

犬の心負荷時における心房性ナトリウム利尿ペプチド
の変化に関する実験的研究

石川 義 広

犬の心負荷時における心房性ナトリウム利尿ペプチド
の変化に関する実験的研究

石川 義広

(麻布大学外科学第一講座)

(主任 高橋 貢 教授)

目次

第 I 章	緒言	1
第 II 章	心肺標本作製時における心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 濃度の変化	7
第 1 節	実験材料ならびに方法	7
第 1 項	供試犬	7
第 2 項	心肺標本の作製ならびに循環方法	8
第 3 項	測定項目ならびに測定方法	10
第 2 節	実験成績	13
第 1 項	血漿中 ANP 濃度の変化	13
第 2 項	心内圧の変化	14
第 3 項	心拍数 (HR) の変化	16
第 4 項	血流量の変化	16
第 5 項	血液性状の変化	16
第 3 節	小括	19
第 III 章	心肺標本の心負荷時における ANP 濃度	22
第 1 節	実験材料ならびに方法	22
第 1 項	供試犬	22
第 2 項	実験方法	22
第 2 節	実験成績	24
第 1 項	心内圧の変化	24
第 2 項	心拍数 (HR) の変化	25
第 3 項	血流量の変化	25
第 4 項	血漿中 ANP 濃度の変化	25
第 5 項	組織内 ANP 含有量の変化	27
第 6 項	血液性状の変化	27
第 3 節	小括	29

第IV章	左心系の容量負荷時におけるANP濃度	3 1
第1節	実験材料ならびに方法	3 1
第1項	供試犬	3 1
第2項	実験方法	3 2
第2節	実験成績	3 3
第1項	心内圧の変化	3 3
第2項	心拍数(HR)の変化	3 4
第3項	血流量の変化	3 4
第4項	血漿中ANP濃度の変化	3 5
第5項	組織内ANP含有量の変化	3 6
第6項	血液性状の変化	3 6
第3節	小 括	3 8
第V章	総括ならびに考察	4 0
第VI章	結 論	5 4
	謝 辞	5 6
	参考文献	

第I章 緒言

心房性ナトリウム利尿ペプチド (Atrial Natriuretic Peptide、以下ANPと略す) は、主に心房筋細胞において生合成、貯蔵および分泌される強力な血圧降下および利尿作用を有する生体の体液バランスを調節するホルモンである。このホルモンの発見により、これまで単に血液を全身へ送る循環ポンプとして考えられていた心臓は、内分泌器官としての役割も担っていることが明らかにされた。

ANPの発見は、1956年Kisch³⁰⁾がモルモットの心臓を電子顕微鏡的にその構造を観察した際に、心室には認められない顆粒が心房組織中に存在していることを認めたことに端を発する。次いで1964年にJamiesonら²⁵⁾はさらに詳細な検討を行い、実験動物を含む多くの哺乳類の心房にこの顆粒が認められ、またその顆粒の大きさおよび数は動物のサイズに反比例すると報告した。しかしながら、その存在意義に関しては不明であった。1979年、de Bold¹³⁾は、既に報告されていた体液および電解質に関する実験法において、この特殊顆粒が量的に変化することを観察した。すなわち、水あるいは食塩制限によりこの顆粒が増加し、反対にコルチコステロン-2%食塩水の負荷によって減少したと報告した。また1981年には¹⁴⁾、ラットの心臓抽出液の他ラットへの静脈内投与に関する実験を実施し、心室組織では認められないが、心房組織からの抽出液の投与では著明な降圧、利尿および電解質の排泄が見られることを観察し、こ

の特殊顆粒が生体における体液量および電解質濃度の調節に関与する可能性を示唆した。

A N Pに関する研究の急速な発展には、その構造の早期解明および測定法の確立が大きく寄与している。1983~1985年にかけてラット²⁹⁾、ヒト²⁸⁾に続いてイヌ⁵²⁾、ウサギ⁵²⁾のA N Pが次々に分離精製され、その構造が明らかとなり、高度な類似性が示されるとともに化学合成²⁸⁾が試みられた。A N Pの構造は、現在ヒトでは3種同定されており、分子量の低いものからそれぞれ α 、 β 、 γ -A N Pと呼ばれ、その中でも α -A N Pが最も生物学的活性が高いとされている。A N Pの測定は、純粋なA N Pの合成により現在では主にRadioimmunoassay法^{38, 47)}により行われており、多くの研究者により多種のR I Aが報告されている。

心房におけるA N Pの合成は、まず顆粒内で151個のアミノ酸からなる前駆体が合成された後、アミノ酸126個の γ -A N Pが生成される。この γ -A N Pに特異的な酵素が働き、アミノ酸28個で構成される α -A N Pが生成され、循環血液中に主に冠状静脈を介して分泌⁶⁸⁾される。この生成放出過程は動物種による差異が認められており、生体内における存在様式として心房組織中、ヒト以外の動物ではほとんどが γ -A N Pであるのに対し、ヒトでは全てのタイプが認められる。一方、循環血液中においては動物では α タイプだけであるが、ヒトでは α タイプとともに β タイプが存在することが知られている。この β -A N Pは α 体の逆平行二量体という特殊な構造を有し、また心不全時

にその存在が顕著となることから、特に病態と密接に関連する特異的な性質を有するものとして注目されている。このようにして生成、分泌されたANPの生体内分布は、心房、特に心耳部に最も高濃度に認められ、また心内膜側に比較し心外膜側に多く存在することが知られている^{10, 11)}。一方心室においては、特殊顆粒そのものは確認されていないが、免疫活性⁷⁾が認められることから、現在ではその生成および放出過程が異なるものの、実際には分泌が行われていると考えられている⁸⁾。その理由として胎児期の心臓や心不全に陥った心臓⁷⁰⁾において、心室内ANP濃度が有意に増加していることが認められている。また心臓以外ではBNP (Brain Natriuretic Peptide) と称されるANP類似物質の中樞神経系への分布⁴⁴⁾も確認されている。この物質はいわゆる血漿中のANPとは独立して存在する^{37, 40, 41)}ことから、局所ホルモンとして作用している可能性も考えられる。その他ANPが存在する組織としては腎⁶⁰⁾、血管、肺⁶¹⁾、副腎、眼をはじめ生体のあらゆる部位において認められるが、これらは生合成、貯蔵されたものではなく、ANPの標的臓器として作用しレセプターに結合したANPが捉えられていると考えられている。

このように広く全身諸臓器を標的器官として心臓から血液中に放出されるANPは、その生物学的作用として主にNa利尿、降圧作用ならびにレニン、アンギオテンシンおよびバソプレッシンなど他の液性因子との相互作用が認められ⁷⁹⁾、生体における体液・電解質バランスおよび血圧の調節に関与すると考えられる。特にNa利尿作用は著明で、多くの動物実験において確認されてお

り^{14, 64)}、その利尿効果はフロセミドの数百倍におよぶともいわれている²⁸⁾。利尿発現のメカニズムは、まだ十分に解明されてはいないが主に腎糸球体に作用して、その濾過量の増加に起因するものと考えられている⁶⁴⁾。また全ての動物に降圧作用が見られるが、その成因は血管拡張による末梢血管抵抗の減少および利尿による循環血液量の減少が重要とされ、同時に液性因子などとの総合的な作用として発現すると考えられている。

このような生理作用を持つANPは、生体内において物理的、生化学的、ならびに神経的に分泌調節されている⁴⁹⁾と考えられており、血液中のANP濃度は加齢⁵¹⁾、体位変換、water immersion、高Na食摂取、実験的心臓Pacing、急性あるいは慢性の容量負荷ならびに高血液浸透圧、低酸素曝露^{3, 4)}などの操作あるいは刺激に対して変化することが知られている。これらは主に心房圧の変化を発現することが認められていることから、ANPの分泌は、主に心房圧を介した物理的な刺激により亢進すると考えられている。しかしながら、心房圧の上昇が心タンポナーデなどの心筋の拡張を妨げる状態を作出している場合には分泌は見られない^{16, 67)}ことから、ANPの分泌は心房圧の上昇にともなう心房壁の伸展が特に重要な因子であると考えられている。神経的調節の有無は、報告者によりさまざまであるが、現在特に、容量負荷に付随した反応には神経的な関与はなく、容量負荷以外の刺激の場合に関与する可能性が指摘されている⁴⁸⁾。生化学的調節としてはエピネフリンに代表される交感神経作動薬およびアセチルコリンあるいはバソプレッシンなどを作用させること

により ANP の分泌が見られることが知られている⁶⁰⁾。これら多岐にわたる分泌調節機構は、生体における生理的、病態生理的反応の複雑さを示すものであると思われる。また、ANP は心不全^{50・55)}、腎不全および高血圧症⁸¹⁾ と関連して、その血中レベルが上昇し、特に心疾患においては、その重症度に応じて高値を示し³⁹⁾、臨床症状の増悪、改善にともない ANP 濃度も増減することが知られている。

以上これまで述べてきたように ANP に関する研究は極めて短期間でその構造、作用、分泌、さらに病態生理的役割まで広範囲に解明され、その生理的意義が次第に明確にされてきていると同時に、現在では ANP の臨床応用として疾患の診断^{55・71)}あるいは治療薬^{65・69)}としての有用性も検討されている。

一方、獣医学領域における ANP に関する基礎的ならびに臨床的研究は、これまでほとんど実施されていないのが現状である。しかしながら、獣医学領域においても心疾患および腎疾患は小動物臨床において重要な疾患であること、また、ANP は多くの点において、ヒトと動物あるいは動物間において差異が認められることが知られており、この意味から比較内分泌学的にも ANP の生理作用を知ることは、獣医学的に極めて重要であると思われる。特にイヌにおいては、ヒトと構造的に全く同一な ANP を有し⁵²⁾、病因は異なるものの僧帽弁閉鎖不全症などヒトと共通した心疾患が多く認められることから、ANP に関する研究は実験医学における基礎的資料の提供だけでなく小動物臨床への応用性が期待される。

A N P に関する研究から心臓を内分泌器官として位置付けし、その分泌機序を理解することは重要である。A N P の分泌機序に関する報告はかなり多く、Andersonら²⁾は、心臓に対して輸液速度の異なる負荷実験を行い、A N P 濃度のピークに時間的に差異が見られたことを報告した。また、Nishidaら⁴⁾は、選択的に除神経した犬の心臓に対し容量負荷を加えた場合のA N P 濃度について観察した結果、負荷後比較的早期に見られる心房圧の上昇と並行する急激なA N P 濃度の上昇反応と、すでに上昇した定常期における高A N P 濃度を維持する反応の2つがあることを述べている。このようにA N P の分泌に関しては、いくつかの異なるメカニズムが存在すると思われるが、これまでの報告においてもA N P 濃度と左右の心房圧との関係に一貫性はなく、分泌に対する左右心房の機能的役割についての検討はほとんど行われていない。

そこで著者は、A N P 分泌因子の中で、最も重要とされる物理的因子に着目し、特に左心系に対して急性の容量負荷を加え、左心系への負荷がA N P 分泌にどのように影響をおよぼすかを知る目的で以下の実験を計画した。

第Ⅱ章 心肺標本作製時における心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)

濃度の変化

心臓から分泌されるANPは、心房圧を介する物理的調節のほか、神経的、ならびに生化学的に分泌調節され、これらの因子のうち特に心房に対する物理的な刺激が重要であるとされている。したがってこの物理的因子に対するANPの分泌動態を明確にするためには、他の因子の影響をできるかぎり排除した状態下でその動態を検討する必要がある。このことから本研究を実施する場合、神経的な影響を排除すると同時に心臓の前負荷および後負荷を独立して規定し、評価することが可能である心肺標本を用いる必要がある。しかしながら心肺標本を用いてANPの分泌動態を検討する場合、心肺標本のごとく非生理的な循環自体がANP分泌に対してどのような影響をおよぼすかを知る必要がある。

そこで先ず本章では、心肺標本作製時における血液中のANP濃度を経時的に観察し、その変化を心臓カテーテル法により測定された各心機能パラメータと比較検討した。

第1節 実験材料ならびに方法

第1項 供試犬

実験には、神奈川県動物保護センターより搬入された雑種成犬4頭（全例雄、体重9.0～11.0kg、平均10.3kg）を使用した。実験前、供試犬は、一般臨

床検査、胸部 X 線検査、心電図検査、血液検査、および心臓超音波検査を行い、心臓に異常が認められずフィラリア陰性のイヌを選択した。また、循環回路に充填する血液の供血犬として、供試犬との血液交差試験に適合した大型の雑種成犬 (20 ~ 40 kg) 4 頭を用意した。

第 2 項 心肺標本の作製ならびに循環方法

麻酔方法は、供試犬を実験前日より絶食し、麻酔前処置として硫酸アトロピン 0.025mg/kg を筋肉内投与し、10 分を経過した時点よりマスクで 100 % 酸素を 5 分以上吸入させたのち、心電図をモニターしながら麻酔導入薬としてチオペンタールナトリウム (ラボナール[®] : 田辺製薬) 25mg/kg を静脈内に投与した。知覚反射が消失した時点で直ちに気管内挿管を行ない、吸入麻酔器 (アリマ M E 社 MA-110BBC) に接続してハロタン[®] (日本ヘキスト) による吸入麻酔 (O F 麻酔) で維持し、開胸後は用手あるいは Respiator による調節呼吸を行った。

心肺標本の作製に関しては、まず供試犬を麻酔導入したのち仰臥保定し、胸骨縦切開法によって注意深く開胸を行った。開胸後、奇静脈を結紮したのち、前・後大静脈、腕頭動脈、左鎖骨下動脈、ならびに下行大動脈に血行遮断用テープを装着した。これらの処置が終了したのち正中切開にて開腹した。開腹後、左右の腎動・静脈に血行遮断用テープを装着すると同時にこれより尾側の腹部大動静脈を遊離したのち、血行遮断用のテープおよび送・脱血用カテテル固定用テープを装着した。さらに、心内圧測定用および血液サンプル採取

用カテーテルを右房、肺動脈、ならびに左心室内に留置して全ての準備を終了した。

心肺標本の循環回路は、体外循環用の人工心肺装置および全末梢血管抵抗を表現するスターリングのレジスターを用いて構成した (Fig. 1-A, B)。人工心肺回路への充填液は、交差試験陰性の供血犬より実験当日に血液を採取し、ヘパリンナトリウムで抗凝固したのち、計算上赤血球容積比が25%になるように低分子デキストラン液100ml および乳酸リンゲル液で希釈した液を使用した。また充填液中には細菌増殖抑制を目的としてアンピシリンナトリウム (アミベニックス[®] : 東洋醸造) 500mg ならびに赤血球の保護および蛋白変性防止を目的としてアスコルビン酸 (アスコルビン酸注[®] : 東京田辺) 500mg を添加した。なお、今回作製した心肺標本回路内における充填液の総量は平均1080mlであった。

作製準備終了後、まず両側腎動・静脈を結紮し、つづいて腹大動脈、腹大静脈を遮断して脱血用および送血用カニューレをそれぞれ大動脈弓部、ならびに大静脈起始部まで挿入し、あらかじめ装着したテープで固定して人工心肺装置に接続した。この操作により、心臓から拍出された血液は、脱血用カニューレを經由して体外へ導かれ、スターリングのレジスターにより動脈抵抗を付加されたのち貯血槽 {ハードシェルタイプ気泡型人工肺 (William Harvey Research 社製 Harvey hybrid model H-800 またはJapan Medical Supply社製 Bubble Oxygenator LH-210)} へ流入し、酸素と二酸化炭素混合気体により酸素化され

る。ここで酸素化された血液は、人工肺内の熱交換器により38℃前後に加温され貯血槽に一旦プールされたのちローラーポンプ（泉工医科工業社製HAD-100）により送血用カニューレを経て再び心臓へ還流される（Fig.2, 3）。

以上の心肺標本回路を用いて実験を実施する場合、可能な限り心機能を正常に維持する必要があることから回路の循環条件を以下のごとく規定した。

1. スターリングのレジスターにより付加される後負荷としての動脈抵抗は送脱血直前の大動脈圧を基準とし、全例ともに90～100mmHgで一定とした。また前負荷としてローラーポンプから送血される血液量は、心内圧および送・脱血量をモニターし、そのバランスが維持されるように調節を行った。

2. 回路内の血液温度は心機能維持に大きく影響をおよぼすことから人工肺に組み込まれている熱交換器の温度を38～39℃に維持した。循環中の血液ガスに関しては酸素分圧、二酸化炭素分圧およびpHを測定し、それぞれ100mmHg以上、30～40mmHg、7.40前後を維持するようにガス混合比を調節した。また同時に血液の酸-塩基平衡（base excess, B.E.）をSiggaard-Andersenのnomogramを用いて算出し、B.E.が-10以下を示した場合には、

$$\text{補正量 (ml)} = \text{体重 (kg)} \times 0.23 \times \text{B.E.}$$

の補正式を用いて7%炭酸水素ナトリウム溶液（メイロン[®]：大塚工場）にて補正した。

第3項 測定項目ならびに測定方法

1. 血圧の測定

血圧は、心肺標本作製の準備が終了した時の値をcontrolとし、以後一定の範囲を維持するために送・脱血開始より10分毎に測定を行った。各血圧測定用カテーテルをストレインゲージトランスデューサーに接続し、オシロスコープでモニターするとともにビジグラフ（三栄測器社 5L-32）に記録し、同時にデータレコーダー（ソニー社 NFR-3200）に格納した。それぞれの血圧波形解析には、シグナルプロセッサ（三栄測器社 7T08）を使用し、10波形の平均値を各時間における測定値とした。今回心機能評価法として用いたパラメータとしては、平均大動脈圧(Aom)、左心室最大収縮期圧(LVpks)、左心室拡張末期圧(LVEDP)、左心室内圧の変化率の最大値(LV max.dp/dt)、平均右心房圧(RAm)、および平均肺動脈圧(PAm)を用いた。

2. 心拍数(HR)の測定

心拍数は、心肺標本作製の準備が終了した時の値をcontrolとし、以後送・脱血開始より10分毎に測定した。計測は、標準肢誘導の第II誘導を用い、生体増幅器を介してデータレコーダーに格納したのちシグナルプロセッサを用いて11波形間の平均値を算出し各時間の測定値とした。

3. 血漿中ANP濃度の測定

ANP濃度の測定は、心肺標本作製準備が終了した時点(control)とし、以後送・脱血開始より10分毎に右心房、肺動脈、左心室および大動脈脱血回路内より採取した血液について、(株) Eisai・IA・AI・リトルにおいてRadioimmunoassay(RIA)法³⁸⁾により測定を実施した。採取した血液は、K₂-EDTAを含む採血管

に採取し氷冷後、低温(0~5℃)で遠心機により血漿を分離した。RIAは、血漿サンプル0.1mlに0.1mlの抗ANP家兎血清および0.1mlの0.01mol/lリン酸緩衝液(pH 7.4)を添加混合して4℃20時間反応させ、さらに0.05ml [^{125}I] α -hANP (Amersham)を加え24時間反応させた。ついで10 μl の抗家兎 γ -グロブリンヤギ血清および1 μl 正常家兎血清を含む0.05mlの5%ポリエチレングリコール溶液を添加し、分離測定した。本RIAは0.3pg/tubeと高感度であり、その特異性はC末端25-27位を認識する。

4. 血流量の測定

心肺標本循環中の血流量はローラーポンプの回転数より算出した。

5. 血液温度の測定

循環血液の温度は、送血回路内の心臓に還流する直前に温度センサーを挿入して測定した。

6. 血液ガスの測定

血液ガスは、心臓から拍出され人工肺へ流入する前の血液について、酸素分圧(PO_2)、二酸化炭素分圧(PCO_2)、およびpHを血液ガス測定装置(ILメーター社製 Model Micro 13)を用い、30分毎に測定した。

7. 血液検査ならびに血液生化学的検査

循環血液について赤血球容積比(PCV)、血漿総蛋白量(TP)、および血色素量(Hb)を測定すると同時に、電解質としてNa、K、ClおよびCa、さらに血液浸透圧について測定した。PCVは、Microcapillary法により測定し、また、分離さ

れた血漿から屈折計により総蛋白量を測定した。NaおよびKは、イオン電極法によるNa・K全自動測定装置（NOVA Biomedical社 NOVA1）を使用した。Clの測定は、CHLORIDETITRATOR（Radiometer社 CMT10）を使用した。CaおよびHbの測定は、ラピッドブラッドアナライザー（京都第一科学 RaBA-Σ）を使用した。なお、得られた結果は平均値±標準偏差で表示し、統計学的有意差の検定はStudent t-testを用い、危険率5%以下をもって有意とした。また、一次回帰解析は最小二乗法を用いて行った。

第2節 実験成績

供試犬4頭を用いて心肺標本循環時におけるANP濃度の変化を経時的に観察すると同時に、実験条件として設定した血液性状ならびに各心内圧が循環中維持されたか否かを観察した。今回作製した心肺標本における循環時間は100分間2例および90分間、75分間が各々1例であった。

第1項 血漿中ANP濃度の変化

control値は、右房、肺動脈、および左心室内においてそれぞれ 94.8 ± 73.6 pg/ml、 52.7 ± 19.5 pg/ml、および 49.8 ± 20.5 pg/mlであった。心肺標本作製後の各測定部位におけるANP濃度は、時間経過にともない増加する傾向が認められた（Table 1, Fig. 4, 5, 6, 7）。

各実験例における経時的なANP濃度の変化を測定部位ごとに検討した結果、各部位のANP濃度に有意差は認められなかった。各実験における全ての

A N P 濃度と時間との関係から得られた回帰直線は、それぞれ No.1では $Y_1=44.9+1.98X$ 、No.2では $Y_2=60.8+1.13X$ 、No.3では $Y_3=4.5+4.52X$ 、No.4では $Y_4=106.9+2.32X$ であった (Fig.8)。

以上のごとく心肺標本における A N P 濃度は、各実験例において異なるものの、時間経過にともない直線的に増加することが確認された。したがって循環の初期段階で、この増加率を推定することが可能であるか否かを検討した結果、No.1,2,4では心肺標本作製後30分間の A N P 濃度の変化から得られる回帰直線がそれぞれ $Y_{1\cdot}=40.4+2.17X$, $Y_{2\cdot}=65.6+0.82X$, $Y_{4\cdot}=126.7+1.42X$ であり、全ての A N P 濃度の変化から得られた直線に比較的良好に近似し、両者の回帰間に有意な差は認められなかった。No.3においては、心肺標本作製70分以後の A N P 濃度の変動が大きかったため、作製後60分後までの変化で検討した結果、60分までの変化から得られる回帰直線は $Y_{3\cdot}=46.2+3.20X$ 、作製後30分間の変化から得られた直線が $Y_{3\cdot}=65.4+2.20X$ であり、回帰間に有意な差は認められなかった (Fig.9-A,B)。以上の成績は、各個体における経時的な A N P 濃度の変化を、循環初期の濃度変化により推定することが可能であることを示唆した。

第2項 心内圧の変化

1. 平均大動脈圧 (Aom) の変化

心肺標本循環前、スターリングのレジスターを90~100mmHg に設定し心肺標本の循環中Aom を100mmHg 以上に維持するように操作した結果、全例とも良好

に保持することができた。すなわちNo.1では、 $111.9 \pm 1.1\text{mmHg}$ 、No.2では、 $112.3 \pm 2.0 \text{ mmHg}$ 、No.3では、 $114.1 \pm 2.8\text{mmHg}$ 、No.4では、 $121.4 \pm 3.1 \text{ mmHg}$ で推移した (Table 2, Fig.10)。

2. 左心室最大収縮期圧 (LVpks) の変化

control 値は、 $114.0 \pm 8.4\text{mmHg}$ であったが、心肺標本作製後10分にはレジスターを一定に維持したにもかかわらず $138.9 \pm 12.1\text{mmHg}$ に上昇した。その後送血量を調節することにより比較的安定して推移したが60分後には $129.0 \pm 6.0 \text{ mmHg}$ の値を示した (Table 3, Fig.11)。

3. 左心室拡張末期圧 (LVEDP) の変化

control 値は、 $4.1 \pm 4.0\text{mmHg}$ であったが、送血量を調節したにもかかわらず作製後10分には $8.0 \pm 4.7\text{mmHg}$ の値を示し、その後は、No.3を除いてほぼ正常範囲内で推移した。各測定部位におけるANP濃度とLVEDPとの相関係数は右心房では0.797、肺動脈では0.707、左心室では0.684、大動脈脱血回路内では0.707であった (Table 4, Fig.12)。

4. 左心室内圧の変化率の最大値 (LV max.dp/dt)

control 値は、 $2477.3 \pm 372.4\text{mmHg/sec}$ であり、心肺標本作製後は減少する傾向が認められた。各測定部位におけるANP濃度とLV max.dp/dtとの相関係数は、右房では-0.491、肺動脈では-0.462、左心室では-0.484、大動脈回路内では-0.488であった (Table 5, Fig.13)。

5. 平均右房圧 (RAm) の変化

control 値は、 $1.1 \pm 1.0 \text{cmH}_2\text{O}$ であり、送血量を調節して一定の圧を維持するように試みたが心肺標本作製後10分には $4.0 \pm 1.8 \text{cmH}_2\text{O}$ に上昇し、その後も徐々に増加する傾向が見られた (Table 6, Fig.14)。

6. 平均肺動脈圧 (PAm) の変化

control 値は、 $10.8 \pm 1.7 \text{mmHg}$ であり、心肺標本作製後は $10 \sim 15 \text{mmHg}$ 前後で推移した (Table 7, Fig.15)。

第3項 心拍数 (HR) の変化

control 値は、 $106.0 \pm 21.7 \text{beats/min.}$ であり、送脱・血開始直後には心拍動は不整となったが、心肺標本作製10分後は $116.4 \pm 11.9 \text{beats/min.}$ に上昇し、その後は減少する傾向が認められた (Table 8, Fig.16)。

第4項 血流量の変化

心肺標本作製直後の血流量は、一定の心機能を維持するために大きく変動させたが作製後10分では $64.3 \pm 13.3 \text{ml/kg/min.}$ に維持し、以後各例においてほぼ同様の値で推移した (Table 9)。

第5項 血液性状の変化

1. 血液温度

心肺標本作製後における循環血液温度は、 $38 \sim 39^\circ\text{C}$ に設定したが、結果的にはNo.1では $39.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、No.2では $38.7 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、No.3では $38.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、ならびにNo.4では $38.5 \pm 0.1^\circ\text{C}$ の範囲で維持された (Table 10, Fig.17)。

2. 血液酸素分圧 (PO_2)

PO_2 は、実験中、167 ~ 527 mmHgの高値を示した。すなわちNo.1では490 ± 25 mmHg、No.2では345 ± 90mmHg、No.3では192 ± 29 mmHg、ならびにNo.4では403 ± 56 mmHgであった(Table 11, Fig.18)。

3. 血液二酸化炭素分圧 (PCO_2)

循環中 PCO_2 を30~40mmHgに維持するように設定したが、実際には23.5~40.6 mmHgの範囲内で変動した。すなわちNo.1では28.9±1.8mmHg、No.2では33.3±6.6mmHg、No.3では28.1±5.7mmHg、ならびにNo.4では30.6±2.0mmHgの値で推移した(Table 12, Fig.19)。

4. 血液 pH

循環中、 PCO_2 が23.5~40.6mmHgに維持された結果、pHは7.22~7.47の範囲内で変動した。すなわちNo.1では7.45±0.02、No.2では7.32±0.09、No.3では7.42±0.05、ならびにNo.4では7.42±0.04の値を示しほぼ一定で推移した(Table 13, Fig.20)。

5. 赤血球容積比 (PCV)

PCVは、循環中ほぼ一定の値を示しNo.1では24.3±0.3%、No.2では25.8±0.9%、No.3では24.4±1.2%、No.4では22.0±0.7%であり変化は認められなかった(Table 14, Fig.21)。

6. 血漿総蛋白量 (TP)

TPは、血液希釈により低値を示したが循環中はほぼ一定の値を示し、No.1では4.8 ± 0.2g/dl、No.2では4.6 ± 0.1g/dl、No.3では4.1 ± 0.1g/dl、No.4

では $5.4 \pm 0.0\text{g/dl}$ であった (Table 15, Fig.22)。

7. 血色素量 (Hb)

Hbは、実験条件としてPCVを25%に調整したことから循環中低値を示し、No.1では $7.8 \pm 0.2\text{g/dl}$ 、No.2では $8.6 \pm 0.5\text{g/dl}$ 、No.3では $7.4 \pm 0.3\text{g/dl}$ 、ならびにNo.4では $6.0 \pm 1.0\text{g/dl}$ であり血液希釈のため低値を示した (Table 16, Fig.23)。

8. 血液浸透圧 (Osm.)

浸透圧は比較的高く、No.1では $309 \pm 2\text{ mOsm/l}$ 、No.2では $315 \pm 2\text{ mOsm/l}$ 、No.3では $309 \pm 1\text{ mOsm/l}$ 、ならびにNo.4では $310 \pm 3\text{ mOsm/l}$ であり、大きな変化は認められなかった (Table 17, Fig.24)。

9. 血漿ナトリウム (Na)

各例でほぼ一定の値を示し、No.1では $150.9 \pm 1.0\text{ mEq/l}$ 、No.2では $153.9 \pm 0.8\text{ mEq/l}$ 、No.3では $152.3 \pm 0.3\text{ mEq/l}$ 、ならびにNo.4では $159.1 \pm 1.3\text{ mEq/l}$ であった (Table 18, Fig.25)。

10. 血漿カリウム (K)

各例でほぼ一定の値を示し、No.1では $3.14 \pm 0.24\text{mEq/l}$ 、No.2では $2.88 \pm 0.28\text{mEq/l}$ 、No.3では $3.97 \pm 0.12\text{mEq/l}$ 、ならびにNo.4では $3.03 \pm 0.18\text{mEq/l}$ であった (Table 19, Fig.26)。

11. 血漿クロール (Cl)

各例でほぼ一定の値を示し、循環中No.1では $107 \pm 3\text{ mEq/l}$ 、No.2では 108

± 3 mEq/l、No.3では 108 ± 1 mEq/l、ならびにNo.4では 111 ± 2 mEq/lで維持した (Table 20, Fig.27)。

12. 血漿カルシウム (Ca)

各例でほぼ一定の値を示し、循環中No.1では 9.6 ± 1.2 mg/dl、No.2では 3.8 ± 0.6 mg/dl、No.3では 6.1 ± 0.2 mg/dl、ならびにNo.4では 6.0 ± 0.5 mg/dlであった (Table 21, Fig.28)。

第3節 小 括

心肺標本を用いてANPの分泌動態を検討する場合、『心肺標本』という非生理的な循環自体がANP分泌に対してどのような影響をおよぼすか否かを知る必要がある。そこで本章においては、心肺標本作製時におけるANP濃度の変化を経時的に観察するとともに、実験条件として設定した血液性状ならびに心機能維持に必要な各心内圧を循環中一定の範囲内で推移させることが可能であったか否かについて、心臓カテーテル法により測定した各心機能パラメーターを指標として経時的に観察した。今回作製した心肺標本の循環時間は100分間2例、90分間、75分間が各々1例、平均91.3分間であった。この間におけるANP濃度は、循環回路内の4部位、すなわち右房、肺動脈、左心室および大動脈脱血回路内から採取した血液について測定した。その結果、循環中、ANP濃度は経時的に増加することが確認された。しかし各部位におけるANP濃度に有意差は認められなかった。またこのANP濃度の増加率は各実験例

において異なるものの、直線的に増加することが確認された。

今回の心肺標本循環は、前負荷ならびに後負荷を人為的に規定し、常に正常な心機能が維持できるように実験中調節を行ったことから、全経過を通して平均大動脈圧 (Aom) はスターリングのレジスターによりほぼ一定に保持された。

また、平均右房圧 (RAm) 、平均肺動脈圧 (PAm) ならびに左心室拡張末期圧 (LVEDP) は、ほぼ生理的範囲内でわずかに上昇し、さらに左心室最大収縮期圧 (LVpks) 、左心室内圧の変化率の最大値 (LV max.dp/dt) は低下する傾向が認められた。また、各心機能パラメーターと ANP 濃度との関係を検討した結果、LVEDP と LV max.dp/dt 間に統計的に相関が認められた ($p < 0.05$)。

心拍数の変化は、心肺標本作製の送・脱血直後に不整となり、また一過性に急激な上昇が認められたが、その後は 100 beats/min. 前後で安定し推移した。

以上のことから、心肺標本を用いて ANP 分泌に関する実験を計画する場合、ANP 濃度の経時的増加を十分に考慮して分泌動態を評価する必要があることが判明した。また、この時の各心内圧ならびに心拍数の変化は、LVEDP 、LV max.dp/dt に相関はみられたものの、全体的にはほぼ正常範囲内での変動であったことから、この ANP 濃度の増加に対する直接的な影響は少ないものと思われた。

今回の成績では、心肺標本の循環時間は平均約 90 分であり、この間徐々に心機能は低下する傾向がみられたこと、また心臓に対し負荷を加えその反応を観察する場合には、心機能がさらに低下することが予想されることから、負荷は

心肺標本作製後、可能な限り早期に加える必要があると思われた。この場合、負荷時のANP濃度の変化については、経時的な増加量を考慮し評価する必要があることから、心肺標本作製後の初期の濃度変化より、その後のANP濃度の推定の可能性を検討した結果、心肺標本作製後30分間以上のANP濃度の変化から得られる回帰直線をANP濃度の経時的变化の推定直線とし、ほぼANP濃度の変化を推定することが可能であった。

第三章 心肺標本の心負荷時におけるANP濃度

前章の実験成績から、心肺標本におけるANPの分泌動態について検討した結果、心肺標本は約90分間良好に循環し、その間ANP濃度は経時的に増加することが判明した。また、その増加率を検討した結果、心肺標本作製初期のANP濃度の変化から、その後のANP濃度の推定が可能であった。これらの成績を考慮し本章では、この心肺標本を用いてANP分泌に対する物理的な刺激として左心系に対し急性容量負荷を加えた場合におけるANP濃度の変化およびその分泌様式について検討することを目的として以下の実験を行った。

第1節 実験材料ならびに方法

第1項 供試犬

実験には動物保護センターより搬入された雑種成犬5頭（雄4頭、雌1頭、体重10.0～15.5kg、平均12.0kg）を使用した。供試犬に対しては実験前、一般臨床検査、血液検査、胸部X線検査、心電図検査、および心臓超音波検査を実施し、特に心臓に著変が認められずフィラリア陰性の犬を選択した。

また、循環回路に充填する血液の供血犬として、供試犬と血液交差試験に適合した大型の雑種成犬5頭を用意した。

第2項 実験方法

実験方法は、前章と同様に作製された心肺標本を用い、左心系に対し容量負荷を加えた場合のANP濃度の変化について心内圧の変化とともに観察した。

この場合、前章の成績から心肺標本における心機能はわずかではあるが経時的に低下する傾向にあったことから、左心系への容量負荷は心肺標本作製後比較的早期に行う必要があるものと思われた。したがって容量負荷は、心肺標本作製し30分間循環させたのちに行った。

容量負荷回路は左心耳の先端部より直接カニューレを挿入し、このカニューレを心肺標本回路内に組み込まれた左房負荷専用ポンプと接続して負荷回路とし、全体の循環血液量を変化させずにその一部を直接左房内へ送血できる回路を構成した (Fig.3)。

負荷方法は、心肺標本作製30分経過後、右房への送血量を一定に維持したのち、負荷回路から急速に左房内へ血液を負荷した。負荷の程度は、左心室拡張末期圧 (LVEDP) を指標とし、LVEDP が20mmHg以上に上昇するまで負荷を加え、その後はこの状態をできるかぎり維持するように負荷量を調節した。

以上のごとく心肺循環中は、負荷前後を通して前章と同様に血液性状をモニターし心肺機能をコントロールするとともに、心内圧ならびにANP濃度を経時的に測定した。同時に本章では、3例 (No.3,4,5) において、血漿中ANP濃度に加えてさらに心房の組織内含有量についても観察を行った。測定方法は、容量負荷前後に左右それぞれの心耳先端部分を $2 \times 2 \times 1$ mm採取し、凍結保存した組織について、Kangawa ら²⁸⁾ の方法に準じてホモジネートしたサンプルを前述したRIAにより測定した。

第2節 実験成績

供試犬5頭を用い心肺標本の循環における急性左房容量負荷に対するANP分泌の経時的变化について検討した。今回実施した心肺標本の循環における容量負荷時間は、No.1,2では10分間、No.3,5では5分間、No.4では1分間であった。

第1項 心内圧の変化

1. 左心室拡張末期圧(LVEDP)の変化

心肺標本循環が安定したのち、実験条件として設定した20mmHg以上の圧を得るために左房に急性容量負荷を加えた結果、LVEDPは全例ともに20.0~42.0mmHgの範囲の値を示した(Table 22, Fig.29)。

2. 平均大動脈圧(Aom)の変化

Aomは、心肺標本循環中全例90mmHg前後で維持されたが、左房負荷時においても大きな変化は認められなかった(Table 23, Fig.30)。

3. 左心室最大収縮期圧(LVpks)の変化

control値は、 88.0 ± 15.1 mmHgであり、心肺標本作製10分後には 125.5 ± 22.2 mmHgに有意に上昇したが、その後は低下する傾向が認められた。また、左房負荷後には一過性にわずかに上昇したが、負荷解除とともに再びほぼ負荷前値に戻った(Table 24, Fig.31)。

4. 左心室内圧の変化率の最大値(LV max.dp/dt)の変化

No.1,2において左房負荷にともない一過性に上昇したが、負荷解除後には大

きな変動は見られなかった (Table 25, Fig.32)。

5. 平均右房圧 (RAm) の変化

心肺標本作製後は比較的安定し $4.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 前後で推移した。左房負荷にともない最大 $28.6 \pm 6.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ にまで急激に有意な上昇が認められたが、負荷解除後にはほぼ負荷前値まで回復した (Table 26, Fig.33)。

6. 平均肺動脈圧 (PAm) の変化

心肺標本作製後は $10.0 \sim 15.0 \text{ mmHg}$ 前後で推移したが、左房負荷にともない最大 $35.0 \pm 6.2 \text{ mmHg}$ まで上昇し、負荷解除後にはほぼ負荷前値に回復した (Table 27, Fig.34)。

第2項 心拍数 (HR) の変化

control 値は、 $133.7 \pm 41.7 \text{ beats/min.}$ であったが、心肺標本作製後低下して 120 beats/min. 前後で推移し、左房負荷時にも大きな変動は見られなかった。しかし負荷解除後わずかに上昇する傾向が認められた (Table 28, Fig.35)。

第3項 血流量の変化

心肺標本作製時における血流量は、 $72.2 \pm 5.6 \text{ ml/kg/min.}$ であり、左房負荷時には最大 $115.3 \pm 16.3 \text{ ml/kg/min.}$ まで増加したが、負荷解除後は $50 \sim 60 \text{ ml/kg/min.}$ 前後の値で推移した (Table 29)。

第4項 血漿中 ANP 濃度の変化

control 値は、右心房、肺動脈、ならびに左心室内で $96.8 \pm 60.3 \text{ pg/ml}$ であ

った。

心肺標本作製後30分間のANP濃度は、経時的に上昇する傾向が認められ、10分値は $120.0 \pm 65.7 \text{ pg/ml}$ 、20分値は $167.3 \pm 88.6 \text{ pg/ml}$ 、30分値は $217.9 \pm 92.3 \text{ pg/ml}$ の値を示した。左房負荷後、ANP濃度は急激に上昇し、負荷解除10分後には $598.5 \pm 250.9 \text{ pg/ml}$ まで上昇した。また、この負荷後に見られた上昇は、No.1,4,5では一過性であったがNo.2,3においてはその後も上昇する傾向が認められた (Table 30-1, 2, Fig.36, 37, 38, 39, 40)。

心肺標本作製後30分間のANP濃度の変化から得られた、各実験例における経時的なANP濃度の増加率を推定する回帰直線は、No.1では $Y=59.9+4.97X$ 、No.2は $Y=123.6+3.33X$ 、No.3は $Y=44.9+1.11X$ 、No.4は $Y=150.4+6.55X$ 、No.5は $Y=-26.6+8.53X$ であった。また、左房負荷後に認められたANP濃度の著明な上昇時点は、No.1では心肺標本作製48分後（負荷直後）、他の4例では心肺標本作製それぞれ57分後、55分後、45分後、50分後（負荷解除10分後）であり、この時点における経時的増加より推定されるANP濃度は、各々 298.4 pg/ml 、 313.3 pg/ml 、 105.7 pg/ml 、 445.0 pg/ml 、 400.0 pg/ml であった。

この場合、負荷後におけるANP濃度の変化を評価する必要があることから、これらの経時的なANP濃度の増加による推定ANP濃度と実際に上昇したANP濃度から、心肺標本作製10分後における各測定部位のANP濃度の平均値を基準とし、それぞれの増加量を実験例ごとに算出し比較した。その結果、負荷後におけるANP濃度の増加量は $502.9 \pm 159.2 \text{ pg/ml}$ であり、経時的

な増加量 $192.4 \pm 112.1 \text{ pg/ml}$ に比較して有意に増加していることが判明した (Table 31, Fig. 41, 42)。

第5項 組織内 ANP 含有量の変化

左房容量負荷前後における、心房組織中の ANP 含有量の変化を 3 例 (No. 3, 4, 5) について観察した。その結果、各例において左房負荷前の左心耳 ANP 含有量は右心耳に比較し高値を示し、正常犬における左右心耳組織中の ANP 含有量と同一傾向 {右心耳 $34.4 \pm 6.7 \text{ ng/mg} \cdot \text{protein}$ 、左心耳 $65.9 \pm 29.2 \text{ ng/mg} \cdot \text{protein}$ (n=5)} を示した。負荷前後における変化は、2 例で減少したが 1 例では増加が認められた (Table 32-1, 2, Fig. 43)。

第6項 血液性状の変化

1. 血液温度

心肺標本循環中の血液温度は、 $38.5 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ に維持され、 $37.0 \sim 40.4 \text{ }^\circ\text{C}$ の範囲で推移した (Table 33)。

2. 血液酸素分圧 (PO_2)

心肺標本循環中の PO_2 は、純酸素を吸入させたことから $433 \pm 126 \text{ mmHg}$ に上昇しその範囲は $256 \sim 675 \text{ mmHg}$ であった (Table 34)。

3. 血液二酸化炭素分圧 (PCO_2)

心肺標本循環中の PCO_2 を正常値に維持するように調節したことから全経過を通して、 $32.0 \pm 14.0 \text{ mmHg}$ の値が得られたがその範囲は $7.6 \sim 68.8 \text{ mmHg}$ であった (Table 35)。

4. 血液 pH

心肺標本循環中の血液 pH は、 7.43 ± 0.18 でありその範囲は $7.10 \sim 7.97$ であった (Table 36)。

5. 赤血球容積比 (PCV)

心肺標本循環中の PCV は、 24.3 ± 4.0 % に維持されたがその範囲は $18.0 \sim 29.0$ % であった (Table 37)。

6. 血漿総蛋白量 (TP)

心肺標本循環中の TP は、 4.0 ± 0.4 g/dl でありその範囲は $3.2 \sim 4.8$ g/dl であった (Table 38)。

7. 血色素量 (Hb)

心肺標本循環中の Hb は、 8.5 ± 1.5 g/dl でありその範囲は $6.3 \sim 11.0$ g/dl であった (Table 39)。

8. 血液浸透圧 (Osm.)

心肺標本循環中の Osm. は、 311 ± 8 mOsm/l でありその範囲は $301 \sim 326$ mOsm/l であった (Table 40)。

9. 血漿ナトリウム (Na)

心肺標本循環中の Na は、 154.8 ± 3.7 mEq/l でありその範囲は $147.4 \sim 159.9$ mEq/l であった (Table 41)。

10. 血漿カリウム (K)

心肺標本循環中の K は、 3.26 ± 0.24 mEq/l でありその範囲は $2.91 \sim 3.81$

mEq/l であった (Table 42)。

11. 血漿クロール (Cl)

心肺標本循環中の Cl は、 109 ± 3 mEq/l でありその範囲は 103 ~ 115 mEq/l であった (Table 43)。

12. 血漿カルシウム (Ca)

心肺標本循環中の Ca は、 6.3 ± 1.5 mg/dl でありその範囲は 3.4 ~ 9.0 mg/dl であった (Table 44)。

第3節 小 括

心臓から分泌される ANP の調節は、主に物理的な刺激が重要な因子であると考えられている。そこで著者は、今回特に左心系に着目し、左心系に対する負荷刺激の ANP 分泌に対する影響を知る目的で、心肺標本を用いて左房に容量負荷を加え、ANP 濃度の変化を観察した。心肺標本における ANP の分泌に対する影響に関しては、時間経過にともない ANP 濃度が増加することを既に第 II 章において確認した。したがって、本章では、この経時的な ANP 濃度の増加を考慮した上で、循環血液量を変化させずに直接左房に対し容量負荷を加えた場合の ANP 濃度の変化について検討を加えた。

その結果、LVEDP を指標とした左房への急性容量負荷により LVpks が上昇すると同時に平均肺動脈圧 (PAm) および平均右房圧 (RAm) が上昇し、著明な心負荷の状態を示した (Fig.44)。心拍数 (HR) は、比較的安定し 120beats/min. 前後

で推移し、左房負荷時にも大きな変動は認められなかったが、負荷後においては徐々に上昇する傾向が認められた。

A N P 濃度の変化は、心肺標本作製後、負荷直前までは、前章と同様に実験例ごとに経時的に増加する傾向が観察された。しかしながら左房容量負荷後の A N P 濃度は、経時的増加に比較してさらに急激に増加することが確認された。そこでこの急激な増加が左房負荷にともなう変化であることを知る必要があることから、心肺標本作製10分における濃度を基準とし、負荷後における A N P 濃度の実際の増加量と負荷前の A N P 濃度の変化率より推定される経時的な増加量とを比較した結果、この急激な増加が負荷による有意な増加であることが確認された。

血液性状については、前章の成績に比較してその変動範囲は広がったものの比較的良好にコントロールされた。

以上の成績から、左房への急性容量負荷を加えることにより右心系内圧の上昇も観察され、このような両心負荷の状態において A N P 濃度の急激な上昇が見られたことは、左心系に対する負荷のみに起因するものではなく、右心系の負荷も関与するものと考えられた。しかし、負荷前後における心耳組織内の A N P 含有量の変化からは、この血漿中 A N P 濃度の増加が左右どちらの心房由来であるかは不明であった。

第Ⅳ章 左心系の容量負荷時におけるANP濃度

心肺標本における左房容量負荷に対するANPの分泌動態を知る目的でこれまで実験を実施してきたが、前章までの成績により左房負荷後にLVpksの上昇と同時に右心系内圧の上昇も観察され、両心負荷の状態で急激なANP濃度の上昇が観察されたことは、負荷後におけるANP濃度の上昇は必ずしも左房のみに起因するものではなく、右心系の負荷も関与するものと考えられた。

そこで本章においては、純粹にANP分泌に対する左房負荷の影響を知る目的で、前章のごとく心肺標本を作製すると同時に、左房への負荷が右心系に波及しないように負荷を緩衝する回路を考案するとともに、ローラーポンプを調節して右房への還流血液量をほぼ零とし、主に左心系のみ循環に移行したのちに左房へ負荷を加え、負荷前後におけるANP濃度の変化を観察した。

第1節 実験材料ならびに方法

第1項 供試犬

実験には動物保護センターより搬入された雑種成犬5頭（全例雄、体重10.0～14.0kg、平均12.1kg）を使用した。供試犬には実験前、一般臨床検査、血液検査、胸部X線検査、心電図検査、ならびに心臓超音波検査を行い、心臓に著変を認めず、フィラリア陰性の犬を選択した。

また、循環回路に充填する血液の供血犬として、供試犬と血液交差試験に適合した大型の雑種成犬5頭を用意した。

第2項 実験方法

実験方法は、第Ⅲ章と同様に負荷用回路が組み込まれた心肺標本に、左房への負荷が右心系に波及しないように負荷緩衝回路を付加し、さらに作製後は還流血液量を調節して左心系のみの循環によって心機能を維持した後、左房へ急性容量負荷を加え、純粹に左心系に負荷を限定した場合のANP濃度の変化について観察すると同時に心内圧との関係を検討した。

負荷緩衝回路は、心肺標本作製時に右心室壁より直接カニューレを右心室腔に挿入し、貯血槽へ接続した。そして左房負荷の右心系への波及を防止するために、負荷にともない必要に応じてこの回路を開放し、血液を一旦右心腔より回路外へ誘導して負荷を緩衝したのち、排出された血液を再び回路内の貯血槽へ還流した(Fig.3)。

本章における心肺循環は、可能な限り左心系に限定した負荷を作出する必要があることから、心肺標本作製後20~30分間循環させたのち、心内圧をモニターしながら右心系への還流血液量をポンプを調節して徐々に減少させると同時に、負荷用回路から左房内に血液を灌流させて左心系の循環を開始し、最終的には右心系への血液還流量を零としてほぼ完全に左心系循環に移行させた。左房への負荷方法は、左房への送血量を急激に増加させることにより行った。負荷の程度は、前章と同様にLVEDPを指標とした。また、測定に関しては前章と同様に行い、心耳組織内のANP含有量の変化は全例について観察した。

第2節 実験成績

供試犬5頭を用い心肺標本作製後、左心系の循環における急性左房容量負荷に対するANP分泌について検討を加えた。今回の実験における容量負荷時間は、No.1では10分間、他の4例では5分間であった。

第1項 心内圧の変化

1. 左心室拡張末期圧(LVEDP)の変化

左房負荷前のLVEDPは 7.8 ± 3.6 mmHgであったが、LVEDPを指標として20mmHg以上の圧が得られるように左房に負荷を加えた結果、負荷にともない最大 21.9 ± 3.8 mmHgまで上昇し、初期の設定条件が得られると同時に13~25mmHgの範囲で約5分間(No.1では10分間)維持された。負荷解除後はほぼ負荷前値(7.1 ± 3.1 mmHg)に回復した(Table 45, Fig.45)。

2. 平均大動脈圧(Aom)の変化

心肺標本作製10分後におけるAomは 100.3 ± 17.9 mmHgであり、左心系循環に移行させた後は各例ともに一定の値で推移した。また、左房負荷時におけるAomは 96.6 ± 5.4 mmHgであり、とくに大きな変動はみられなかった(Table 46, Fig.46)。

3. 左心室最大収縮期圧(LVpks)の変化

心肺標本作製10分後には 130.1 ± 15.1 mmHgの値を示したが、左房負荷前におけるLVpksは 107.9 ± 9.1 mmHgであったが、左房負荷にともない一過性に上昇し 171.6 ± 50.8 mmHgの値を示したが、負荷解除とともにほぼ負荷前値($107.5 \pm$

8.5mmHg)に回復した (Table 47, Fig.47)。

4. 左心室内圧の変化率の最大値 (LV max.dp/dt)の変化

左房負荷前は 1367.1 ± 435.0 mmHg/sec.であったが、負荷にともない一過性に上昇が認められた (Table 48, Fig.48)。

5. 平均右房圧 (RAm) の変化

心肺標本作製10分後におけるRAmは 2.5 ± 1.4 cmH₂Oを示した。左房負荷時においても最大 3.9 ± 2.5 cmH₂Oの値を示したことから、左房負荷による右房への影響はほとんど認められなかった (Table 49, Fig.49)。

6. 平均肺動脈圧 (PAm) の変化

左房負荷前は 5.2 ± 2.6 mmHgであったが、負荷時には最大 22.4 ± 11.1 mmHgに上昇し左房負荷の影響が認められたが、負荷解除後は 6.8 ± 1.1 mmHgを示した (Table 50, Fig.50)。

第2項 心拍数 (HR) の変化

control値は、 123.2 ± 28.8 beats/min.であったが、心肺標本作製後 152.4 ± 11.3 beats/min.に上昇した。左房負荷時においては大きな変化は認められず $111.0 \sim 166.7$ beats/min.の値を示した (Table 51, Fig.51)。

第3項 血流量の変化

左房負荷前における血流量は、 52.6 ± 13.2 ml/kg/min.であり、左房負荷時には最大 125.9 ± 40.0 ml/kg/min.まで増加し、負荷解除後は負荷前値に復した (Table 52)。

第4項 血漿中ANP濃度の変化

心肺標本作製後におけるANP濃度の変化は、これまでの実験と同様経時的に徐々に上昇する傾向が認められた。左房負荷前後におけるANP濃度は、負荷前、 $188.5 \pm 61.3 \text{ pg/ml}$ の値を示したが、負荷後10分では $323.5 \pm 174.6 \text{ pg/ml}$ とやや上昇した (Table 53-1, 2, 3, Fig. 52, 53, 54, 55, 56)。

心肺標本作製後から負荷前までのANP濃度の変化から得られた、各実験例における経時的なANP濃度の増加量を推定する回帰直線は、No.1では $Y=107.3+2.49X(10\sim 90\text{分})$ 、No.2は $Y=69.1+2.64X(10\sim 45\text{分})$ 、No.3は $Y=73.8+2.50X(10\sim 30\text{分})$ 、No.4は $Y=100.1+1.16X(10\sim 60\text{分})$ 、No.5は $Y=104.2+2.69X(10\sim 60\text{分})$ であった。左房負荷後におけるANP濃度の変化を経時的なANP濃度の増加量と比較した時点は、送・脱血開始よりNo.1では125分後、No.2では70分後、No.3では60分後、No.4では85分後、およびNo.5では80分後であり、この時点における経時的に推定されるANP濃度は、各々 418.6 pg/ml 、 253.9 pg/ml 、 223.8 pg/ml 、 198.7 pg/ml 、 319.4 pg/ml であった (Table 54)。

以上の成績を前章と同様、負荷後におけるANP濃度の変化を評価する必要性から、これらの経時的なANP濃度の増加による推定濃度と、実際に上昇したANP濃度について、各実験例における心肺標本作製10分後の平均値を基準とした時の各増加量を算出した結果、負荷後におけるANP濃度の増加量は $233.9 \pm 164.7 \text{ pg/ml}$ であり、経時的な増加量 $188.3 \pm 85.6 \text{ pg/ml}$ との間に有意

な差は認められなかった (Table 54, Fig.41, 57)。

第5項 組織内 A N P 含有量の変化

左房への容量負荷前後における、左右の心耳組織内 A N P 含有量の変化について観察した結果、負荷前においては5例中4例 (No.1, 3, 4, 5) で右心耳に比較し左心耳で高値を示した。負荷後における変化は、3例 (No.1, 4, 5) において減少傾向を示したが1例 (No.2) では増加し、1例 (No.3) においては左右の心耳で異なる反応を示した (Table 55, Fig. 58) 。

第6項 血液性状の変化

1. 血液温度

心肺標本循環中の血液温度は、 38.6 ± 0.4 °C に維持されその範囲は $36.5 \sim 39.7$ °C であった (Table 56)。

2. 血液酸素分圧 (P_{O₂})

心肺標本循環中の P_{O₂} は、 399 ± 54 mmHg でありその範囲は $254 \sim 492$ mmHg であった (Table 57)。

3. 血液二酸化炭素分圧 (P_{CO₂})

心肺標本循環中の P_{CO₂} は、 33.4 ± 18.9 mmHg でありその範囲は $7.1 \sim 88.0$ mmHg であった (Table 58)。

4. 血液 p H

心肺標本循環中の血液 p H は、 7.45 ± 0.17 でありその範囲は $7.12 \sim 7.81$ であった (Table 59)。

5. 赤血球容積比 (PCV)

心肺標本循環中のPCVは、 24.9 ± 3.7 %に維持されその範囲は17.0~28.5%であった (Table 60)。

6. 血漿総蛋白量 (TP)

心肺標本循環中のTPは、 4.0 ± 0.6 g/dl でありその範囲は3.0 ~5.0 g/dlであった (Table 61)。

7. 血色素量 (Hb)

心肺標本循環中のHbは 8.9 ± 1.3 g/dl でありその範囲は6.5 ~10.7g/dlであった (Table 62)。

8. 血液浸透圧 (Osm.)

心肺標本循環中のOsm.は、 312 ± 8 mOsm/lでありその範囲は290 ~324 mOsm/lであった (Table 63)。

9. 血漿ナトリウム (Na)

心肺標本循環中のNaは、 154.7 ± 5.1 mEq/lでありその範囲は145.5 ~166.5 mEq/l であった (Table 64)。

10. 血漿カリウム (K)

心肺標本循環中のKは、 3.25 ± 0.25 mEq/l でありその範囲は2.84~3.82 mEq/l であった (Table 65)。

11. 血漿クロール (Cl)

心肺標本循環中のClは、 109 ± 5 mEq/l でありその範囲は100 ~117 mEq/l

であった (Table 66)。

12. 血漿カルシウム (Ca)

心肺標本循環中のCaは、 7.4 ± 1.9 mg/dl でありその範囲は4.8 ~ 10.4 mg/dl であった (Table 67)。

第3節 小 括

前章までの実験成績から、心肺標本の循環におけるANP濃度は、経時的に上昇し、さらに左房側からの容量負荷により右心系内圧の上昇も観察され、両心負荷の状態となりANPの分泌は亢進することが判明した。

そこで本章では、左房への負荷が右心系に波及しない様に回路を構成すると同時に、右房への還流血液量を減少させて左房に限定した負荷に対するANPの分泌動態について検討を加えた。

その結果、LVEDP を20mmHg以上に上昇させて左房に急性容量負荷を加えたが、右心系心内圧、特にRAm に大きな変化はみられずほぼ左心系に限定した負荷を得ることが可能であった。この時点におけるANP濃度の変化は、徐々に上昇する傾向はみられたが、前章で認められた負荷後におけるANP濃度の急激な増加は認められなかった。また、その他の心内圧、心拍数および血液性状においても左房負荷前後において大きな変化は認められなかった。

以上の成績から、心肺標本を用いて左心系に限定した負荷を加えた場合、肉眼的観察において十分に左房の拡張が確認されたにもかかわらず、血漿中AN

P 濃度に大きな変化が認められなかったことは、左房に対する急性負荷は A N P 分泌に関与しないかあるいは少ないものと考えられた。また、この時の組織内 A N P 含有量の変化が、一定の傾向を示さなかったことは、さらに多くの実験を必要とするものの、心耳組織内の A N P 含有量は必ずしも血漿中の濃度を反映するとは考えられなかった。

第V章 総括ならびに考察

生体における細胞外液量の調節は、主にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系やバソプレッシンなどのホルモンにより保持されている。この平衡状態が確保されることによって高等な生理機能が営まれ、同時に円滑な循環動態が維持される。最近、この体液・循環器系に作用する新しい物質として、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)^{5, 24)}、内因性ジギタリス様物質^{21, 74)}、あるいはエンドセリン^{26, 82)}などが注目されている。これらの物質中特に、ANPは極めて強力な利尿、すなわちNa利尿作用¹⁴⁾および血圧降下作用⁵⁶⁾を有することが解明され、その詳細に関して広い分野で急速に研究が進められてきた。ANPは種々の疾患とともに変動^{39, 50, 81)}し、その作用により生体における体液量、電解質バランスを調節する。また、ANPは、循環器系の中心である心臓に由来するホルモンであることから、循環調節にも重要な生理的意義を担うものであることが示唆されている。これまでの体液調節に関与するホルモンは、主に生体の脱水に対する防御あるいは代償作用として、体液を保持して血圧を維持(昇圧)する作用を示すのに対し、ANPは溢水状態に反応し、唯一積極的に利尿を発現させるとともに降圧作用を示し、生体における恒常性の維持に関与している。

このような極めて特徴的な作用を有するANPの分泌機能は、生体内において物理的¹⁶⁾、生化学的⁶⁶⁾、ならびに神経的に調節されている⁴⁹⁾が、これ

らの調節機序のうち特に、心房に対する圧を介した物理的な刺激がANPの分泌に重要な役割を演じていると考えられている^{12, 16)}。しかしながら、その詳細なメカニズムについては十分に検討されておらず未だに不明な点が多い。

そこで今回著者は、ANPの分泌調節因子のうち、物理的調節について、特に左心系に注目し、左心系への容量負荷がANPの分泌機能に対しどのように影響をおよぼすかを否かを知る目的で、犬の心肺標本を用いて検討を加えた。心肺標本は、Pattersonら⁵³⁾の報告以来、多くの心臓薬理実験法の一つとして繁用されており、中枢の影響を排除した、極めて単純なモデルとして心臓本来の機能を分析するすぐれた実験方法であると考えられている。今回著者はこの方法を用い、心内圧ならびに循環血液性状について規定し、可能な限り心機能を正常に近い状態で維持した上で、左心系に対し容量負荷を加え、負荷前後におけるANP分泌反応について、循環血液中のANP濃度を測定することにより観察を行った。そこでまず第一実験において、心肺標本循環自体がANP分泌動態におよぼす影響について把握したのち、続いて第二および第三実験によって直接左房に対し血液による急性容量負荷を加え、ANPの分泌動態の解明を試みた。

1. 心肺標本の循環におけるANP濃度の変化に関する考察

今回用いた心肺標本の利点は、複雑に中枢の影響を受ける心臓に対し中枢の影響を一切排除した状態を作出し、心機能を前および後負荷の二つの単純な因子によって規定することができることにある。一方、ANPの分泌は心臓に対

する物理的な刺激、すなわち、前および後負荷の増大が重要な因子とされている。この意味から本研究において、ANPの分泌機序を解明する場合、この心肺標本を用いることは極めて有用であると考えられる。しかしながら、心肺標本を用いて心負荷に対するANP分泌の変化を観察する場合、あらかじめ、この生体と異なる特殊循環が、ANP分泌に対しどのような影響をおよぼすかを把握する必要がある。そこで第一実験では、無負荷状態における心肺標本の循環自体がANP濃度におよぼす影響について経時的に観察した。

心肺標本において心機能を規定する因子は、大きく前負荷、および後負荷に分けられるが、正常に心機能を維持させためにはその他心拍数、収縮性、温度ならびに循環血液などを厳密に規定する必要がある。したがって、本実験では心肺標本における心機能の恒常性を知るために、後負荷の指標として平均大動脈圧(Aom)、左心室最大収縮期圧(LVpks)、左心室内圧の変化率の最大値(LV max.dp/dt)、ならびに平均肺動脈圧(PAm)、前負荷の指標として左心室拡張末期圧(LVEDP)および平均右房圧(RAm)、さらに心拍数(HR)について観察し、また、循環血液については、温度、血液ガス、および電解質の測定を行った。そしてこれらの値が生理的範囲を維持するようにスターリングレジスターおよび還流血液量を調節し循環させた。

その結果、心肺標本は約90分間良好に循環し、その間全例、循環血液中のANP濃度は時間経過にともないほぼ直線的に増加する傾向が観察された。また、controlのANPの値は、右房で高値を示したが、他の部位においては

ほぼ正常値を示したことから作製した心肺標本は実験モデルとして十分に応用できるものと考えられた。心肺標本作製後における各心機能評価に関するパラメーターの変化のうち、左心系の後負荷の指標であるAomはスターリングのレジスターではほぼ一定に維持されたが、LVpksは循環中わずかに減少する傾向が認められた。また、前負荷の指標であるLVEDPは上昇傾向がみられ、右心系の前負荷の指標であるRAmはわずかに増加する傾向がみられた。しかしながらHRは、経時的に徐々に低下する傾向が認められた。

以上の成績のごとく心肺標本の循環における血漿中ANP濃度は、経時的に増加することが判明したが、ここで観察されたANPの経時的な増加は、人工心肺回路内のみの循環では観察されなかったことから考え、純粹に心臓および肺におけるANPの分泌と代謝のバランスの相違に起因するものと考えられた。ANPの分泌に関してDietz¹⁵⁾は、ラットの心肺標本を用い、前負荷あるいは後負荷を変化させた場合の動態について検討した。無負荷時のコントロール群には今回の実験で認められたANPの時間的な変動は報告されていない。その大きな理由は測定時間が10分間であり、ANP濃度の経時的变化を観察する時間が極めて短時間であったことに起因すると考えられる。

今回の実験における心内圧の変化に関しては、できる限り心機能を一定に維持するように循環中はスターリングレジスターあるいは還流血液量を調節した結果、全体的には比較的安定して経過したが、LVEDPは上昇傾向、LV max.dp/dtは減少傾向が観察されると同時に、それぞれANP濃度との間に

相関が認められた。しかしこの場合におけるLVEDPの変動は、ほぼ正常範囲内で、またその変化はわずかであったことから考え、この範囲内の変動においては、ANPの分泌に対して直接的に大きな影響をおよぼさないものと思われた。Burnettら⁹⁾は、ヒトの心不全患者においてもfilling pressureが生理的範囲内である場合には血中のANP濃度に変化はなかったと報告している。今回の著者の実験におけるANP分泌は、LVEDPの変化と同時にLV max.dp/dtが減少する傾向にあったこと、また、ANP濃度と相関は認められなかったが、LVpksの低下、RAmの増加、および心拍数の減少傾向が見られたことは、腎臓や肝臓などの代謝臓器を全く欠いた循環であることから、心肺循環における代謝産物の蓄積が心筋の収縮力を徐々に低下させた可能性も推察される。この心機能のわずかな低下および右房カテーテルによる持続的な心房刺激が、ANPの放出刺激を発現させた可能性も考えられる。

以上のごとく、今回の実験のみでこの心肺標本におけるANP濃度変化の原因を確定することは困難であるが、現象面から考察すれば心肺循環内における分泌と分解、あるいは代謝とのバランスの相違を示すものと考えられる。intactな生体内においてANP濃度が、ある一定の血中レベルを維持している理由は持続分泌されているANPが、一定の割合で消失することによる。生体におけるANPの結合部位は、腎、血管、肺、肝、および副腎など全身諸臓器に認められる⁷⁾。したがってこれらの標的臓器に対し分泌されたANPは、それぞれの臓器に存在するレセプターに結合して分解、代謝される。これらの臓

器のうち、ANPの代謝は、腎臓が主要経路として考えられている。腎臓に存在するレセプターはその多くが生物学的には静的である³⁶⁾とされており、腎臓を通過することにより犬では約80%が活性を失う⁷⁷⁾とされている。一方、肺においても腎臓と同様に血管床が広く、ANPレセプターが多数存在する¹⁾。しかしながら肺のANP代謝能に関する定説は得られておらず、関与しないとする説から、一回の通過により66.9%除去したとする報告⁷³⁾もみられる。しかし肺は、心臓から分泌されたANPが最初に通過する臓器であり、受容体が多く認められることからANPの代謝に関する重要な器官であることは相違ないものと思われる。心肺標本における肺は神経支配がなく、したがって、血管運動は調節されていないこと、また、肺実質への栄養血管も遮断されていることから、ANPの代謝あるいは標的臓器としてレセプターの機能が100%保持されているかどうかは不明である。しかしながら今回の成績においては、肺動脈および肺静脈におけるANP濃度に差が認められなかったことから、ANPの代謝に関しては肺の関与は少ないものと思われた。したがって、心肺標本におけるANPの変化は、代謝器官が肺のみに限定されることから、全体を考慮すれば代謝能の低下に一致し、その蓄積が経時的な濃度の増加として表現されたものと考えられた。

心肺標本作製時における血液性状に関しては、循環血液の温度および血液ガスが循環自体に直接影響をおよぼすことから、全経過中モニターし正常に近い値に調節を行った結果、心機能の状態から考え、血液温度は生体に近い38℃前

後に維持することが必要とされる。また、血液ガスの変化は、酸素分圧 (PO_2)、二酸化炭素分圧 (PCO_2) および pH を経時的に測定し、ほぼ正常範囲内で維持したが、 PO_2 に関しては純酸素によって酸素化を行ったため 100mmHg 以上の高値を示した。ANP は、急性、慢性の低酸素症により血中レベルが上昇する^{3, 4)}ことから、血液ガス濃度も ANP 濃度に影響することが知られている。しかしながら、血液ガス濃度が直接的に ANP の放出刺激として発現させるか、あるいは低酸素症により心機能が低下し結果的に ANP 濃度に影響する二次的な現象であるかは不明である。いずれにしても今回の成績において、血液ガス値は循環中正常レベルを維持され、特に大きな変化が認められなかったことから、血液ガスの変化が心肺標本の循環に影響をおよぼす可能性は少なく、良好に心肺循環を維持できるものと思われた。また、赤血球容積比 (PCV)、血色素量 (Hb)、および血漿総蛋白 (TP) は、循環中ほぼ一定の値を示し、ANP 濃度に直接的に影響しないものと考えられた。また ANP の作用として PCV 値の増加作用が報告されている¹⁵⁾が、今回の心肺循環中の ANP 濃度は、正常値をはるかに上回るレベルで変化したにもかかわらず、PCV 値に明らかな変化は認められなかったことは、ANP 分泌と PCV 値との間には直接的な関係はないことを示唆している。また ANP は、腎における排泄以外に、体組織においては毛細血管から水分を移動させる作用があるとされている^{7, 8)}が、ここでは ANP の効果器官が肺に限定されたため PCV を変化させなかったものと考えられた。電解質および浸透圧に関しては、Na 濃度および浸透圧が

比較的高値を示した。ANP分泌因子中に、高Naあるいは高浸透圧の存在が知られており、この現象は、ANPの分泌が体液量の維持と密接に関係していることを示唆するが、Naイオン自体がANPの放出に関与するかどうかについては不明な点が多い。その他、in vitroにおいては、心筋の脱分極にともなうCaイオンがANP分泌に関与するといわれている^{42, 59)}。しかしながら本実験においては、電解質濃度および浸透圧は循環中に大きな変化は認められなかったことから考え、ANPの分泌に大きな影響はないものと思われた。

以上心肺標本におけるANP濃度の変化を、その時点における心機能および血液性状の変化と関連して総括すれば、血液性状は循環中比較的安定し推移したが、心機能は徐々に低下する傾向が観察され、それに付随してANP濃度の上昇が認められた。このANP濃度の上昇はほぼ直線的であり、しかも経時的に上昇することを考慮すれば、この現象は心肺標本循環における固有の現象であると考えられる。したがって心肺標本を用いて心臓に対し負荷を加える場合には、この経時的な増加を考慮して評価する必要があると同時に、心機能が徐々に低下することから、負荷を加える場合には心肺標本作製後早期に実施する必要があるものと思われた。さらにANPの経時的な増加は、実験例ごとにその傾きは異なるもののほぼ直線的に上昇することから、その増加傾向を初期におけるANPの変化から推定することが可能であるか否かを検討した。その結果、心肺標本作製後30分以上のANP濃度の変化から得られる回帰直線が、すべてのANP濃度の変化より得られた回帰直線と良好に近似し、統計的にも両

者間に有意な差は認められなかった。この成績は、推定直線を算出することにより、負荷時における経時的な増加量を初期のANP濃度の変化から推定することが可能であることを示しており、この経時的なANP濃度の増加量を知ることにより負荷に対するANPの分泌動態を評価することが可能であると思われる。

2. 左房容量負荷時におけるANP濃度の変化に関する考察

ANPの分泌は、生体内において複雑に調節されており、物理的な体液量の増加に敏感に反応し、急性的には心房から、また慢性的には心房と同時に心室からも分泌が行われている⁸⁾。分泌を促進させる因子は、主に心房圧を介した心房筋の伸展による物理的な刺激が重要であると考えられており、心タンポナーデなど心筋の拡張および伸展が妨げられるような状態においては、心房圧の上昇によってもANP濃度には有意な変化は認められない^{16, 67)}。通常、心臓に負荷が加わった場合にはANP濃度が上昇する。この現象については、これまで実際の臨床例のほか実験的な急性容量負荷³³⁾、バルーンカテーテルによる心房圧の上昇⁴³⁾、心筋梗塞³²⁾あるいはペーシング^{17, 57)}などにより確認されている。また、その時点における心内圧およびANP濃度との相関について検討されており、肺動脈圧(PAP)^{45, 46, 55, 83)}、肺動脈楔入圧(PCWP)^{46, 50, 54, 55, 72, 83)}、右房圧(RAm)^{55, 58, 72)}、左房圧(LAP)⁴⁹⁾、あるいは左心室拡張末期圧(LVEDP)^{23, 35, 72)}との相関が報告されているものの、確一性はなく実験条件および負荷方法の相違により報告の内容が異なることから、ANPの分泌

機序に関しては不明な点が多い。また、Andersonら²⁾、Nishidaら⁴⁸⁾は、容量負荷に対するANP分泌に関して、いくつかの異なるメカニズムが存在することを示唆している。

以上の背景を基礎として著者は、特に左心系に注目し、左心系刺激に対するANP分泌への影響について検討を加えた。とくに全体の循環血液量を変化させずに左房に対し急性容量負荷を加え、その時のANP濃度の変化について観察を行った。また、負荷の程度を一定に規定するためには、左心系における前負荷の指標である左心室拡張末期圧(LVEDP)を用い、LVEDPが20mmHg以上に上昇するまで負荷を加えた。LVEDPは、左房拡張の程度を示し²⁰⁾、またこれまでの報告においてANP濃度との間に強い相関がみられる^{35, 72)}ことから指標として適当であると思われた。

その結果、左房容量負荷によるLVEDPの上昇とともに、左心室最大収縮期圧(LVpks)の上昇が認められた。この変化は、左房への容量負荷による左室前負荷の増大にともないFrank-Starlingの法則が作動し、心収縮力が増加した結果として生じたものと考えられた。しかしながら平均大動脈圧はスターリングレジスターにより一定に維持されていることから変化は認められなかった。また、今回の実験では左房負荷による心内圧の変化は、左心系のみにとどまらず、その影響が右心系にも波及し、平均肺動脈圧(PAm)および平均右房圧(RAm)の上昇も同時に観察された。この現象は左房への強い容量負荷が逆行性に右心系へ移行すると同時に、神経支配を欠いた肺血管に反応性がなく弾力性

が消失していることから左房への負荷が直接的または間接的に右心系に波及した結果、右心内圧の上昇が引き起こされたものと考えられた。

このように心肺標本を作製し、左房に急激な容量負荷を加えたことにより、右心系内圧の上昇も観察され、著明な心負荷の状態を示し、急激なANP濃度の上昇からANPの分泌亢進が認められた。この上昇は前章における無負荷時の経時的なANP濃度の増加と比較し有意な上昇であった。また、その変化は、3例(No.1,4,5)では一過性であったが2例においては負荷後30分間上昇した。この両者の反応の相違は明確ではないが、おそらく負荷に対してANPを分泌する心房筋の応答性や高濃度ANPによるreceptorへのfeedback、あるいは負荷による心筋損傷の程度により蛋白分解酵素が放出され、ANPが分解された可能性などが考えられた。

以上、左房負荷による心内圧、心拍数およびANP濃度の変化を総括すれば、左房側からの急激な容量負荷により著明な心負荷の状態を示し、それにもないANP分泌が亢進し、血中濃度が急激に上昇することが観察された。しかもその反応は比較的早く、負荷開始10分後には、負荷前値と比較して2倍以上増加する例もみられた。しかしながらこのANP上昇の成因に関して、心内圧の成績から左右両心に負荷が認められたことから考え、左心系のみの負荷刺激に起因するものとは考えられず、この時点では左房負荷とANP分泌との関係を評価することは困難であった。

そこでさらに左心系刺激に対するANP分泌の影響を詳細に追求する目的

で、負荷が左心系のみに加わるように回路を改良した心肺標本を用いて実験を行った結果、左房負荷にともなう右心系内圧の上昇は、平均肺動脈圧の上昇は認められたものの、平均右房圧に変化は見られず、純粹に左房負荷のみの条件を作出することができた。また、心拍数の変動もわずかであった。このような条件下におけるANP濃度の変化は、負荷前後を通じて徐々に上昇する傾向が認められたが、左房負荷にともなう急激な濃度変化は観察されなかった。これまで左房に対し直接急性負荷あるいは拡張刺激を加えた実験では、ANP濃度の上昇^{18, 34, 43, 62)}あるいは利尿作用^{19, 27, 63)}などが観察されているが、これらの反応はintactな状態における成績であり、神経的な因子も含まれているとともに、必ずしも左心系のみの変化にとどまらず、右心系に負荷が波及した例もあることから、純粹に左心系のみに対する刺激に起因するものとは思われない。また、これまでANP分泌に関して、肺動脈圧との間にも相関がみられることから肺動脈もANP分泌に関与することが示唆されていたが、本実験の成績からは、直接的な分泌促進作用はないものと思われた。この成績は、長江⁴⁵⁾が肺動脈圧との関係には神経的な関与が存在すると述べたことを支持するものとする。

実験的に心房を切除した場合、負荷に対するANPの放出は少なく⁷⁶⁾、また生体において利尿作用の減弱が認められたことから^{6, 31, 75)}、負荷前後におけるANP濃度の変化を心耳組織内の含有量から観察した。その結果、左房負荷の前後における左右心耳組織中のANP含有量は、負荷前においては右心耳

に比較し左心耳内において高値を示した。これは正常犬における剖検時の傾向と同様であった (n=5)。負荷後における変化では、8例中5例において減少、2例で増加、1例では左右の心房の反応が異なっていた。左右の心耳組織内のANP含有量が異なる理由は明確ではないが、おそらく左右の生理的心房圧の相違および心房筋組織の厚さや伸展などに対する反応メカニズムの相違によるものと推察される。ヒトやラットのANPは通常、右心耳内において高濃度に見られる^{10, 11, 22)}が、反対に左心耳内におけるANP含有量が高い動物は著者の知るかぎり犬⁸⁰⁾のみである。犬に特異的であることは興味深いが、今回の実験成績とこのような生物学的な特徴がどのように関連するかは不明である。

両心に対する負荷ののち、組織内のANP含有量が減少する現象は、無負荷時における経時的な血中への放出に加え、負荷に起因する急激な放出によりANPの合成との不均衡が生じた結果であると説明される。同様に佐藤ら⁶²⁾は、可逆的な急性心不全において、負荷後の血中濃度の上昇とともに心耳組織内のANP含有量の減少を観察している。今回の実験において純粹に左房のみの負荷に対しては、血中濃度に急激な変化は観察されなかったが、組織中のANP濃度は減少していた。この現象は、経時的な血中濃度の上昇にともなう反応であると考えられた。しかしながら、負荷後に組織内の含有量が減少する例において、左右の心耳内ANPの減少率には明らかな相違が認められなかったことから、ANP分泌に関して心耳組織内の含有量の変化による評価は危険で

あり、慎重に検討するべきであると思われた。

以上、急性の左房容量負荷に対するANPの分泌に関して、犬の心肺標本を用い検討した結果、両心負荷の場合では分泌が亢進し血中濃度を増加させたが、左房に限定した負荷に対しては明らかな分泌亢進は認められなかった。この反応は、急性の心負荷に対するANPの分泌メカニズムは、主に右心房刺激に起因するものであり、左心系が関与する可能性は極めて少ないものと考えられた。

第Ⅵ章 結 論

今回著者は、犬の心負荷時における血漿中 A N P 濃度の変化について、特に左心系に対する物理的な刺激が、A N P の分泌にどのような影響をおよぼすかを知る目的で、心肺標本を用いた実験法で検討した結果、以下の成績が得られた。

1. 大動脈系と大静脈系の間を体外循環用の人工心肺装置で循環させ、前負荷をローラーポンプ、後負荷をスターリングレジスターによってコントロールする心肺標本作製した。この心肺標本に対し無負荷の状態、経時的に血漿中 A N P 濃度の変化を観察した結果、心肺標本を平均約 90 分間循環させた場合、その間の A N P 濃度は直線的に増加することが判った。また、心・血管内（右心房、肺動脈、左心室、大動脈）における A N P 濃度に有意差は認められなかった。
2. 心肺標本の循環における A N P の経時的な増加率は、それぞれの実験例によって異なるので、負荷時における A N P の分泌を検討する場合、実験例ごとに経時的な増加分を消去したうえで評価する必要がある。
3. 心肺標本の無負荷時における経時的な A N P の増加は直線的であり、心肺標本作製後 30 分以上の A N P 濃度の変化から得られる回帰式を用いることにより、心負荷時における A N P の経時的な増加量を推定することが可能であった。

4. 心肺標本において左房側から容量負荷を加えると肺循環圧が上昇して右房にも負荷が加わり、著明な心負荷の状態を示し、血漿中 A N P 濃度が急速に上昇した。この場合の A N P 濃度の上昇は、明らかに無負荷時における経時的な増加量を越えるものであった。
5. そこで心房の容量負荷時における A N P 濃度の増加は、右房または左房のいずれに由来するものかを確認する目的で、左房に対する容量負荷が右心系に波及しない回路とし、主に左房に限定した容量負荷状態とした場合には、負荷後における A N P 濃度の変化はほとんど認められなかった。したがって、心房の容量負荷による A N P 濃度の増加は左房に起因するものでないことが明らかにされた。
6. 左右の心耳組織内における A N P 含有量は、右房に比較して左房で高値を示したが、心房負荷後における変化は、必ずしも血漿中 A N P 濃度に相対するものではないと考えられた。
7. 以上の成績から、急性の心負荷における A N P の分泌は右房由来を示唆し、左房の容量負荷によって増加するものではないことが明らかにされた。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤な御指導を賜った麻布大学獣医学部外科学第一講座 高橋 貢教授、若尾義人助教授、渡辺俊文講師ならびに外科学第二講座 武藤 眞助教授に深甚なる感謝の意を表します。また、論文の御校閲を賜った麻布大学獣医学部外科学第二講座 鈴木立雄教授、獣医学部 生理学第二講座 渡植貞一郎教授に深謝致します。さらに本研究を遂行するにあたり、御援助を戴いた小口洋子氏、中山智宏氏、奥村 敦氏をはじめ外科学第一講座学部研究生諸氏ならびにホルモンの定量に御援助を頂いたエーザイ株式会社 浜野祐之氏に感謝致します。最後に、本論文のまとめに多大なる御協力を頂きました近江智代野氏に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] 天野 謙, 今泉宗久, 阿部稔雄, 松井信夫(1988): 心房性ナトリウム利尿ペプチドのヒト肺内特異的受容体とcyclic GMP産生. 呼と循 36,993-997.
- [2] Anderson, J. V., Donckier, J., McKenna, W. J., and Bloom, S. R. (1986): The release of atrial natriuretic peptide in man. Clin. Sci. 71, 155-155.
- [3] Baertsch, A. J., Adams, J. M., and Sullivan, M. P. (1988): Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. Am. J. Physiol. 255, H295-H300.
- [4] Baertsch, A. J. and Teague, W. G. (1989): Alveolar hypoxia is a powerful stimulus for ANF release in conscious lambs. Am. J. Physiol. 256, H990-H998.
- [5] Ballermann, B. J. and Brenner, B. M. (1986): Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. Circ. Res. 58, 619-630.
- [6] Benjamin, B. A., Metzler, C. H., and Peterson, T. V. (1987): Renal response to volume expansion in atrial-appendectomized dogs. Am. J. Physiol. 253, R786-R793.
- [7] Bianchi, C., Gutkowska, J., Thibault, G., Garcia, R., Genest, J., and Cantin, M. (1985): Radioautographic localization of ^{125}I -atrial natriuretic factor (ANF) in rat tissues. Histochemistry 82, 441-452.

- [8] Bloch, K. D., Seidman, J. G., Naftilam, J. D., Fallon, J. T., and Seidman, C. E. (1986): Neonatal atria and ventricles secrete atrial natriuretic factor via tissue-specific secretory pathways. *Cell* 47, 695-702.
- [9] Burnett, J. C., Jr., Kao, P. C., Hu, D. C., Hesser, D. W., Heublein, D., Granger, J. P., Opgenorth, T. J., and Reeder, G. S. (1986): Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231, 1145-1147.
- [10] Cantin, M., Gutkowska, J., Thibault, G., Milne, R. W., Ledoux, S., MinLi, S., Chapeau, C., Garcia, R., Hamet, P., and Genest, J. (1984): Immunocytochemical localization of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. *Histochemistry* 80, 113-127.
- [11] Chapeau, C., Gutkowska, J., Shiller, P. W., Milne, R. W., Thibault, G., Garcia, R., Genest, J., and Cantin, M. (1985): Localization of immunoreactive synthetic atria natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J. Histochem. Cytochem.* 33, 541-550.
- [12] Christensen, G., Ilebekk, A., Aakeson, I., Kiil, F. (1988): The release mechanism for atrial natriuretic factor during blood volume expansion and tachycardia in dogs. *Acta Physiol. Scand.* 134, 263-270.
- [13] de Bold, A. J. (1979): Heart atrial granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 161, 508-511.

- [14] de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T., and Sonnenberg, H. (1981): A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28:89-94.
- [15] Dietz, J. R. (1987): Control of atrial natriuretic factor release from a rat heart-lung preparation. *Am. J. Physiol.* 252:R498-R502.
- [16] Edwards, B. S., Zimmerman, R. S., Schwab, T. R., Heublein, D. M., and Burnett, J. C., Jr. (1988): Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ. Res.* 62:191-195.
- [17] Fitzpatrick, M. A., Nicholls, M. G., Espiner, E. A., Ikram, H., Bagshaw, P., and Yandle, T. G. (1989): Neurohumoral changes during onset and offset of ovine heart failure : role of ANP. *Am. J. Physiol.* 256: H1052-H1059.
- [18] Goetz, K. L., Wang, B. C., Geer, P. G., Leadley, R. J., Jr., and Reinhardt, H. W. (1986): Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptide. *Am. J. Physiol.* 150: R946-R950.
- [19] Goetz, K. L., Wang, B. C., Geer, P. G., Sundet, W. N., and Needleman, P. (1986): Effects of atriopeptin infusion versus effects of left atrial stretch in awake dogs. *Am. J. Physiol.* 250:R221-R226.
- [20] Goldman, S., Olajos, M., and Morkin, E. (1984): Comparison of left atrial and left ventricular performance in conscious dogs. *Cardiovasc. Res.* 18:604-612.

- [21] Gruber, K. A., Metzler, C. H., Robinson, T. E. J., Buggy, J., Bullock, B. C., and Lymangrover, J. R. (1985): Cardiovascular investigations of an endogenous digoxin-like factor. *Fed. Proc.* 44, 2795-2799.
- [22] Gutkowska, J., Thibault, G., Januszewicz, P., Cantin, M., and Genest, J. (1984): Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 122, 593-601.
- [23] Hall, C., Hevøy, O., Kløw, N. E., and Smiseth, O. A. (1988): Plasma concentrations of atrial natriuretic factor in acute left ventricular failure in the dog. *Res. Exp. Med.* 188, 443-450.
- [24] 平田恭信 (1986): 心房性ナトリウム利尿ペプチド. *呼と循* 34, 265-375.
- [25] Jamieson, J. D. and Palade, G. E. (1964): Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell Biol.* 23, 151-172.
- [26] Jing, R. H., Berninger, U. G., and Lang, R. E. (1988): Endothelin stimulates atrial natriuretic peptide (ANP) releases from rat atria. *Eur. J. Pharmacol.* 158, 177-178.
- [27] Kaczmarczyk, G., Drake, A., Eisele, R., Mohnhaupt, R., Noble, M. I. M., Simgen, B., Stubbs, J., and Reinhardt, H. W. (1981): The role of the cardiac nerves in the regulation of sodium excretion in conscious dogs. *Pflügers Arch.* 390, 125-130.
- [28] Kangawa, K. and Matsuo, H. (1984): Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 118, 131-139.

- [29] Kangawa, K., Tawaragi, Y., Oikawa, S., Mizuno, A., Sakuragawa, Y., Nakazato, H., Fukuda, A., Minamino, N., and Matsuo, H. (1984): Identification of rat γ atrial natriuretic polypeptide and the characterization of the cDNA encoding its precursor. *Nature* 312, 152-155.
- [30] Kisch, B. (1956): Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp. Med. Surg.* 14, 99-112.
- [31] Koblin, I., Kardon, M. B., Trippodo, N. C., Pegram, B. L., and Frohlich, E. D. (1985): Renal response to acute volume overload in conscious rats with atrial appendectomy. *J. Hypertens.* 3, 145-148.
- [32] Kohzuki, M., Hodsman, G. P., and Johnston, C. I. (1989): Attenuated response to atrial natriuretic peptide in rats with myocardial infarction. *Am. J. Physiol.* 256, H533-H538.
- [33] Lang, R. E., Thölken, H., Ganten, D., Luff, F. C., Ruskoaho, H., and Unger, T. (1985): Atrial natriuretic factor — a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 314, 264-266.
- [34] Ledsome, J. R., Wilson, N., Courneya, C. A., and Rankin, A. J. (1985): Release of atrial natriuretic peptide by atrial distention. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 63, 739-742.
- [35] Lee, R. W., Gay, R. G., Moffett, C., Johnson, D. G., and Goldman, S. (1987): Atrial natriuretic peptide levels during development of chronic heart failure after myocardial infarction in rats. *Life Sci.* 40, 2025-2030.

- [36] Maack, T., Suzuki, M., Almeida, F. A., Nussenzveig, D., Scarborough, R. M., McKenroe, G. A., and Lewicki, J. A. (1987): Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 238, 675-678.
- [37] Marumo, F., Masuda, T., Masaki, Y., and Ando, K. (1988): The presence of atrial natriuretic peptide in canine cerebrospinal fluid and its possible origin in the brain. *J. Endocrinol.* 119, 127-131.
- [38] Marumo, F., Sakamoto, H., Ando, K., Ishigami, T., and Kawakami, M. (1986): A highly sensitive radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide (ANP) in human plasma and urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 137, 231-236.
- [39] 増田 敦, 島本和明, 山口康一, 飯村 攻 (1986): 各種心疾患における血漿 atrial natriuretic polypeptide (ANP) 動態の検討. *医学のあゆみ* 136, 773-774.
- [40] Masuda, T., Ando, K., and Marumo, F. (1988): The existence of low concentrations of atrial natriuretic peptide (ANP) in canine cerebrospinal fluid which does not correlate with plasma ANP levels. *Neurosci. Lett.* 88, 93-99.
- [41] 増田 卓, 佐藤清貴, 安藤研司, 丸茂文昭 (1989): 脳脊髄液におけるイヌ心房性ナトリウム利尿ホルモンの存在とその由来に関する検討. *日内分泌会誌* 65, 1159-1170.

- [42] Matsubara, H., Hirata, Y., Yoshimi, H., Takata, S., Takagi, Y., Umeda, Y., Yamane, Y., and Inada, M. (1988): Role of calcium and protein kinase C in atrial natriuretic peptide secretion by cultured rat cardiocytes. *Am. J. Physiol.* 255, H405-H409.
- [43] Metzler, C. H., Lee, M., Thrasher, T. N., and Ramsay, D. J. (1986): Increased right or left atrial pressure stimulates release of atrial natriuretic peptides in conscious dogs. *Endocrinology* 119, 2396-2398.
- [44] Morii, N., Nakao, K., Sugawara, A., Sakamoto, M., Suda, M., Shimokura, M., Kiso, Y., Kihara, M., Yamori, Y., and Imura, H. (1985): Occurrence of atrial natriuretic polypeptide in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 127, 413-419.
- [45] 長江明宏 (1988): 心房性ナトリウム利尿因子 (ANF) の分泌に及ぼす肺動脈圧の意義. *日腎誌* 30, 175-183.
- [46] Nagae, A., Hiwada, K., Kazatani, Y., Sekiya, M., Kokubu, T., and Matsuo, H. (1986): Pulmonary arterial pressure and plasma concentration of atrial natriuretic factor in patients with heart disease. *J. Hypertens.* 4 (suppl 6), S579-S581.
- [47] Nakao, K., Sugawara, A., Morii, N., Sakamoto, M., Suda, M., Soneda, J., Ban, T., Kihara, M., Yamori, Y., Shimokura, M., Kiso, Y., and Imura, H. (1986): Radioimmunoassay for α -human and rat atrial natriuretic polypeptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 124, 815-821.

- [48] Nishida, Y., Miyata, A., Morita, H., Uemura, N., Kangawa, K., Matsuo, H., and Hosomi, H. (1987): Lack of neural control of atrial natriuretic peptide release in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 253, F1164-F1170.
- [49] 西田育弘, 森田啓之, 細見 弘 (1987): ANP分泌機構. 肺と心 34, 260-267.
- [50] Ogawa, K., Ito, T., Hashimoto, H., Ito, Y., Ohno, O., Tsuboi, H., Takasu, N., Takahashi, T., and Satake, T. (1986): Plasma atrial natriuretic factor in congestive heart failure. *Lancet* 1(8472), 106.
- [51] Ohashi, M., Fujio, N., Nawata, H., Kato, K., Ibayashi, H., Kangawa, K., and Matsuo, H. (1987): High plasma concentration of human natriuretic polypeptide in aged men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64, 81-85.
- [52] Oikawa, S., Imai, M., Inuzuka, C., Tawaragi, Y., Nakazato, H., and Matsuo, H. (1985): Structure of dog and rabbit precursors of natriuretic polypeptides deduced from nucleotide sequence of cloned cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 132, 892-899.
- [53] Patterson, S. W. and Starling, E. H. (1914): On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J. Physiol.* 48, 357-379.
- [54] Raine, A. E. G., Erne, P., Bürgisser, E., Müller, F. B., Bolli, P., Burkart, F., and Bühler, F. R. (1986): Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *New Eng. J. Med.* 315, 533-537.

- [55] Richards, A.M., Cleland, J.G.F., Tonolo, G., McIntyre, G.D., Leckie, B.J., Dargie, H.J., Ball, S.G., and Robertson, J.I.S. (1986): Plasma α natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br. Med. J.* 293, 409-412.
- [56] Richards, A.M., Nicholls, M.G., Ikram, H., Webster, M.W., Yandle, T.G., and Espiner, E.A. (1985): Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1 (8428), 545-548.
- [57] Rigger, G.A.J., Elsmar, D., Kromer, E.P., Deffner, C., Fossmann, W.G., Muders, F., Pascher, E.W., and Kochsiek, K. (1988): Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure in the dog : plasma levels, cyclic guanosine monophosphate, ultrastructure of atrial myoendocrine cells, and hemodynamic, hormonal, and renal effects. *Circulation* 77, 398-406.
- [58] Ruskoaho, H., Hinrich, Th., and Lang, R.E. (1986): Increase in atrial pressure releases atrial natriuretic peptide from isolated perfused rat hearts. *Pflügers Arch.* 407, 170-174.
- [59] Saito, Y., Nakao, K., Morii, N., Sugawara, A., Shiono, S., Yamada, T., Itoh, H., Sakamoto, M., Kurahashi, K., Fujiwara, M., and Imura, H. (1986): Bay K 8644, a voltage-sensitive calcium channel agonist, facilitates secretion of atrial natriuretic polypeptide from isolated perfused rat hearts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 138, 1170-1176.

- [60] Sakamoto, M., Nakao, K., Kihara, M., Morii, M., Sugawara, A., Suda, M., Shimokura, M., Kiso, Y., Yamori, Y., and Imura, H. (1985): Existence of atrial natriuretic polypeptide in kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 128, 1281-1287.
- [61] Sakamoto, M., Nakao, K., Morii, N., Sugawara, A., Yamada, T., Itoh, H., Shiono, S., Saito, Y., and Imura, H. (1986): The lung as a possible target organ for atrial natriuretic polypeptide secreted from the heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 135, 515-520.
- [62] 佐藤清貴, 長谷川延広, 木川田隆一, 増田 卓, 丸茂文昭 (1989): 可逆的心不全における血中および心房 ANP 動態. *日内分泌会誌* 65, 794-806.
- [63] Schultz, H. D., Fater, D. C., Sundet, D., Geer, P. G., and Goetz, K. L. (1982): Reflexes elicited by acute stretch of atrial vs. pulmonary receptors in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 242, H1065-H1076.
- [64] Scriven, T. A. and Burnett, J. C., Jr. (1985): Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 72, 892-897.
- [65] 蘇木宏之, 内田康美, 舩尾正俊, 東丸貴信, 加藤彰一, 杉本恒明 (1987): 実験的うっ血性心不全モデルに対する α -ヒト心房性ナトリウムポリペプチド (α -h ANP) の効果. *日薬理誌* 89, 47-53.
- [66] Sonnenberg, H. and Veress, A. T. (1984): Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 124, 443-449.

- [67] Stone, J.A., Wilers, P.R.H., Keane, P.M., Smith, E.R., and Tyberg, J.V. (1989): Pericardial pressure attenuates release of atriopeptin in volume-expanded dogs. *Am. J. Physiol.* 256, H648-H654.
- [68] Sugawara, A., Nakao, K., Morii, N., Sakamoto, M., Suda, M., Shimokura, M., Kiso, Y., Kihara, M., Yamori, Y., Nishimura, K., Soneda, J., Ban, T., and Imura, H. (1985): α - human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 129, 439-446.
- [69] Tang, J., Xie, C. W., Xu, C. B., Jiang, B. Q., Xu, Y. Y., Zhang, J. Y., Meng, Z. H., Wu, H. J., Liu, L. S., Chang, D., and Chang, J. K. (1987): Therapeutic actions of α -human atrial natriuretic polypeptide in 16 clinical cases. *Life Sci.* 40, 207-208.
- [70] Tsuchimochi, H., Yazaki, Y., Takahashi, R., and Takaku, F. (1987): Ventricular expression of atrial natriuretic peptide. *Lancet* 2 (8554), 336-337.
- [71] Tsunoda, K., Hodsmann, P., Sumithran, E., and Johnston, C. (1986): Atrial natriuretic peptide in chronic heart failure in the rat : a correlation with ventricular dysfunction. *Circ. Res.* 59, 256-261.
- [72] Tsutamoto, T., Bito, K., and Kinoshita, M. (1989): Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-side heart failure. *Am. heart J.* 117, 599-606.

- [73] Turrin, M. and Gillis, C. N. (1986): Removal of atrial natriuretic peptide by perfused rabbit lungs in situ. Biochem. Biophys. Res. Commun. 140, 868-873.
- [74] Valdes, R., Jr. (1985): Endogenous digoxin-immunoactive factor in human subjects. Fed. Proc. 44, 2800-2805.
- [75] Veress, A. T. and Sonnenberg, H. (1984): Right atrial appendectomy reduces the renal response to acute hypervolemia in the rat. Am. J. Physiol. 247, R610-R613.
- [76] Villarreal, D., Freeman, R. H., Davis, J. O., Verburg, K. M., and Vari, R. C. (1986): Effects of atrial appendectomy on circulating atrial natriuretic factor during volume expansion in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 183, 54-58.
- [77] Weselcouch, E. O., Humphrey, W. R., and Aiken, J. W. (1985): Effect of pulmonary and renal circulation on activity of atrial natriuretic factor. Am. J. Physiol. 249, R595-R602.
- [78] Williamson, J. R., Holmberg, S. W., Chang, K., Marvel, J., Suter, S. P., and Needleman, P. (1989): Mechanisms underlying atriopeptin-induced increases in hematocrit and vascular permeation in rats. Circ. Res. 64, 890-899.
- [79] Williams, T. D. M., Walsh, K. P., Lightman, S. L., and Sutton, R. (1988): Atrial natriuretic peptide inhibits postural release of renin and vasopressin in humans. Circ. Res. 64, 890-899.

- [80] Wilson, N., Ledsome, J. R., Keeler, R., Rankin, A. J., Wade, J. P., and Courneya, C. A. (1986): Heterologous radioimmunoassay of atrial natriuretic polypeptide in dog and rabbit plasma. *J. Immunoassay* 7, 73-96.
- [81] 山口康一, 島本和明, 中川基哉, 森 喜弘, 増田 敦, 福山周三郎, 横山豊治, 安藤利昭, 西谷隆宏, 山地 泉, 齊藤重幸, 伊勢 隆, 飯村 攻 (1987): 高血圧患者の血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 濃度. 呼と循 35, 431-432.
- [82] Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., and Masaki, T. (1988): A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332, 411-415.
- [83] Yoshimi, H., Inoue, I., Hirata, Y., Kojima, S., Kuramochi, M., Ito, K., Sakakibara, H., and Omae, T. (1987): Atrial natriuretic peptide secretion in mitral stenosis. *Am. J. Cardiol.* 60, 396-397.

Table 1 Experimental results of pANP concentration on perfusing heart-lung preparation

	RA				PA				LV				Ao			
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	No.3	No.4
cont.	48.3	53.2	204.0	73.5	41.3	40.8	46.9	81.6	32.9	41.5	45.3	79.6	-	-	-	-
1 0 min.	62.7	85.0	146.1	164.1	65.5	69.5	63.2	136.2	62.0	71.4	68.5	134.0	71.3	74.4	59.9	120.0
2 0	74.5	84.4	141.0	186.4	82.4	75.3	115.9	151.5	70.6	83.7	106.6	143.4	82.4	74.8	96.6	157.5
3 0	119.4	96.0	141.0	193.1	113.9	88.4	123.8	152.0	99.0	92.8	132.8	173.6	103.0	88.7	115.7	149.0
4 0	120.0	97.9	179.9	208.6	115.2	117.0	152.0	184.0	123.0	157.0	197.6	213.6	118.0	92.1	169.2	188.0
5 0	160.3	132.0	243.0	188.4	137.4	114.0	194.0	204.0	175.5	92.6	163.0	199.0	133.7	112.0	188.0	221.0
6 0	132.5	117.0	246.0	238.0	191.9	137.0	237.0	233.0	160.6	134.0	222.0	258.0	166.2	135.0	295.0	246.0
7 0	194.0	156.0	461.0	297.0	178.0	106.0	363.0	254.0	190.0	138.0	336.0	269.0	215.0	111.0	341.0	327.0
8 0	203.0	141.0	317.0	-	218.0	136.0	281.0	-	200.0	142.0	329.0	-	185.2	204.0	270.0	-
9 0	230.0	186.0	438.0	-	231.0	183.0	268.0	-	192.0	131.0	250.0	-	197.0	160.0	305.0	-
1 0 0	286.0	-	645.0	-	194.0	-	560.0	-	243.0	-	480.0	-	262.0	-	670.0	-

(pg/ml)

remarks : RA : pANP in right atrium
 PA : pANP in pulmonary artery
 LV : pANP in left ventricle
 Ao : pANP in aorta
 pANP : plasma atrial natriuretic peptide
 cont. : control

Table 2 Experimental results of Aom
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	111.5	114.1	110.1	122.5	114.6	5.6
20	112.7	114.0	112.5	123.5	115.7	5.3
30	110.3	115.0	111.8	123.5	115.2	5.9
40	110.5	112.6	111.0	123.5	114.4	6.1
50	110.7	112.0	116.2	121.8	115.2	5.0
60	112.1	111.0	116.1	120.2	114.9	4.2
70	113.0	110.0	113.4	115.0	112.9	2.1
80	112.1	113.3	113.8	—	113.1	0.9
90	113.1	109.1	118.5	—	113.6	4.7
100	112.7	—	117.3	—	115.0	—
mean	111.9	112.3	114.1	121.4		
S. D.	1.1	2.0	2.8	3.1		(mmHg)

remarks: Aom: mean aortic pressure

Table 3 Experimental results of LVpks
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
cont.	107.2	109.5	126.1	113.2	114.0	8.4
10min.	137.8	132.0	129.5	156.3	138.9	12.1
20	133.0	128.8	135.7	152.5	137.5	10.4
30	121.0	131.2	130.3	148.5	132.8	11.5
40	125.5	122.5	122.0	146.2	129.1	11.5
50	130.8	125.3	129.0	147.0	133.0	9.6
60	127.5	121.5	131.5	135.5	129.0	6.0
70	128.7	119.6	129.5	125.5	125.8	4.5
80	119.1	113.1	129.3	—	120.5	8.2
90	126.2	105.5	129.7	—	120.5	13.1
100	131.0	—	125.6	—	128.3	—
mean	128.1	122.2	129.2	144.5		
S. D.	5.5	8.7	3.6	10.6		(mmHg)

remarks: LVpks: left ventricular peak-systolic pressure
cont.: control

Table 4 Experimental results of LVEDP
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
cont.	4.1	0.5	9.6	2.1	4.1	4.0
10 min.	9.0	2.7	13.8	6.3	8.0	4.7
20	8.7	4.6	12.6	6.5	8.1	3.4
30	8.6	5.6	12.0	6.3	8.1	2.9
40	10.1	4.5	11.0	7.7	8.3	2.9
50	10.8	6.2	13.8	8.6	9.9	3.2
60	8.5	4.6	17.8	8.0	9.7	5.7
70	10.0	8.5	18.8	8.0	11.3	5.1
80	7.7	9.5	19.1	—	12.1	6.1
90	9.3	9.1	21.1	—	13.2	6.1
100	13.0	—	23.6	—	18.3	—
mean	9.6	6.1	16.4	7.3		
S. D.	1.5	2.4	4.3	1.0		(mmHg)

remarks: LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure
cont.: control

Table 5 Experimental results of LV max. dp/dt from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
cont.	2254.0	2708.0	2869.0	2078.0	2477.3	372.4
10min.	2083.0	2123.0	1736.0	2637.0	2144.8	371.3
20	2205.0	2118.0	1625.0	1390.0	1834.5	391.2
30	2224.0	1862.0	1579.0	1563.0	1807.0	310.1
40	2254.0	1784.0	1444.0	1380.0	1715.5	400.4
50	2281.0	1726.0	1556.0	1196.6	1689.9	451.7
60	2391.0	1670.0	1454.0	1210.0	1681.3	509.1
70	2321.0	1550.0	1405.0	1045.0	1580.3	537.5
80	2073.7	1408.0	1307.0	—	1596.2	416.6
90	2259.0	1299.0	1240.0	—	1599.3	572.0
100	2335.0	—	1148.0	—	1741.5	—
mean	2242.7	1726.7	1449.4	1488.8		
S. D.	102.4	285.2	182.0	533.2		(mmHg/sec)

remarks: LV max. dp/dt: left ventricular maximum dp/dt
 cont.: control

Table 6 Experimental results of RAM from
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
cont.	0.1	2.0	0.3	1.8	1.1	1.0
10 min.	4.0	4.3	1.7	6.0	4.0	1.8
20	3.3	4.0	2.2	5.1	3.7	1.2
30	2.0	5.6	1.8	6.0	3.9	2.3
40	1.8	5.4	2.0	6.3	3.9	2.3
50	3.0	5.5	1.6	8.0	4.5	2.8
60	2.6	7.0	2.6	7.3	4.9	2.6
70	3.0	8.6	3.0	8.0	5.7	3.1
80	3.8	8.5	4.1	-	5.5	2.6
90	4.0	8.6	4.3	-	5.6	2.6
100	6.0	-	7.0	-	6.5	-
mean	3.4	6.4	2.9	6.7		
S. D.	1.2	1.8	1.7	1.1		

(cmH₂O)

remarks: RAM: mean right atrial pressure
cont.: control

Table 7 Experimental results of PAm
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
cont.	9.0	10.0	13.0	11.1	10.8	1.7
10min.	16.0	14.0	7.5	17.2	13.7	4.3
20	16.0	9.6	8.4	13.7	11.9	3.5
30	16.7	11.8	6.8	14.5	12.5	4.3
40	16.3	12.2	7.5	14.8	12.7	3.9
50	17.5	11.7	9.0	15.0	13.3	3.7
60	17.6	13.0	10.5	13.5	13.7	2.9
70	18.0	14.0	11.2	13.0	14.1	2.9
80	16.0	13.0	15.0	-	14.7	1.5
90	18.8	12.6	11.7	-	14.4	3.9
100	21.2	-	14.7	-	18.0	-
mean	17.4	12.4	10.2	14.5		
S. D.	1.6	1.4	2.9	1.4		(mmHg)

remarks: PAm: mean pulmonary arterial pressure
cont.: control

Table 8 Experimental results of HR
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
cont.	111.8	122.0	116.2	74.0	106.0	21.7
10 min.	132.2	118.7	108.6	106.0	116.4	11.9
20	131.5	107.1	106.4	98.3	110.8	14.4
30	129.1	101.0	104.6	94.0	107.2	15.3
40	130.3	98.0	103.5	89.1	105.2	17.7
50	130.7	99.0	102.3	86.5	104.6	18.7
60	130.0	97.8	99.5	84.1	102.9	19.4
70	132.7	93.7	98.5	80.5	101.4	22.2
80	111.8	92.5	97.6	-	100.6	10.0
90	138.5	89.2	96.6	-	108.1	26.6
100	139.7	-	97.0	-	118.4	-
mean	130.7	99.7	101.5	91.2		
S. D.	7.5	8.8	4.2	8.8		(beats/min.)

remarks: HR: heart rate

Table 9 Experimental results of circulating flow rate
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10min.	80.0	70.0	57.3	50.0	64.3	13.3
20	80.0	66.4	57.3	50.0	63.4	12.9
30	80.0	66.4	57.3	50.0	63.4	12.9
40	80.0	66.4	57.3	50.0	63.4	12.9
50	80.0	66.4	57.3	45.6	62.3	14.5
60	80.0	63.6	57.3	34.4	58.8	18.9
70	80.0	54.5	57.3	25.6	54.4	22.3
80	80.0	33.6	54.5	—	56.0	23.2
90	80.0	21.8	45.5	—	49.1	29.3
100	80.0	—	41.8	—	60.9	—

(ml/kg/min.)

Table 10 Experimental results of circulating blood temperature from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	39.0	38.7	38.3	38.3	38.6	0.3
20	39.0	38.8	38.7	38.5	38.8	0.2
30	39.1	38.7	38.7	38.5	38.8	0.3
40	39.1	38.7	38.6	38.6	38.8	0.2
50	39.1	38.9	38.7	38.5	38.8	0.3
60	38.8	38.6	38.7	38.5	38.7	0.1
70	39.0	38.5	38.6	38.4	38.6	0.3
80	39.0	38.8	38.6	-	38.8	0.2
90	39.2	38.5	38.5	-	38.7	0.4
100	39.0	-	38.5	-	38.8	-
mean	39.0	38.7	38.6	38.5		
S. D.	0.1	0.1	0.1	0.1		(°C)

Table 11 Experimental results of PO_2 from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	478	346	208	339	343	110
30	527	418	167	435	387	154
60	485	396	168	436	371	140
90	471	218	225	-	305	144
mean	490	345	192	403		
S. D.	25	90	29	56		(mmHg)

remark: PO_2 : arterial O_2 tension

Table 12 Experimental results of PCO_2
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	26.5	25.6	29.6	32.6	28.6	3.2
30	30.5	30.5	23.5	30.7	28.8	3.5
60	30.0	36.5	23.9	28.6	29.8	5.2
90	28.4	40.6	35.5	—	34.8	6.1
mean	28.9	33.3	28.1	30.6		
S. D.	1.8	6.6	5.7	2.0		

(mmHg)

remark: PCO_2 : arterial CO_2 tension

Table 13 Experimental results of pH
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	7.42	7.43	7.41	7.38	7.41	0.02
30	7.44	7.33	7.45	7.43	7.41	0.05
60	7.47	7.31	7.47	7.46	7.46	0.08
90	7.47	7.22	7.35	-	7.34	0.13
mean	7.45	7.32	7.42	7.42		
S. D.	0.02	0.09	0.05	0.04		

remark: pH: arterial pH

Table 14 Experimental results of PCV
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10min.	24.0	26.0	23.0	21.0	23.5	2.1
20	24.0	26.0	27.5	22.5	25.0	2.2
30	24.5	25.0	25.0	22.0	24.1	1.4
40	24.5	25.0	24.0	22.5	24.0	1.1
50	24.5	25.0	24.0	22.5	24.0	1.1
60	24.0	25.0	24.5	22.5	24.0	1.1
70	24.0	27.0	23.0	21.2	23.8	2.4
80	24.0	27.0	24.0	-	25.0	1.7
90	24.5	26.5	24.0	-	25.0	1.3
100	24.5	-	25.0	-	24.8	-
mean	24.3	25.8	24.4	22.0		
S. D.	0.3	0.9	1.2	0.7		(%)

remark: PCV: packed cell volume

Table 15 Experimental results of TP
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	5.0	4.8	4.4	5.5	4.9	0.5
20	4.8	4.6	4.0	5.4	4.7	0.6
30	4.8	4.8	4.0	5.4	4.7	0.5
40	5.0	4.4	4.0	5.4	4.7	0.6
50	5.2	4.6	4.0	5.4	4.8	0.6
60	4.6	4.4	4.0	5.4	4.6	0.6
70	4.8	4.6	4.0	5.4	4.7	0.6
80	4.6	4.6	4.1	—	4.4	0.3
90	4.8	4.6	4.0	—	4.5	0.4
100	4.6	—	4.2	—	4.4	—
mean	4.8	4.6	4.1	5.4		(g/dl)
S. D.	0.2	0.1	0.1	0.0		

remark: TP: plasma total protein

Table 16 Experimental results of Hb
from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	7.9	9.0	7.6	6.7	7.8	0.9
30 "	7.9	8.7	7.1	6.5	7.6	1.0
60 "	7.6	7.9	7.2	4.8	6.8	1.4
90 "	7.6	8.6	7.6	-	7.9	0.6
mean	7.8	8.6	7.4	6.0		
S. D.	0.2	0.5	0.3	1.0		(g/dl)

remark: Hb: hemoglobin

Table 817 Experimental results of plasma osmotic pressure from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	311	316	309	308	311	4
30	309	313	310	313	311	2
60	308	314	310	308	310	3
90	306	316	308	-	310	5
mean	309	315	309	310		
S. D.	2	2	1	3		

(mOsm. / l)

Table 18 Experimental results of plasma sodium concentration from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	152.3	153.7	152.1	157.6	153.9	2.6
30	150.3	152.9	152.6	160.2	154.0	4.3
60	150.6	154.5	152.5	159.5	154.3	3.8
90	150.2	154.5	152.0	-	152.2	2.2
mean	150.9	153.9	152.3	159.1		
S. D.	1.0	0.8	0.3	1.3		

(mEq/l)

Table 19 Experimental results of plasma potassium concentration from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	3.50	3.30	3.97	3.26	3.44	0.40
30	3.10	2.73	4.09	3.01	3.23	0.59
60	2.98	2.73	4.01	3.01	3.14	0.59
90	2.99	2.75	3.81	2.83	3.18	0.56
mean	3.14	2.88	3.97	3.03		
S. D.	0.24	0.28	0.12	0.18		

(mEq/l)

Table 20 Experimental results of plasma chloride concentration from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	108	111	107	110	109	2
30	103	104	108	113	107	5
60	108	107	107	111	108	2
90	110	109	108	-	109	1
mean	107	108	108	111		
S. D.	3	3	1	2		

(mEq/l)

Table 21 Experimental results of plasma calcium concentration from perfusing heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	mean	S. D.
10 min.	9.2	2.9	5.9	5.5	5.9	2.9
30	8.2	4.2	5.9	6.5	6.2	1.7
60	9.9	3.9	6.0	6.1	6.5	2.5
90	11.1	4.0	6.4	-	7.2	3.6
mean	9.6	3.8	6.1	6.0	(mg/dl)	
S. D.	1.2	0.6	0.2	0.5		

Table 22 Experimental result of LVEDP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	7.6	3.3	4.3	0.0	4.2	3.9	2.7
10min.	6.1	12.2	7.4	0.0	7.5	6.6	4.4
20	8.7	11.8	7.1	1.0	8.0	7.3	4.0
30	7.3	18.1	9.2	5.7	9.0	9.9	4.8
VEP	42.0	37.0	35.0	30.0	30.0	34.8	5.1
VEm	20.0	23.2	25.0	30.0	20.0	23.6	4.2
RE10min.	5.5	22.0	5.0	5.5	9.5	9.5	7.2
RE20	7.1	7.6	9.3	6.2	9.0	7.8	1.3
RE30	-	10.0	12.5	-	9.1	10.5	1.8

(mmHg)

remarks: LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure
 LA: left atrium
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

Table 23 Experimental results of Aom on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
10min.	94.6	94.7	94.5	83.2	86.5	90.7	5.5
20	95.6	86.6	96.2	85.6	85.5	89.9	5.5
30	95.0	84.5	96.7	86.8	86.6	89.9	5.5
VEp	98.6	87.6	96.6	88.0	87.0	91.6	5.6
VEm	98.1	89.5	89.0	82.0	87.0	89.1	5.8
RE10min.	96.1	91.5	93.6	86.8	84.7	90.5	4.7
RE20	96.5	90.5	94.2	66.6	86.3	86.8	11.9
RE30	-	90.5	92.8	-	85.1	89.5	4.0

(mmHg)

remarks: Aom: mean aortic pressure

LA: left atrium

VEp: peak of LA volume expansion

VEm: maintaining level of LA volume expansion

RE: recovery period after releasing LA

volume expansion

Table 24 Experimental results of Lvpks on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	68.6	93.0	109.5	81.5	87.2	88.0	15.1
10min.	103.0	111.5	123.0	160.8	129.2	125.5	22.2
20	102.0	97.6	122.3	137.3	121.6	116.2	16.3
30	94.0	93.7	113.7	135.1	117.5	110.8	17.5
VEP	146.0	102.2	136.7	134.0	150.0	133.8	18.8
VEm	129.0	99.5	125.0	104.0	128.0	117.1	14.2
RE10min.	91.0	93.6	105.8	115.0	109.7	103.0	10.4
RE20	92.0	95.5	96.5	85.5	103.5	94.6	6.6
RE30	-	88.7	101.3	-	105.0	98.3	8.5

(mmHg)

remarks: Lvpks: left ventricular peak systolic pressure
 LA: left atrium
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

Table 25 Experimental results of LV max. dp/dt on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	1240.0	2016.0	3570.0	2206.0	2047.0	2215.8	844.8
10 min.	1103.0	1173.0	2102.0	3050.0	1609.0	1807.4	801.4
20	770.0	1110.0	1859.0	2549.0	1330.0	1523.6	696.5
30	844.0	862.0	1959.0	2800.0	1349.0	1562.8	827.8
VEP	-	1169.0	1476.0	-	-	1322.5	-
VEm	1301.0	1054.0	-	-	-	1177.5	-
RE10 min.	865.5	877.0	1933.0	1170.0	1335.0	1236.1	437.6
RE20	978.0	1127.0	1683.7	1314.0	1264.0	1273.3	264.0
RE30	-	998.0	1223.0	-	1319.0	1180.0	164.8

(mmHg/sec.)

remarks: LV max. dp/dt: left ventricular maximum dp/dt
 LA: left atrium
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA
 cont.: control

Table 26 Experimental results of RAM on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	2.0	1.5	0.3	4.0	1.0	1.8	1.4
10min.	3.6	7.1	0.8	0.5	3.0	3.0	2.7
20	4.1	4.0	1.0	5.5	3.8	2.7	1.8
30	4.0	8.7	1.0	6.0	3.0	4.5	2.9
VEP	35.0	25.0	33.0	30.0	20.0	28.6	6.1
VEm	8.0	13.6	7.0	7.0	8.0	8.7	2.8
RE10min.	3.8	12.0	0.0	5.5	4.1	5.1	4.4
RE20	3.3	1.0	2.0	4.3	3.8	2.9	1.4
RE30	-	3.0	3.0	-	3.6	3.2	0.3

(cmH₂O)

remarks: RAM: mean right atrial pressure
 LA: left atrium
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

Table 27 Experimental results of Pam on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	14.8	13.0	10.0	5.8	13.5	11.4	3.6
10min.	16.7	14.5	11.3	12.5	20.0	15.0	3.5
20	14.5	12.8	10.3	9.7	18.7	13.2	3.6
30	15.0	16.2	10.0	9.8	21.1	14.4	4.7
VEp	45.0	34.0	30.0	36.0	30.0	35.0	6.2
VEm	19.0	25.0	21.0	34.0	19.0	23.6	6.3
RE10min.	16.0	22.0	7.1	13.0	9.3	13.5	5.9
RE20	15.0	10.5	10.5	7.5	19.0	12.5	4.5
RE30	-	11.0	11.6	-	17.6	13.4	3.6

(mmHg)

remarks: Pam: mean pulmonary arterial pressure
 LA: left atrium
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA
 volume expansion
 cont.: control

Table 28 Experimental results of HR on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	188.3	104.0	161.5	129.0	85.7	133.7	41.7
10min.	144.5	134.5	138.1	146.1	122.2	137.1	9.6
20	129.7	127.3	126.2	130.1	113.6	125.4	6.8
30	132.0	126.8	117.1	118.8	114.3	121.8	7.4
VEP	136.7	133.0	117.3	138.0	114.0	127.8	11.3
VEm	141.3	139.3	114.0	144.0	85.0	124.7	25.3
RE10min.	144.1	139.5	135.1	104.0	113.5	127.2	17.5
RE20	150.1	149.3	166.5	107.3	115.3	137.7	25.2
RE30	-	155.5	168.5	-	114.7	146.2	28.1

(beats/min.)

remarks: HR: heart rate

LA: left atrium

VEP: peak of LA volume expansion

VEm: maintaining level of LA volume expansion

RE: recovery period after releasing LA

cont.: control

Table 29 Changes of circulating flow rate
on LA volume expansion
during perfused heart-lung preparation

	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		No. 5		Total	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	mean	S.D.
10 min.	65.8	0.0	76.0	0.0	76.3	0.0	76.5	0.0	66.4	0.0	72.2	5.6
20	62.6	0.0	66.5	0.0	76.3	0.0	76.5	0.0	61.6	0.0	68.7	7.3.
30	62.6	0.0	66.5	0.0	76.3	0.0	70.0	0.0	56.8	0.0	66.4	7.4.
VEp	62.6	45.8	66.5	42.0	76.3	63.3	-	-	56.8	48.0	115.3	16.3.
RE10 min.	62.6	-	66.5	0.0	76.3	0.0	23.0	-	52.0	0.0	56.0	20.4
RE20	62.6	-	66.5	0.0	76.3	0.0	-	-	52.0	0.0	51.6	29.9
RE30	-	-	66.5	0.0	55.8	0.0	-	-	52.0	0.0	58.1	7.5

(ml/kg/min.)

remarks: LA: left atrium
VE: volume expansion
RE: recovery period after releasing LA
volume expansion
R: circulating flow to right atrium
L: loading flow to left atrium

Table 30-1 Experimental results of pANP
on LA volume expansion
during perfused heart-lung preparation

No. 1	min.	RA	PA	LA	Ao
cont.		242. 2	57. 8	57. 6	64. 4
10	10	164. 8	133. 2	140. 8	68. 6
20	20	173. 0	94. 0	103. 0	129. 0
30	30	188. 0	229. 0	153. 0	335. 0
VE	38	241. 0	411. 0	335. 0	231. 0
VE10	48	892. 0	777. 0	1070. 0	869. 0
RE10	63	1370. 0	989. 0	302. 0	460. 0
RE20	73	524. 0	556. 0	498. 0	608. 0

No. 2	min.	RA	PA	LV	Ao
cont.		93. 4	87. 4	78. 8	142. 4
10	10	148. 8	209. 9	151. 6	167. 0
20	20	223. 0	141. 4	145. 3	152. 3
30	30	211. 1	215. 0	278. 0	239. 0
VE	37	148. 7	213. 0	196. 0	200. 0
VE10	47	292. 0	436. 0	353. 0	354. 0
RE10	57	469. 0	523. 0	628. 0	702. 0
RE20	65	687. 0	633. 0	809. 0	763. 0
RE30	72	852. 0	803. 0	891. 0	725. 0

(pg/ml)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

RA: pANP in right atrium

PA: pANP in pulmonary artery

LV: pANP in left ventricle

Ao: pANP in aorta

VE: LA volume expansion

RE: recovery period after releasing LA

RE volume expansion

LA: left atrium

cont.: control

cont.: control

Table 30-2 Experimental results of pANP
on LA volume expansion
during perfused heart-lung preparation

No. 3	min.	RA	PA	LA	Ao
cont.		95.6	86.6	78.0	25.5
10	10	66.6	54.0	48.9	46.9
20	20	91.3	59.9	64.1	67.6
30	30	99.7	81.4	65.2	58.5
RE10	55	482.0	480.0	398.0	344.0
RE20	65	1100.0	679.0	764.0	679.0
RE30	75	965.0	719.0	831.0	1300.0

No. 4	min.	RA	PA	LV	Ao
cont.		154.6	51.8	80.9	210.7
10	10	207.0	199.0	180.9	212.4
20	20	312.0	382.0	304.0	254.0
30	30	343.0	361.0	268.0	352.0
RE10	45	510.0	759.0	700.0	810.0
RE20	55	469.0	573.0	513.0	581.0

No. 5	min.	RA	PA	LV	Ao
cont.		212.0	34.1	41.8	30.5
10	10	68.4	47.6	263.0	56.1
20	20	138.9	167.0	199.5	143.7
30	30	241.0	212.0	204.0	224.0
RE10	50	450.0	358.0	668.0	568.0
RE20	60	379.0	613.0	496.0	601.0
RE30	70	527.0	359.0	376.0	278.0

(pg/ml)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

RA: pANP in right atrium

PA: pANP in pulmonary artery

LV: pANP in left ventricle

Ao: pANP in aorta

RE: recovery period after releasing LA volume expansion

LA: left atrium

cont.: control

Table 31 Comparison of speculative and practical increase in pANP value for evaluation after LA volume expansion

	10AVG	min.	Sp.		Pi.				mean
			S	Si.	RA	PA	LV	Ao	
No. 1	126.9	48	298.4	171.6	765.1	650.1	943.1	742.1	775.1
No. 2	169.2	57	313.3	144.0	299.8	353.8	458.8	532.8	411.3
No. 3	54.1	55	105.7	51.6	427.9	425.9	343.9	289.9	371.9
No. 4	200.5	45	445.0	244.5	309.5	558.5	499.5	609.5	494.7
No. 5	49.6	50	400.0	350.4	400.4	308.4	618.4	518.4	461.4
mean	120.1	-	312.5	192.4	440.5	459.3	572.7	538.5	502.9
S. D.	67.5	-	130.6	112.1	189.8	142.5	229.1	164.9	159.2

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 10AVG: average of pANP at 10 minutes after perfusing heart-lung preparation
 Sp.: speculative pANP value
 S: speculative pANP at the time to evaluate the change after volume expansion
 Si.: speculative increase in pANP value of time course relation (Si.=S-10AVG)
 Pi.: practical increase in pANP value after volume expansion (Pi.=P-10AVG, P: practical pANP value after volume expansion min.: the time to evaluate the change after volume expansion
 LA: left atrium
 RA: right atrium
 LV: left ventricle
 PA: pulmonary artery
 Ao: aorta

(pg/ml)

Table 32-1 Auricle tissue ANP before and after LA volume expansion

	R A A		L A A	
No. 3	Before	7.6	Before	26.0
	After	4.7	After	10.7
No. 4	Before	28.3	Before	96.4
	After	16.5	After	77.8
No. 5	Before	6.2	Before	17.5
	After	23.7	After	111.9

(ng/mg protein)

remarks; RAA: tissue atrial natriuretic peptide concentration in right auricular appendage
 LAA: tissue atrial natriuretic peptide concentration in left auricular appendage
 ANP: atrial natriuretic peptide concentration

Table 32-2 Auricle tissue ANP in normal 5 dogs

	R A A	L A A
No. A	38.5	34.1
No. B	33.0	99.8
No. C	26.4	49.3
No. D	30.6	52.3
No. E	43.5	94.1
mean	34.4	65.9
S. D.	6.7	29.2

(ng/mg protein)

remarks; RAA: tissue atrial natriuretic peptide concentration in right auricular appendage
 LAA: tissue atrial natriuretic peptide concentration in left auricular appendage
 ANP: atrial natriuretic peptide concentration

Table 33 Experimental results of circulating blood temperature on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	38. 8	39. 5	38. 4	38. 7	38. 4
20	38. 5	38. 2	38. 3	40. 4	38. 1
30	38. 6	38. 7	38. 3	38. 1	38. 6
40	38. 7	38. 7	38. 2	-	38. 3
50	38. 7	38. 3	38. 1	37. 0	38. 3
60	38. 4	-	38. 5	-	38. 3
70	38. 5	-	38. 2	-	38. 3
mean	38. 6	38. 7	38. 3	38. 6	38. 3
S. D.	0. 1	0. 5	0. 1	1. 4	0. 1

(°C)

remark; LA: left atrium

Table 34 Experimental of PO_2 on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	434	663	438	316	357
20	—	—	474	—	357
30	432	—	—	273	344
40	452	632	439	256	347
50	—	634	—	286	359
60	457	675	464	—	—
mean	444	651	454	283	353
S. D.	13	21	18	25	7

remarks: PO_2 : arterial O_2 tension
 LA: left atrium
 (mmHg)

Table 35 Experimental results of PCO₂ on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	31.3	41.8	17.8	35.6	13.5
120	7-36	7-36	27.9	—	25.1
300	32.7	—	—	21.6	27.0
400	33.0	42.6	68.8	59.9	28.4
500	7-33	40.8	—	31.0	30.8
600	19.8	34.3	7.6	—	—
mean	29.2	39.9	30.5	37.0	25.0
S. D.	6.3	3.8	26.8	16.3	6.7

(mmHg)

remarks: PCO₂: arterial CO₂ tension
LA: left atrium

Table 37. Experimental results of pH on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

Table 36 Experimental results of pH on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	7.35	7.30	7.50	7.33	7.65
420	—	—	7.44	—	7.49
530	7.33	—	—	7.63	7.42
640	7.33	7.29	7.10	7.21	7.42
750	—	7.32	—	7.46	7.46
me 60	7.57	7.36	7.97	—	—
Mean	7.39	7.32	7.50	7.41	7.49
S. D.	0.12	0.03	0.36	0.18	0.10

remarks: pH: arterial pH
LA: left atrium

Table 37 Experimental results of PCV on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	28.5	—	—	—	18.0
20	—	26.5	27.5	19.0	21.0
30	28.0	—	—	—	—
40	29.0	26.5	28.5	19.0	21.0
50	—	27.0	25.5	19.0	—
60	27.5	—	25.0	—	21.0
70	—	—	28.5	—	20.0
mean	28.3	26.7	27.0	19.0	20.2
S. D.	0.7	0.3	1.7	0	1.3
					4.0 (%)

remarks: PCV: packed cell volume
LA: left atrium

Table 38 Experimental results of TP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	4.2	—	—	—	4.0
20	—	3.6	3.5	3.6	4.0
30	4.8	—	—	—	—
40	4.4	4.2	4.4	3.2	4.0
50	—	4.6	4.0	3.8	—
60	4.2	—	4.2	—	4.0
70	—	—	3.8	—	4.0
mean	4.4	4.1	4.0	3.5	4.0
S. D.	0.3	0.5	0.4	0.3	0.4

(g/dl)

remarks: TP: plasma total protein
LA: left atrium

Table 39 Experimental results of Hb on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 22	No. 33	No. 4	No. 5
10 min.	9.14	—	—	—	—
20 20	—	9.03	9.43	6.8	6.6
30 30	9.75	—	—	—	—
40 40	11.06	8.91	10.43	8.2	7.0
50 50	—	9.54	—	7.4	—
60 60	—	—	9.83	—	6.3
70 70	—	—	—	—	7.0
mean	9.92	9.12	9.93	7.5	6.7
S. D.	—	—	—	—	—

(g/dl)

remarks: Hb: hemoglobin
LA: left atrium

Table 40 Experimental results of Osm on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	304	—	—	—	—
20	—	303	308	308	321
30	305	—	—	—	—
40	306	301	313	321	310
50	—	304	—	326	—
60	309	—	324	—	312
mean	306	303	315	318	314
S. D.	2	2	8	9	6
					8

(mOsm. / l)

remarks: Osm: plasma osmotic pressure
LA: left atrium

Table 41 Experimental results of Na on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	159.9	—	—	—	—
20	—	151.1	147.4	158.4	152.5
30	156.5	—	—	—	—
40	155.9	151.7	150.6	158.5	152.1
50	—	153.0	—	158.1	—
60	157.5	—	159.5	—	153.6
mean	157.5	151.9	152.5	158.3	152.7
S. D.	11.8	1.0	6.3	0.2	0.8
					3.7 (mEq/l)

remarks: Na: plasma sodium concentration
LA: left atrium

Table 42 Experimental results of K on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	3.28	—	—	—	—
20	—	3.42	3.70	3.10	3.39
30	3.13	—	—	—	—
40	3.12	3.20	3.81	2.97	3.21
50	—	3.27	—	2.91	—
60	2.99	—	3.35	—	3.28
mean	3.13	3.30	3.62	2.99	3.29
S. D.	0.12	—	—	—	—
					0.24 (mEq/l)

remarks: K: plasma potassium concentration
 LA: left atrium

Table 43 Experimental results of Cl on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	110	—	—	—	—
20	—	109	107	111	103
30	111	—	—	—	—
40	115	111	106	109	104
50	—	109	—	112	—
60	111	—	106	—	108
mean	112	110	106	111	105
S. D.	2	1	1	2	3

(mEq/l)

remarks: Cl: plasma chloride concentration
 LA: left atrium

Table 44 Experimental results of Ca on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	7.6	—	—	—	—
20	—	6.9	8.0	3.4	5.9
30	5.9	—	—	—	—
40	6.5	5.4	7.9	5.0	4.1
50	—	7.1	—	4.9	—
60	6.8	—	9.0	—	6.4
mean	6.7	6.5	8.3	4.4	5.5
S. D.	0.7	0.9	0.6	0.9	1.2

(mg/dl)

remarks: Ca: plasma calcium concentration
LA: left atrium

Table 45 Experimental results of LVEDP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	2.8	4.5	6.5	0.0	0.0	2.8	2.8
10min.	5.0	14.0	7.5	9.0	3.2	7.7	4.2
HL 20	5.3	11.8	11.0	8.0	5.7	8.4	3.0
30	-	-	6.6	8.0	-	-	-
-70	5.1	-	-	-	-	-	-
-60	4.8	-	-	-	-	-	-
-50	3.8	-	-	-	-	-	-
-40	5.2	-	-	-	-	-	-
-30	4.7	-	-	9.2	6.0	-	-
-20	5.0	12.9	-	7.7	5.8	-	-
-10	-	13.7	-	6.7	6.2	7.8	3.6
VEP	20.0	16.1	24.5	23.7	25.0	21.9	3.8
VEm	13.0	13.0	20.0	18.0	21.0	17.0	3.8
RE10min.	1.8	9.8	8.5	8.0	7.5	7.1	3.1
RE20	4.0	9.5	9.7	8.1	7.2	7.7	2.3
RE30	-	8.6	10.3	8.5	8.3	8.9	0.9

remarks: LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure
 LA: left atrial volume expansion
 HL: perfusing left side heart
 PL: peak of left atrial volume expansion
 VEP: maintaining level of left atrial volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

Table 46 Experimental results of Aom on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.	
HL	10min.	91. 2	131. 0	101. 0	88. 1	90. 2	100. 3	17. 9
	20	91. 2	101. 0	97. 0	87. 2	90. 1	93. 3	5. 6
	30	-	-	95. 0	77. 7	-	-	-
	-70	85. 0	-	-	-	-	-	-
	-60	86. 3	-	-	-	-	-	-
	-50	83. 5	-	-	-	-	-	-
	-40	85. 1	-	-	-	-	-	-
	-30	83. 7	-	-	83. 0	94. 1	-	-
PL	-20	84. 7	99. 6	-	84. 7	92. 8	-	-
	-10	-	99. 5	-	88. 5	92. 1	90. 5	7. 2
	VEP	88. 0	101. 6	95. 0	98. 5	100. 0	96. 6	5. 4
	VEm	85. 0	100. 0	95. 0	98. 0	92. 8	94. 2	5. 8
	RE10min.	83. 0	102. 0	94. 6	88. 6	96. 5	92. 9	7. 3
	RE20	82. 5	101. 0	96. 7	86. 2	96. 3	92. 5	7. 8
	RE30	-	101. 5	96. 5	85. 5	97. 5	95. 3	6. 8 (mmHg)

remarks: Aom: mean aortic pressure

LA: left atrium

HL: perfusing heart-lung preparation

PL: perfusing left side heart

VEp: peak of left atrial volume expansion

VEm: maintaining level of left atrial volume expansion

RE: recovery period after releasing LA volume expansion

Table 47 Experimental results of Lvpks on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	116.6	133.0	81.3	58.5	72.5	92.4	31.2
10min.	122.3	133.1	123.8	116.5	155.0	130.1	15.1
HL 20	118.0	-	118.7	121.0	127.8	121.4	4.5
30	-	-	113.5	106.2	112.6	110.8	4.0
70	95.1	-	-	-	-	-	-
60	93.7	-	-	-	-	-	-
50	96.1	-	-	-	-	-	-
40	99.8	-	-	-	-	-	-
30	91.5	-	-	113.5	-	-	-
20	93.5	117.1	-	109.8	111.7	-	-
10	95.0	116.6	-	110.9	108.3	107.9	9.1
VEP	138.0	128.0	255.0	181.0	156.0	171.6	50.8
VEm	116.0	118.0	255.0	175.0	103.2	153.4	63.2
RE10min.	93.8	112.5	112.7	113.8	104.6	107.5	8.5
RE20	95.6	114.0	113.0	107.8	106.1	107.3	7.3
RE30	-	108.3	113.1	113.0	107.8	110.6	2.9
remarks:	L Vpks: left ventricular peak systolic pressure (mmHg) LA: left atrial volume expansion HL: perfusing left side heart PL: peak of left atrial volume expansion VEm: maintaining level of left atrial volume expansion RE: recovery period after releasing LA volume expansion cont.: control						

Table 48 Experimental results of LV max. dp/dt on LA volume expansion during mainly perfused left-side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	1708.0	3383.0	1076.0	1397.0	1167.1	1746.2	947.0
HL							
10min.	1807.0	1441.0	2952.0	2661.0	2072.0	2186.6	617.3
20	1480.0	-	1451.0	2911.0	1770.0	1903.0	687.3
30	-	-	1758.0	2612.1	1575.5	1936.8	583.1
	1082.0	-	-	-	-	-	-
	1064.2	-	-	-	-	-	-
	1083.0	-	-	-	-	-	-
	1186.0	-	-	-	-	-	-
	1066.0	-	-	1926.6	1553.0	-	-
PL							
-20	-	974.0	-	2127.0	1476.6	-	-
-10	-	1019.0	-	1835.0	1208.7	1367.1	435.0
VE	1343.3	1116.0	4141.0	2088.0	1351.0	2007.9	1247.5
RE10min.	1145.5	1240.0	1874.0	1684.0	1387.0	1466.1	305.8
RE20	1130.0	1290.0	1564.0	1529.0	1365.0	1375.6	178.0
RE30	-	1385.0	1368.0	1642.0	-	1465.0	-

remarks: LV max. dp/dt: left ventricular maximum dp/dt
 LA: left atrium
 HL: perfusing heart-lung preparation
 PL: perfusing left side heart
 VE: volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control
 (mmHg/sec.)

Table 49 Experimental results of RAM on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	4.6	0.0	1.0	0.0	2.2	1.6	1.9
10min.	3.0	3.0	1.0	1.0	4.3	2.5	1.4
20	3.3	-	3.0	0.7	-	2.3	1.4
30	-	-	3.0	1.3	-	2.2	-
-70	3.3	-	-	-	-	-	-
-60	2.1	-	-	-	-	-	-
-50	2.0	-	-	-	-	-	-
-40	3.0	-	-	-	-	-	-
-30	3.0	-	-	1.3	1.2	-	-
-20	1.3	0.0	-	1.0	2.4	-	-
-10	-	0.0	-	0.0	1.9	1.3	1.1
VEP	6.5	0.2	3.0	4.0	6.0	3.9	2.5
VEm	6.0	0.2	2.2	2.0	2.5	2.6	2.1
RE10min.	4.0	0.0	1.0	2.0	3.8	2.2	1.7
RE20	5.0	0.0	2.2	1.7	3.9	2.6	1.9
RE30	-	0.0	2.3	1.3	3.8	1.9	1.6
remarks:	RAM: mean right atrial pressure LA: left atrium HL: perfusing heart-lung preparation VEm: peak of left side heart VEP: peak of left atrial volume expansion RE: maintenance period after releasing LA volume expansion cont.: control						

(cmH₂O)

Table 50 Experimental results of PAm on LA volume expansion during mainly perfused left-side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont. cont.	7.8	16.8	10.8	5.0	6.7	9.4	4.6
10min.	8.6	16.2	7.2	7.8	14.0	10.8	4.1
20	7.0	13.8	9.3	8.5	9.0	9.5	2.6
30	-	-	6.6	8.6	-	7.6	-
-70	3.5	-	-	-	-	-	-
-60	3.0	-	-	-	-	-	-
-50	5.5	-	-	-	-	-	-
-40	4.8	-	-	-	-	-	-
-30	4.0	-	-	3.5	4.0	-	-
-20	4.5	8.6	-	4.7	3.7	-	-
-10	-	9.5	-	3.0	4.0	5.2	2.6
VEP	14.1	40.0	22.0	11.8	24.0	22.4	11.1
VEm	14.0	18.0	16.0	9.0	24.0	16.2	5.5
RE10min.	8.0	7.3	7.3	5.7	5.5	6.8	1.1
RE20	8.7	8.0	9.4	3.8	4.3	6.8	2.6
RE30	-	8.0	10.0	4.3	6.0	7.1	2.5

remarks: PAm: mean pulmonary artery pressure
 LA: left atrial pressure
 HL: perfusing heart-side heart preparation
 VEP: peak of left atrial volume expansion
 VEm: maintenance level of left atrial volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

(mmHg)

Table 51 Experimental results of HR on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	mean	S. D.
cont.	112.6	168.0	88.8	121.0	125.8	123.2	28.8
10 min.	139.5	153.8	147.5	170.3	151.1	152.4	11.3
20	133.1	150.1	146.1	131.5	133.4	138.8	8.6
30	-	-	154.5	132.5	-	143.5	-
-70	111.1	-	-	-	-	-	-
-60	121.7	-	-	-	-	-	-
-50	112.2	-	-	-	-	-	-
-40	116.0	-	-	-	-	-	-
-30	116.5	-	-	107.3	124.5	-	-
-20	120.5	120.5	-	111.5	114.7	-	-
-10	-	122.5	-	108.0	114.1	116.1	5.3
VEP	130.7	119.0	167.1	114.0	122.4	130.6	21.3
VEm	127.6	118.5	166.7	111.0	117.3	128.2	22.3
RE10 min.	120.5	137.0	157.6	105.1	121.5	128.3	19.9
RE20	130.7	123.7	146.0	101.7	121.5	124.7	16.0
RE30	-	153.1	139.5	103.3	124.3	130.1	21.4

remarks: HR: heart rate
 LA: left atrium
 HL: perfusing heart-side heart
 PL: perfusing left atrial volume expansion
 VEm: maintaining level of left atrial volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control
 (beats/min.)

Table 52 Changes of circulating flow rate on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		No. 5		Total mean	S. D.
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L		
HL	70.8	0.0	75.7	0.0	72.1	0.0	76.0	0.0	60.8	0.0	71.1	6.2
	70.8	0.0	75.7	0.0	72.1	0.0	76.0	0.0	55.8	-	70.1	8.3
	63.5	18.1	-	-	61.4	0.0	70.0	0.0	-	-	71.0	-
	6.9	31.9	5.2	50.4	-	-	-	-	-	-	-	-
	6.9	31.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6.9	31.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6.9	31.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6.9	31.9	10.4	33.9	-	-	5.0	66.0	3.3	44.2	-	-
	6.9	31.9	10.4	33.9	-	-	5.0	66.0	3.3	44.2	-	-
	6.9	31.9	10.4	33.9	-	-	5.0	66.0	3.3	44.2	-	-
PL	6.9	46.2	10.4	76.5	61.4	118.6	0.0	153.5	3.3	112.5	125.9	40.0
VE	6.9	31.9	10.4	33.9	61.4	0.0	5.0	66.0	3.3	44.2	52.6	13.2
RE10min.	6.9	31.9	10.4	33.9	61.4	0.0	5.0	66.0	3.3	44.2	52.6	13.2
RE20	6.9	31.9	10.4	33.9	61.4	0.0	5.0	66.0	3.3	44.2	52.6	13.2
RE30	-	-	-	-	61.4	0.0	5.0	66.0	3.3	44.2	60.0	-

remarks: LA: left atrium heart-lung preparation
 HL: perfusing heart-lung preparation
 PL: perfusing left side heart
 VE: volume expansion
 RE: recovery period after releasing LA volume expansion
 R: circulating flow to right atrium
 L: loading flow to left atrium
 (ml/kg/min.)

Table 53-1 Experimental results of pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

No. 1		RA	PA	LV	Ao
cont.		101.2	48.7	50.2	-
10min.	10min.	90.3	91.4	96.1	73.5
20	20	120.2	120.5	117.0	144.4
-70	40	219.0	248.0	248.0	253.0
-60	50	425.0	371.0	179.0	240.0
-50	60	363.0	242.0	307.0	184.0
-40	70	433.0	319.0	257.0	319.0
-30	80	248.0	277.0	261.0	283.0
-20	90	184.0	327.0	320.0	258.0
-10	100	-	-	-	-
VE	110	526.0	407.0	290.0	423.0
RE10	125	685.0	667.0	582.0	449.0
RE20	135	664.0	506.0	522.0	568.0
(pg/ml)					
No. 2		RA	PA	LV	Ao
cont.		79.9	77.1	80.2	-
10min.	10min.	82.1	78.7	84.5	99.1
20	20	119.3	133.9	118.4	72.8
-20	35	219.0	230.0	193.0	244.0
-10	45	128.6	174.8	173.4	116.3
VE	60	199.4	253.0	208.0	251.0
RE10	70	220.0	247.0	275.0	231.3
RE20	80	342.0	264.0	203.0	247.0
RE30	90	310.0	346.0	312.0	312.0
(pg/ml)					

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

RA: pANP in right atrium,

PA: pANP in pulmonary artery

LV: pANP in left ventricular

Ao: pANP in aorta

VE: volume expansion

RE: recovery period after releasing LA volume expansion

cont.: control LA: left atrium

Table 53-2 Experimental results of pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart lung preparation

No. 3		RA	PA	LV	Ao
cont.		29.2	31.7	45.4	-
10min.	10min.	140.6	99.4	65.7	74.1
20	20	145.2	125.0	116.1	139.6
30	30	127.0	136.7	134.3	181.9
VE	50	219.0	155.8	119.7	124.6
RE10	60	228.0	202.0	167.0	200.0
RE20	70	267.0	233.0	215.0	262.0
RE30	80	339.0	250.0	277.0	271.0

(pg/ml)

No. 4		RA	PA	LV	Ao
cont.		46.3	46.5	51.7	-
10min.	10min.	83.9	85.9	64.8	88.9
20	20	164.0	182.0	131.0	158.0
30	30	166.0	133.0	155.0	136.0
-30	40	175.0	118.0	117.0	125.0
-20	50	213.0	186.0	101.0	132.0
-10	60	170.0	189.0	158.0	144.0
VE	70	184.0	169.0	144.0	131.0
RE10	85	258.0	247.0	168.0	191.0
RE20	95	190.0	239.0	157.0	208.0
RE30	105	222.0	212.0	183.0	124.0

(pg/ml)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

RA: pANP in right atrium

PA: pANP in pulmonary artery

LV: pANP in left ventricle

Ao: pANP in aorta

VE: volume expansion

RE: recovery period after releasing

LA volume expansion

cont.: control

LA: left atrium

Table 54 Comparison of speculative and practical increase in pANP value for evaluation after LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	10AVG	min.	Sp.		Pi.				
			S	Si.	RA	PA	LV	Ao	mean
No. 1	87. 8	125	418. 6	330. 8	597. 2	579. 2	494. 2	361. 2	508. 0
No. 2	86. 1	70	253. 9	167. 8	133. 9	160. 9	188. 9	145. 2	157. 2
No. 3	95. 0	60	223. 8	128. 8	133. 0	107. 0	72. 0	105. 0	104. 3
No. 4	80. 9	85	198. 7	117. 8	177. 1	166. 1	87. 1	110. 1	135. 1
No. 5	122. 9	80	319. 4	196. 5	414. 1	353. 1	180. 1	113. 1	265. 1
mean	94. 5	-	282. 9	188. 3	291. 1	276. 9	204. 5	166. 9	233. 9
S. D.	16. 6	-	88. 3	85. 6	207. 0	201. 9	170. 4	109. 7	164. 7 (pg/ml)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 10AVG: average of pANP at 10 minutes perfusing heart-lung preparation
 min.: the time to evaluate the change after volume expansion
 Sp.: speculative pANP value
 S: speculative pANP at the time to evaluate the change after volume expansion
 Si.: speculative increase in pANP value of time course relation (Si.=S-10AVG)
 Pi.: practical increase in pANP value after volume expansion (Pi.=P-10AVG, P: practical pANP value after volume expansion)
 LA: left atrium
 RA: right atrium
 LV: left ventricle
 PA: pulmonary artery
 Ao: aorta

Table 55 Auricle tissue ANP befor and after LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	R A A		L A A	
NO. 1	Before	87. 7	Before	454. 2
	After	77. 1	After	66. 4
NO. 2	Before	103. 6	Before	98. 3
	After	105. 6	After	194. 8
NO. 3	Before	17. 9	Before	120. 0
	After	25. 1	After	68. 3
NO. 4	Before	116. 0	Before	274. 0
	After	52. 0	After	226. 0
NO. 5	Before	2. 2	Before	116. 0
	After	1. 2	After	78. 0

(ng/mg protein)

remarks: RAA: tissue atrial natriuretic peptide concentration in right auricular appendage
 LAA: tissue atrial natriuretic peptide concentration in left auricular appendage
 ANP: atrial natriuretic peptide
 LA: left atrium

Table 56 Experimental conditions on LA volume expansion on left side heart

Table 56 Experimental results of circulating blood temperature on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	38.4	38.5	39.7	38.5	38.2
20 "	38.7	38.6	38.2	38.4	38.4
30 "	39.0	38.5	—	38.6	38.5
40 "	38.9	38.8	38.6	38.4	38.7
50 "	38.9	38.4	—	38.4	38.5
60 "	—	38.2	38.7	38.5	38.5
70 "	38.9	38.8	38.7	—	38.5
80 "	38.8	36.5	—	38.6	38.4
90 "	38.8	—	—	38.6	38.6
100 "	—	—	—	38.6	—
110 "	—	—	—	—	—
120 "	38.79	—	—	—	—
mean	38.58	38.3	37.2	38.5	38.5
S.D.D.	0.12	0.7	0.4	0.1	0.1

remark: LA: left atrium

(°C)

Table 57 Experimental results of PO_2 on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	394	484	386	373	254
20	—	472	—	—	—
30	396	—	384	350	492
40	376	—	—	358	—
50	—	398	386	—	488
60	392	—	—	357	—
70	390	390	414	—	465
80	—	—	—	327	—
90	362	390	405	—	446
100	—	—	—	360	—
110	378	490	—	—	—
mean	384	437	395	354	429
S. D.	12	49	14	15	100

remarks: PO_2 : arterial O_2 tension
 LA: left atrium
 (mmHg)

Table 58 Experimental results of PCO₂ on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	10.5	14.1	7.1	9.8	17.3
20	-	34.0	-	-	-
30	16.9	-	28.8	38.7	36.0
40	34.5	-	-	63.5	-
50	-	88.0	28.8	-	37.0
60	34.6	-	-	37.7	-
70	25.9	68.1	37.0	-	38.6
80	-	-	-	23.1	-
90	-	68.1	35.2	-	34.0
100	-	-	-	18.5	-
110	23.6	26.1	-	-	-
120	23.6	-	-	-	-
mean	24.2	49.7	27.4	31.9	32.6
S. D.	8.7	29.0	11.9	19.1	8.7

(mmHg)

remarks: PCO₂: arterial CO₂ tension
LA: left atrium

Table 59 Experimental results of pH on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	7.76	7.50	7.81	7.78	7.55
20	-	7.30	-	-	-
30	7.60	-	7.30	7.39	7.39
40	7.41	-	-	7.25	-
50	-	7.12	7.45	-	7.36
60	7.40	-	-	7.37	-
70	7.51	7.19	7.46	-	7.34
80	-	-	-	7.44	-
90	7.37	7.19	7.44	-	7.41
100	-	-	-	7.64	-
110	7.50	7.65	-	-	-
120	7.50	-	-	-	-
mean	7.51	7.33	7.49	7.48	7.41
S. D.	0.13	0.21	0.19	0.20	0.19

remarks: pH: arterial pH
LA: left atrium

Table 60 Experimental results of PCV on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	27.5	27.5	-	-	-
20	-	28.0	25.0	17.0	26.5
30	27.5	-	-	-	-
40	-	-	-	20.0	27.5
50	27.0	27.0	24.0	-	-
60	-	-	-	18.0	26.0
70	28.0	27.0	24.0	-	-
80	-	-	-	17.0	-
90	28.0	26.5	23.5	-	27.0
100	-	-	-	18.0	26.0
110	28.5	26.0	-	-	-
120	28.5	-	-	-	-
mean	27.9	27.0	24.1	18.0	26.6
S. D.	0.6	0.7	0.6	1.2	0.7

(%)

remarks: PCV: packed cell volume
LA: left atrium

Table 661 Experimental results of TP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	4.6	4.4	-	-	-
20	-	4.4	4.4	3.0	3.7
30	4.3	-	-	-	-
40	-	-	-	3.2	3.8
50	4.8	4.4	4.6	-	-
60	-	-	-	3.0	3.6
70	5.0	4.4	4.4	-	-
80	-	4.3	-	3.0	3.5
90	4.4	-	4.4	-	3.5
100	-	-	-	3.4	3.4
110	4.4	4.0	-	-	-
120	-	-	-	-	-
mean	4.6	4.3	4.5	3.1	3.6
S. D.	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1

remarks: TP: plasma total protein
LA: left atrium

(g/dl)

Table 62 Experimental results of Hb on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	9.6	8.2	-	-	-
20	-	-	8.9	6.9	10.0
30	9.5	8.5	-	-	-
40	-	-	-	6.5	10.1
50	10.7	9.9	8.7	-	-
60	-	-	-	6.5	9.8
70	10.2	9.9	8.6	-	-
80	-	-	-	6.7	-
90	10.0	-	8.2	-	9.3
100	-	-	-	6.6	9.6
110	-	9.1	-	-	-
120	9.9	-	-	-	-
mean	10.0	9.1	8.6	6.6	9.8
S. D.	0.4	0.8	0.3	0.2	0.3

(g/dl)

remarks: Hb: hemoglobin
LA: left atrium

Table 634 Experimental results of Osm on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	314	-	-	-	-
20	-	290	296	311	312
30	309	-	-	-	-
40	-	-	-	312	-
50	315	323	309	-	322
60	-	-	-	323	-
70	309	322	308	-	319
80	-	-	-	308	-
90	308	-	310	-	306
100	-	-	-	314	317
110	305	324	-	-	-
120	305	-	-	-	309
mean	309	315	306	314	312
S. D.	4	17	7	6	8

remarks: Osm: plasma osmotic pressure
LA: left atrium

(mOsm. / l)

Table 64 Experimental results of Na on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	145.5	-	-	-	-
20	-	153.8	149.4	148.5	155.5
30	153.0	-	-	-	-
40	-	-	-	149.4	156.5
50	151.0	162.2	155.4	-	-
60	-	-	-	149.7	157.4
70	153.0	162.2	155.1	-	-
80	-	-	-	151.7	-
90	151.0	-	155.6	-	161.0
100	-	-	-	154.6	161.1
110	-	166.5	-	-	-
120	153.7	-	-	-	-
mean	151.2	161.2	153.9	150.8	158.3
S. D.	3.0	5.3	3.0	2.4	2.6

remarks: Na: plasma sodium concentration
LA: left atrium

(m.f.q/1)

Table 65 Experimental results of K on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	3.60	-	-	-	-
20	-	3.82	3.60	3.41	3.34
30	3.20	-	-	-	-
40	-	-	-	2.89	3.27
50	3.60	3.36	3.14	-	-
60	-	-	-	3.00	3.17
70	3.34	3.36	3.20	-	-
80	-	-	-	3.19	-
90	2.84	-	3.02	-	3.00
100	-	-	-	3.21	3.00
110	-	3.34	-	-	-
120	2.99	3.34	-	-	-
mean	3.26	3.44	3.24	3.14	3.16
S. D.	0.31	0.21	0.25	0.20	0.15

(mEq/l)

remarks: K: plasma potassium concentration
LA: left atrium

Table 66 Experimental results of Cl on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	110	-	-	-	-
20	-	111	105	100	111
30	112	-	-	-	-
40	-	-	-	103	112
50	105	108	104	-	-
60	-	-	-	102	114
70	110	110	112	-	-
80	-	-	-	102	-
90	113	-	107	-	117
100	-	-	-	103	114
110	109	112	-	-	-
mean	110	110	107	102	114
S. D.	3	2	4	1	2
					5

remarks: Cl: plasma chloride concentration
 LA: left atrium

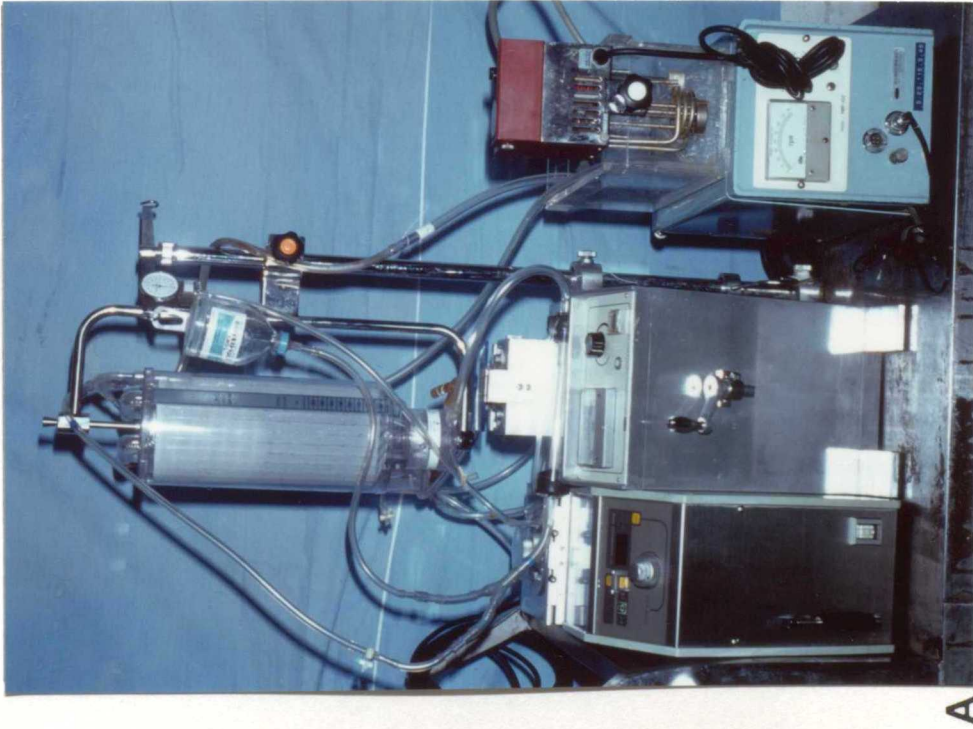
(mEq/l)

Table 67 Experimental results of Ca on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

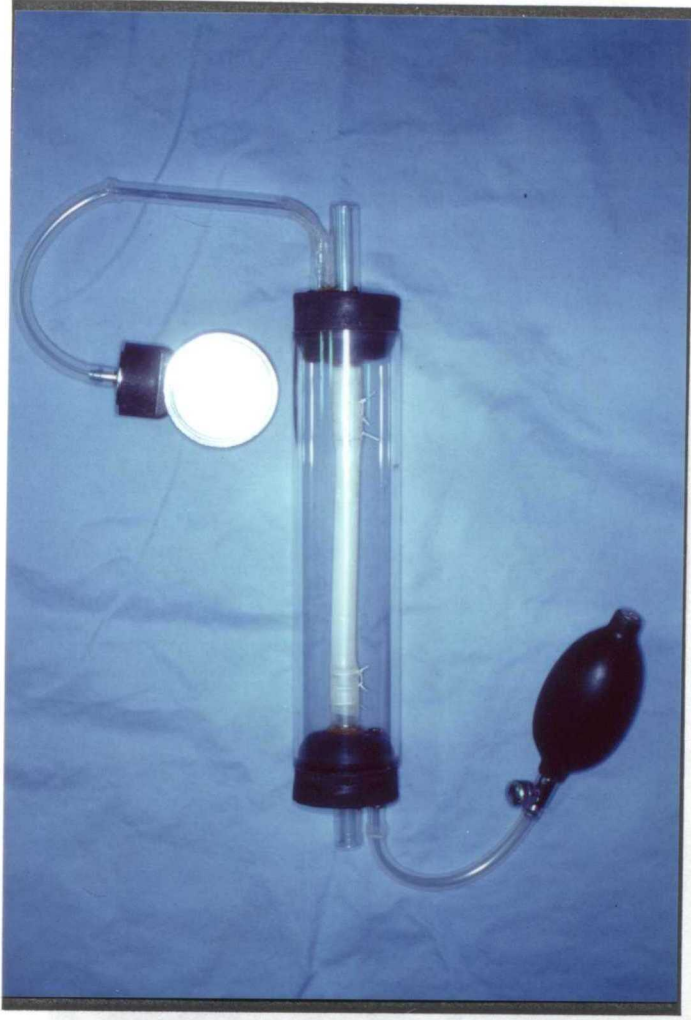
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
10 min.	6.9	-	-	-	-
20	-	5.3	4.8	10.2	7.5
30	7.1	-	-	-	-
40	-	-	-	10.2	8.1
50	7.3	4.9	4.9	-	-
60	-	-	-	10.4	9.1
70	8.8	4.9	5.0	-	-
80	-	-	-	9.9	8.0
90	8.0	-	5.5	-	8.0
100	-	-	-	9.6	6.5
110	8.3	5.2	-	-	-
120	8.3	-	-	-	-
mean	7.8	5.1	5.1	10.1	7.9
S. D.	0.7	0.2	0.3	0.3	0.9

(mg/dl)

remarks: Ca: plasma calcium concentration
LA: left atrium



A



B

Fig. 1 The pump-oxygenator to perfuse the dog heart-lung preparation

A: pump-oxygenator
B: starling-resistor

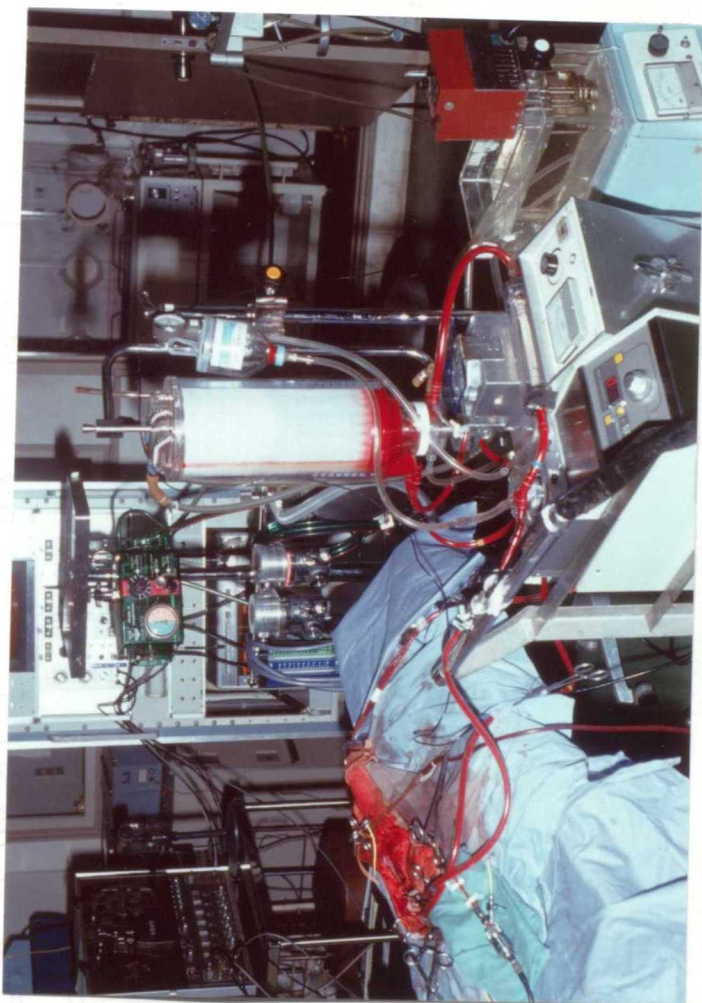


Fig. 2 The dog heart-lung preparation during
circulation pump-oxygenator

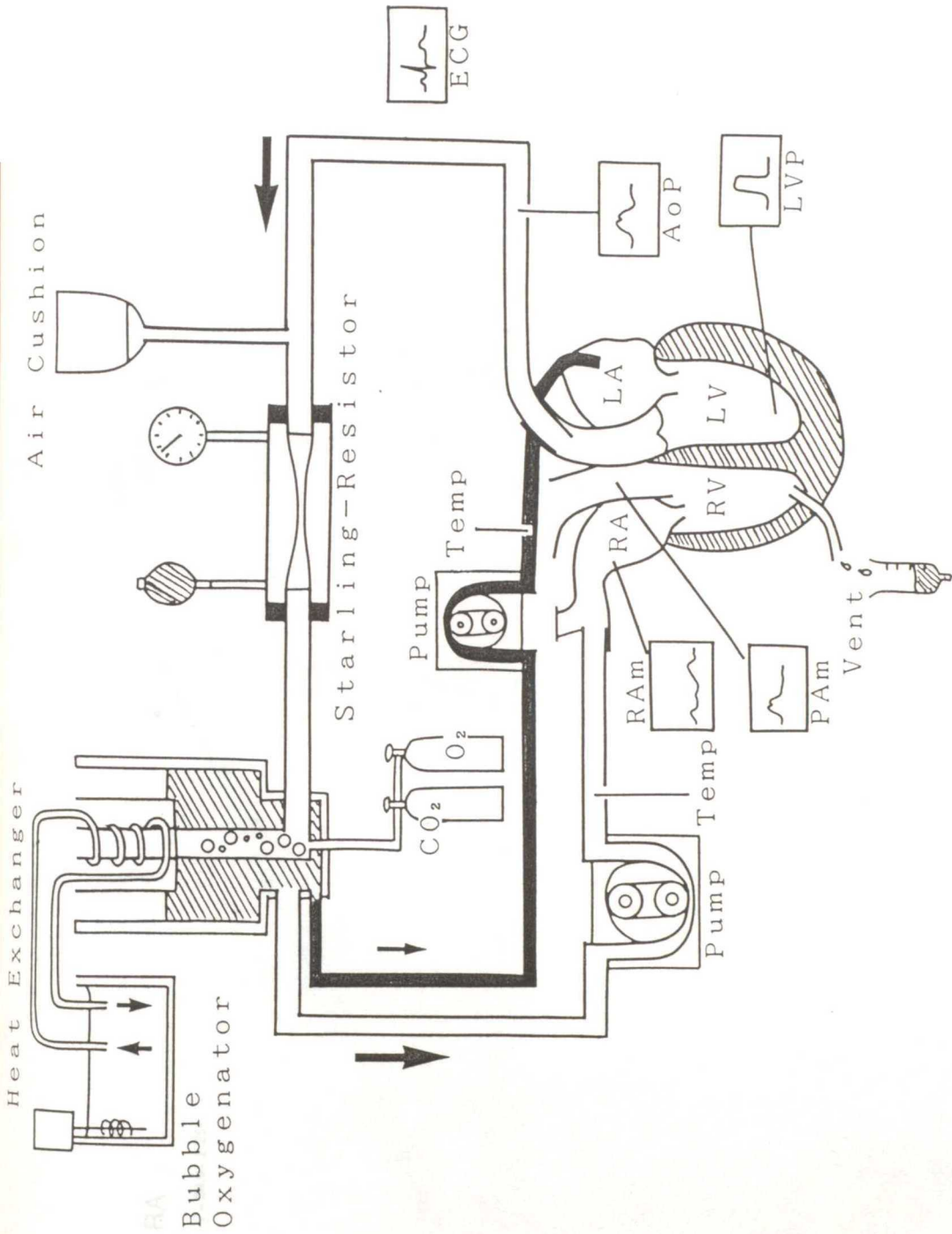


Fig. 3 Schematic drawing of the dog heart-lung preparation with loading circuit showed closed line

remarks: RAM: mean right atrial pressure
 PAM: mean pulmonary pressure
 AOP: aortic pressure
 LVP: left ventricular pressure
 Temp: temperature
 Vent: vent circuit of load absorption to right heart

RA: right atrium
 RV: right ventricle
 LA: left atrium
 LV: left ventricle
 ECG: electrocardiogram

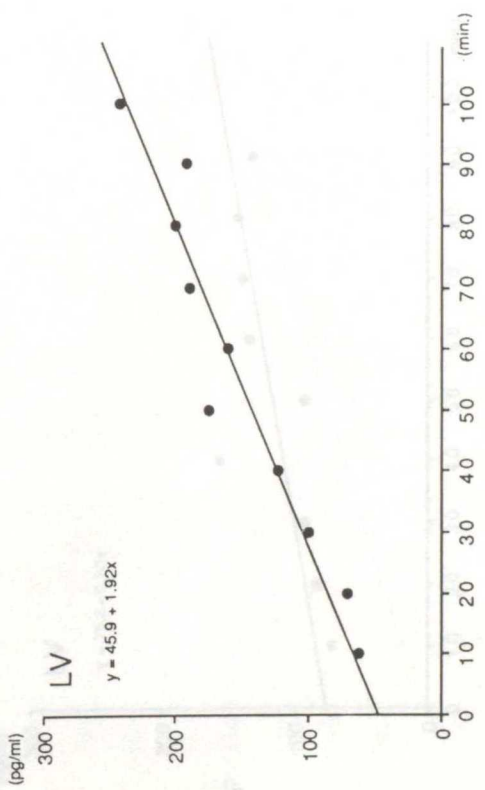
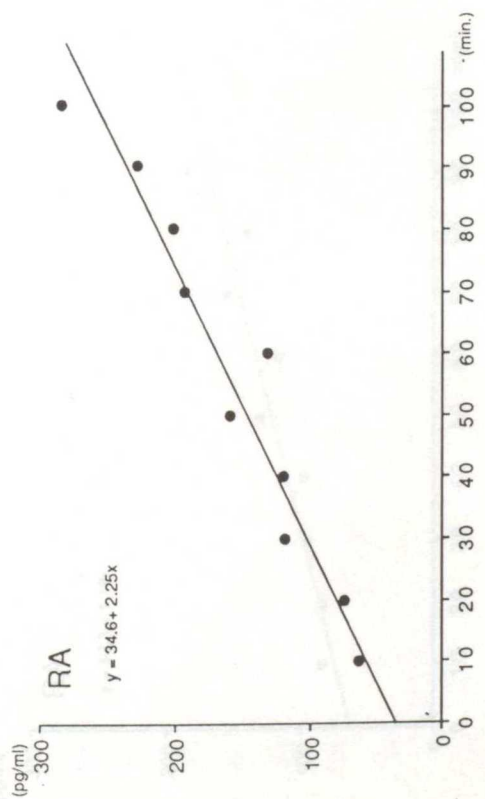
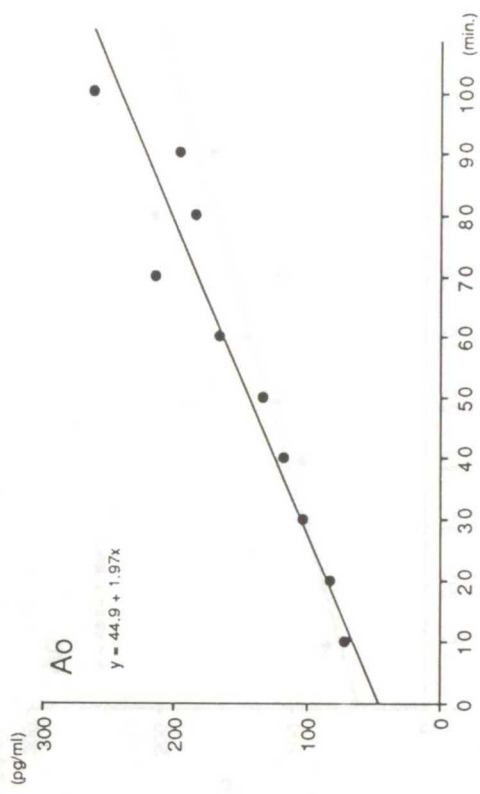
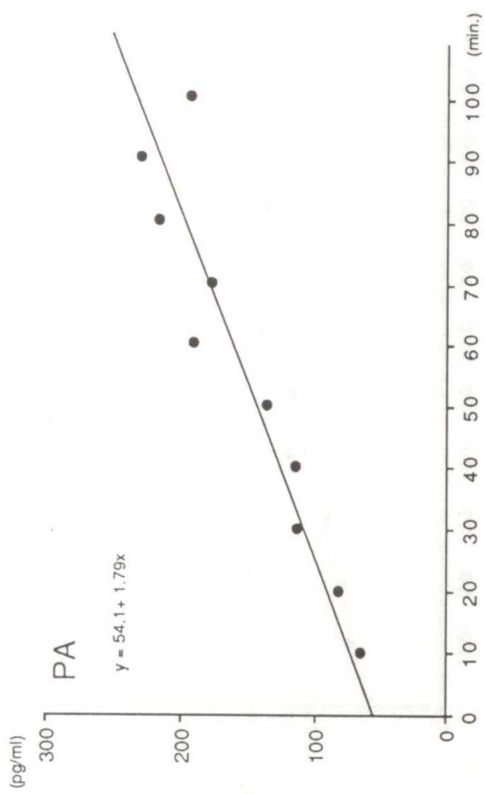


Fig 4 Time course relation of pANP on perfusing heart-lung preparation (NO. 1)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 RA: pANP in right atrium
 PA: pANP in pulmonary artery
 LV: pANP in left ventricle
 Ao: pANP in aorta

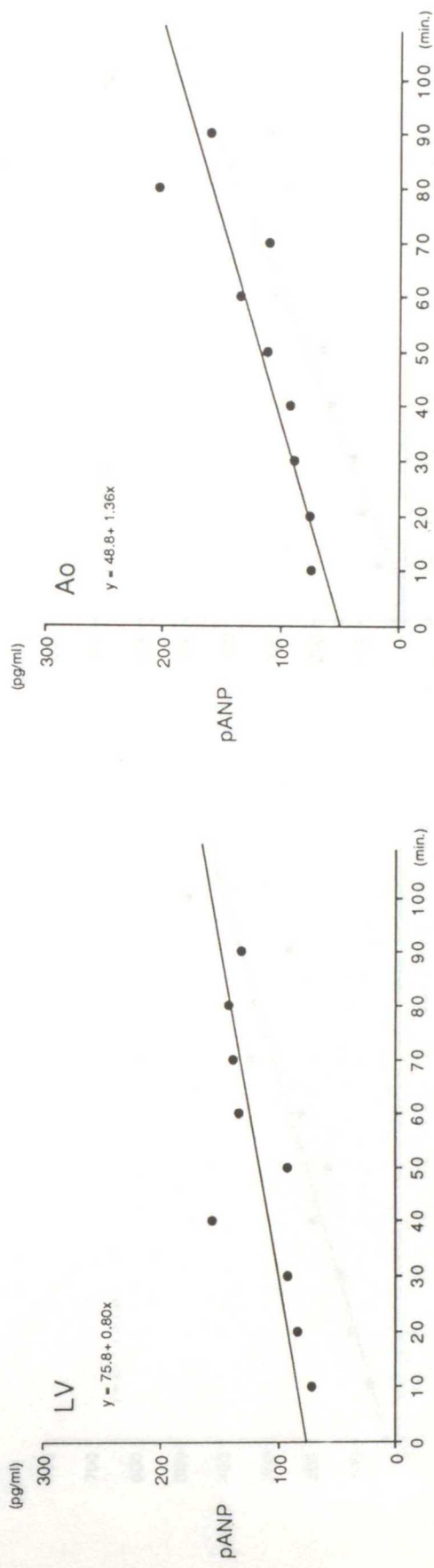
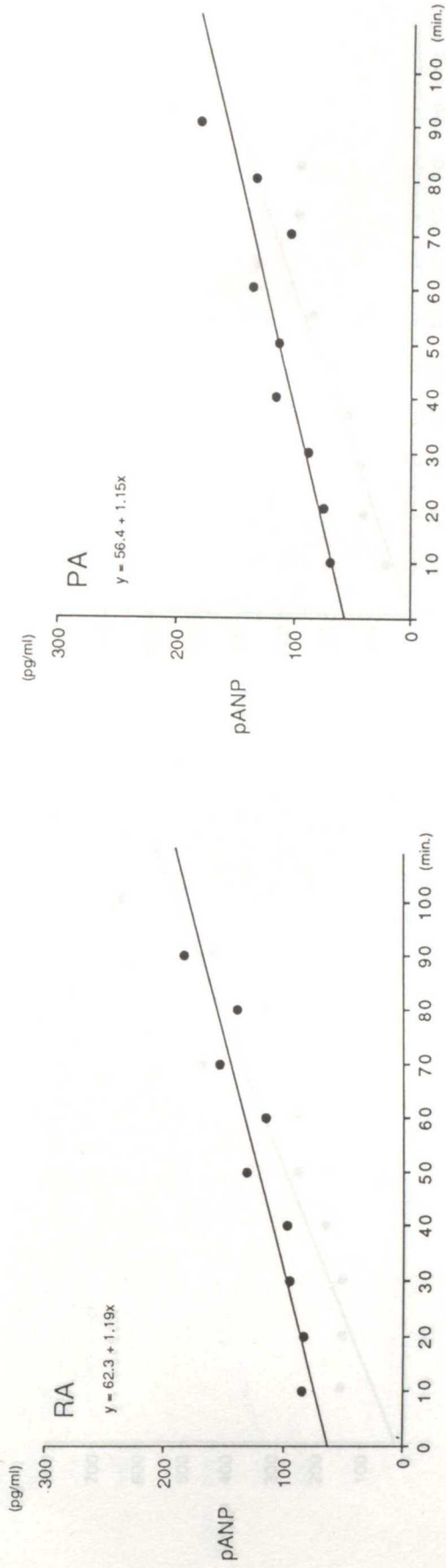


Fig 5 Time course relation of pANP on perfusing heart-lung preparation(NO. 2)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 RA: pANP in right atrium
 PA: pANP in pulmonary artery
 LV: pANP in left ventricle
 Ao: pANP in aorta

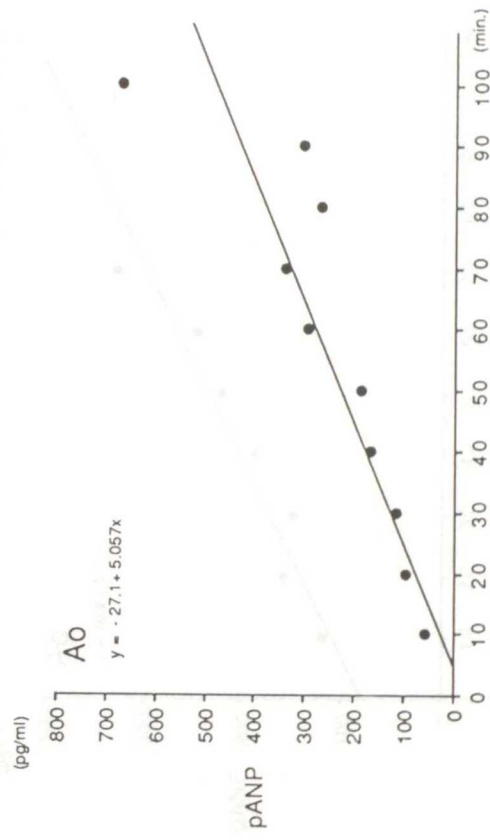
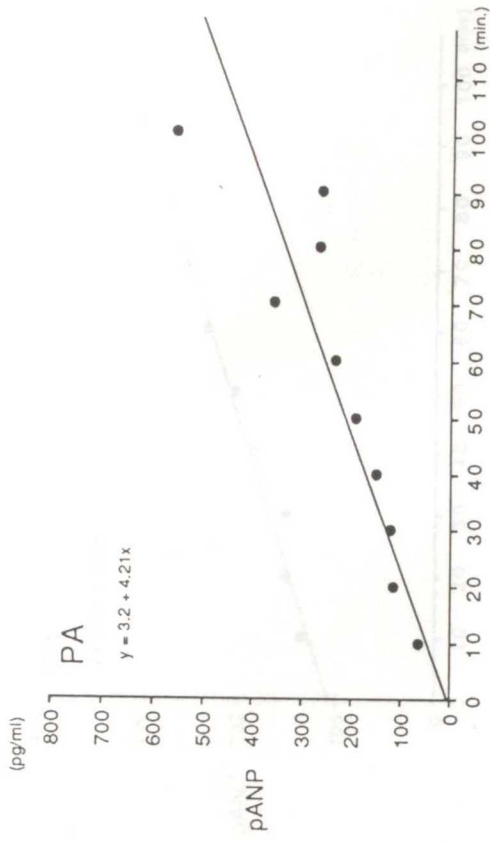
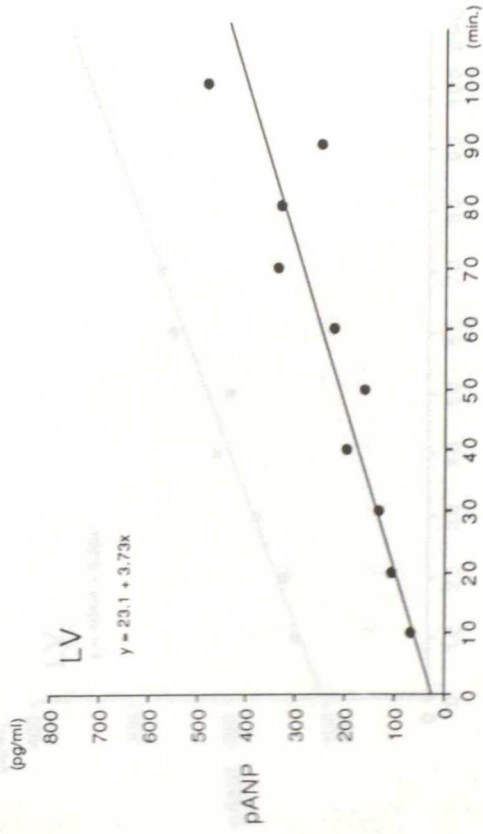
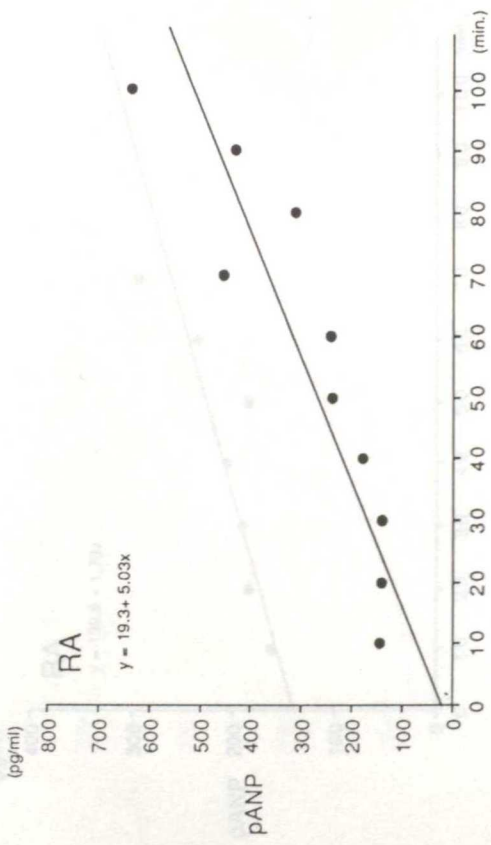


Fig 6 Time course relation of pANP on perfusing heart-lung preparation (NO. 3)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 RA: pANP in right atrium
 PA: pANP in pulmonary artery
 LV: pANP in left ventricle
 Ao: pANP in aorta

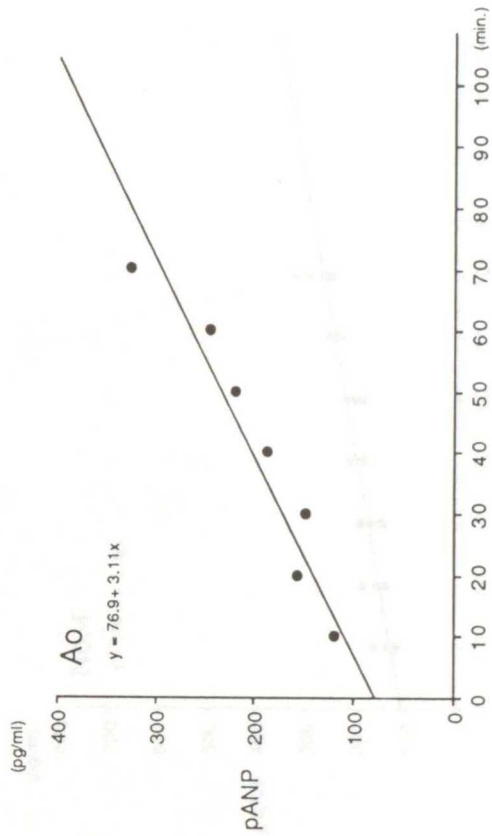
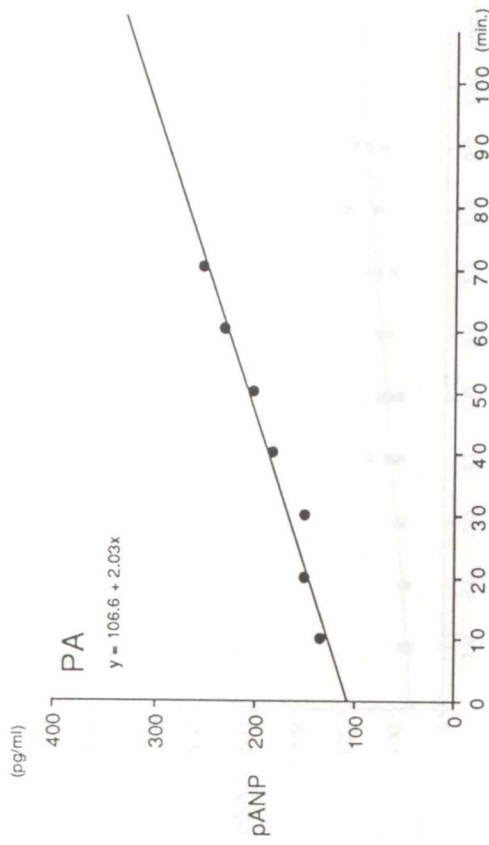
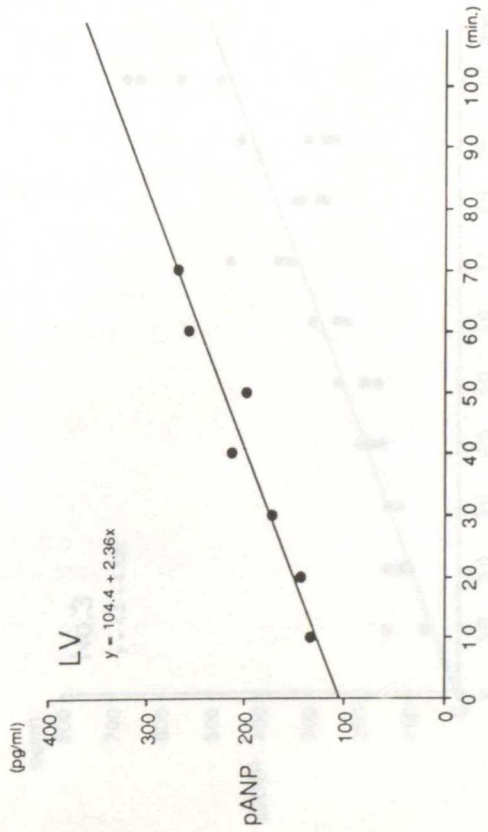
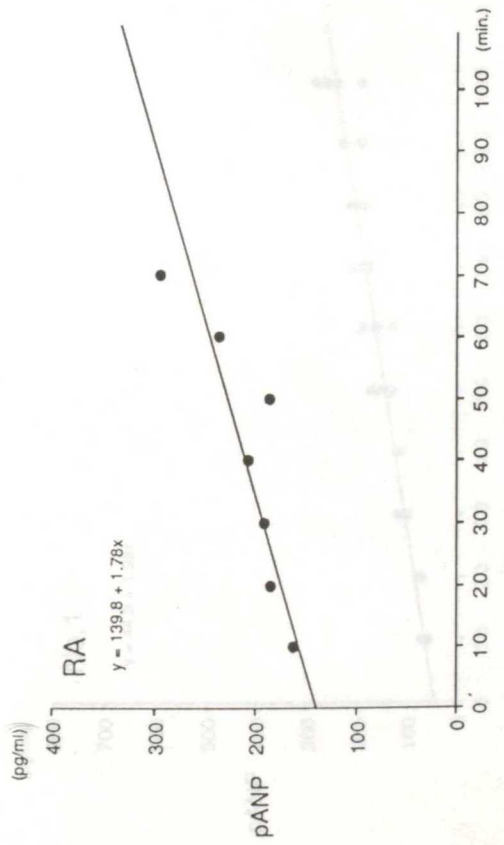


Fig 7 Time course relation of pANP on perfusing heart-lung preparation (NO. 4)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 RA: pANP in right atrium
 PA: pANP in pulmonary artery
 LV: pANP in left ventricle
 Ao: pANP in aorta

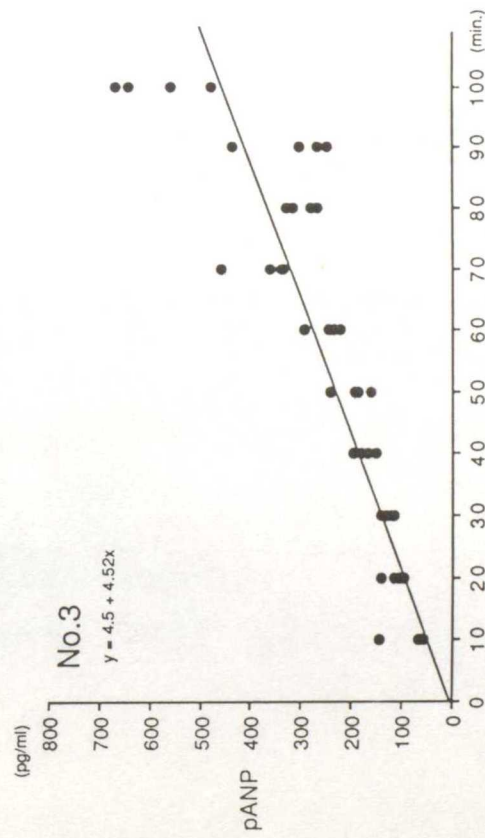
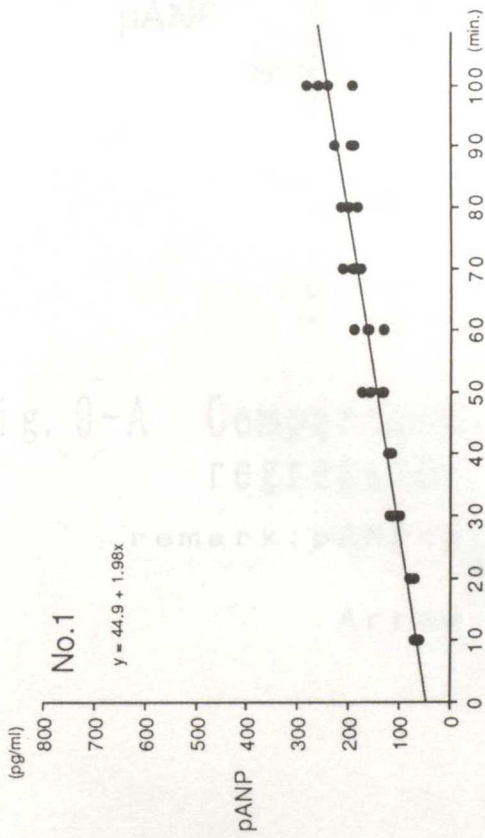
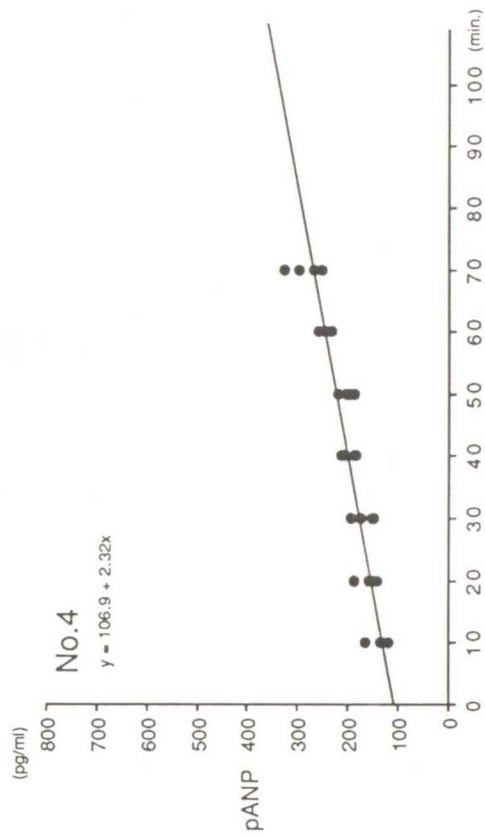
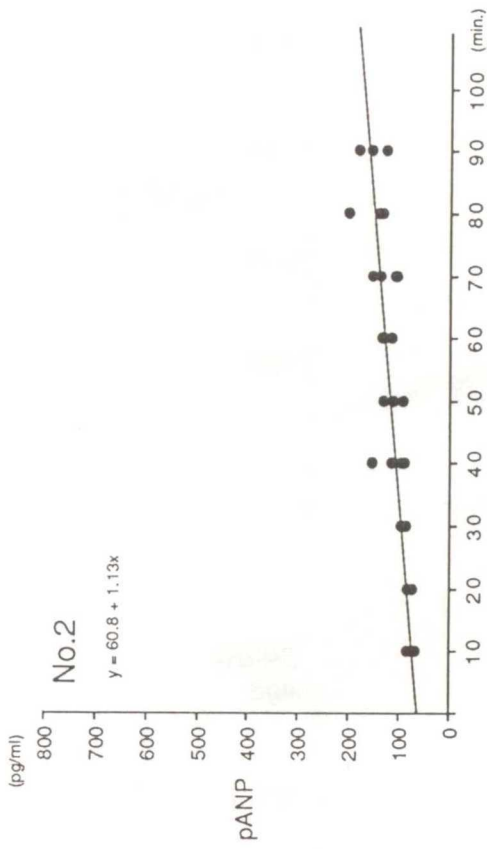


Fig. 8 Time course relation of pANP on perfusing heart-lung preparation

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 RA: pANP in right atrium
 PA: pANP in pulmonary artery
 LV: pANP in left ventricle
 Ao: pANP in aorta

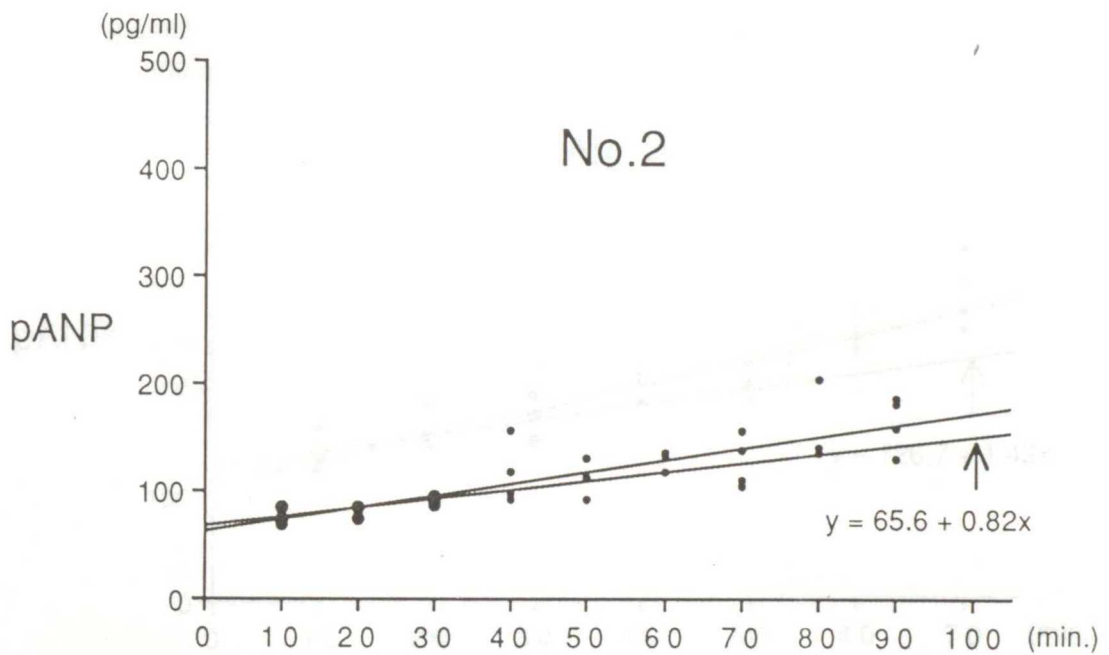
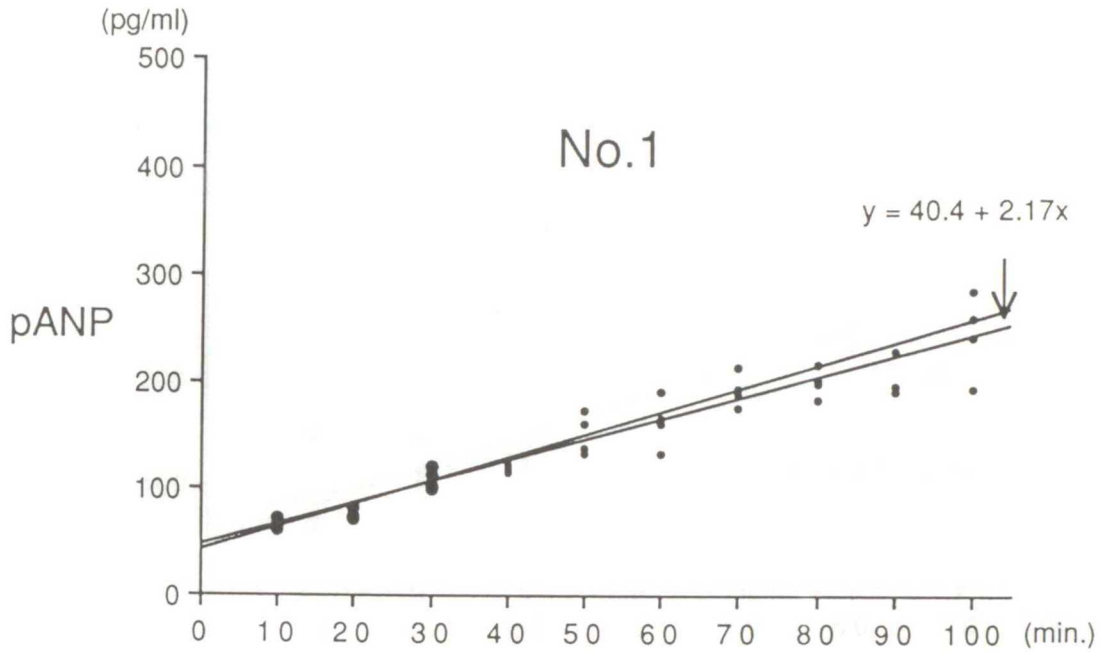


Fig. 9-A Comparison of speculative and practical regression in pANP

remark: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

Arrow shows pANP speculative regression.

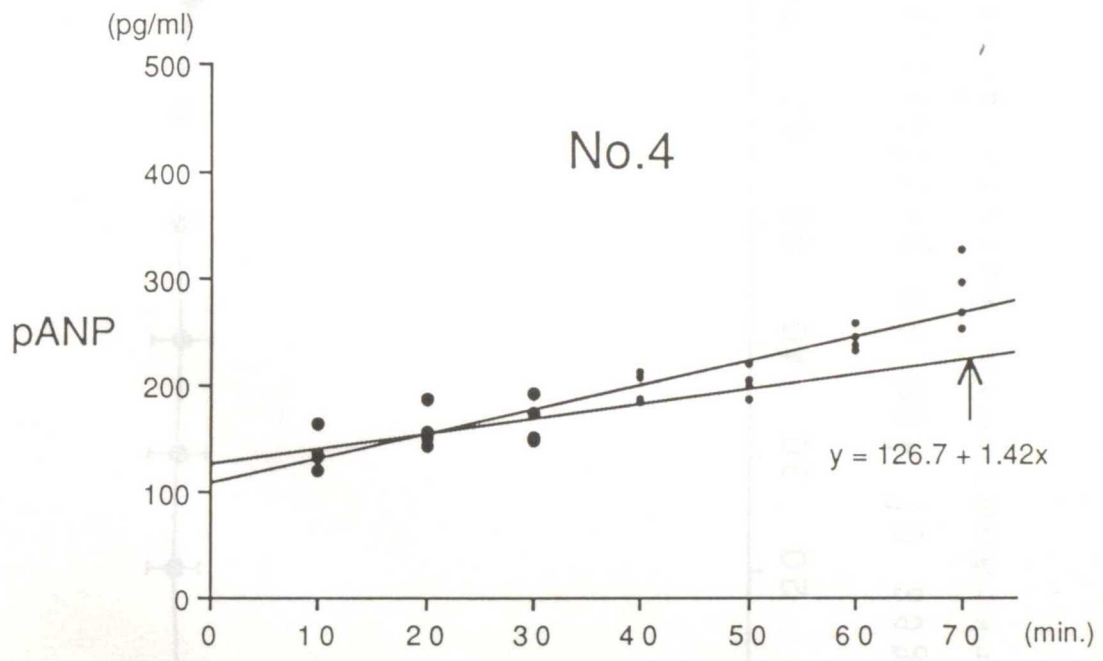
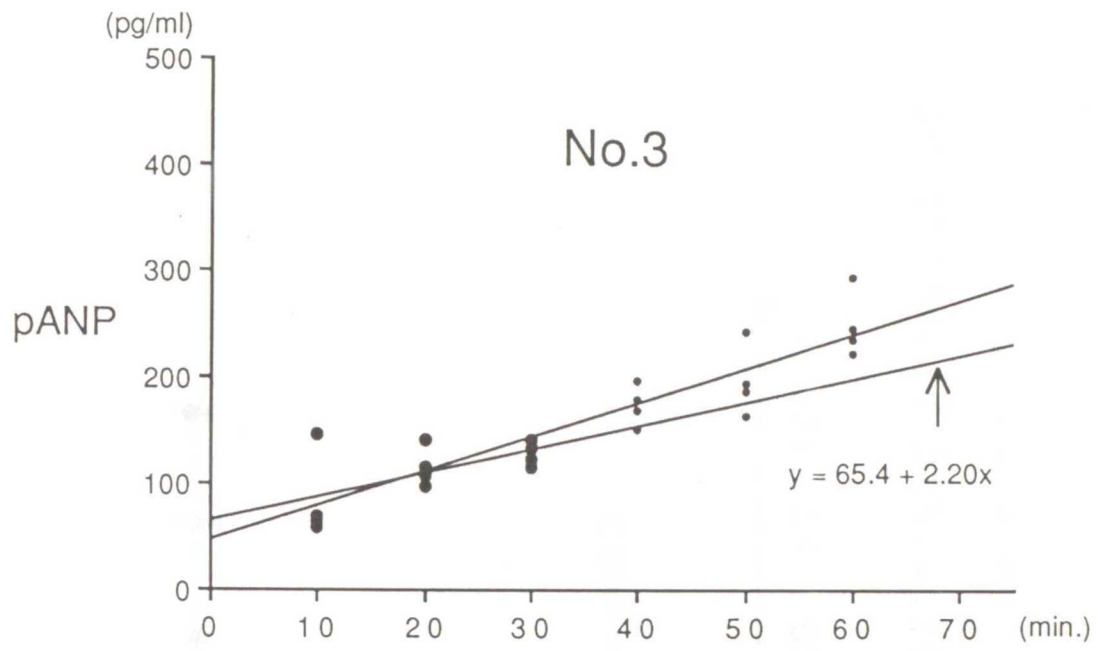


Fig. 9-B Comparison of speculative and practical regression in pANP

remark: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

Arrow shows pANP speculative regression.

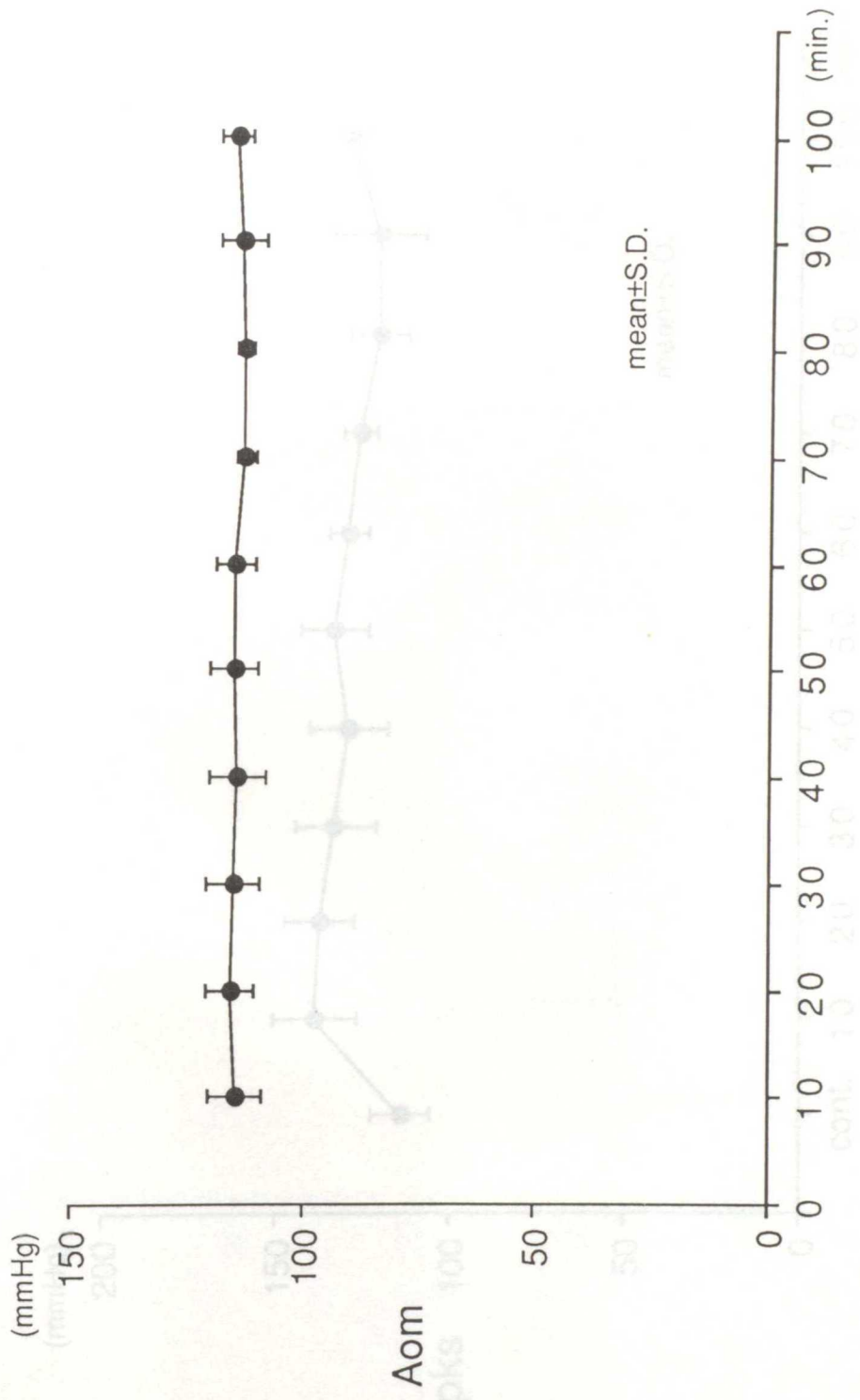


Fig. 10 Changes of Aom on perfusing heart-lung preparation

remark: Aom: mean aortic pressure in circuit

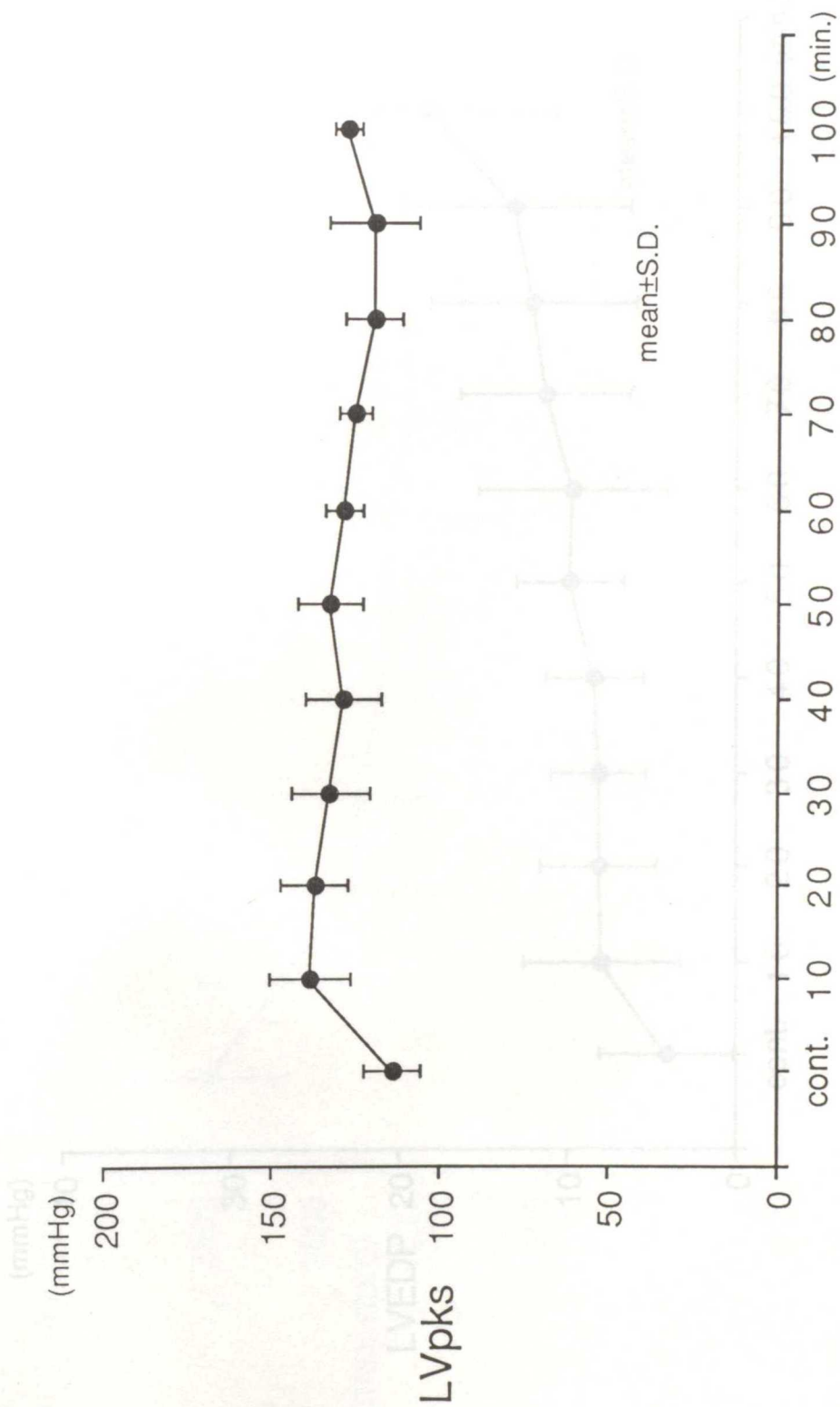


Fig. 11 Changes of LVpks on perfusing heart-lung preparation

remarks: LVpks: left ventricular peak-systolic pressure
 cont.: control

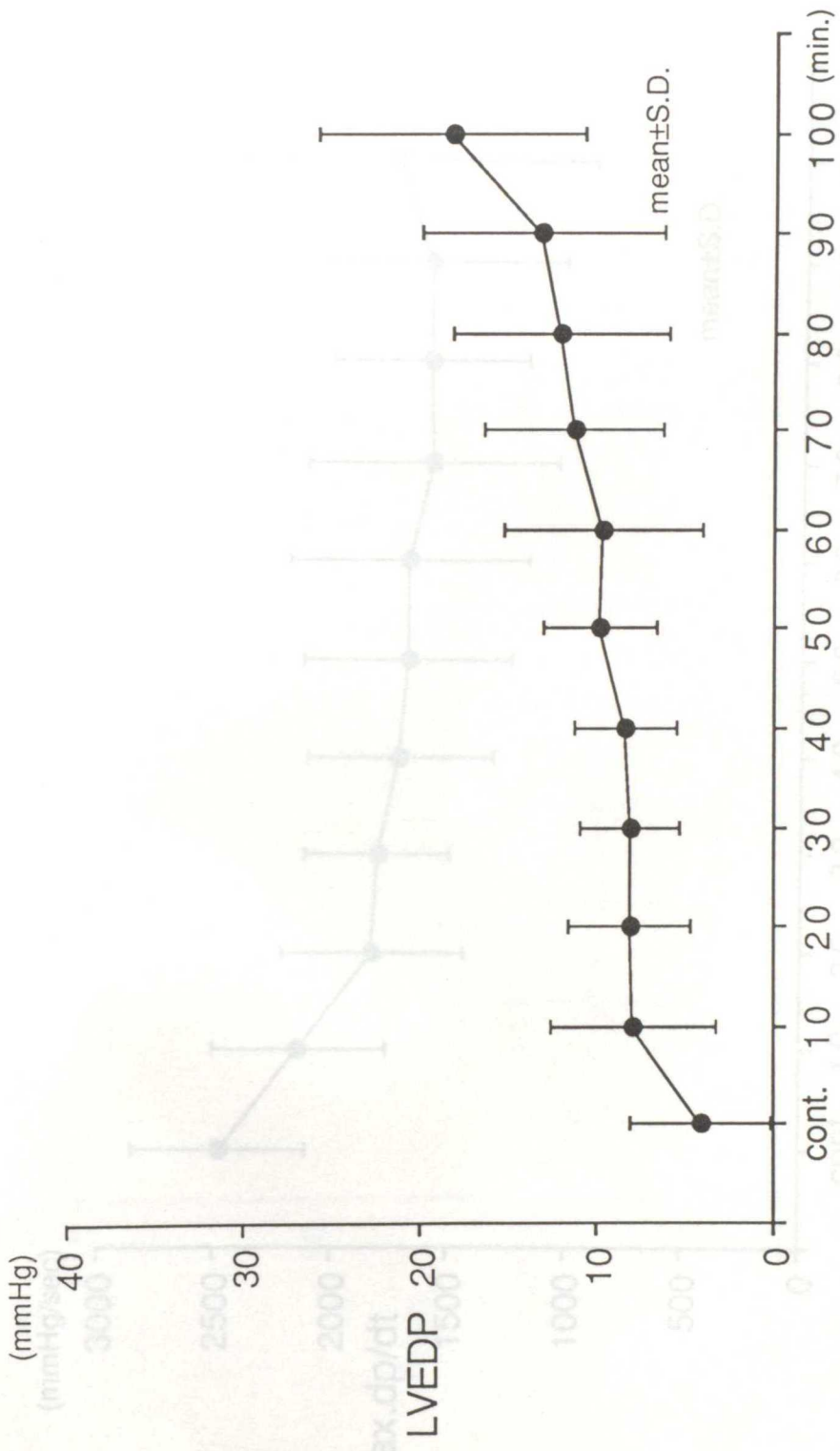


Fig. 12 Changes of LVEDP on perfusing heart-lung preparation
 remarks: LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure
 cont. : control

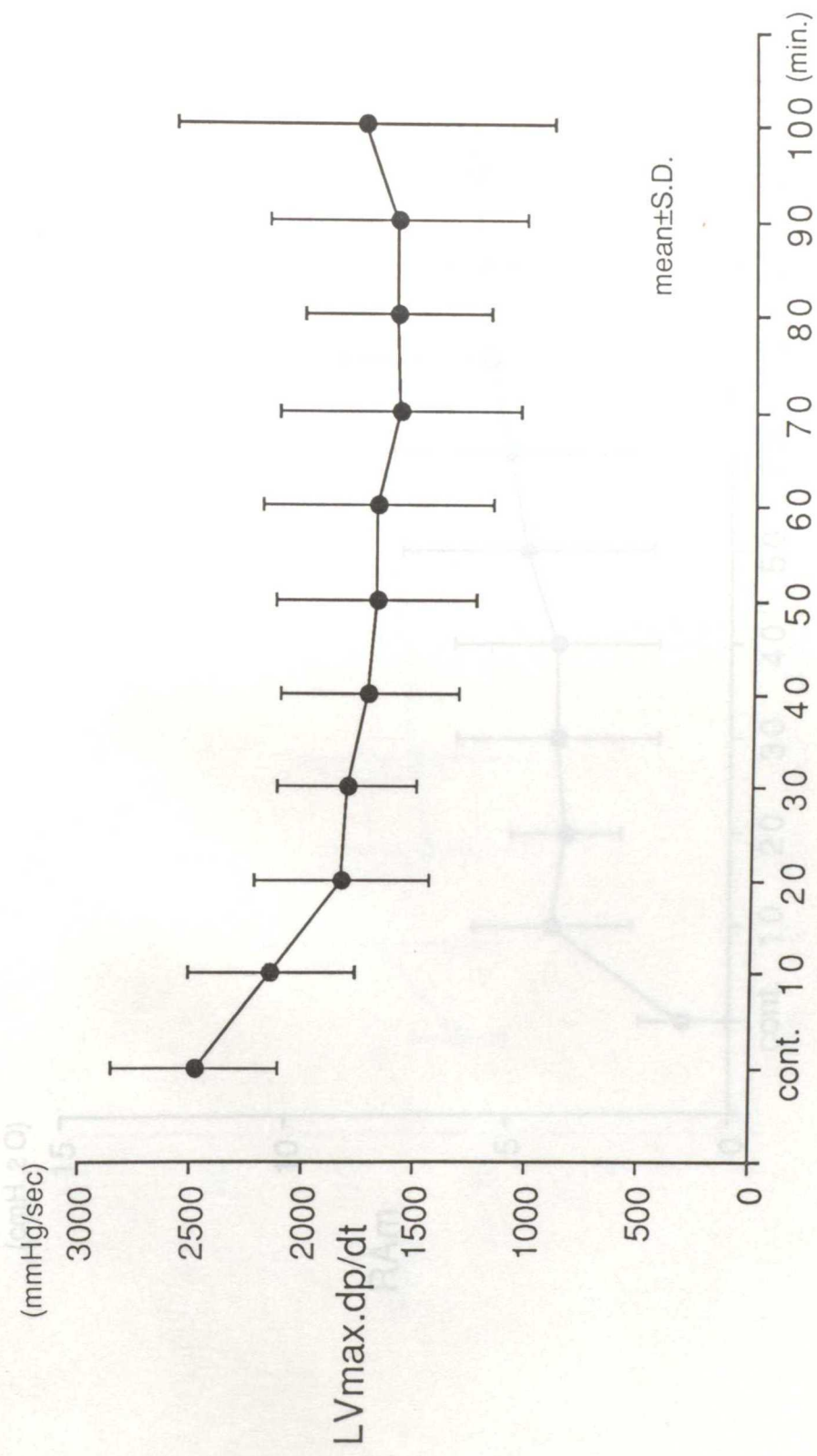


Fig. 13 Changes of LV max. dp/dt on perfusing heart-lung preparation
 remarks: LV max. dp/dt: left ventricular maximum dp/dt
 cont. : control

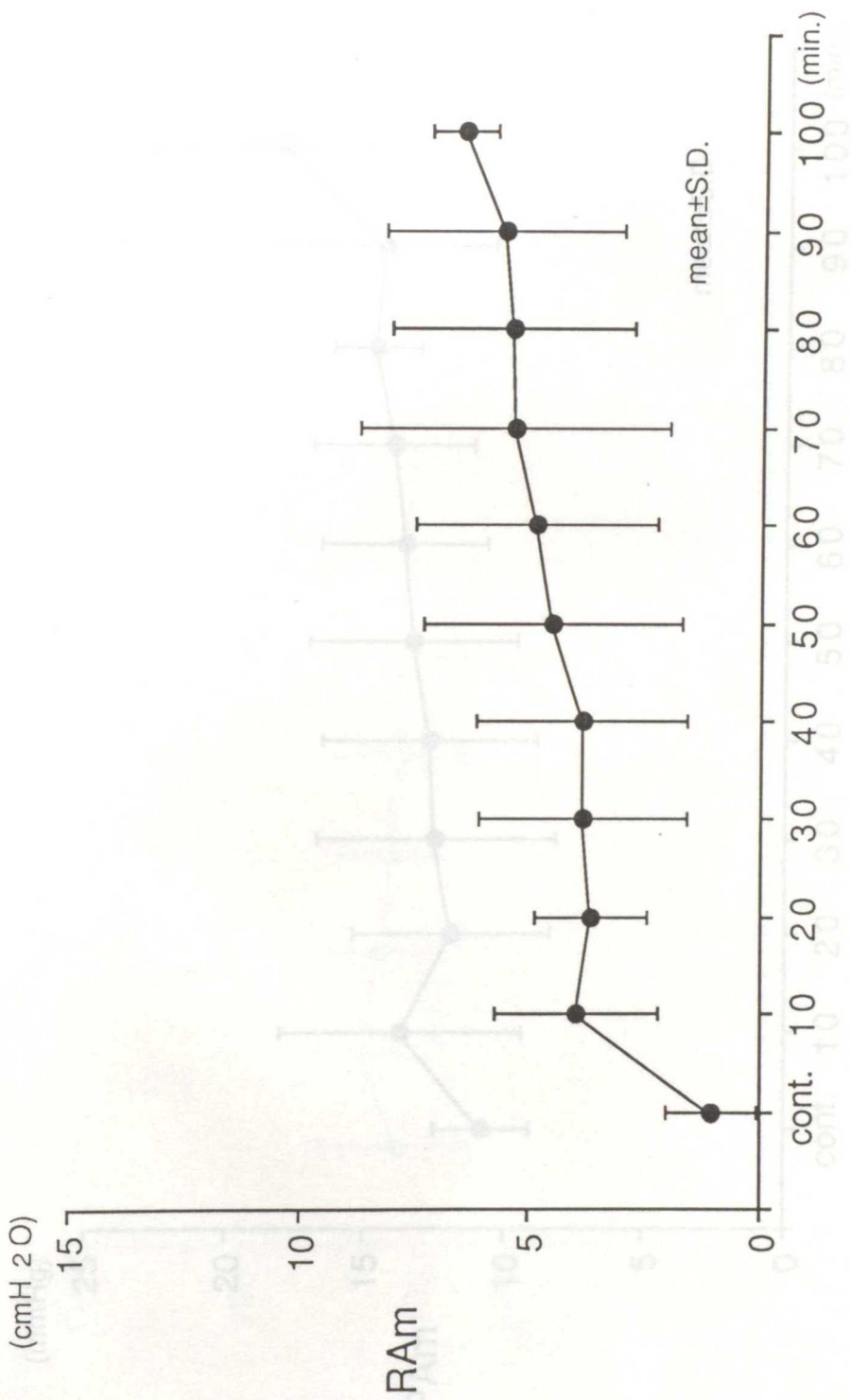


Fig. 14 Changes of RAM on perfusing heart-lung preparation

remarks: RAM: mean right atrial pressure
cont.: control

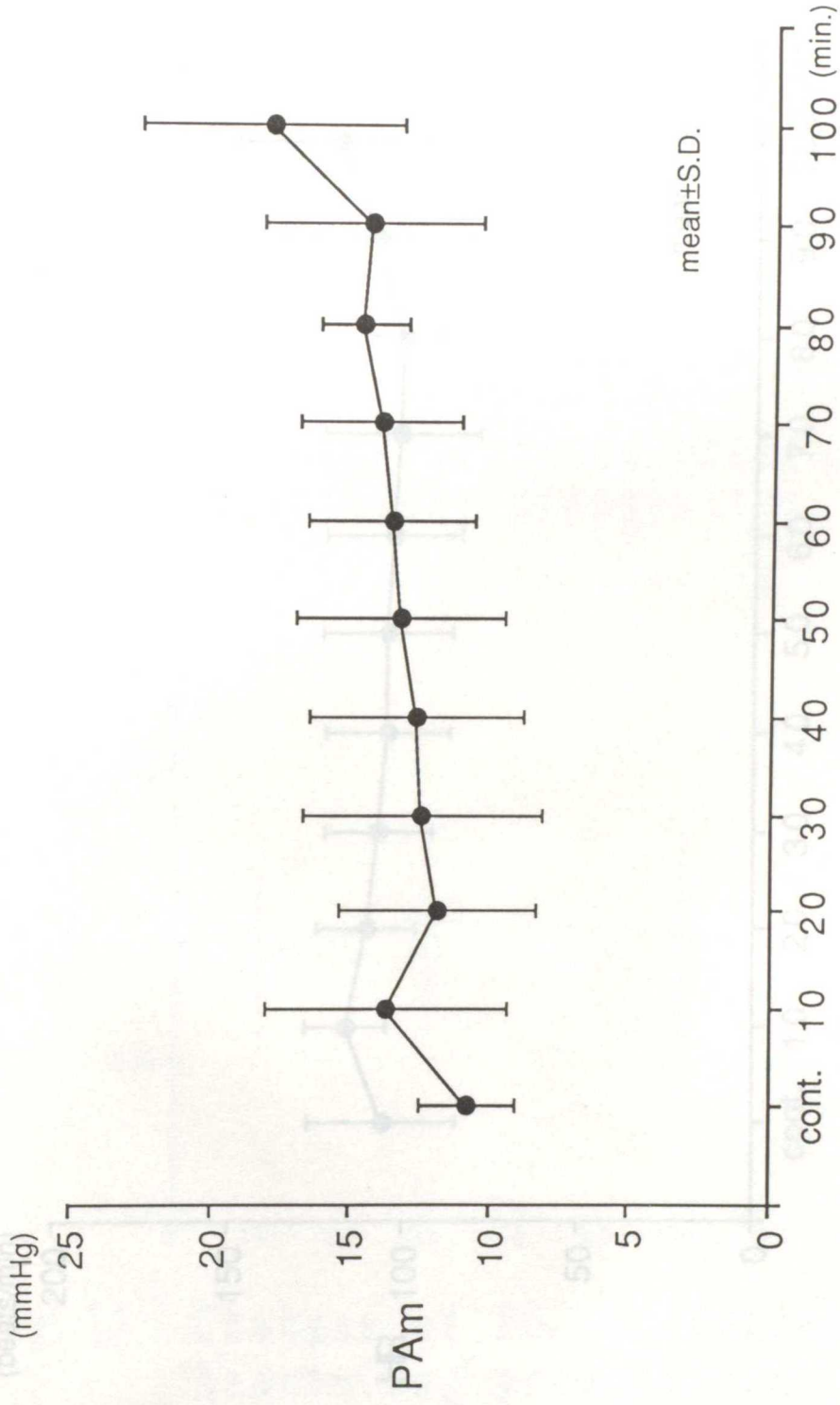


Fig. 15 Changes of PAm on perfusing heart-lung preparation

remarks: PAm: mean pulmonary arterial pressure
 cont. : control

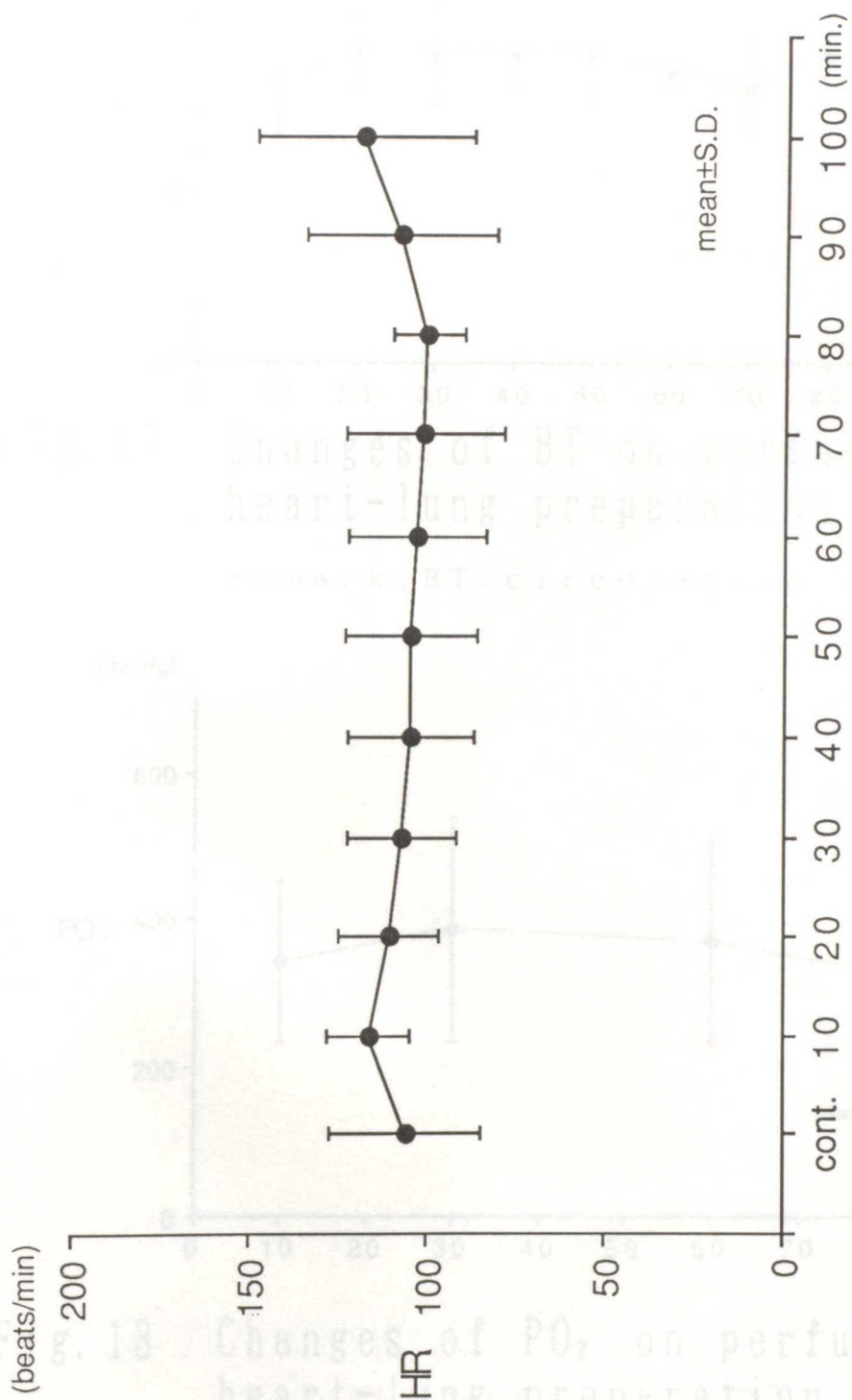


Fig. 16 Changes of HR on perfusing-heart-lung preparation

remarks: HR: heart rate
 cont.: control

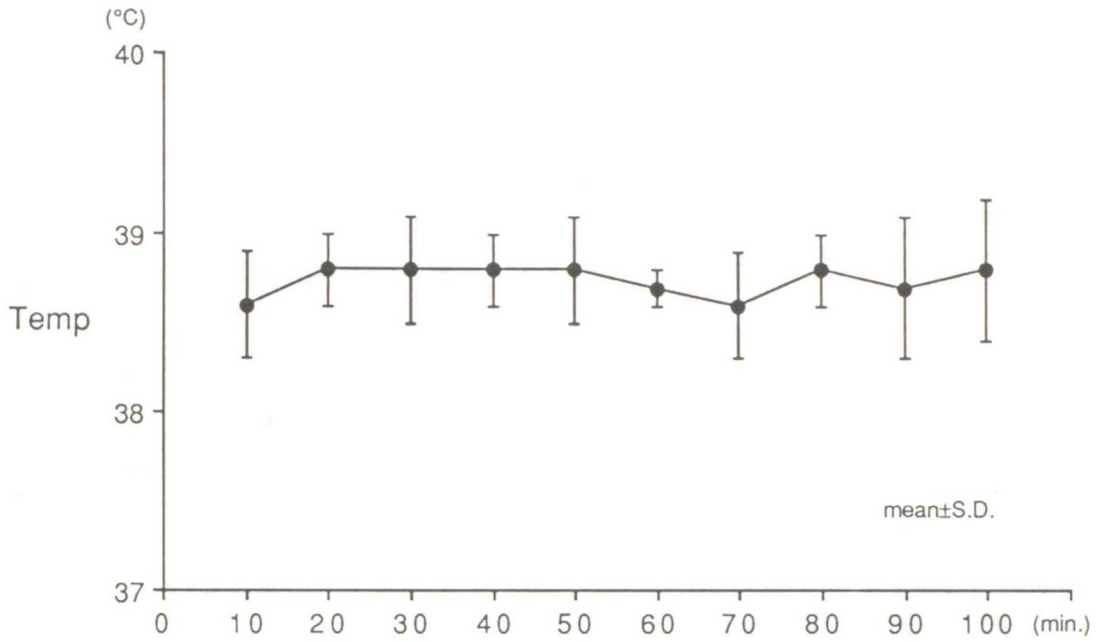


Fig. 17 Changes of BT on perfusing heart-lung preparation

remark: BT: circulating blood temperature

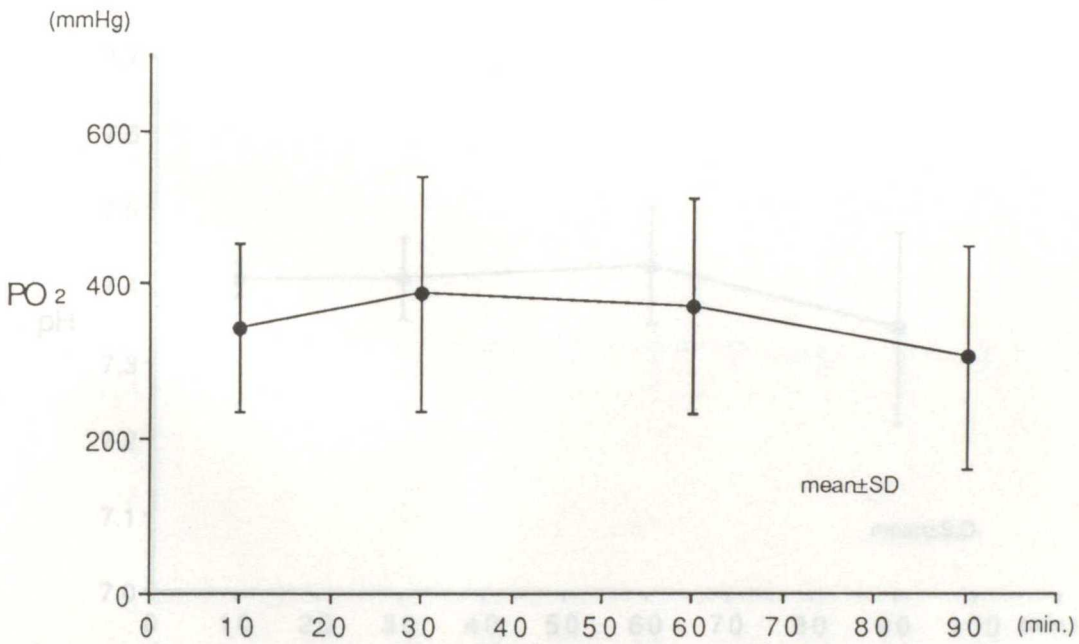


Fig. 18 Changes of PO₂ on perfusing heart-lung preparation

remark: PO₂: arterial O₂ tension

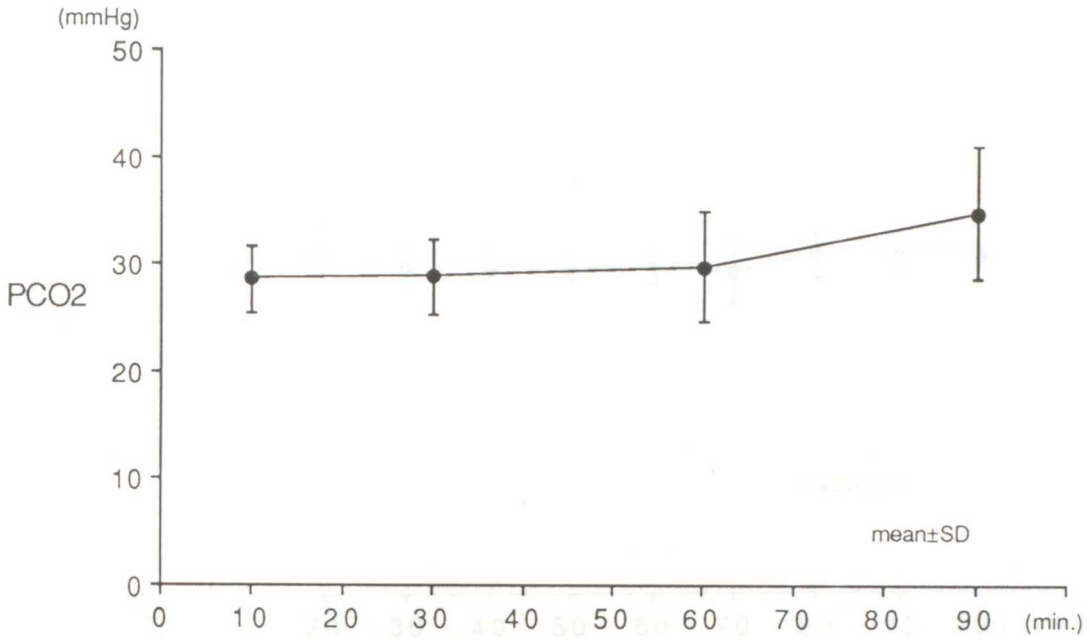


Fig. 19 Changes of PCO₂ on perfusing heart-lung preparation

remark: PCO₂: arterial CO₂ tension

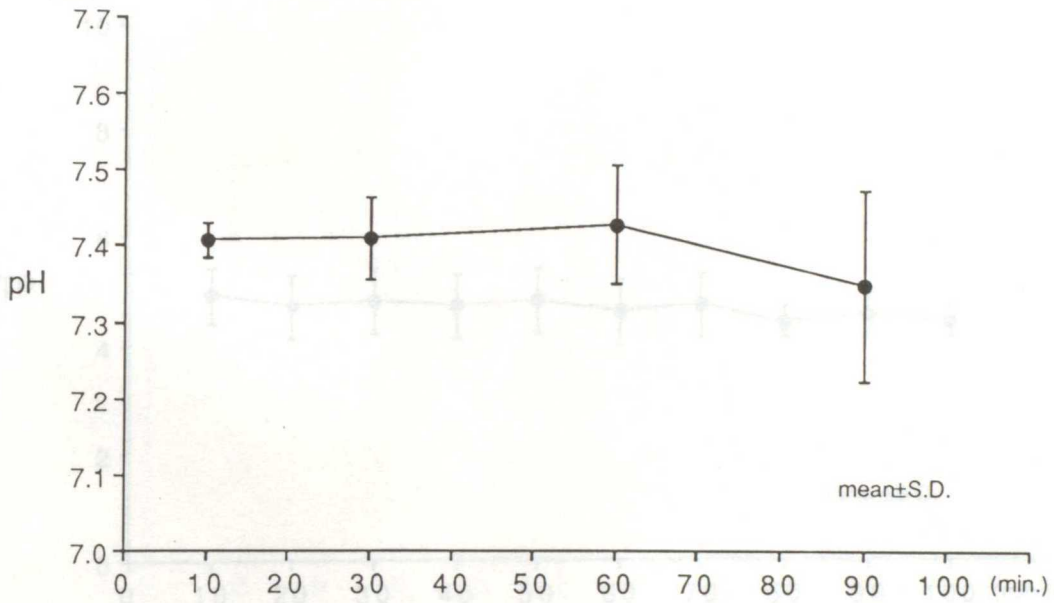


Fig. 20 Changes of pH on perfusing heart-lung preparation

remark: pH: arterial pH

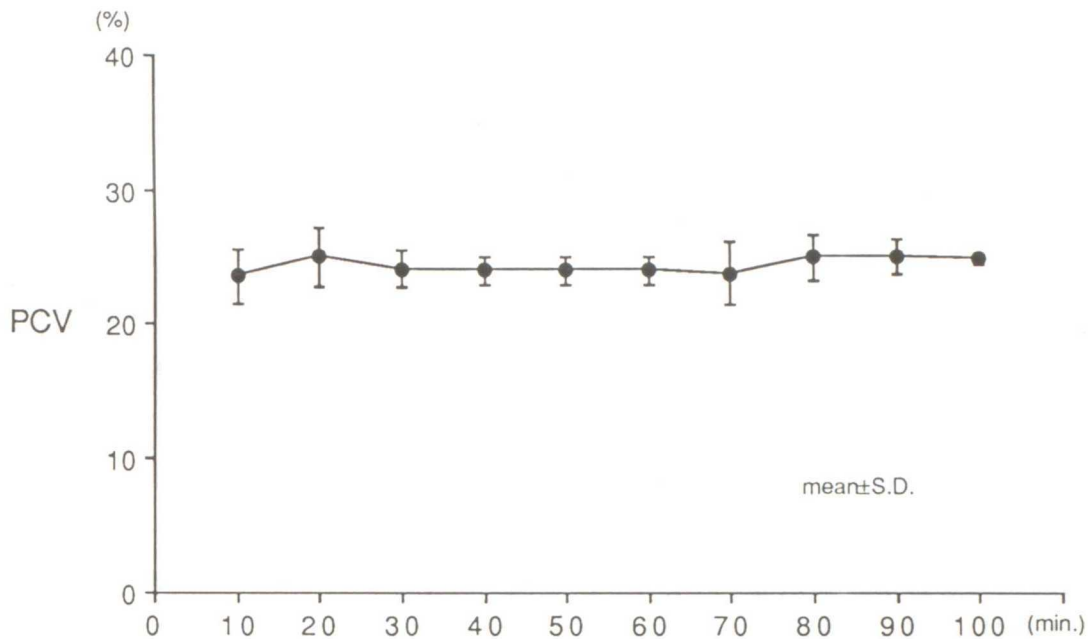


Fig. 21 Changes of PCV on perfusing heart-lung preparation
 remark: PCV: packed cell volume

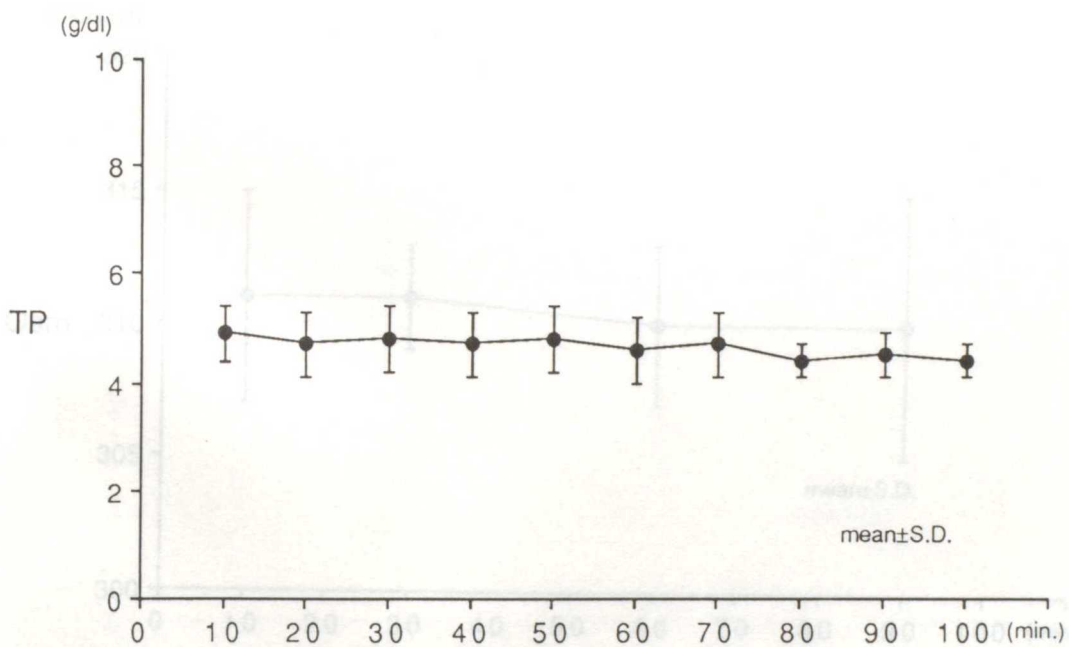


Fig. 22 Changes of TP on perfusing heart-lung preparation
 remark: TP: plasma total protein

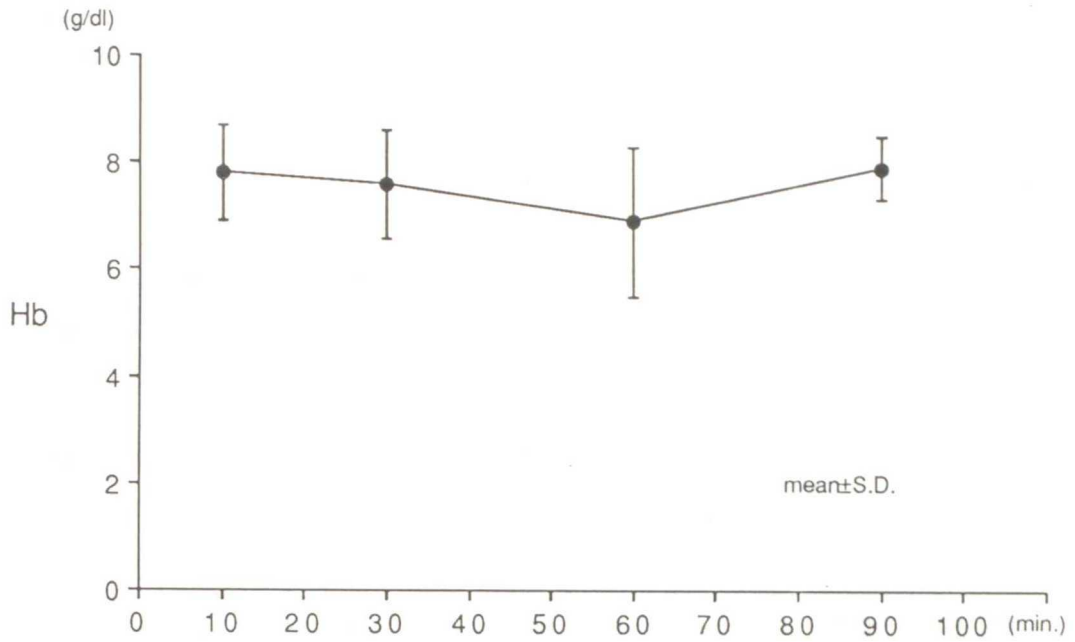


Fig. 23 Changes of Hb on perfusing heart-lung preparation

remark; Hb: hemoglobin

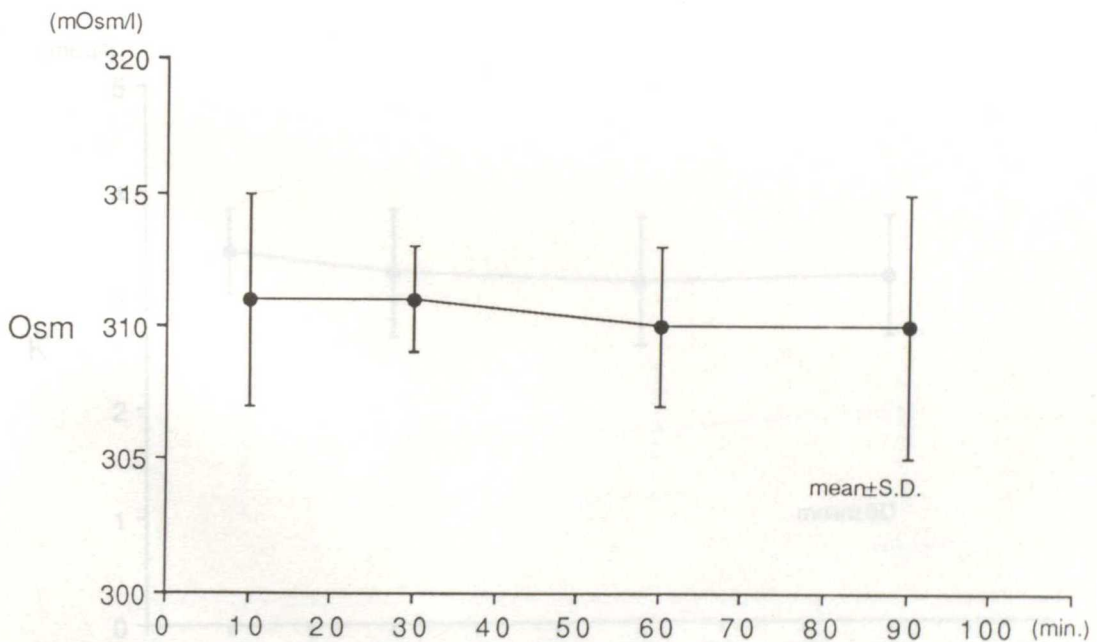


Fig. 24 Changes of Osm on perfusing heart-lung preparation

remark; Osm: plasma osmotic pressure

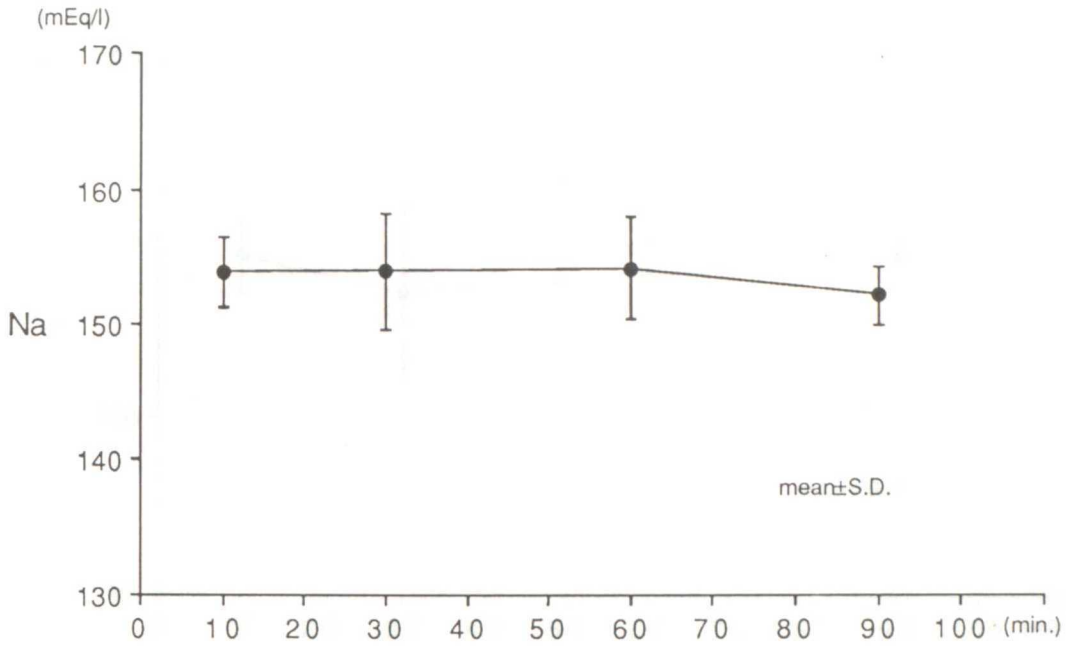


Fig. 25 Changes of Na on perfusing heart-lung preparation

remark: Na: plasma sodium concentration

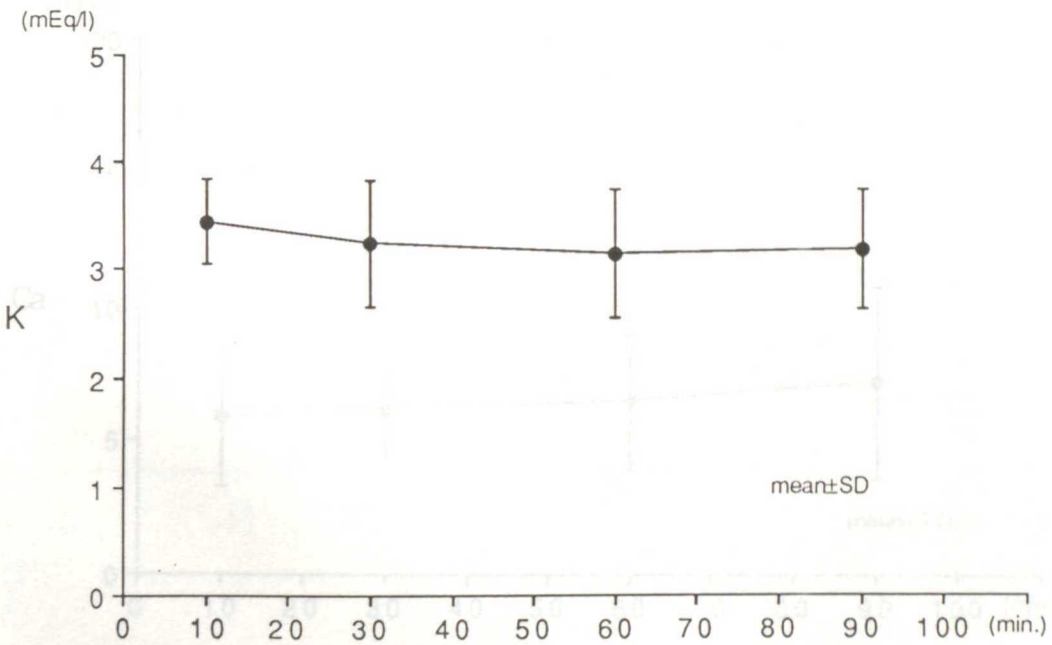


Fig. 26 Changes of K on perfusing heart-lung preparation

remark: K: plasma potassium concentration

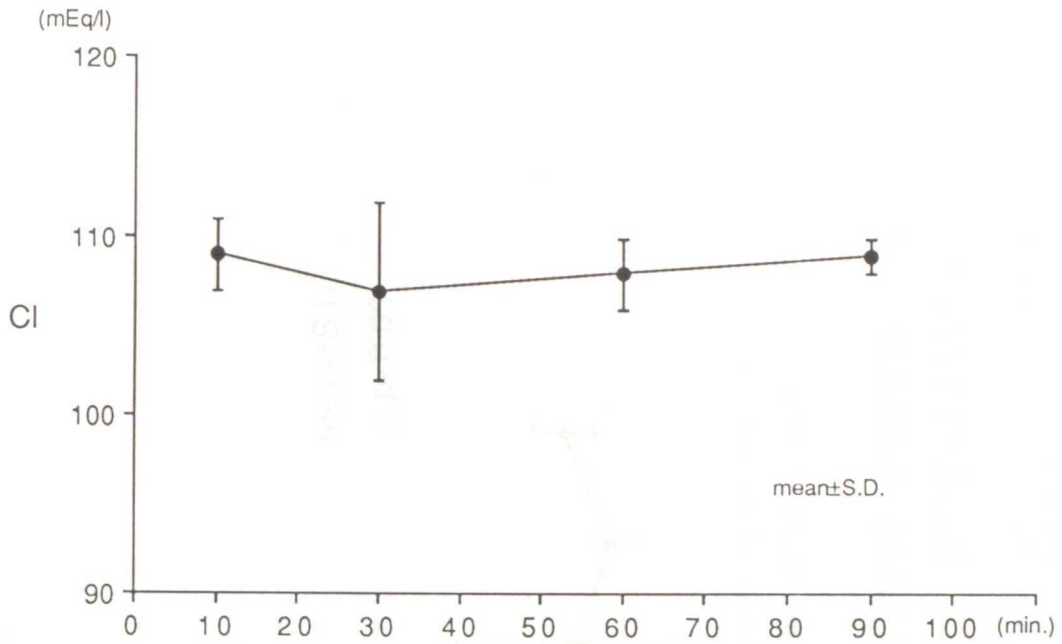


Fig. 27 Changes of Cl on perfusing heart-lung preparation

remark: Cl: plasma chloride concentration

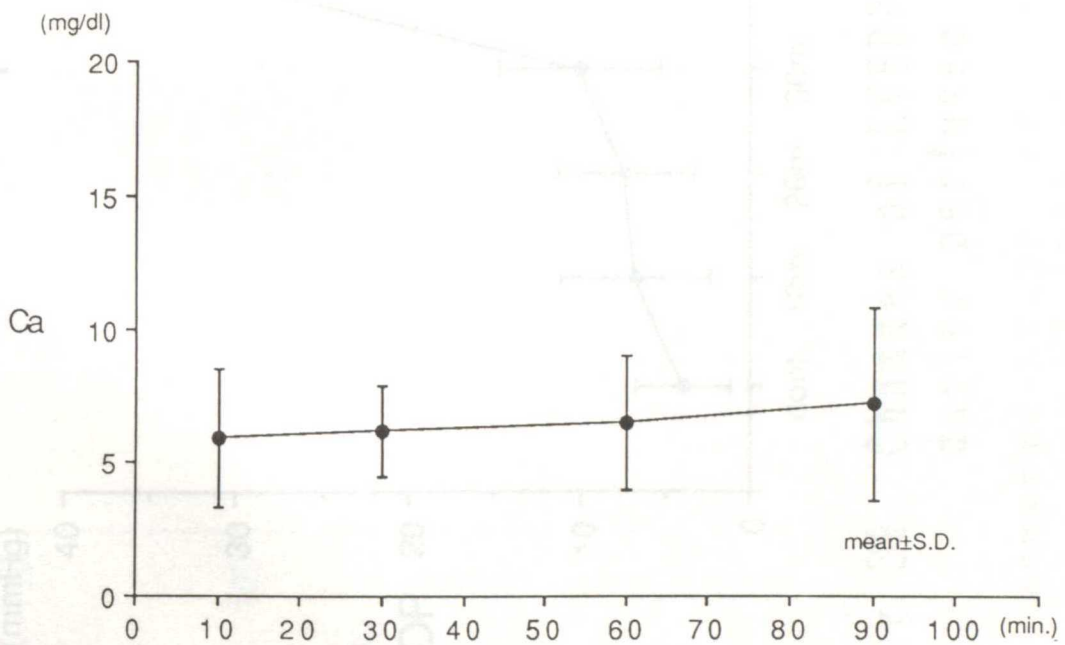


Fig. 28 Changes of Ca on perfusing heart-lung preparation

remark: Ca: plasma calcium concentration

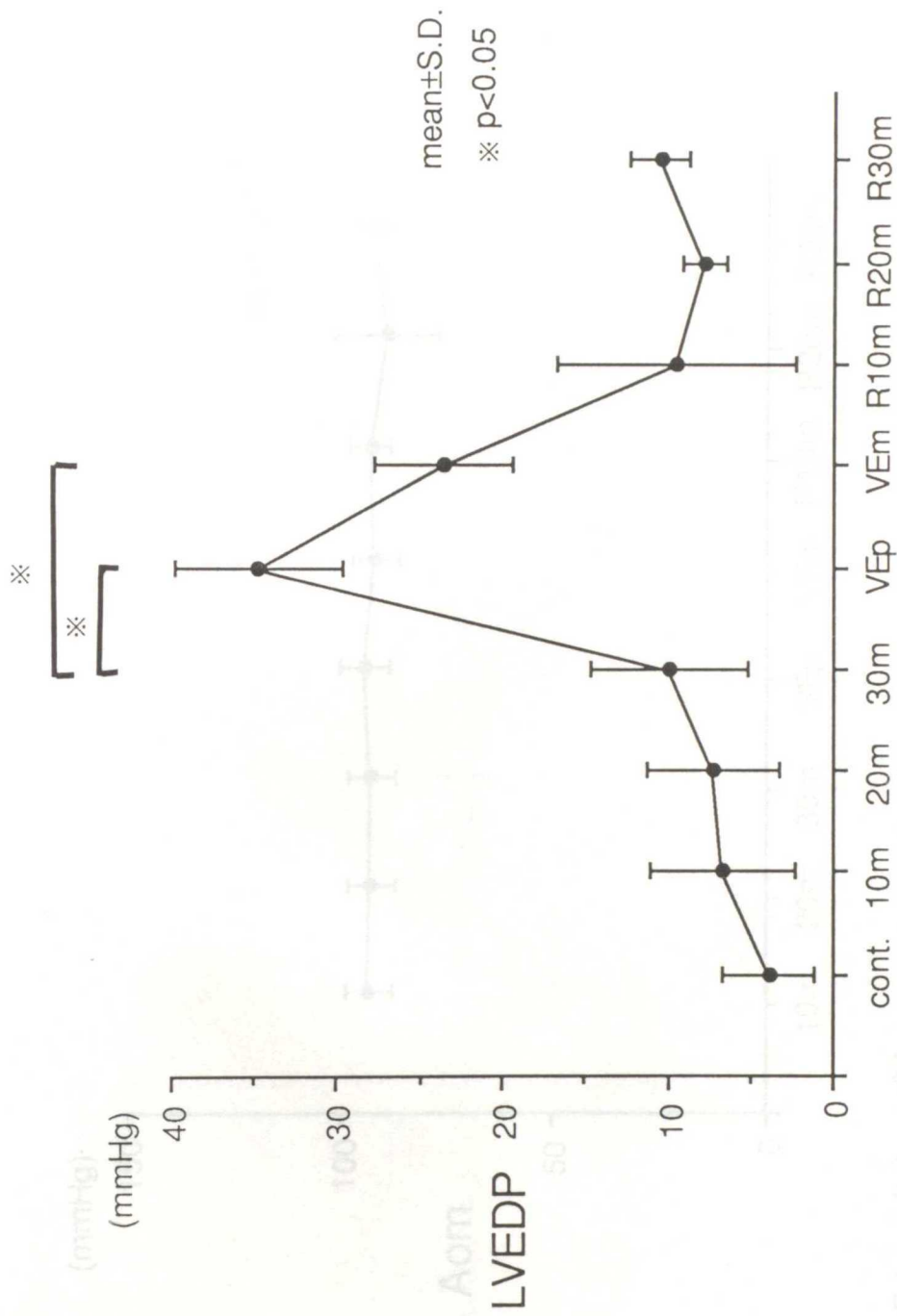


Fig. 29 Changes of LVEDP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: LVEDP: left atrial end-diastolic pressure
 LA: left atrium cont.: control
 m: minutes
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 R: recovery period after releasing LA volume expansion

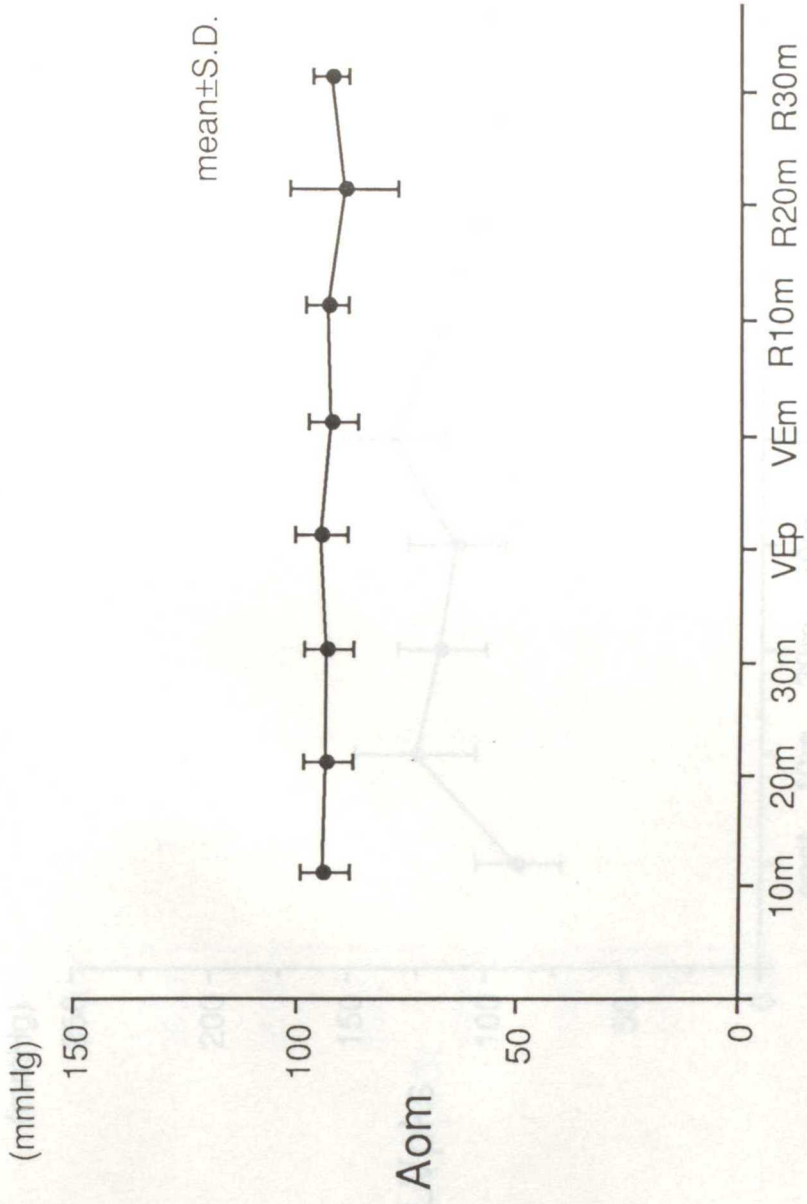


Fig. 30 Changes of Aom on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: Aom: mean aortic pressure
 LA: left atrium
 m: minutes
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 R: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

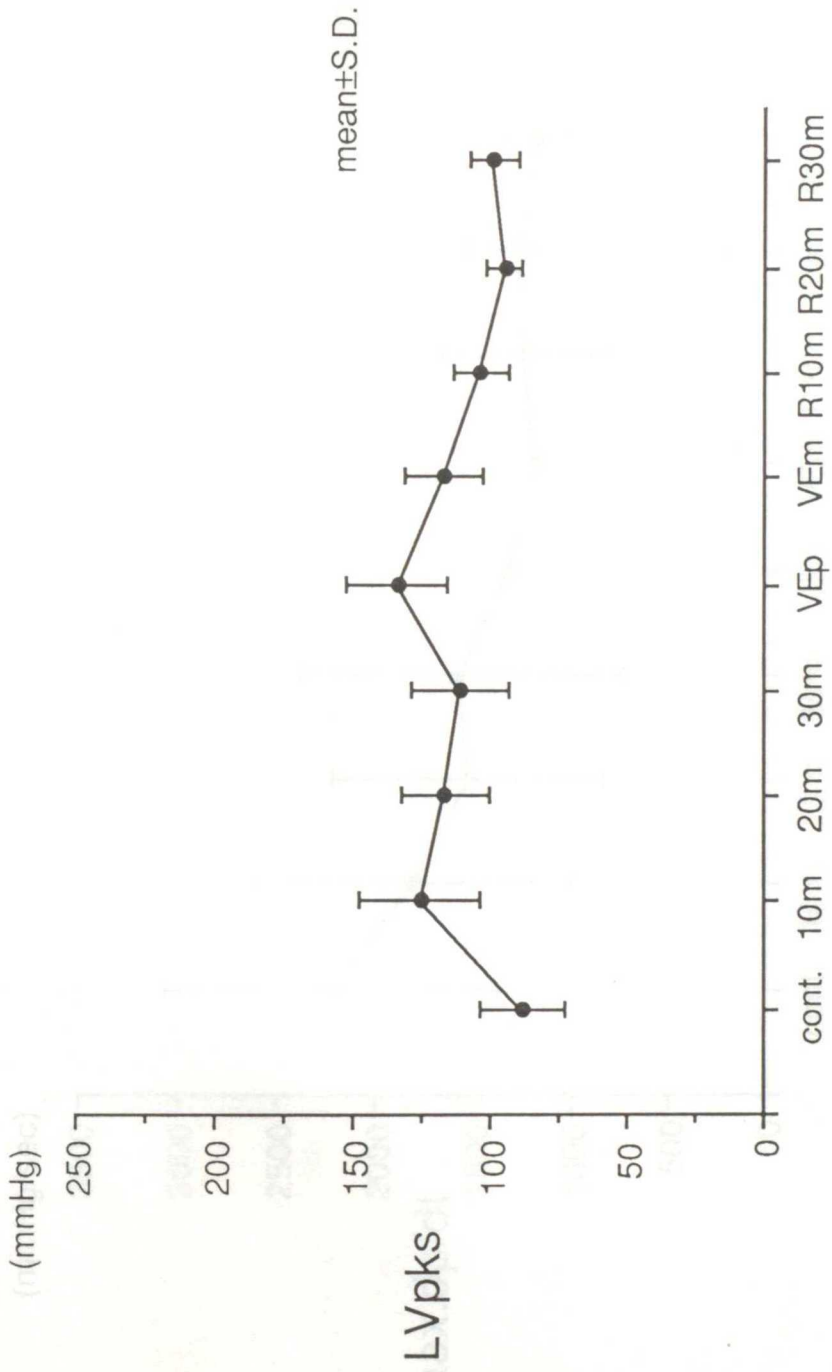


Fig. 31 Changes of LVpks on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: LVpks: left ventricular peak-systolic pressure
 LA: left atrium
 m: minutes
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 R: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

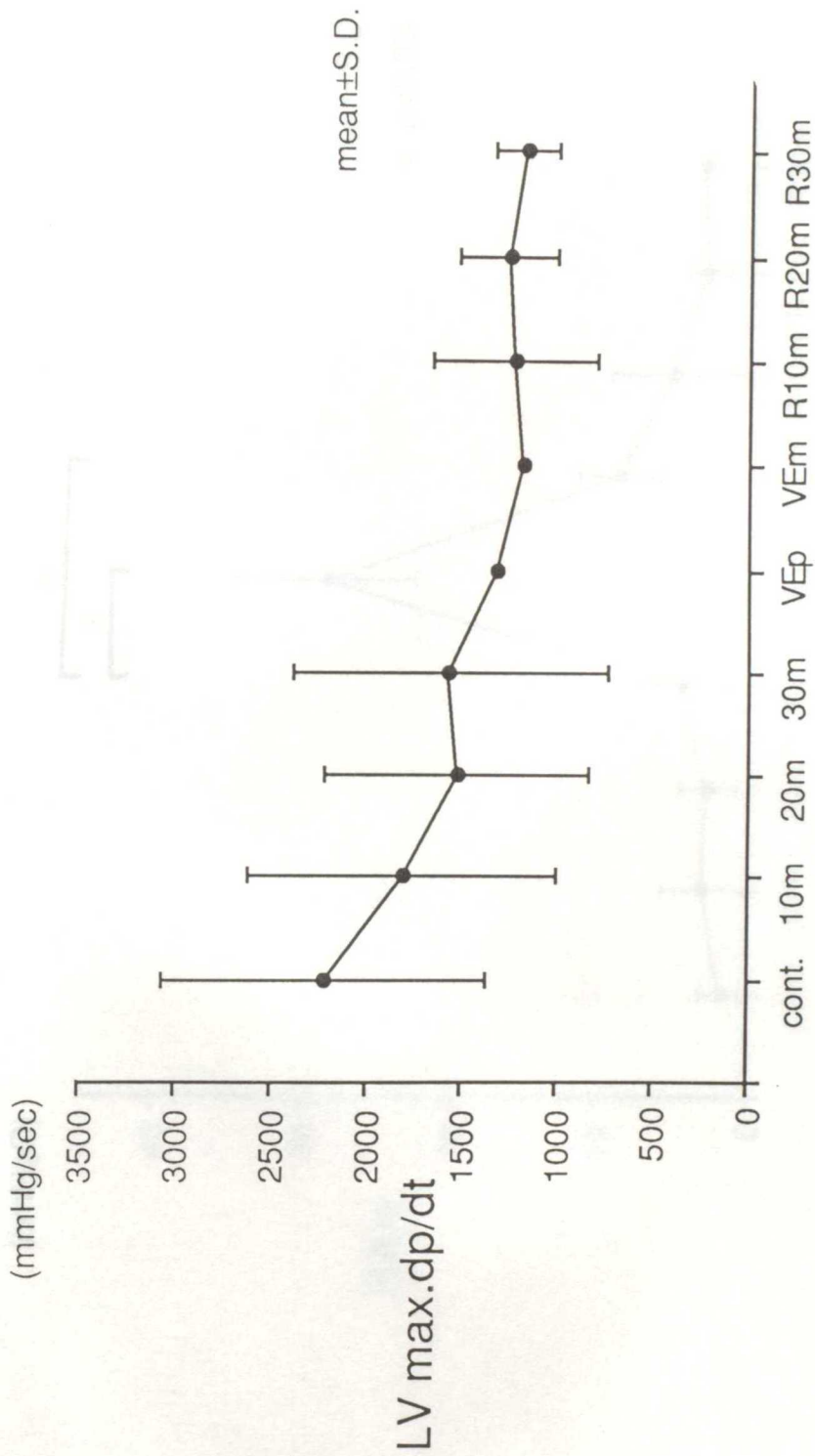


Fig. 32 Changes of LA max. dp/dt on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: LV max. dp/dt: left ventricular maximum dp/dt
 LA: left atrium
 m: minutes
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 R: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

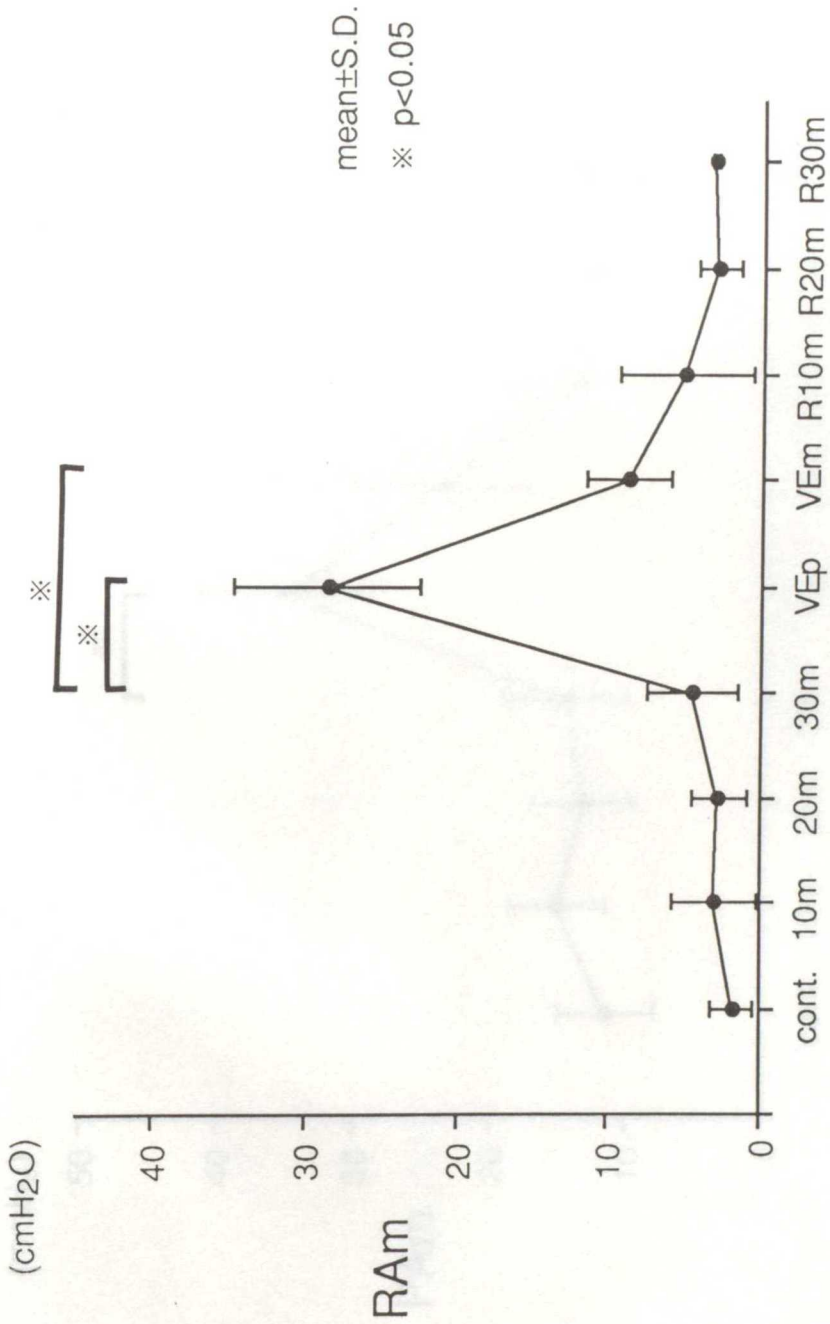


Fig. 33 Changes of RAM on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: RAM: mean right atrial pressure
 LA: left atrium
 m: minutes
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 R: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

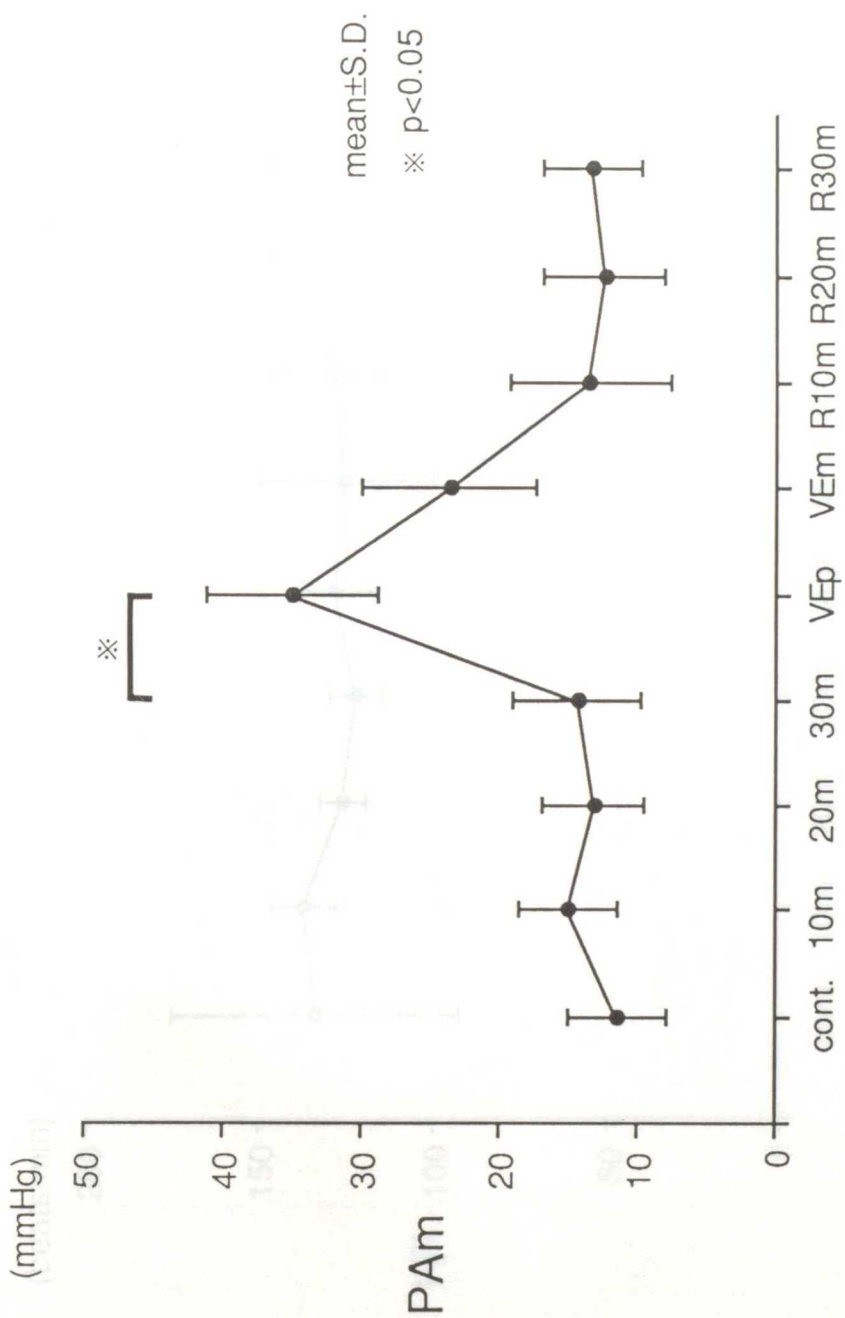


Fig. 34 Changes of PAm on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: PAm: mean pulmonary arterial pressure
 LA: left atrium
 m: minutes
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 R: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

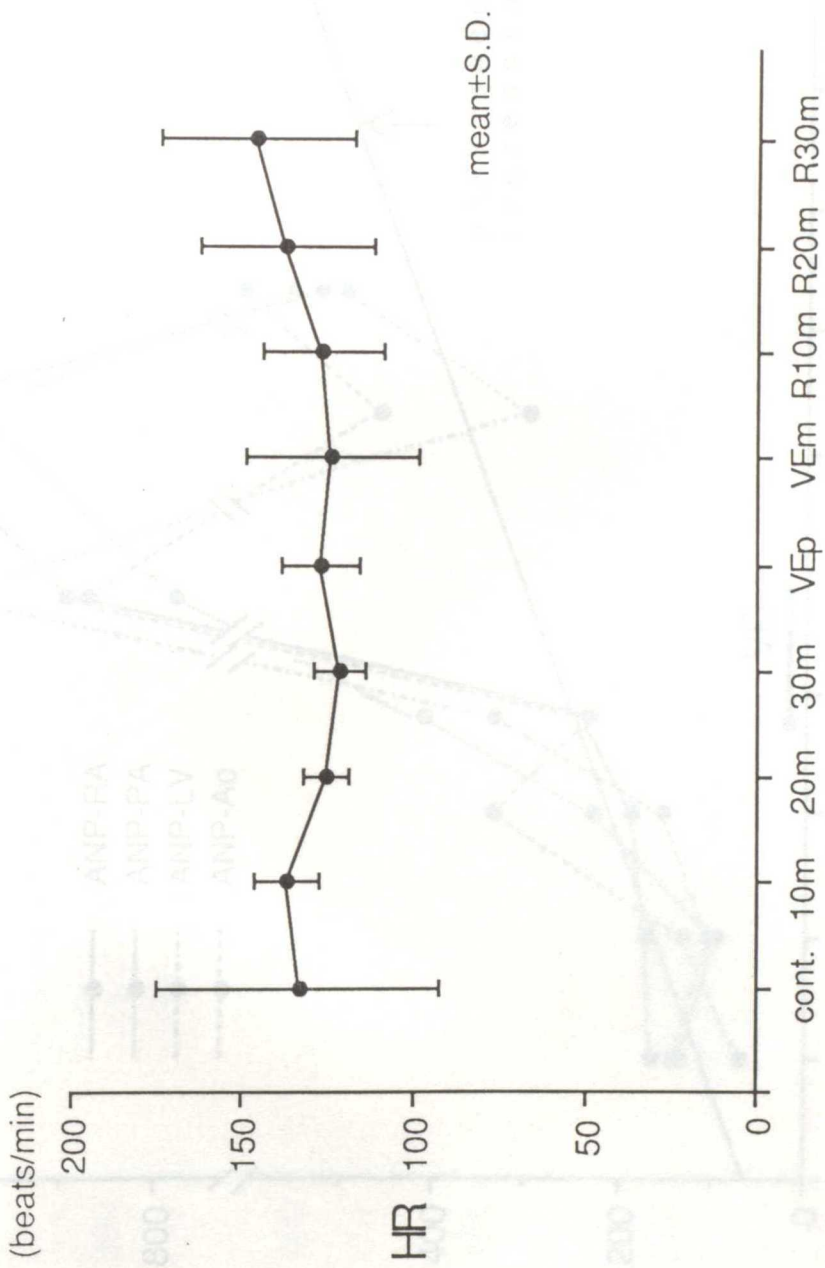


Fig. 35 Changes of HR on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: HR: heart rate
 LA: left atrium
 m: minutes
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 R: recovery period after releasing LA volume expansion
 cont.: control

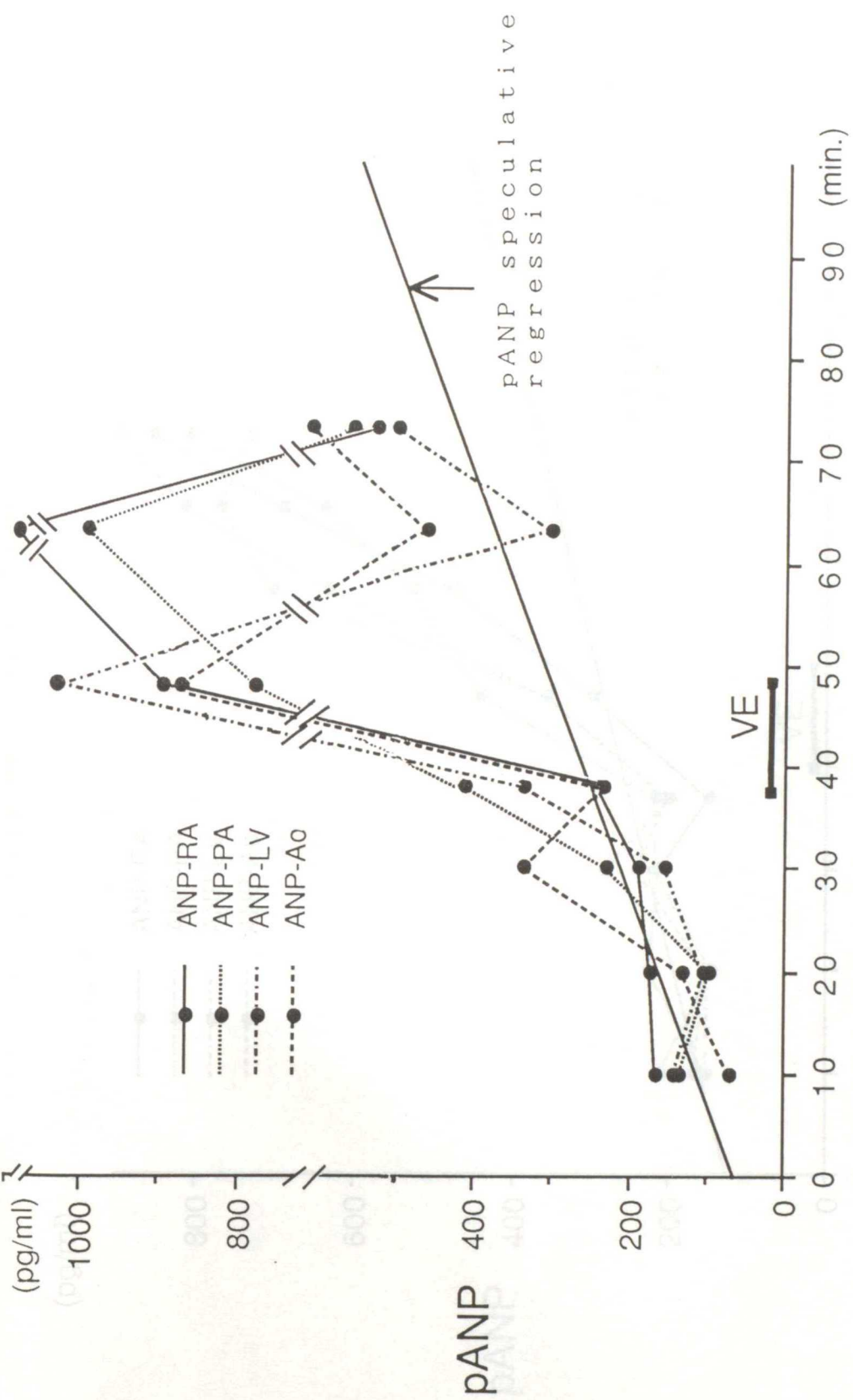


Fig. 36 Changes of pANP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation (No. 1)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 LA: left atrium
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary artery
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 VE: volume expansion

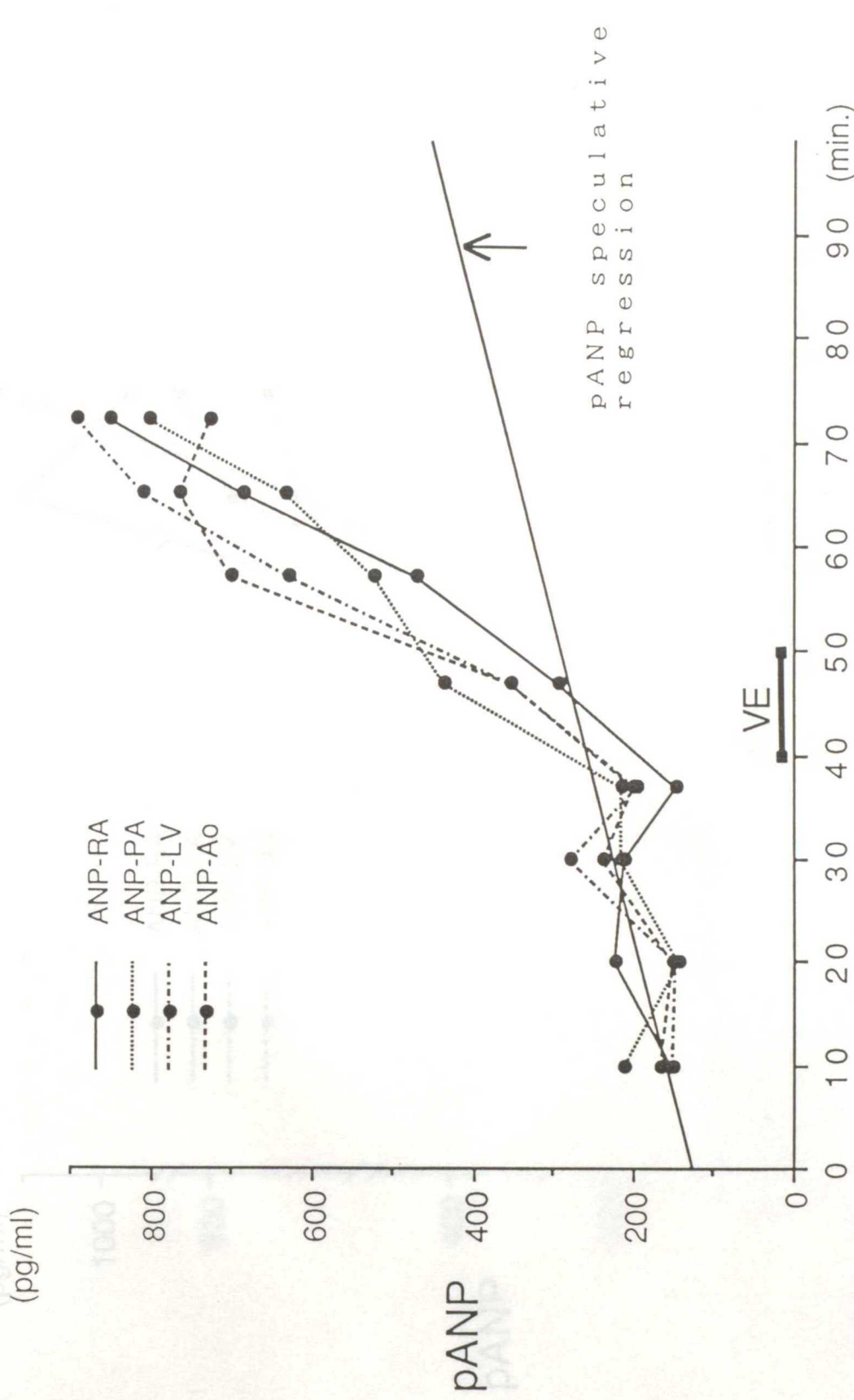


Fig. 37 Changes of pANP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation (No. 2)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide

LA: left atrium

- ANP-RA: pANP in right atrium
- ANP-PA: pANP in pulmonary atrium
- ANP-LV: pANP in left ventricle
- ANP-Ao: pANP in aorta
- VE: volume expansion

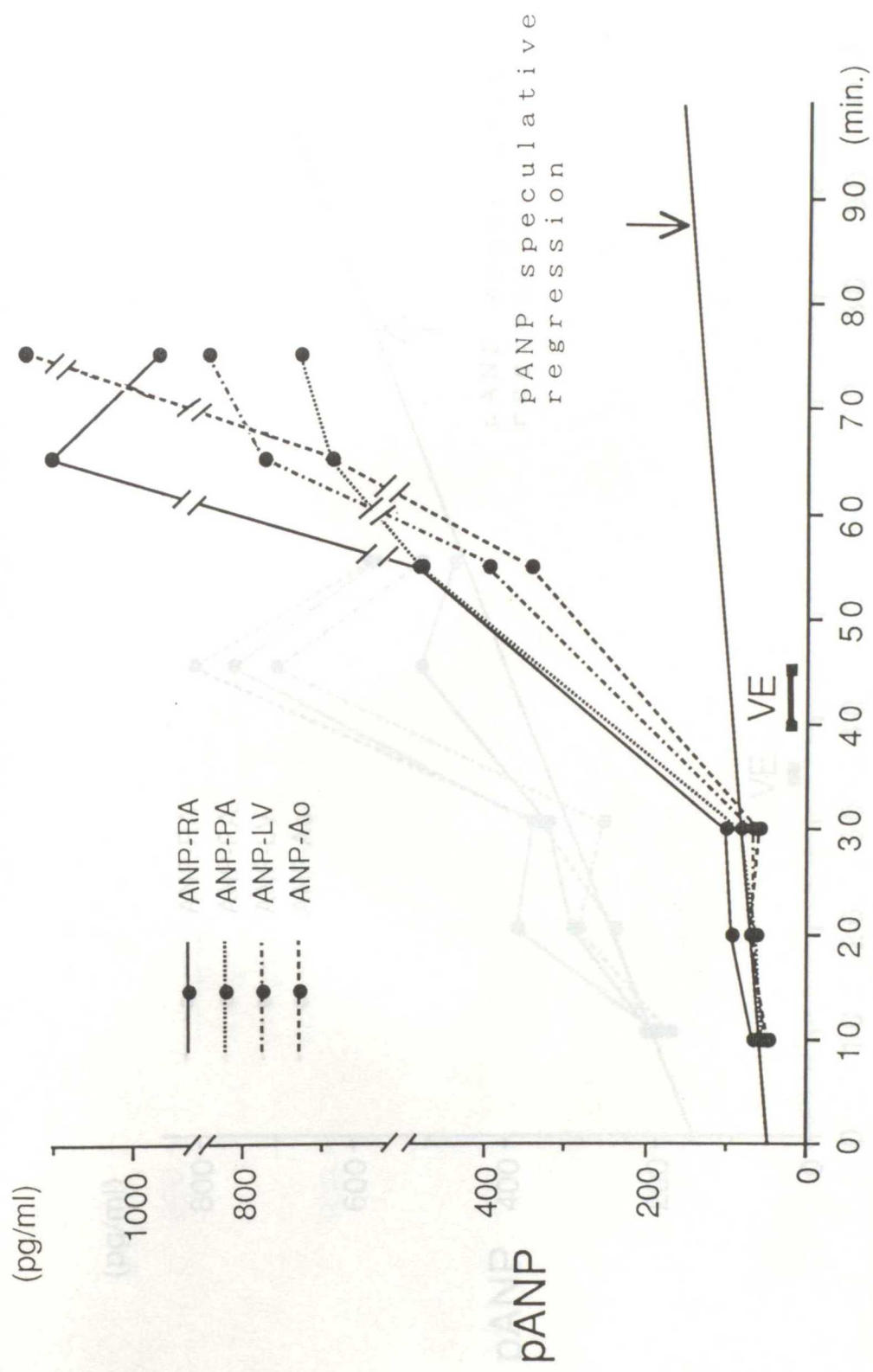


Fig. 38 Changes of pANP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation (No. 3)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 LA: left atrium
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary atrium
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 VE: volume expansion

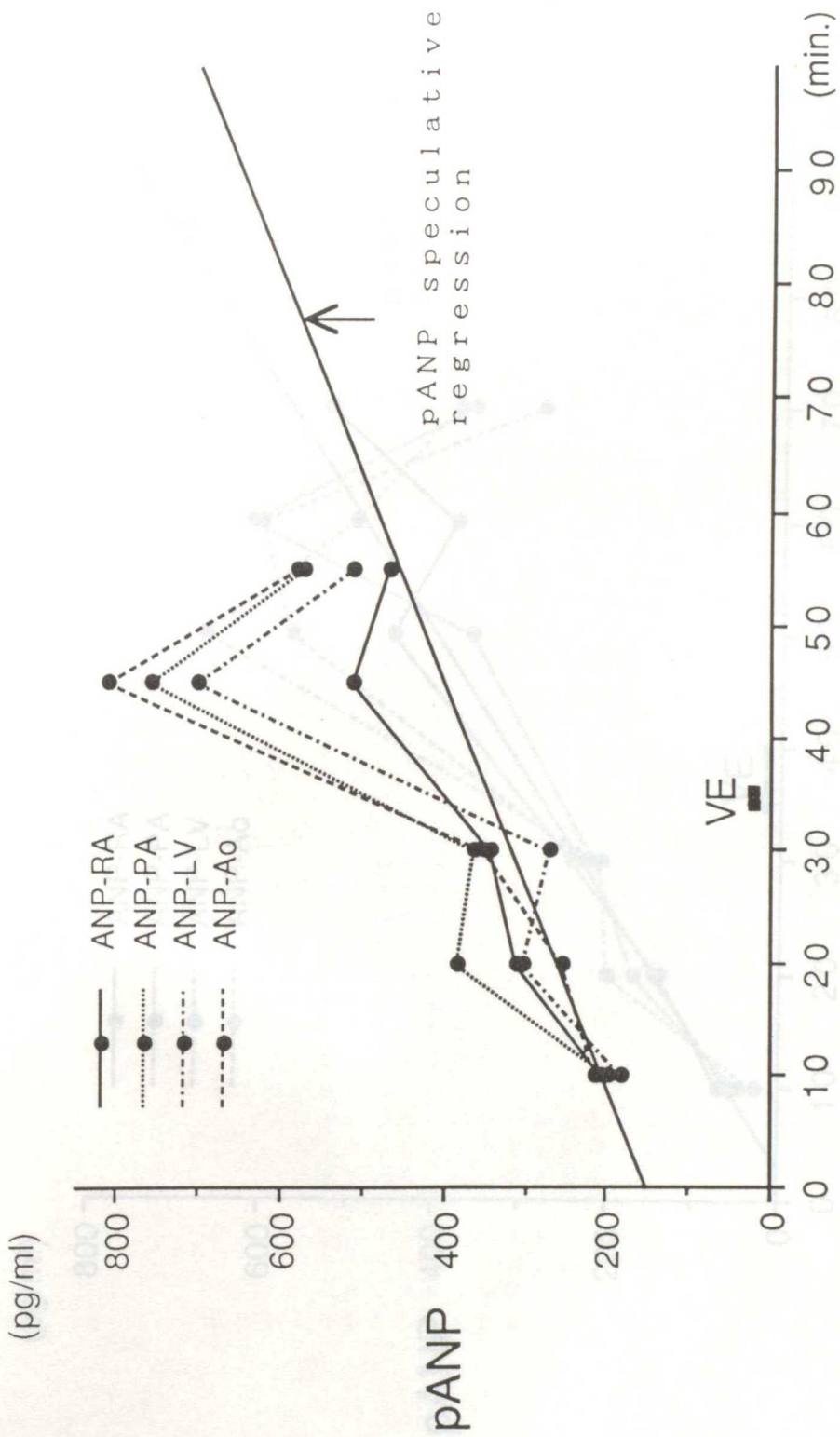


Fig. 39 Changes of pANP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation (No. 4)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

LA: left atrium
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary atrium
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 VE: volume expansion

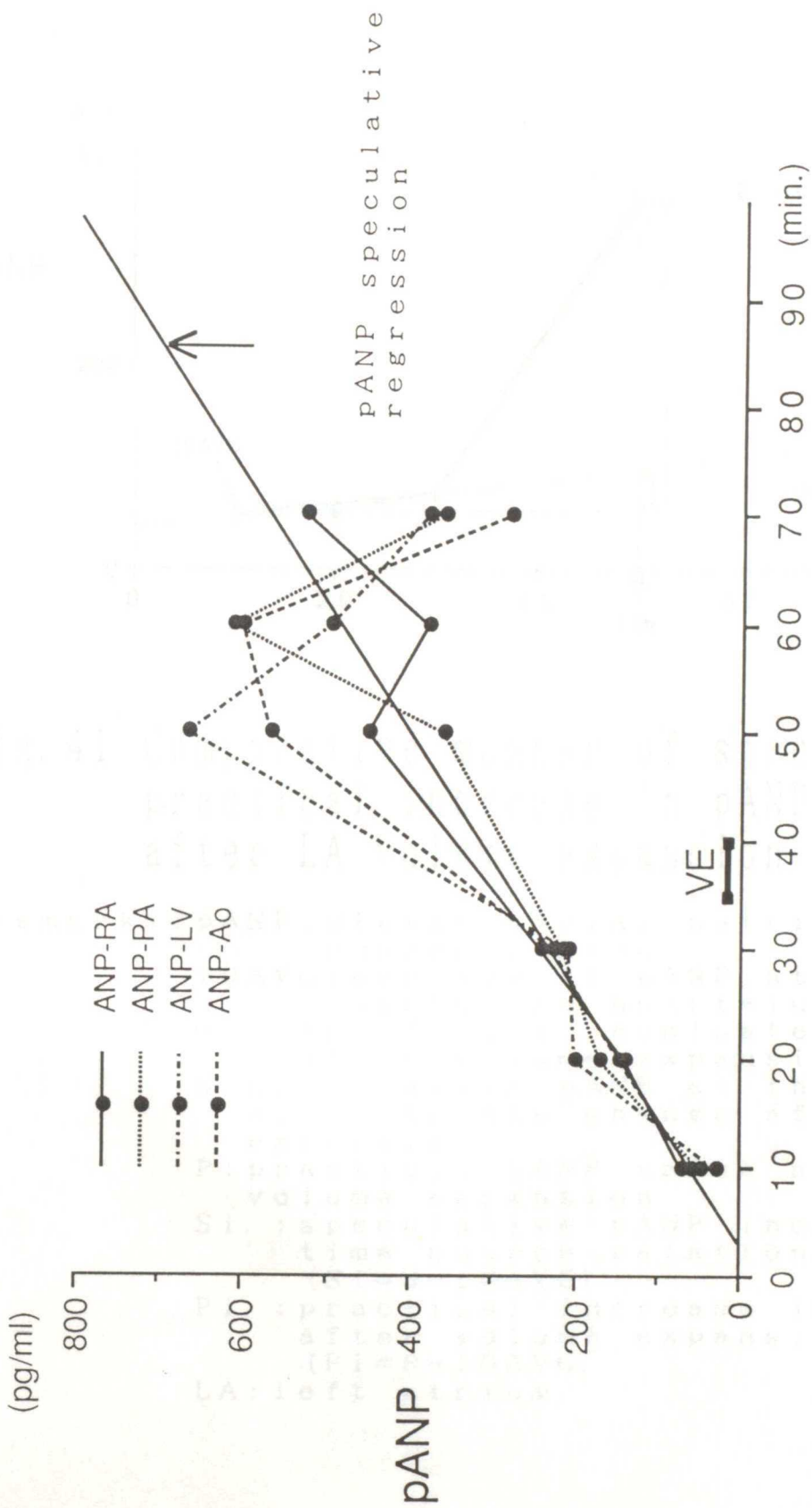


Fig. 40 Changes of pANP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation (No. 5)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration

LA: left atrium
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary atrium
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 VE: volume expansion

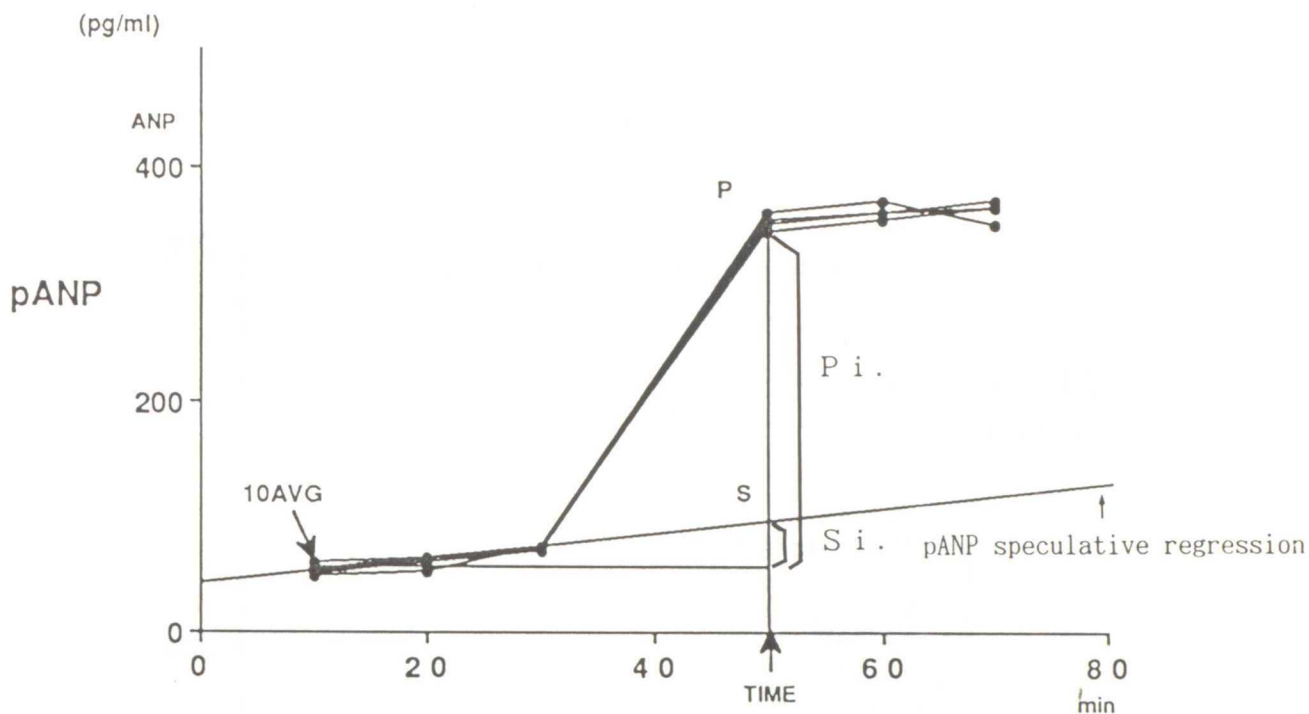


Fig. 41 Comparative manner of speculative and practical increase in pANP value after LA volume expansion

remarks : pANP : plasma atrial natriuretic peptide concentration

10AVG : average of pANP at 10 minutes perfusing heart-lung preparation
min : the time to evaluate the change after volume expansion

S : speculative pANP at the time to evaluate the change after volume expansion

P : practical pANP value after volume expansion

Si : speculative pANP increase value of time course relation
($Si = S - 10AVG$)

Pi : practical increase in pANP value after volume expansion
($Pi = P - 10AVG$)

LA : left atrium

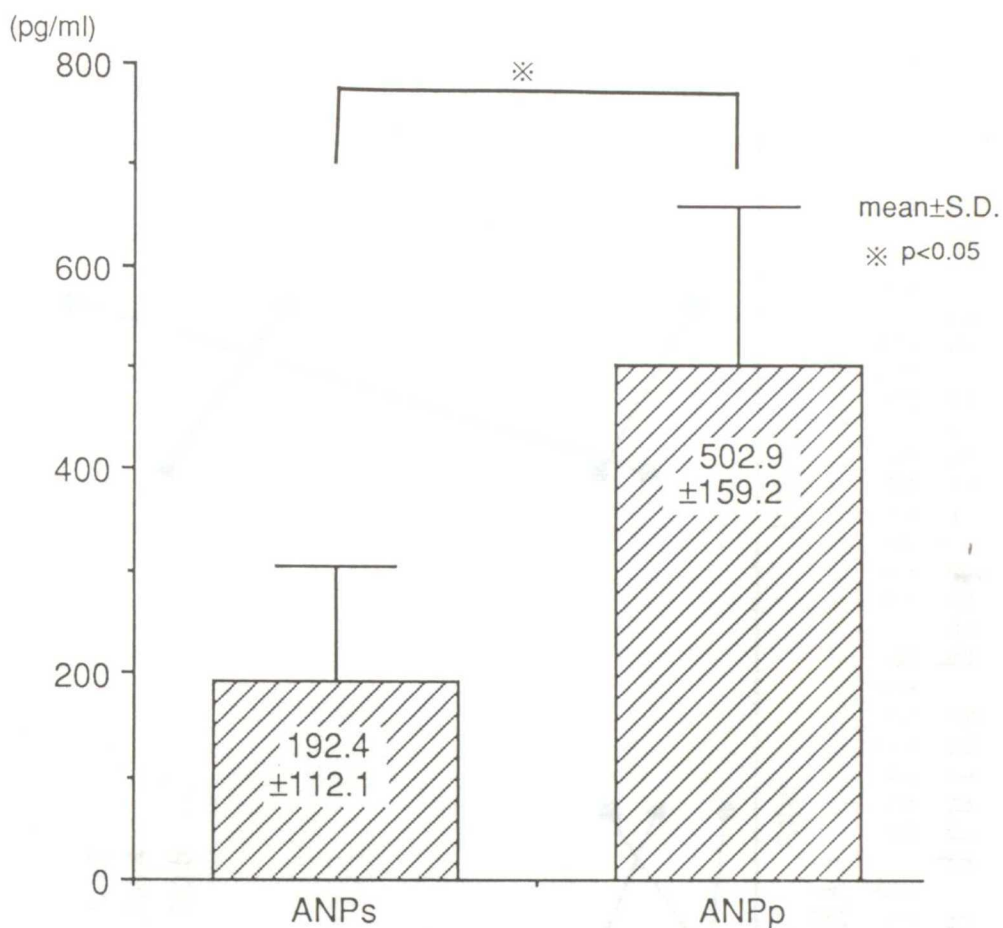


Fig. 42 Comparison of speculative and practical increase in pANP on LA volume expansion during perfused heart-lung preparation

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 ANPs: time relative speculative increase of pANP
 ANPp: practical increase of pANP
 LA: left atrium

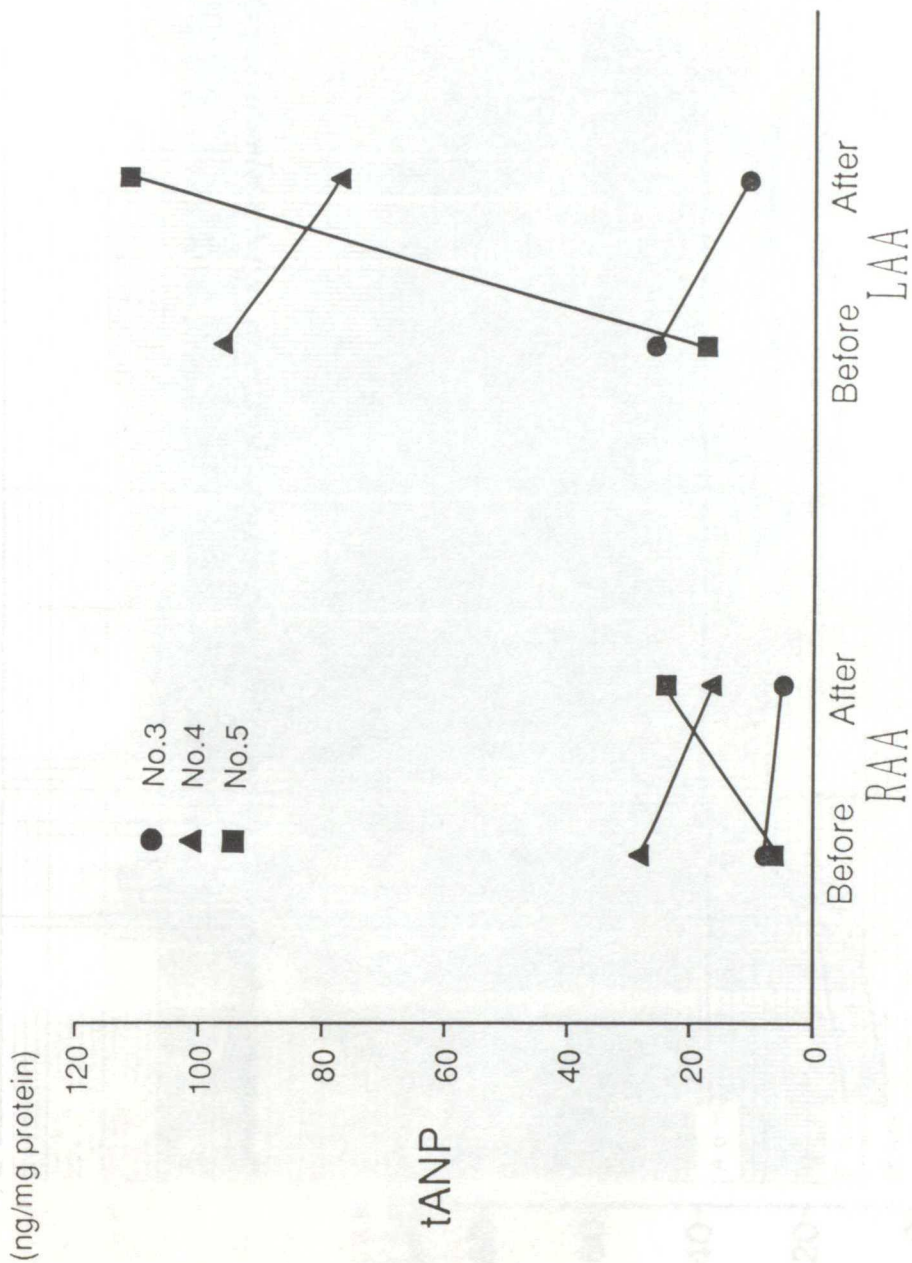


Fig. 43 Changes of auricle tissue ANP on LA volume expansion during heart-lung preparation

remarks: Before: tissue ANP concentration before
 LA volume expansion
 After: tissue ANP concentration after
 LA volume expansion
 ANP: atrial natriuretic peptide
 LA: left atrium
 RAA: right auricular appendage
 LAA: left auricular appendage

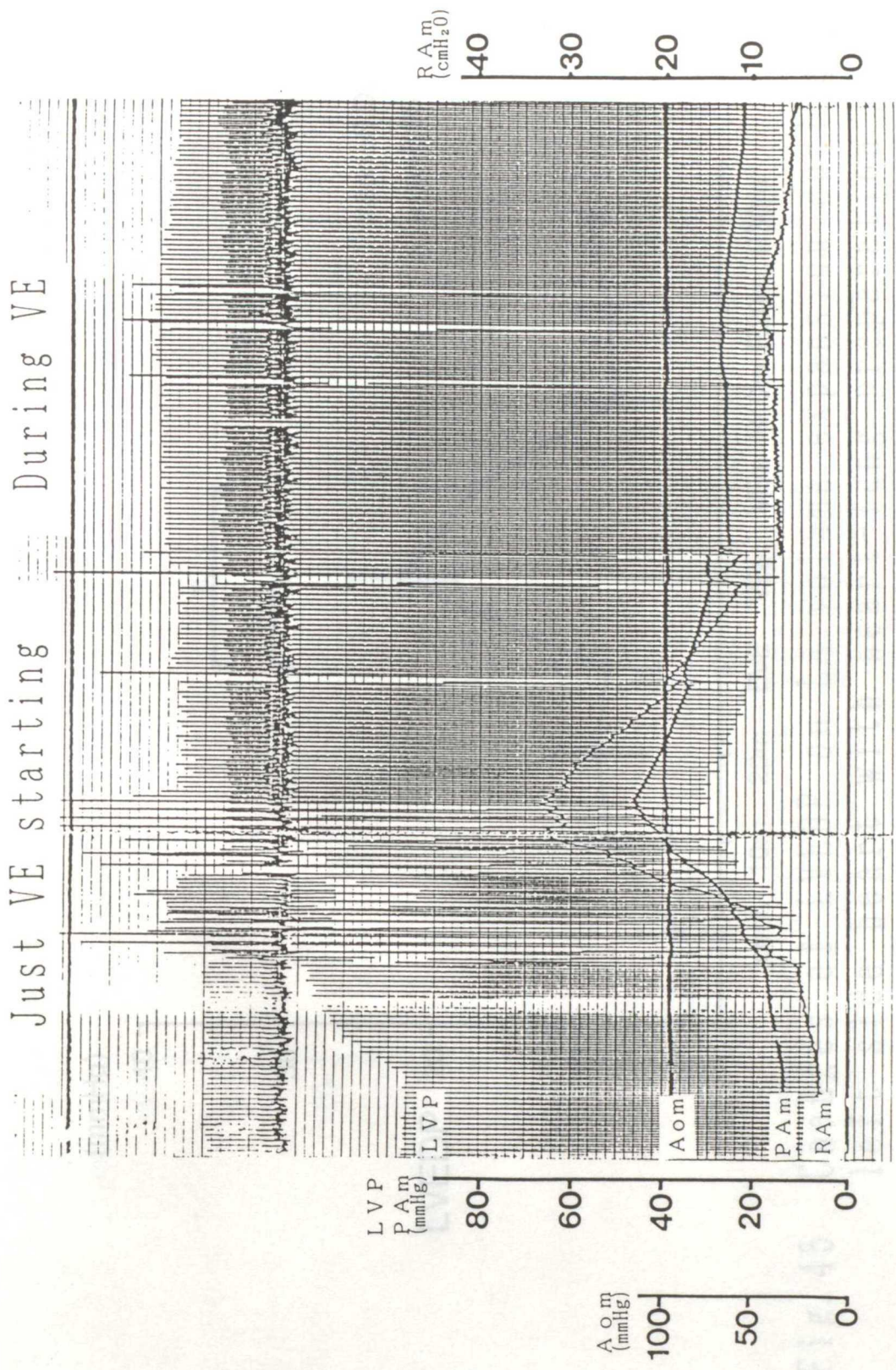


Fig. 44 The serial change of hemodynamic parameters during LA volume expansion in case No. 1

remarks: LA: left atrium
 VE: volume expansion
 A o m: mean aortic pressure
 LVP: left ventricular pressure
 P A m: mean pulmonary arterial pressure
 RAM: mean right atrial pressure

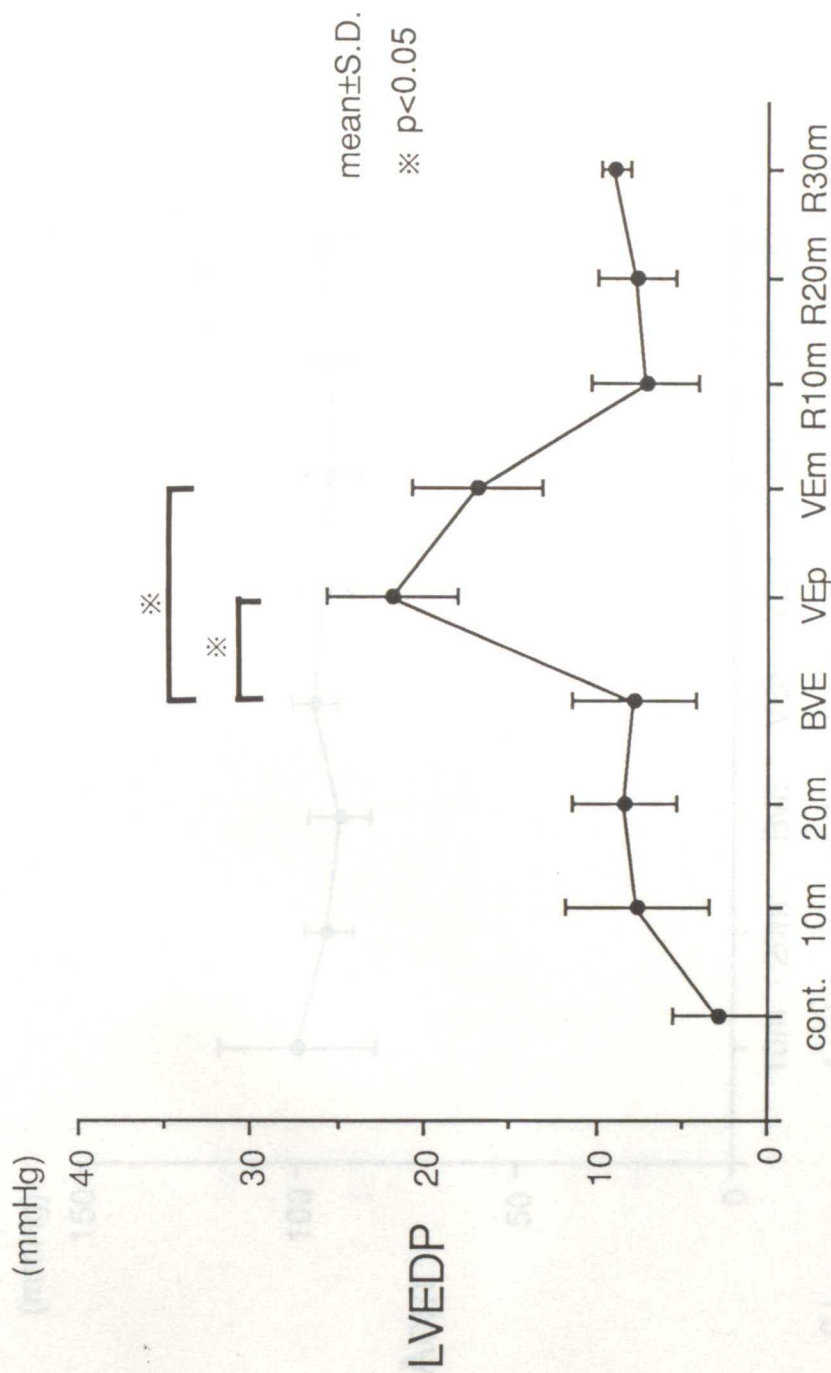


Fig. 45 Changes of LVEDP on LA volume expansion during perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure
 LA: left atrium
 BVE: before volume expansion
 VE: volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 m: minutes
 R: recovery period after releasing
 volume expansion
 cont.: control

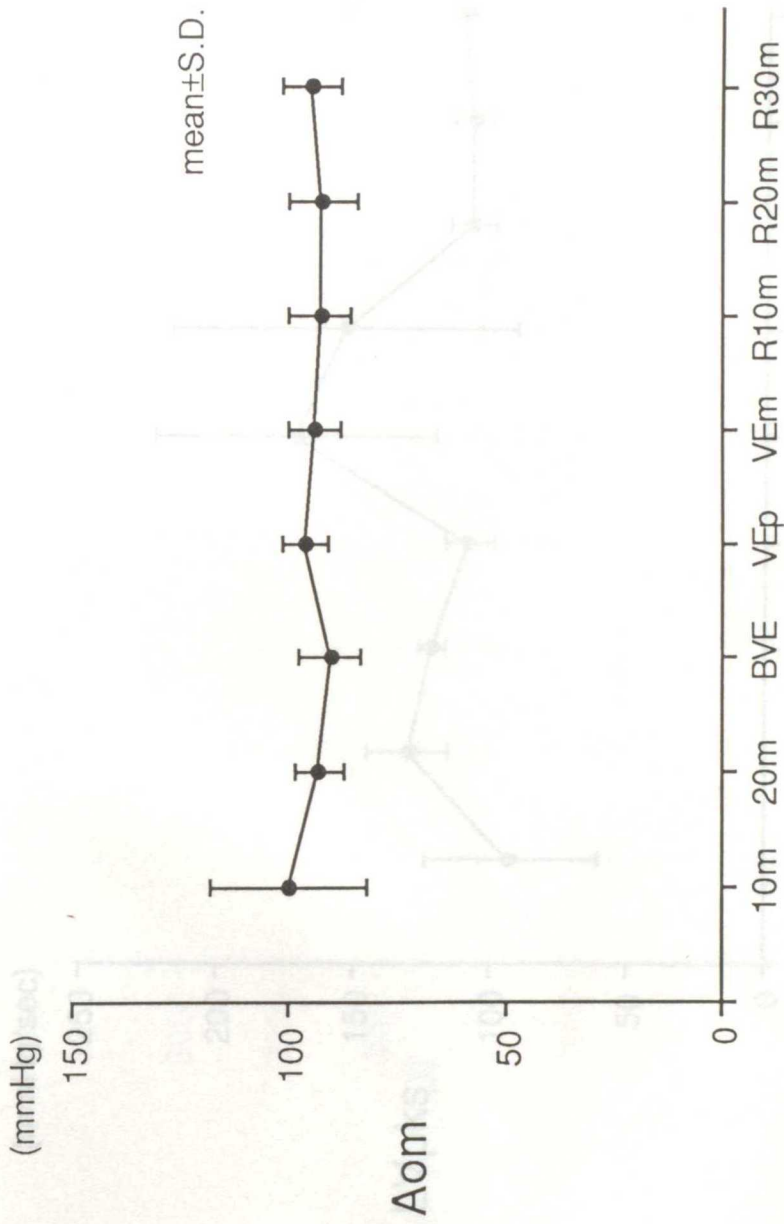


Fig. 46 Changes of Aom on LA volume expansion during perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: Aom: mean aortic pressure
 LA: left atrium
 BVE: before volume expansion
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 m: minutes
 R: recovery period after releasing volume expansion

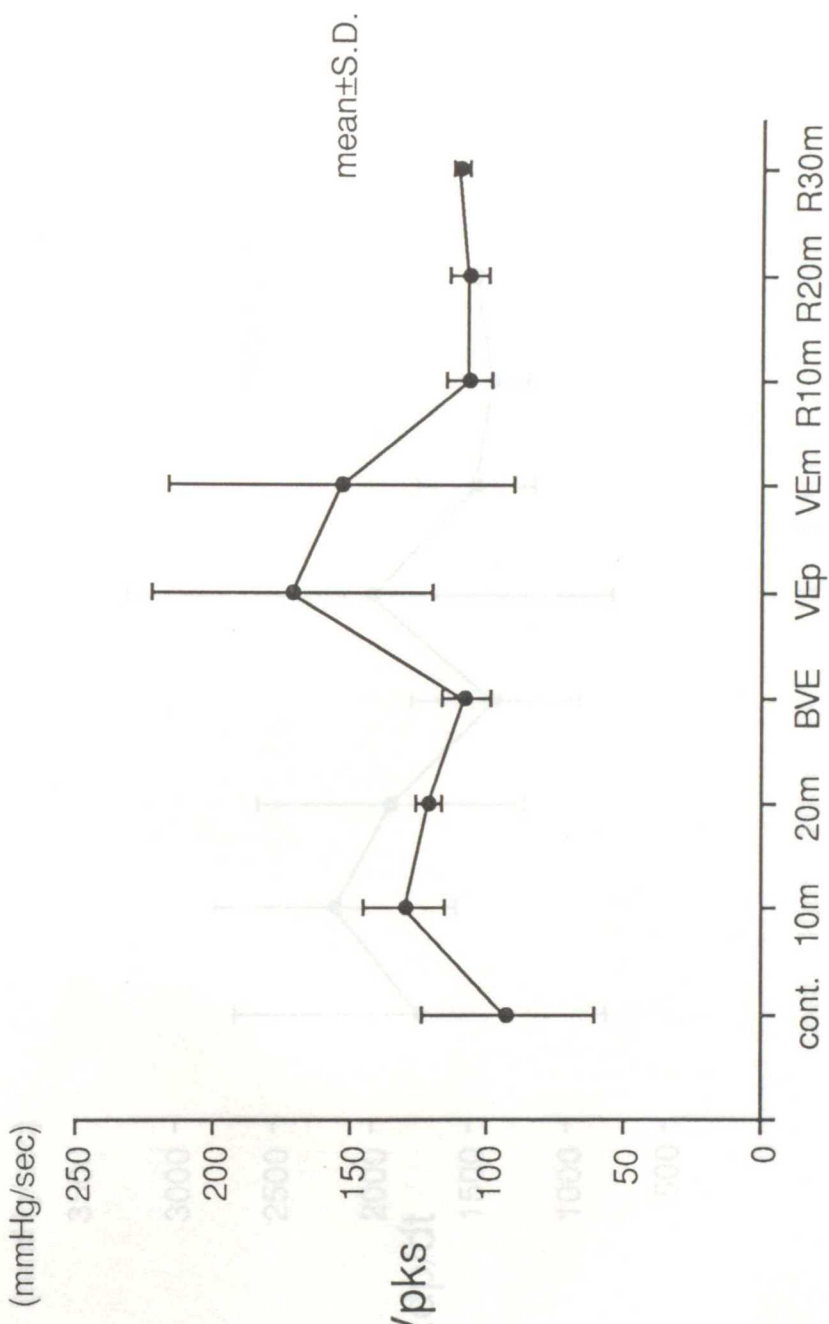


Fig. 47 Changes of LVpks on LA volume expansion during perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: LVpks: left ventricular peak-systolic pressure
 LA: left atrium
 BVE: before volume expansion
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 m: minutes
 R: recovery period after releasing volume expansion
 cont.: control

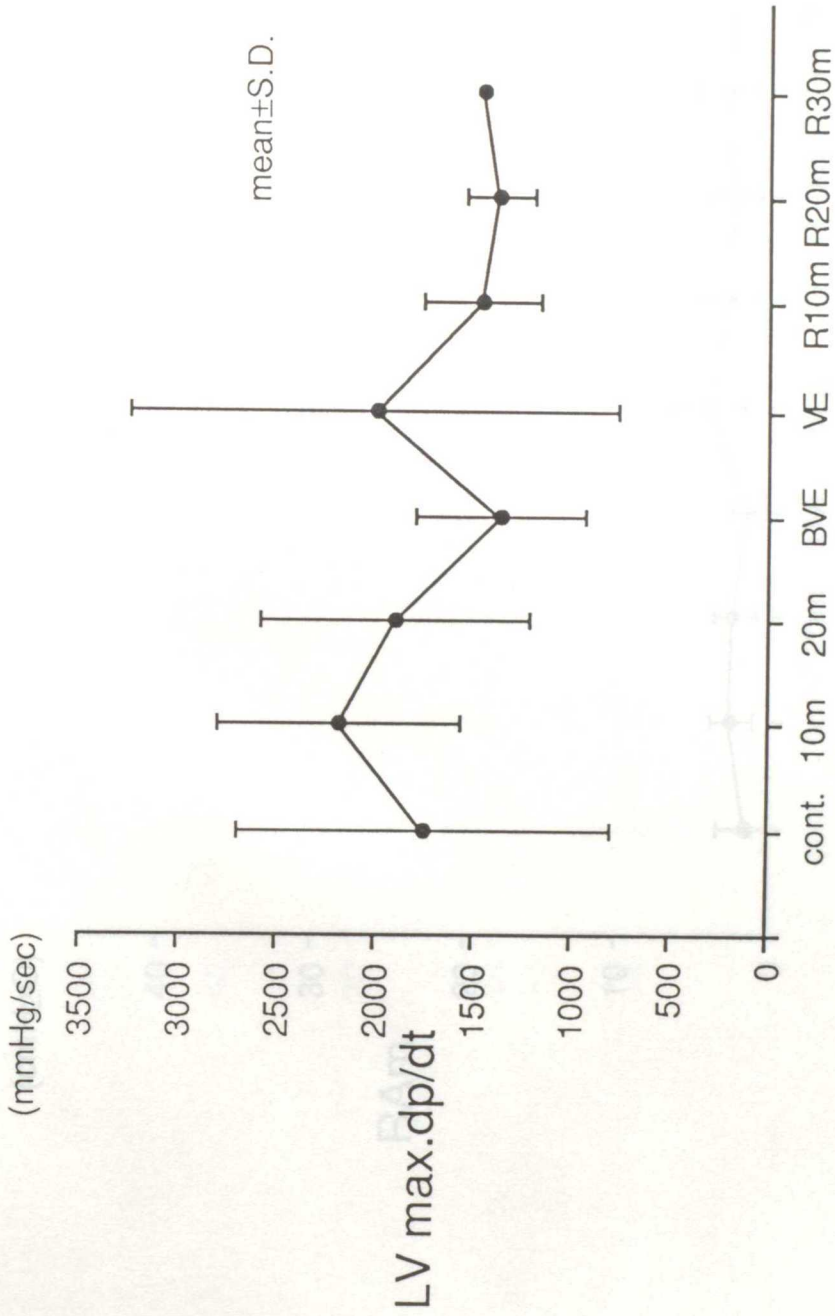


Fig. 48 Changes of LV max. dp/dt on LA volume expansion during perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: LV max. dp/dt: left ventricular maximum dp/dt
 LA: left atrium
 BVE: before volume expansion
 VE: peak of LA volume expansion
 m: minutes
 R: recovery period after releasing
 volume expansion
 cont.: control

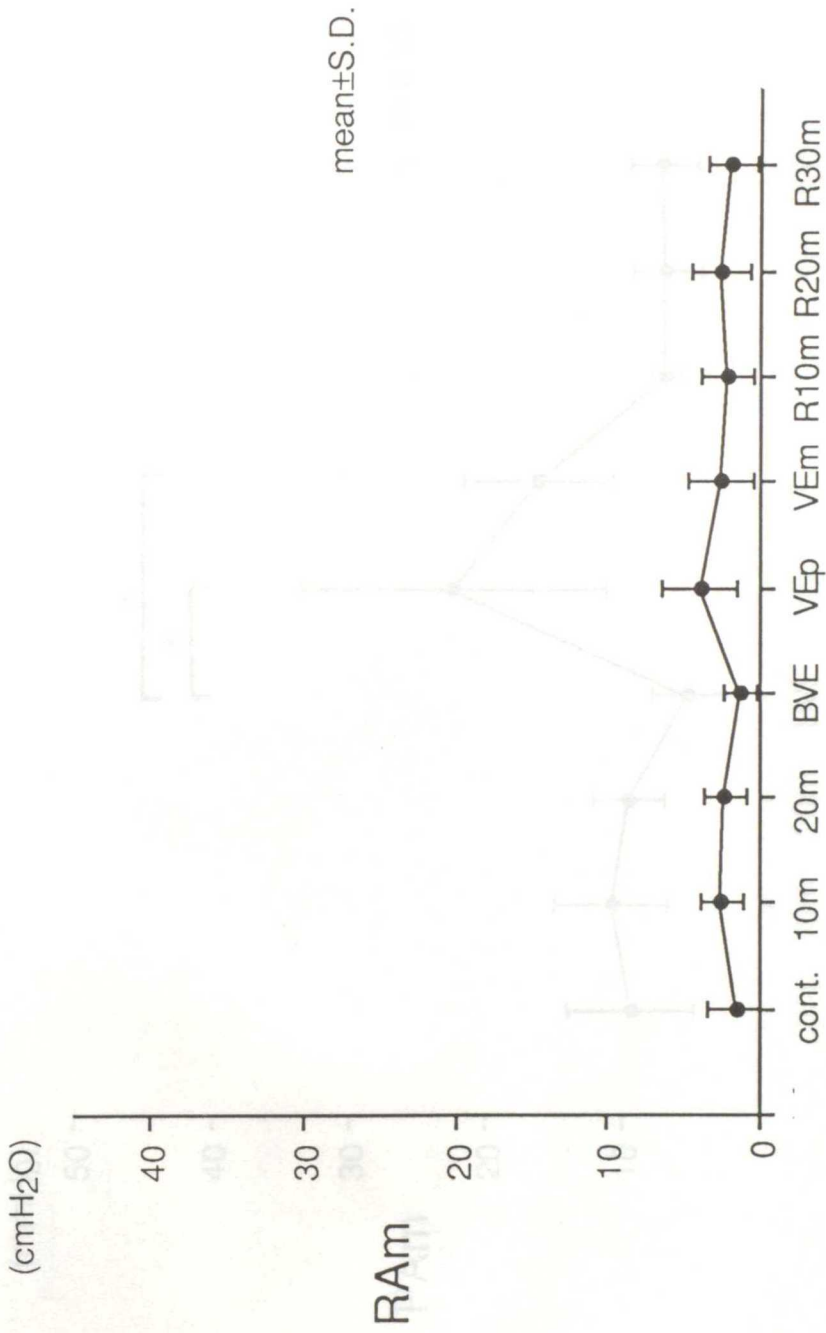


Fig. 49 Changes of RAM on LA volume expansion during perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: RAM: mean right atrial pressure

LA: left atrium

BVE: before volume expansion

VEp: peak of LA volume expansion

VEm: maintaining level of LA volume expansion

m: minutes

R: recovery period after releasing

volume expansion

cont.: control

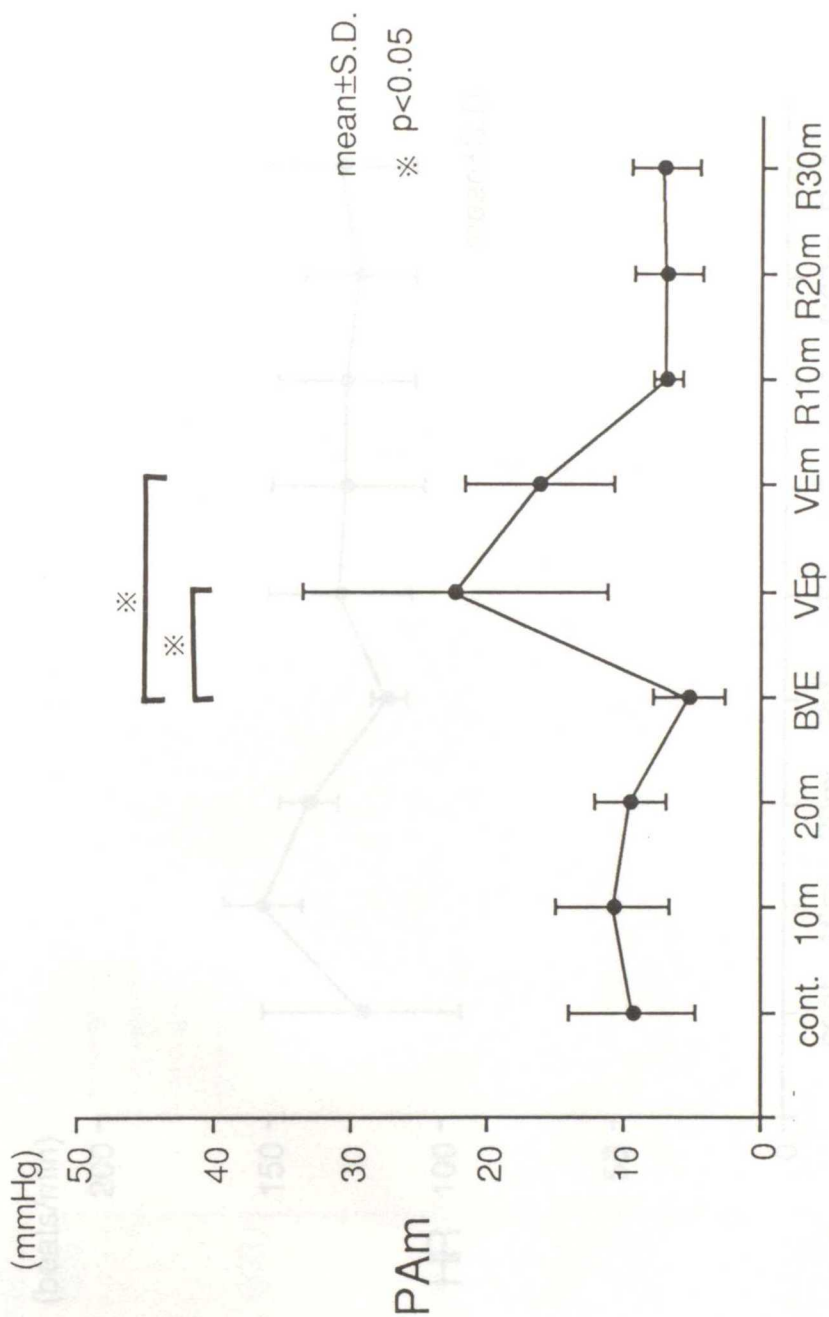


Fig. 50 Changes of PAm on LA volume expansion during perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: PAm: mean pulmonary arterial pressure
 LA: left atrium
 BVE: before volume expansion
 VEp: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 m: minutes
 R: recovery period after releasing
 volume expansion
 cont.: control

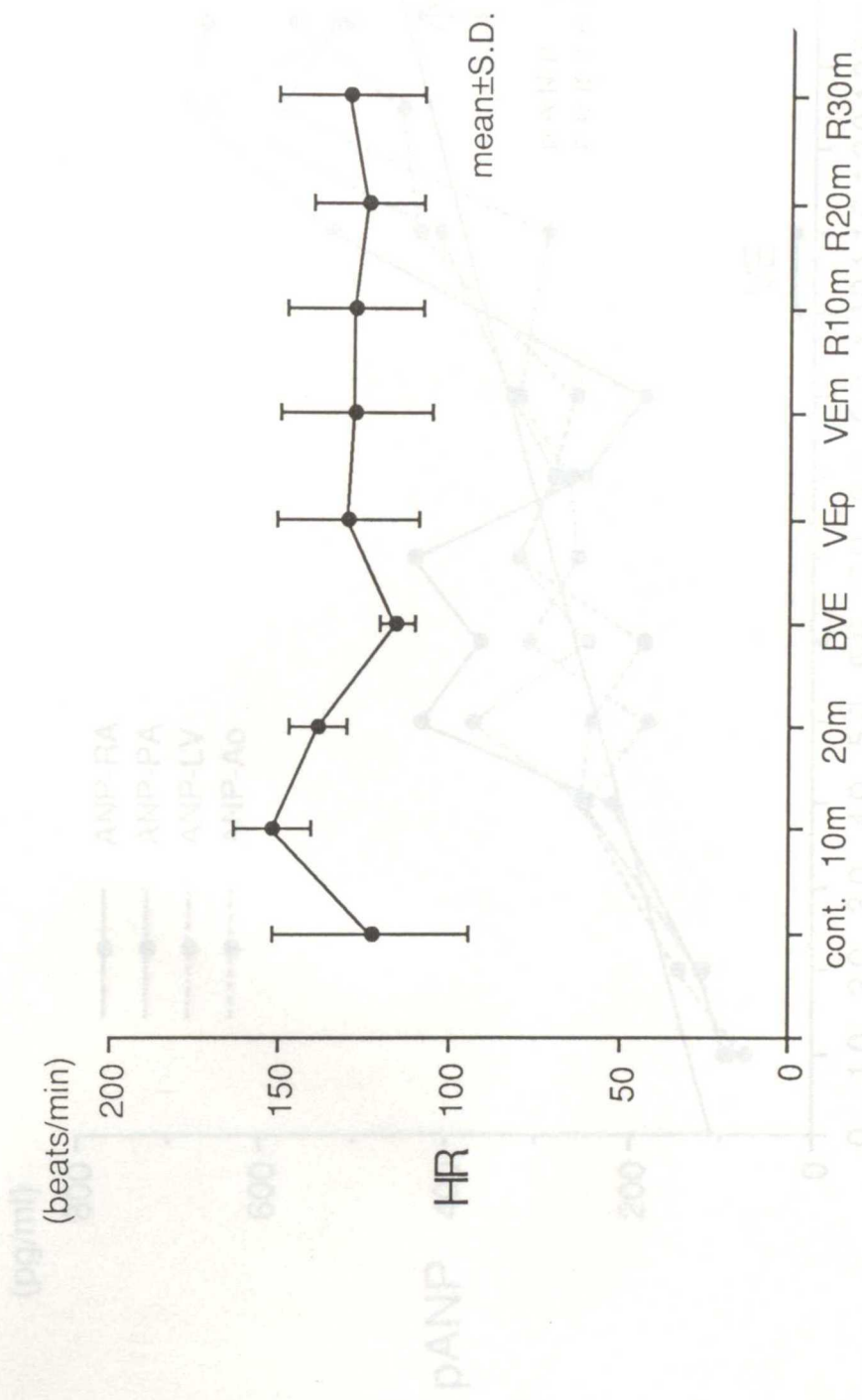


Fig. 51 Changes of HR on LA volume expansion during perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: HR: heart rate
 LA: left atrium
 BVE: before volume expansion
 VEP: peak of LA volume expansion
 VEm: maintaining level of LA volume expansion
 m: minutes
 R: recovery period after releasing
 cont.: control

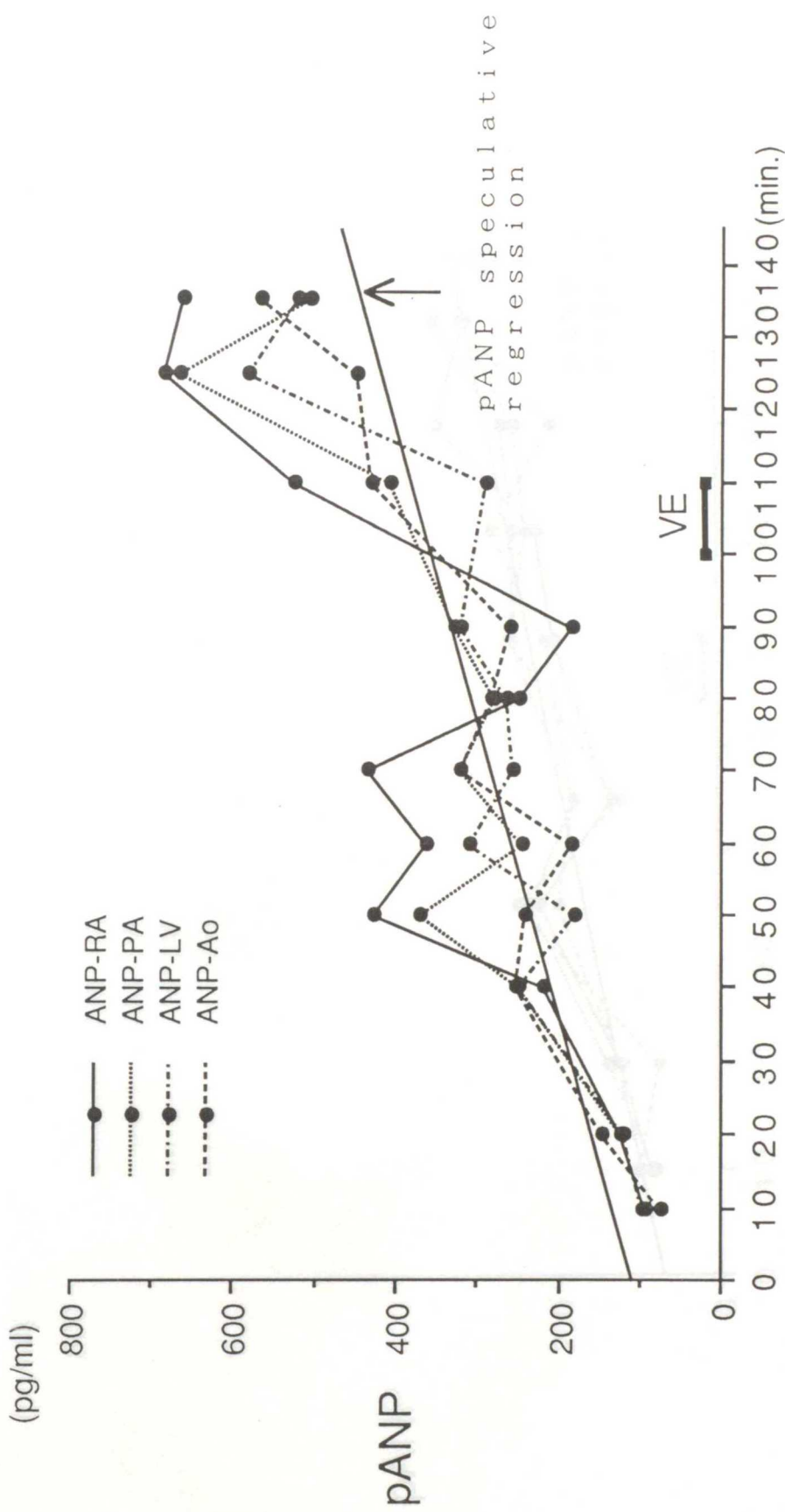


Fig. 52 Changes of pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation (No.1)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary artery
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 LA: left atrium
 VE: volume expansion

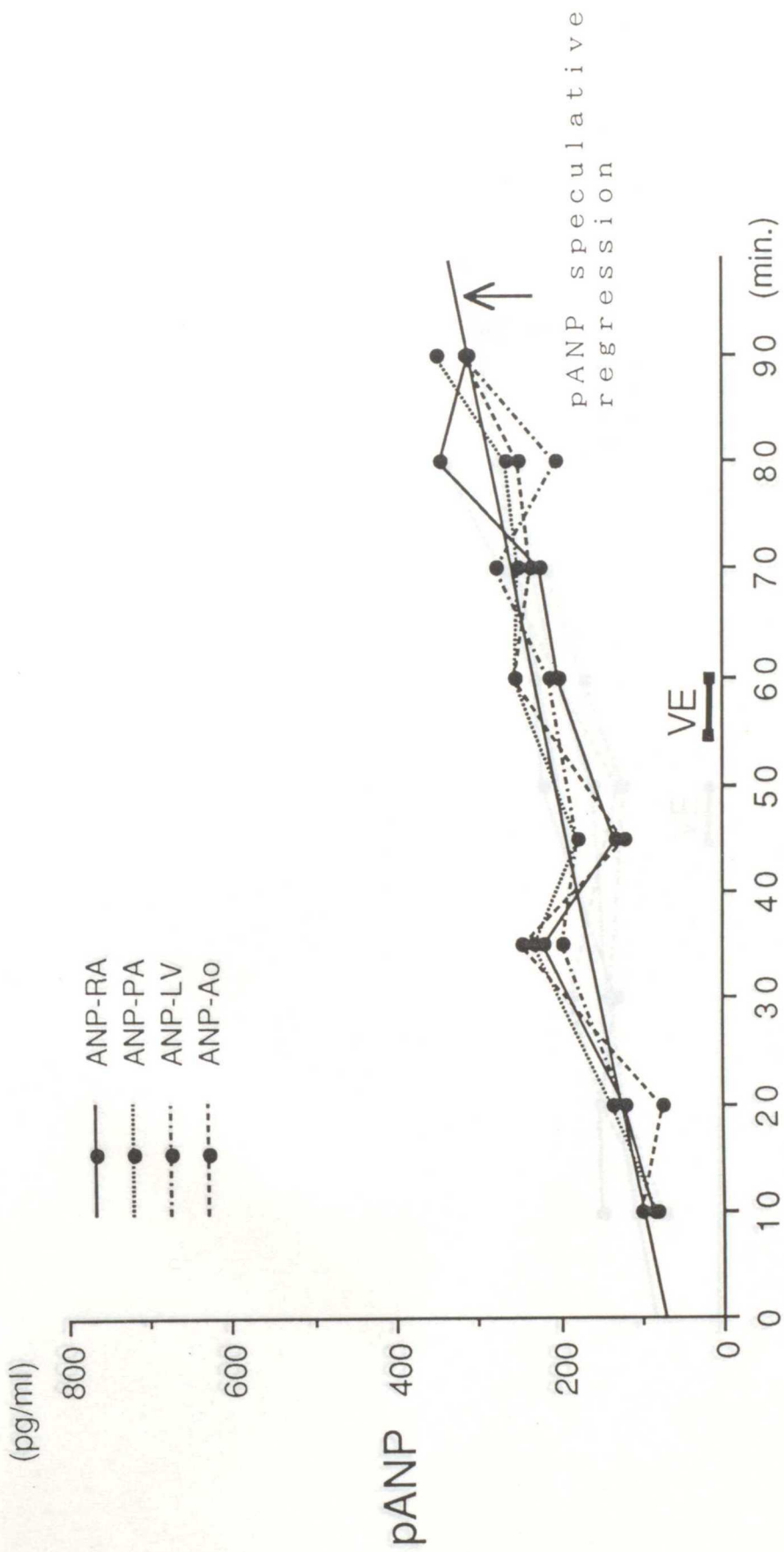


Fig. 53 Changes of pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation (No. 2)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary artery
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 LA: left atrium
 VE: volume expansion

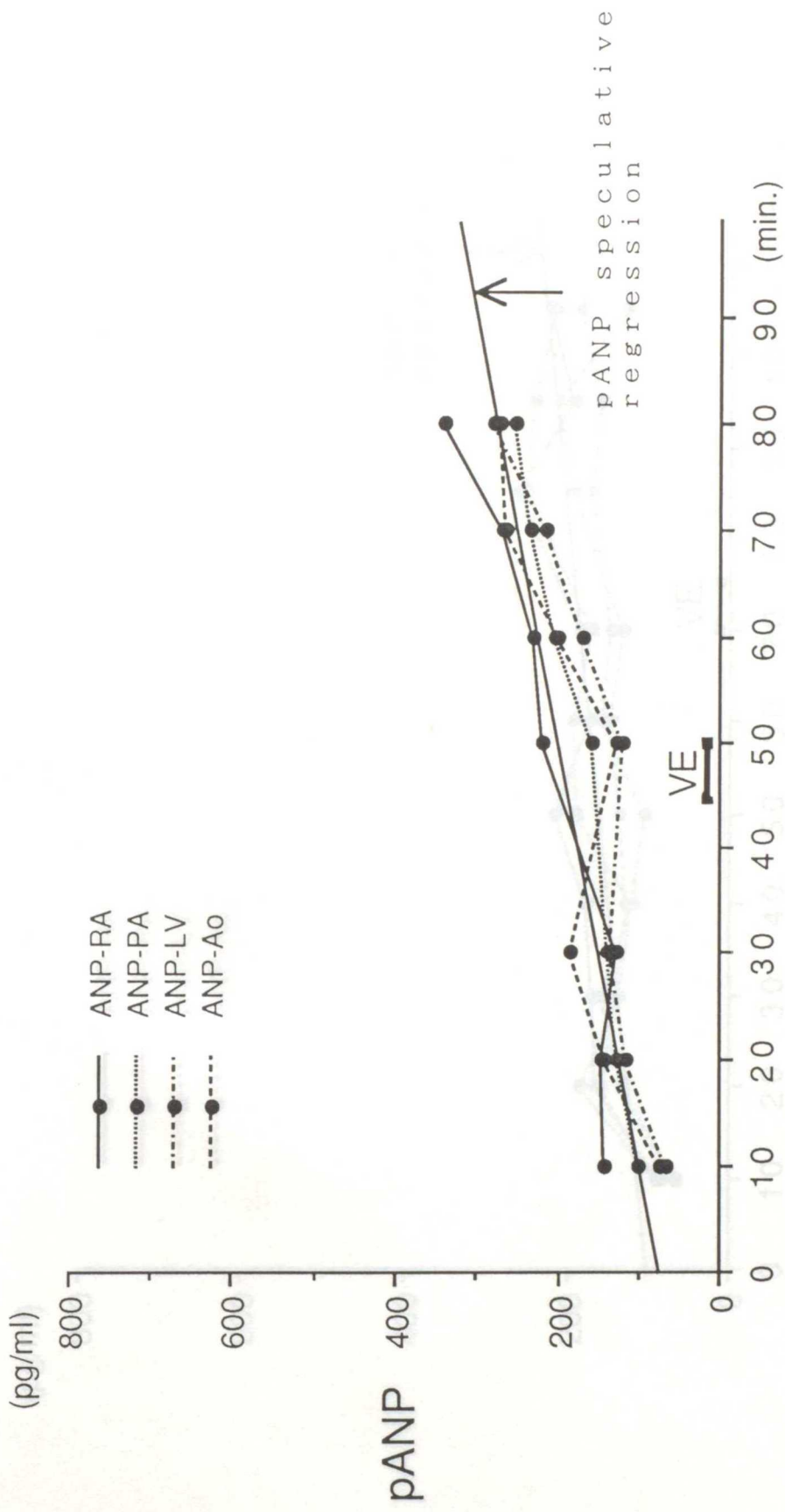


Fig. 54 Changes of pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation (No. 3)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary artery
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 LA: left atrium
 VE: volume expansion

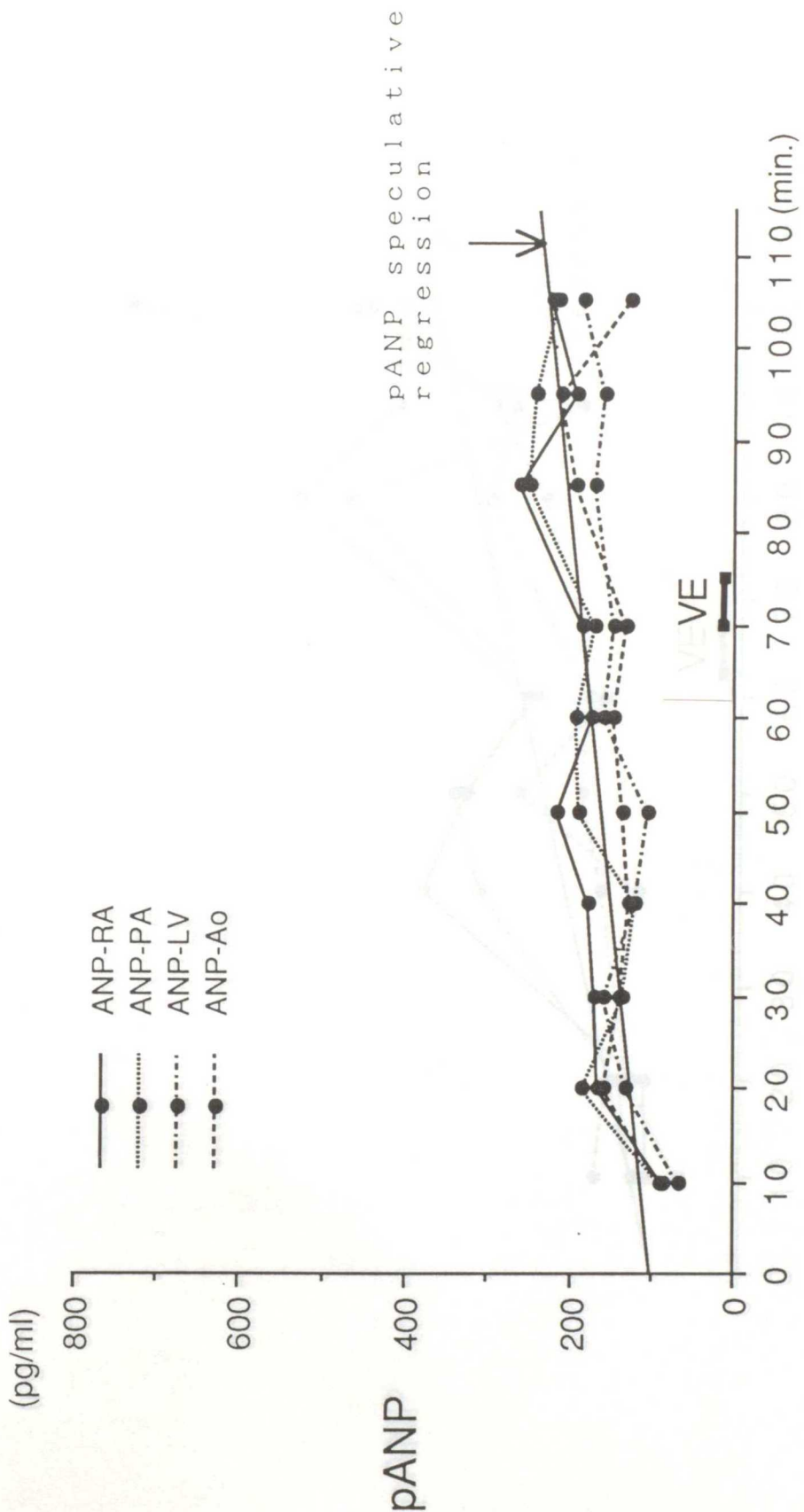


Fig. 55 Changes of pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung-preparation (No. 4)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary artery
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 LA: left atrium
 VE: volume expansion

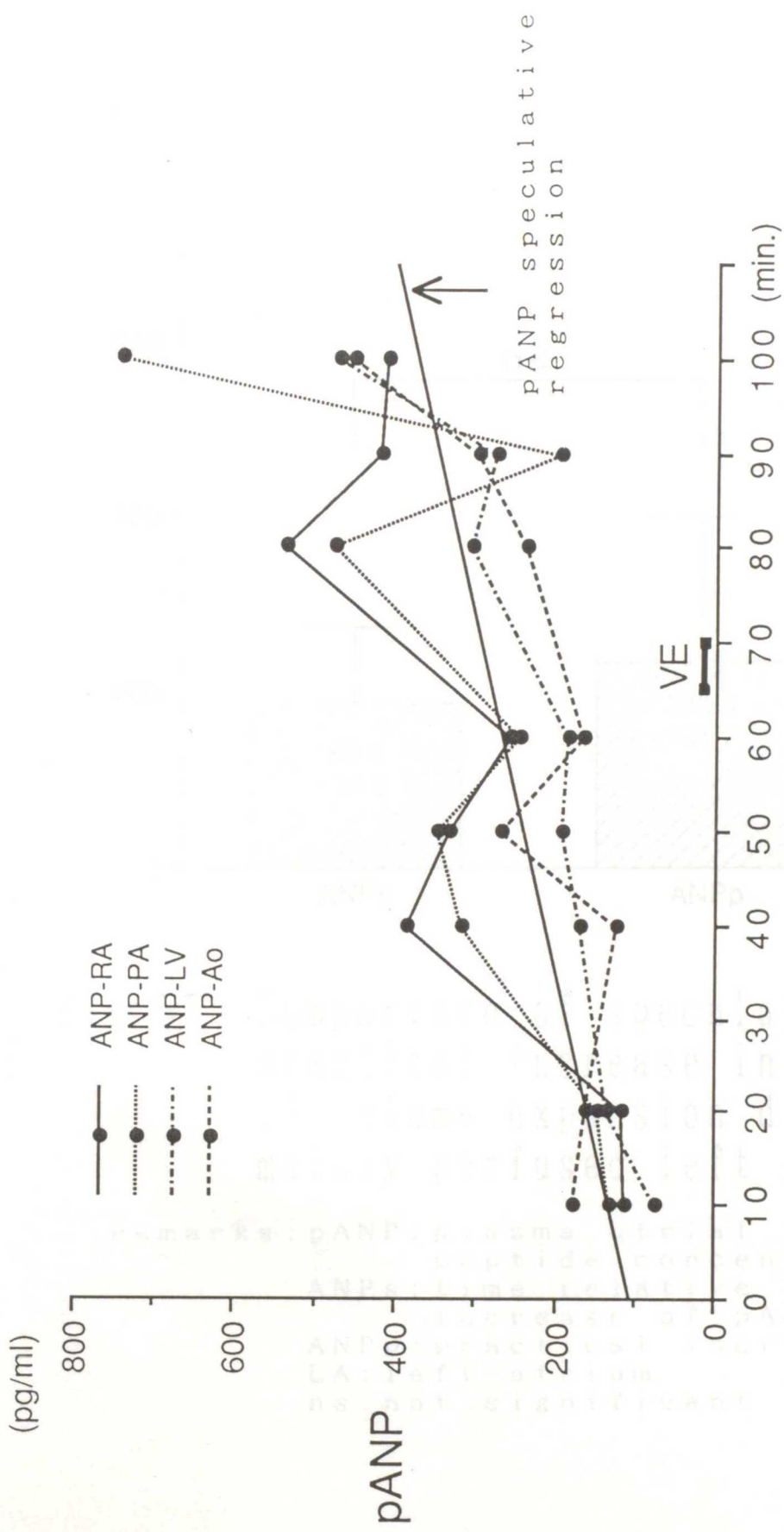


Fig. 56 Changes of pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation (No. 5)

remarks: pANP: plasma atrial natriuretic peptide concentration
 ANP-RA: pANP in right atrium
 ANP-PA: pANP in pulmonary artery
 ANP-LV: pANP in left ventricle
 ANP-Ao: pANP in aorta
 LA: left atrium
 VE: volume expansion

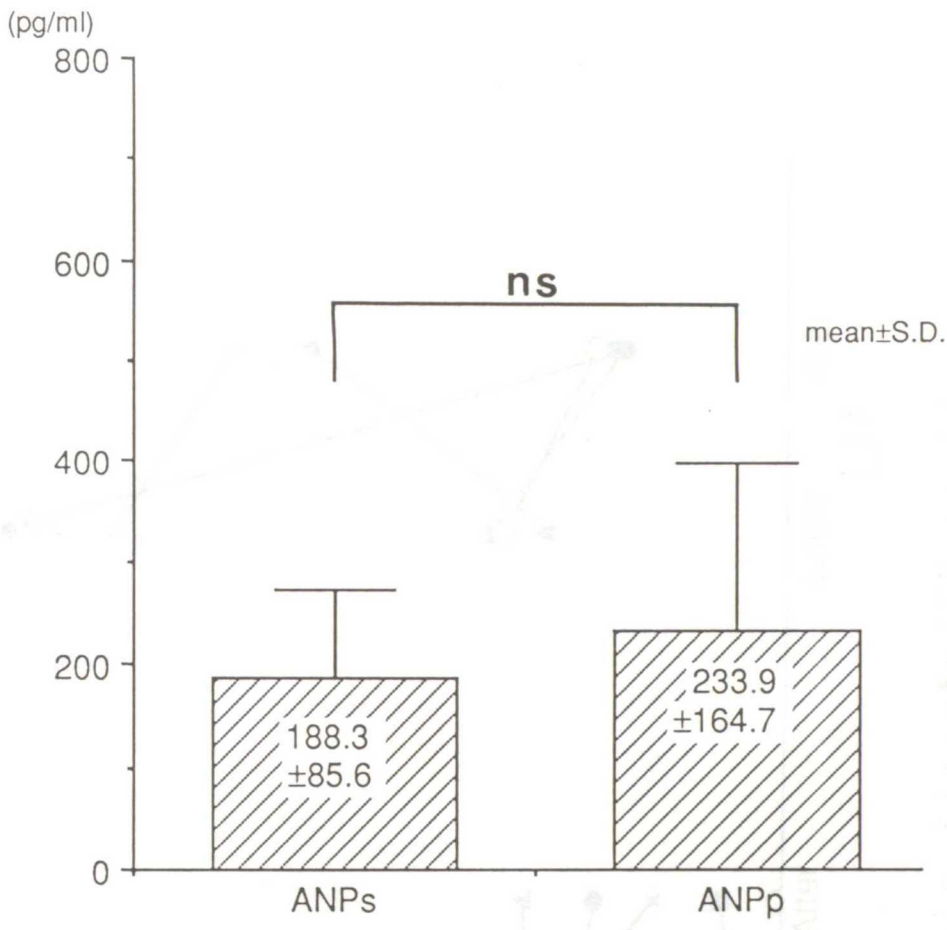


Fig. 57 Comparison of speculative and practical increase in pANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart

remarks : pANP : plasma atrial natriuretic peptide concentration
 ANPs : time relative speculative increase of pANP
 ANPp : practical increase of pANP
 LA : left atrium
 ns : not significant

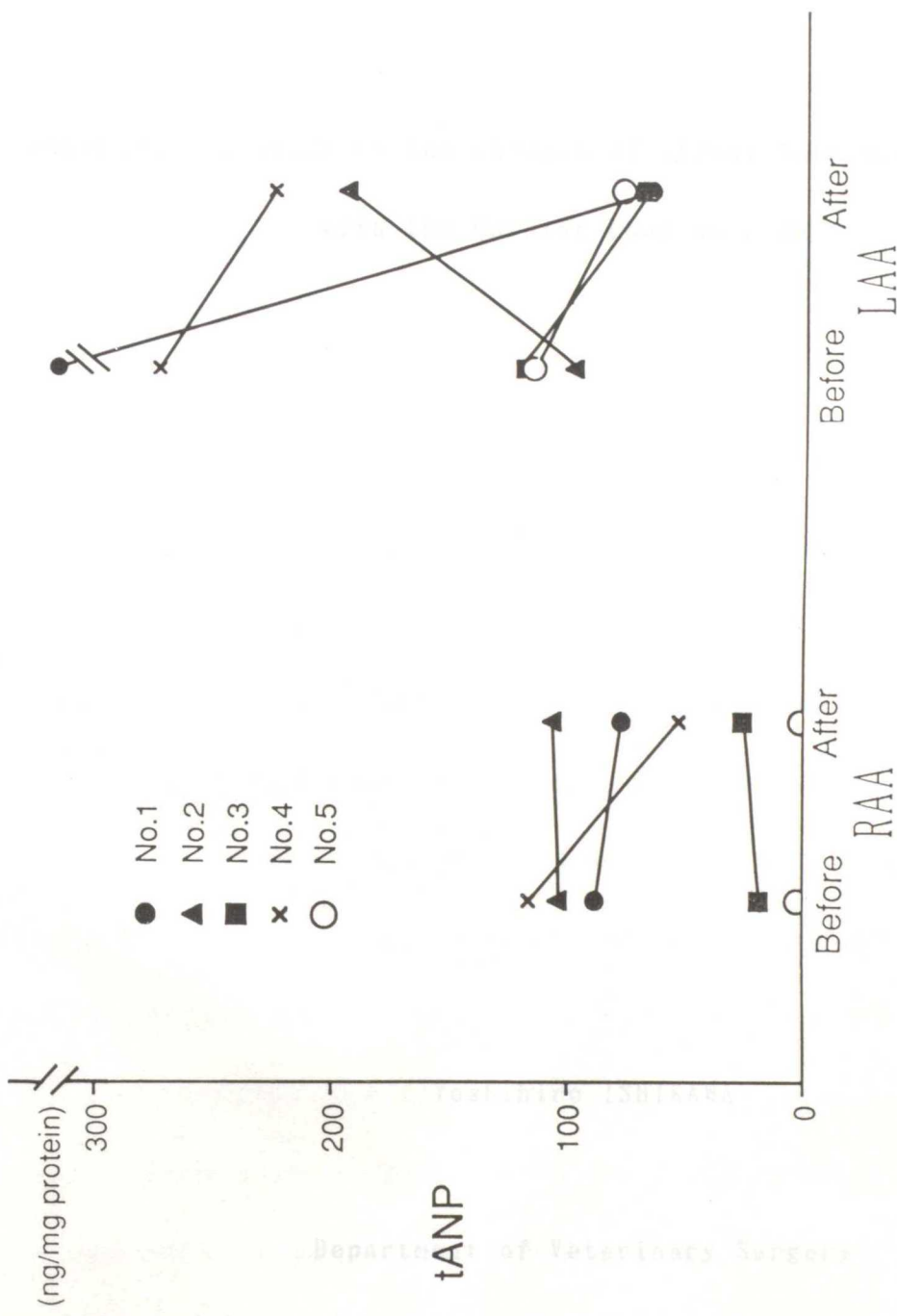


Fig. 58 Changes of auricle tissue-ANP on LA volume expansion during mainly perfused left side heart with heart-lung preparation

remarks: ANP: atrial natriuretic peptide concentration
 LA: left atrium
 Before: tissue ANP before LA volume expansion
 After: tissue ANP after LA volume expansion
 RAA: right auricular appendage
 LAA: left auricular appendage

Experimental Study on the Changes of Atrial Natriuretic Peptide
with the Cardiac Load on Dogs

The present study was conducted to investigate the changes of atrial natriuretic peptide (ANP) in response to cardiac load in dogs. The results showed that ANP levels increased significantly with increasing cardiac load, suggesting that ANP secretion is stimulated by increased atrial pressure. This finding is consistent with the known physiological role of ANP in maintaining fluid balance and blood pressure. The study also demonstrated that the response of ANP levels to cardiac load was similar in both normal dogs and dogs with mild heart failure, indicating that ANP secretion remains a sensitive marker of atrial pressure even in the presence of early cardiac dysfunction. These results have important implications for the clinical use of ANP as a diagnostic and therapeutic agent in heart failure. Further research is needed to explore the underlying mechanisms of ANP secretion and its potential as a target for drug development.

Yoshihiro ISHIKAWA

Department of Veterinary Surgery

School of Veterinary Medicine, Azabu University

(Professor Mitsugi TAKAHASHI, Chairman)

Homeostasis of the body fluid in the organism is kept mainly by endogenous substances which control renal function, such as renin-angiotensin-aldosterone system, vasopressin and the like. These hormones involved in fluid regulation act mainly as defense mechanism against vital dehydration, and of late years, atrial natriuretic peptide (ANP) has been attracting attention as a hormone which reacts to vital overhydration and actively provokes diuresis while exhibits some hypotensive effect. In view of the synthesis, storage and secretion of ANP mainly in atrial cardiocytes, the heart, which has so far been regarded as a mere blood circulating pump, proved to act also as an endocrine organ.

For the secretion of ANP, which is regulated in a physical, biochemical and neurohumoral manner in vivo, especially, atrial pressure-mediated stimulation on the atrium is thought to be important. ANP, which is known to have increased plasma concentration with respect to heart failure, renal failure or hypertension, shows high value according to the degree of disease especially for heart disease, with an increase or a decrease in value according to the aggravation or improvement of its clinical signs. Such physiological changes of ANP play a very important role not only in regarding the heart among endocrine organs but also in considering the diagnosis and treatment of heart diseases. However, although previous reports have suggested several different mechanisms involved in the secretion of ANP, its secretory mechanism

has not yet been examined in a fully detailed manner.

This led the author to pay attention to physical regulation in vivo with respect to the secretory mechanism of ANP and especially, to examine the influence of a load on the left heart on the secretion of ANP, using dog's heart-lung preparation.

1. Change of ANP concentration on perfusing heart-lung preparation.

Using the pump-oxygenator for extracorporeal circulation and the Starling-resistor substituting for peripheral vascular resistance, heart-lung preparation was prepared in situ by cannulation from abdominal aorta and posterior vena cava, and circulatory kinetics was kept by regulating cardiac preload and afterload. The clarification of the secretory mechanism of ANP using this heart-lung preparation needs knowing the influence of this non-physiological closed circuit of heart-lung preparation on the secretion of ANP. After preparing the heart-lung preparation, the circulation was controlled so as to keep cardiac function as normal as possible and the time course of plasma ANP concentration was determined without loading, and at the same time, changes in each cardiac parameter which measured by cardiac catheterization, and circulatory blood contents were observed. ANP concentration was measured by radioimmunoassay (RIA) which Marumo et al. reported.

As a result, ANP concentration tended to increase linearly with the time during about 90 minutes period of circulation of

heart-lung preparation. No significant difference was noted in ANP concentration among cardiovascular regions (right atrium, pulmonary artery, left ventricle, and aorta). The cardiac pressure after the preparation of the heart-lung preparation was regulated so as to keep a constant value as a whole, but left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), mean right atrial pressure (RAM) and mean pulmonary arterial pressure (PAm) tended to increase, and left ventricular peak systolic pressure (LVpks), left ventricular maximum dp/dt (LV max. dp/dt) and heart rate (HR) tended to decrease with the time. However, these parameters showed a little change in value, which was approximately within normal limits, so that it was thought that heart-lung circulation with unloading had no great direct influence on the secretion of ANP. The blood condition was determined for blood temperature, blood gases, electrolytes (Na, K, Cl, and Ca) and osmotic pressure. The temperature of circulating blood and the blood gases, which have direct influences on the cardiac function, were set up for condition beforehand ; blood temperature was kept at 38 °C or so, approximate to the body temperature, and for blood gases, with 100% oxygenation, arterial oxygen tension showed values as high as over 100 mmHg, but arterial carbon dioxide tension and arterial pH changed almost within normal limits. Plasma sodium concentration and osmotic pressure showed comparatively high values, but no great change therein was noted during the heart-lung circulation, and other electrolytes also progressed in an almost stabilized manner.

The above results revealed that experimental design of the secretion of ANP by means of the heart-lung preparation needed to evaluate the secretion of ANP in consideration of an increase in ANP with time. Although this time relative rate of increase differs case by case, its change was linear, and the change in early ANP concentration following the preparation of the heart-lung preparation made it possible to presume its rate of increase. This confirmed that secretory kinetics of ANP with cardiac loading was purely estimative by means of the heart-lung preparation.

2. Change of ANP concentration with cardiac load for left atrial volume expansion on perfusing heart-lung preparation.

In terms of the change in ANP concentration while perfusing the heart-lung preparation, the rate of increase, which differs case by case, was confirmed to increase with time after perfusing. On the basis of this result, the author prepared a heart-lung preparation, which was perfused for 30 minutes, and then put left atrium directly on volume expansion to observe cardiac pressures, heart rate, and plasma ANP concentration and examined possible involvement of the secretion of ANP in the loading on left heart. Volume expansion was performed such that a catheter was inserted from the tip of the left auricular appendage, and a circuit was constructed which made it possible to feed the blood perfusing the heart-lung preparation directly into the left atrium

by means of a pump, without changing the total circulating blood volume. Cardiac loading was made such that 30 minutes after preparing the heart-lung preparation, a rapid blood volume expansion was put on left atrium at a constant venous return. The degree of loading was such that LVEDP, taken as the index of preload, was increased to over 20 mmHg while observing the heart beat. As a result, LVpks was increase, and increased in PAm and RAm were also observed simultaneously with that in LVEDP. This showed an evident state of cardiac load. ANP concentration showed an abrupt increase with cardiac load, an increase about 2.6 times as high as that with time. Tissue ANP contents in auricular appendages which were measured in accordance with the method which Kangawa et al. reported, showed 34.4 ± 6.7 ng/mg·protein in the right auricular appendage and 65.9 ± 29.2 ng/mg·protein in the left of it in normal 5 dogs. And in 3 cases tissue ANP contents which were measured before and after volume expansion, tended to decrease in 2 cases and to increase in another one.

As described above, in view of the fact that an increase in right cardiac pressure at the acute volume expansion onto the left atrium, the above abrupt increase in ANP was thought to be not necessarily ascribable to the volume expansion alone onto the left atrium, but also to be ascribable to right heart load.

3. Change of ANP concentration for left atrial volume expansion
left on perfusing left heart. Therefore the change of

With perfusing the heart-lung preparation, an abrupt increase in plasma ANP concentration was observed, as a result of cardiac load due to the volume expansion onto left atrium.

Then, with a view to following up purely the influence of the left heart loading on the secretion of ANP, the author devised in the circuit of the heart-lung preparation a special circuit by means of cannulation to right heart, which prevents left atrial load from extending over the right heart, and at the same time, decreased venous return and confined the heart-lung perfusion mainly to left heart alone. Blood volume expansion was applied onto the left atrium, using LVEDP as the index, and then the change in ANP concentration was observed.

As a result, ANP concentration tended to increase with time according to left atrial loading, but the change was low ; no significant difference was noted from the increase with time at unloading. Therefore it was proved that abrupt increase in ANP with cardiac load was not to be ascribable to left atrial volume expansion.

In terms of those ANP contents in right and left auricular appendages before and after left atrial volume expansion in 5 cases, which were observed simultaneously, tissue ANP contents before volume expansion was highly noted in left auricle at higher than right. However, after volume expansion ANP contents were decreased in 3 cases out of 5, and increased in one case and different action on left and right auricula in another case. Therefore the change of

tissue ANP contents in auricular appendages were not always reflected plasma concentration.

As described above, tissue ANP contents in auricular appendage of dogs in the present experiment was highly noted in left auricular appendage compared with the right, but concerning its secretory mechanism, abrupt increase was observed with both cardiac loading, while with loading confined to left heart alone, no secretion was observed. This revealed that left heart was scarcely involved in the secretion of ANP for acute cardiac load.