pressure in groups C and L

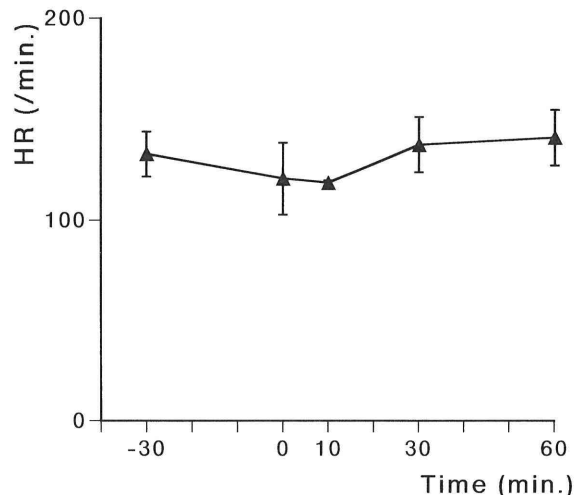


Fig. 7 Chronological changes in heart rate in group LR

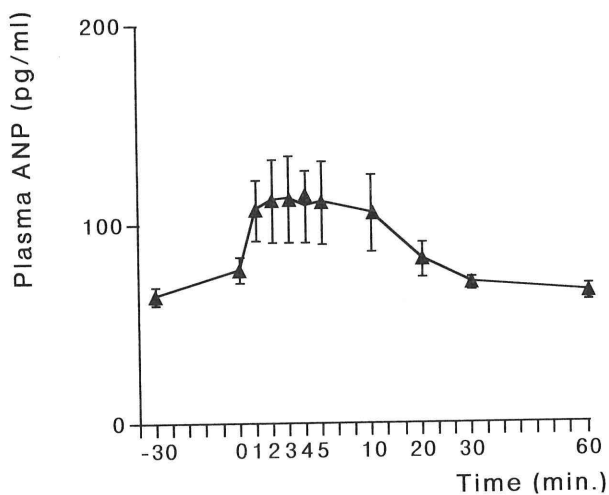


Fig. 6 Chronological changes in plasma atrial natriuretic peptide concentration in group LR

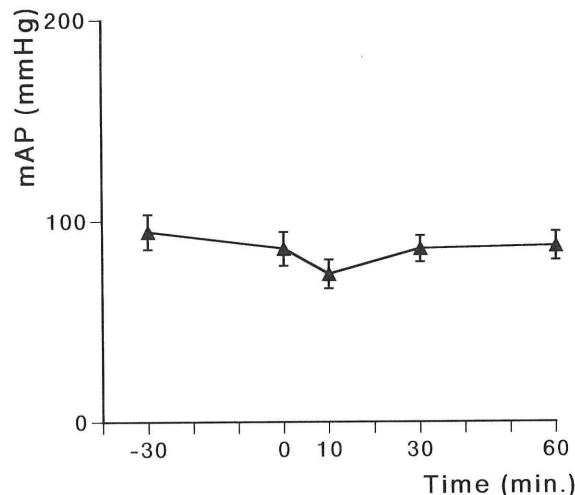


Fig. 8 Chronological changes in mean arterial pressure in group LR

なり、以後60分後まで再灌流直前に比べ有意差は認めなかった。

2. 血行動態指標の比較

1) 心拍数の経過

LR群のHRの変動を図7に示した。再灌流直前のHRは133.0 ± 11.3/minで、以後再灌流60分後まで有意な変化は認めなかった。

2) 平均大動脈圧の経過

LR群のmAPの変動を図8に示した。再灌流直前のmAPは86.2 ± 8.4 mmHgで、以後再灌流60分後まで有意な変化は認めなかった。

3) 肺動脈楔入圧の経過

LR群のPCWPの変動を図9に示した。再灌流直前のPCWPは3.2 ± 1.0 mmHgで、以後再灌流60分後まで有意な変化は認めなかった。

4) 右房圧の経過

LR群のRAPの変動を図9に示した。再灌流直前のRAPは0.6 ± 0.2 mmHgで、以後再灌流60分後まで有意な変化は認めなかった。

5) 血漿 adenosine 濃度の変動

LR群の代表的な症例の血漿 adenosine 濃度の変動を図10に示した。再灌流直前の血漿 adenosine 濃度は121.1 pmol/mlであったが、再灌流1分後には331.6 pmol/mlと著明に上昇し、再灌流2分後に

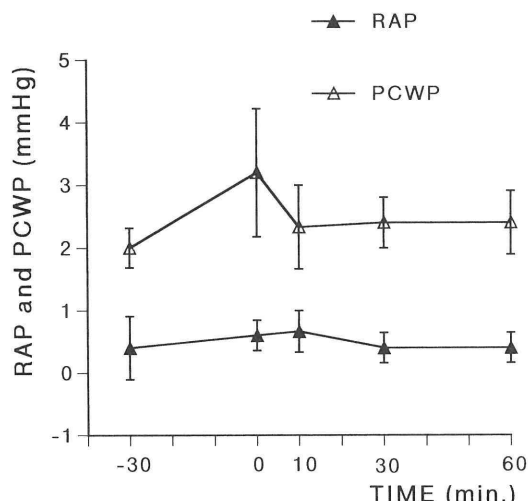


Fig. 9 Chronological changes in pulmonary capillary wedge pressure and right atrial pressure in group LR

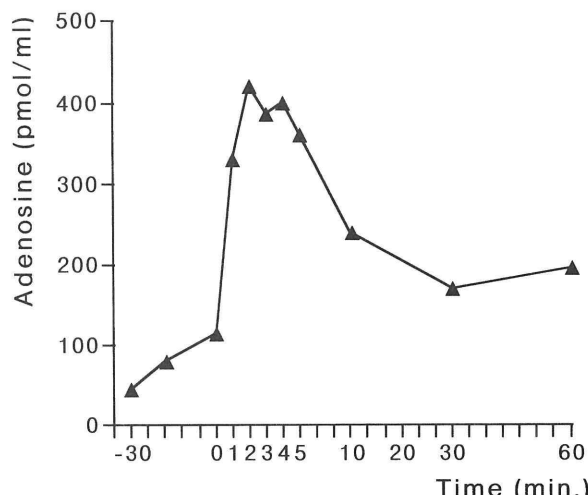


Fig. 10 Chronological changes in plasma adenosine concentration in group LR

最高値を示し10分以後下降傾向となった。

考 察

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) が心不全時に血漿中に増加することは、Hartter ら⁴⁾ が初めて報告して以来多数の報告があり、現在では周知の事実である。そして、心不全における ANP の分泌亢進のメカニズムについては、主に心房壁すなわち心房筋細胞の伸展であることはすでに証明されている。そして、心不全における ANP の血漿中濃度は RAP や PCWP と正の相関をすることも明らかになっている⁵⁾。

一方、急性心筋梗塞発症早期の血漿 ANP 濃度の動態に関しても多くの報告がある^{3, 6~15)}。急性心筋梗塞発症直後から増加し始めるという報告⁸⁾ や、発症早期に増加した後減少し数日後に再度やや増加するという報告^{3, 9)}、また、発症直後はむしろ減少するという報告¹⁰⁾ もある。更に、急性心筋梗塞発症後早期に再灌流をすると、しない場合に比べ上昇程度が軽度であるという報告¹¹⁾ や、心筋梗塞のサイズや心機能に相関するという報告¹²⁾、あるいはサイズや部位には無関係であるという報告¹³⁾ など、報告の数は多い。しかし、上述のように報告の内容には一定の傾向がない。更に、心不全を伴わない急性心筋梗塞と限定した場合の血漿 ANP 濃度の動態に関しては未だ十分には解明されていない。また、以上のように幾多の報告があるが、ほとんどが臨床例であるため、急性心筋梗塞発症後の経過時間が必ず

しも一定ではなく、冠状動脈の病変程度も均一ではないという問題点もある。これらの問題点を除外し、更に、潜在性の心不全の影響を除外した虚血それ自身の影響を観察するには、急性心筋梗塞発症ごく早期の血漿 ANP 濃度の動態を解明することが重要であり、それには冠状動脈結紮による実験的な急性心筋梗塞が最も適している。

今回の著者らの、顕性・潜在性いずれの心不全をも伴わない実験的急性心筋梗塞早期の血漿 ANP 濃度の測定によれば、冠状動脈結紮前から結紮2時間後まで、すなわち急性心筋梗塞発症前から発症2時間後までの血漿 ANP 濃度には有意な変動は認めなかった。

脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は合成されると顆粒として貯蔵されることなく直ちに血中に放出されるが、ANP は主に心房で合成されたのち顆粒として蓄えられ、状況に応じて直ちに血中に分泌されるいわゆる regulated pathway である。従って、急性心筋梗塞発症後早期に血漿 ANP 濃度が増加する可能性は十分にある。しかるに、冠状動脈結紮後2時間を経過しても血漿中に増加しないということは、左心室だけの虚血・壊死では血漿 ANP 濃度の増加の原因にはなり得ないことを示唆している。

臨床的に、急性心筋梗塞発症以前から陳旧性心筋梗塞や心臓弁膜症などを有している症例においては、既往疾患のない症例に比して、急性心筋梗塞発症後の血漿 ANP 濃度の上昇が著明であるとの報

告¹⁶⁾は多い。但し、こうした症例では肺動脈楔入圧 (PCWP) が上昇しており、更に、PCWPと血漿 ANP 濃度との間に有意な相関があるので、血漿 ANP 濃度の上昇は純粋に虚血によるとは言えない。

以上のごとく、急性心筋梗塞発症早期の血漿 ANP 濃度の上昇は顕性あるいは潜在性の心不全の反映であり、心不全をまったく伴わない場合は、急性心筋梗塞という高度の虚血であっても血漿 ANP 濃度は上昇しないと考えられた。

次に、結紮後の再灌流についてであるが、30分間結紮した後の再灌流において、血漿 ANP 濃度は再灌流1分後から10分後にかけて、有意に高値を示した。一方、右房圧、肺動脈楔入圧については有意な変動は認めなかった。前述のごとく虚血だけでは血漿 ANP 濃度が上昇しなかったことと併せ考えると、虚血後の再灌流が血漿 ANP 濃度の上昇を惹起したことを示している。

なお、平均大動脈圧に関しては、結紮・再灌流の経過中有意な変動は認めなかったが、C群およびL群に比較するとLR群では有意に高値であった。各群の割り付けはランダムに行っているため、何ゆえに平均大動脈圧に差が生じたのかは不明である。実験にあたっては、一つの群を一度にまとめて行ったものではなく、これもランダムであるため測定の問題ではないと考える。平均大動脈圧の差の原因は不明であるが、各群の経過中では有意な変動はないので本実験の結果には影響がないと考えられる。

臨床的に、急性心筋梗塞に対して urokinase や streptokinase あるいは tPA を用いて再灌流を行った際の血漿 ANP 濃度の変動に関する報告は多いが、これらはいずれも発症からある程度時間が経過した症例で、しかも心不全の影響に言及したものがほとんどである^{6,11)}。また、心不全を伴わない急性心筋梗塞に対して再灌流を行った際の血漿 ANP 濃度の変動に関する報告¹⁷⁾もいくつかあるが、やはり発症から相当時間の経過したものであり、種々の因子の関与が想定されるものである。今回の著者らの実験のように急性心筋梗塞発症早期の、他の要素が関与していないと考えられる時期の血漿 ANP 濃度の変動に関する報告はない。

著者らの実験系の再灌流における血漿 ANP 濃度増加のメカニズムについて、以下のことが考えられる。

(1) まずひとつの可能性として、再灌流により血

漿 adenosine 濃度が増加することは周知の事実であり¹⁸⁾、この増加した adenosine が adenosine A₁ receptor を介して心房の ANP を放出させるということである。Massi ら¹⁹⁾は、Wistar rat に adenosine A₁ receptor agonist を投与し血漿 ANP 濃度の有意な上昇を認め、更に、事前に A₁ receptor antagonist を投与しておくとも A₁ receptor agonist を投与しても血漿 ANP 濃度の上昇は認められなかったと報告している。

今回の著者らの実験において、数例の血中 adenosine 濃度を測定したが、再灌流後有意な上昇を認めた (図10)。

(2) 次の可能性として、虚血により心筋中の ANP 産生が亢進し、それが再灌流により washout され血中に流出してくることが考えられる。ANP の合成は、正常心室においては心房の100分の1程度であるが、病的心臓の心室における ANP 遺伝子発現は著明に亢進していることが知られている²⁰⁾。また、急性心筋梗塞後に交感神経系が賦活化されることもよく知られたことであり、adrenaline, vasopressin, angiotensin II などの物質が ANP 分泌を促進することも報告されている^{21,22)}。この ANP が再灌流により washout され血中に流出することが考えられる。

(3) 3番目の可能性としては、冠状動脈の血管内皮からの ANP の分泌である。ANP の second messenger は c-GMP であるが、血中の c-GMP は主として血管由来であることを考え併せると、再灌流によって冠状動脈の血管内皮から ANP の分泌が起こる可能性も考えられる。

著者らは、(1)に挙げた機序、すなわち再灌流が血漿 adenosine 濃度を増加させ、adenosine A₁ receptor を介して心房の ANP を放出させるということが主なメカニズムではないかと考えている。しかし、急性心筋梗塞の際には種々の内分泌機能に変化が見られることは良く知られており、(2)に挙げた adrenaline 等の増加のほかにも、低 T₃ 血症、低 T₄ 血症もみられ、それが ANP 分泌の刺激になるという報告²³⁾もあるように、血漿 ANP 濃度の増加の機序は種々の要因が複雑に関与しているものと考えられる。

今回の著者らの実験によって、心不全を伴わない急性心筋梗塞発症早期においては血漿 ANP 濃度は上昇せず、再灌流によって上昇することが明らかとなった。臨床上、急性心筋梗塞発症早期において血

漿 ANP 濃度の上昇を認めた場合は、再灌流が深く関与しているものと考えられた。

なお、今後の課題として心筋梗塞サイズの問題と再灌流による血漿 ANP 濃度上昇の機序の解明がある。心筋梗塞サイズに関しては、心不全を合併しない範囲の、今回我々が作成した心筋梗塞より大きなサイズの心筋梗塞の場合に、結紮のみで血漿 ANP 濃度が上昇しないか否かの問題が残されている。

また、再灌流による血漿 ANP 濃度上昇の機序解明に関しては、今後、特異的な adenosine A₁ receptor agonist を用いての実験を検討中である。

結 論

急性心筋梗塞発症早期の血漿 ANP 濃度の変動について検討する目的で、雑種成犬 22 頭を使用し、冠状動脈の結紮・再灌流実験を行った。

急性心筋梗塞および冠状動脈再灌流を想定して、左冠状動脈回旋枝を 120 分間持続結紮した群 (L 群) と 30 分間持続結紮した後 60 分間再灌流した群 (LR 群)、対照として同部位を剥離したのみの群 (C 群) を作成した。そして、それぞれの群における血漿 ANP 濃度、心拍数、心電図、平均大動脈圧、右心房圧、肺動脈楔入圧を測定した。

以上の実験から以下の結論を得た。

1) いずれの群においても血行動態指標には変動を認めず、心不全の合併は否定して良いと考えられた。

2) L 群では血漿 ANP 濃度の変動を認めず、心不全を合併しない場合、急性心筋梗塞発症早期に血漿 ANP 濃度は変動しないと考えられた。

3) LR 群では再灌流後 1 分から 10 分にかけて有意な血漿 ANP 濃度の上昇を認めた。このことは、急性心筋梗塞発症早期に冠状動脈再灌流が起こった場合、血漿 ANP 濃度は一過性に上昇することを示しており、臨床的急性心筋梗塞発症早期の血漿 ANP 濃度の上昇には再灌流が関与していると考えられた。

4) 再灌流による血漿 ANP 濃度上昇の機序については現在のところ不明であるが、血漿 adenosine 濃度の増加が深く関与していると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本研究に際し懇篤な御指導、御校閲を賜った東京医科大学内科学教室伊吹山

千晴教授に深甚な謝意を表します。また、終始御協力を戴きました同大学内科学教室第 2 講座の諸兄に謹んで謝意を表します。

文 献

- 1) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H : A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* **28** : 89~94, 1981
- 2) Kangawa K, Matsuo H : Purification and complete amino acid sequence of α -hANP. *Biochem Biophys Res Commun* **118** : 131~139, 1984
- 3) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K : Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **88** : 82~91, 1993
- 4) Hartter E, Weissel M, Stummvoll HK, Woloszczuk W, Punzengruber C, Ludvik B : Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patients with severe right heart failure. *Lancet* **ii** : 93~94, 1985
- 5) 一二三宜秀, 三船順一郎, 村上達明, 佐々木文彦, 佐々木浩三, 藤村政樹, 高橋美文, 多賀邦章, 田中孝, 成瀬光栄, 成瀬清子, 出村 博 : 心不全における心房性ナトリウム利尿因子の検討. *心臓* **19** : 18~25, 1987
- 6) Ngo L, Vesely DL, Bissett JK, Murph ML, Dinh H, Seth R, Sallman AL, Rico DM, Winters CJ, Wyeth RP, Newton MT, Hester WL, Rock L : Acute and sustained release of atrial natriuretic factor with acute myocardial infarction. *Am Heart J* **118** : 893~900, 1989
- 7) Sigurdsson A, Held P, Swedberg K : Short- and long-term neurohormonal activation following acute myocardial infarction. *Am Heart J* **126** : 1068~1076, 1993
- 8) Wencker M, Lechleitner P, Dienstl F, Hauptlorenz S, Puchendorf B : Early decrease in atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Lancet* **i** : 1369~1375, 1987
- 9) Baertschi AJ, Adams JM, Sullivan MP : Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion *in vivo*. *Am J Physiol* **255** : H295~300, 1988
- 10) Niitsuma K, Shimizu M, Kawaguc T, Nakagami G, Kikawada R : Time course of released atrial natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Jap Circ J* **55** : 1181~1186, 1991
- 11) Phillips PA, Sasadeus J, Hodtsma GP, Horowitz J, Saltups A, Johnston C : Plasma atrial natriuretic

- peptide in patients with acute myocardial infarction: effects of streptokinase. *Br Heart J* **61** : 139~143, 1989
- 12) Tan ACITL, Loenhout TT, Lamfers EJP, Hooghoudt TEH, Kloppenborg PWC, Benraad TJ : Atrial natriuretic peptide after myocardial infarction. *Am Heart J* **118** : 490~494, 1989
 - 13) Gutierrez-Marcos FM, Fernandez-Cruz A, Gutkowska J, Herrero C, Blesa A, Estrada V, Loscos C, Lopez-Novoa JM : Atrial natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction without functional heart failure. *Eur Heart J* **12** : 503~507, 1991
 - 14) 伊賀堅太郎, 平山陽示, 高田佳史, 小川 隆, 清見定道 : 左室梗塞と右室梗塞における超急性期の血漿心房性 Na 利尿ペプチド濃度変化に関する検討. *東医大誌* **55** : 767~774, 1997
 - 15) Takata Y, Hirayama Y, Kiyomi S, Ogawa T, Iga K, Ishii T, Nagai Y, Ibukiyama C : The beneficial effects of atrial natriuretic peptide on arrhythmias and myocardial high-energy phosphates after reperfusion. *Cardiovasc Res* **32** : 286~293, 1996
 - 16) Nakamura M, Yoshida H, Arakawa N, Aoki H, Chiba M, Horamori K : Plasma atrial natriuretic factor in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* **33** : 619~629, 1992
 - 17) Yasuda S, Nonogi H, Miyazaki S, Goto Y, Haze K : Coronary reperfusion enhances recovery of atrial natriuretic peptide secretion. Salvaging endocrine function in patients with acute right myocardial infarction. *Circulation* **89** : 558~566, 1994
 - 18) Kitakaze M, Hori M, Takashima S, Sato H, Inoue M, Kamada T : Ischemic preconditioning increases adenosine release and 5'-nucleotidase activity during myocardial ischemia and reperfusion in dogs—Implication for myocardial salvage **87** : 208~215, 1993
 - 19) Massi M, Saija A, Cristalli G, Polidori C, Perfumi M, Costa G : Release of atrial natriuretic factor induced by the A₁ adenosine receptor agonist 2-chloro-N₆-cyclopentyl-adenosine in the rat. *Pharmacol Res* **25** : 393~402, 1992
 - 20) Yasue H, Obata K, Okumura K, Kurose M, Ogawa H, Matsuyama K, Jougasaki M, Saito Y, Nakao K, Imura H : Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* **83** : 46~51, 1989
 - 21) Sonnenberg H, Veress AT : Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* **124** : 443~449, 1984
 - 22) Volpe M, Atras SA, Sosa RE, Marion DE, Muller FB, Sealey JE, Laragh JH : Angiotensin induced atrial natriuretic factor release in dogs is not related to hemodynamic responses. *Circ Res* **67** : 774~780, 1990
 - 23) 島井新一郎, 高野照夫, 木内 要, 雪吹周生, 高田加寿子, 清野精彦, 田中啓治, 加藤貴雄 : 急性心筋梗塞における心房性ナトリウム利尿ペプチド (α -hANP) 分泌刺激因子は何か? *J Cardiol* **20** : 839~847, 1990

Changes in plasma atrial natriuretic peptide concentration during coronary occlusion and reperfusion

Takeo ICHIKI, Sadamichi KIYOMI, Yoji HIRAYAMA, Toshikazu ISHII, Teijin SUMI

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University
(Director: Chiharu Ibukiyama)

Summary

Changes in plasma atrial natriuretic peptide (ANP) concentration were measured in 22 mongrel dogs during occlusion and reperfusion of the left circumflex coronary artery to investigate the change of plasma ANP level in acute myocardial infarction.

The 22 dogs were divided into 3 groups: 6 served as controls (C group) without coronary occlusion, 8 were in the ligation group (L group) with 120 min. coronary occlusion, the other 8 were in the reperfusion group (LR group) which underwent 60 min. reperfusion after 30 min. occlusion.

Plasma ANP concentration, heart rate, ECG, mean aortic pressure, right atrial pressure and pulmonary capillary wedge pressure were measured in all groups.

Hemodynamic data did not change in any group. Plasma ANP concentration did not change either in the C or L groups. These findings suggest that plasma ANP concentrations do not increase in acute myocardial infarction without congestive heart failure. In the LR group, plasma ANP concentration significantly increased after reperfusion. This finding suggests that increase of plasma ANP concentration in acute myocardial infarction without congestive heart failure is due to coronary reperfusion. Several mechanisms may be involved in the increase of plasma ANP concentration after reperfusion but they have not been clarified. We suspect that the increased plasma adenosine concentration after reperfusion stimulates the secretion of ANP from the atrium.

〈**Key words**〉 Acute myocardial infarction, Atrial natriuretic peptide, Coronary occlusion, Coronary reperfusion
