

開心術前後における レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変動

松田 昌三 大藪 久則 山本信一郎
栗栖 茂 中村和夫

はじめに

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（以下 RAA 系）は、生体の血行動態・水分・電解質バランスの調節に多大の影響を有している。この RAA 系が外科手術侵襲により賦活され、開心術の際には¹⁾²⁾、特に LOS 状態において大幅に亢進することも知られている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。しかしながら、体外循環下開心術前後の RAA 系の変動に関しては未解決の問題が未だ少なくない。そのためわれわれは開心術前後の RAA 系の変動と、その臨床的意義に検討を加えて来たが、その結果 2～3 の知見が得られたので報告する。

表 1. 対象及び測定法

成人開心術症例	99例	血漿レニン活性
先天性心疾患	28例	¹²⁵ I レニン活性測定キット ミドリ
後天性心疾患	71例	(試験管固相法 PH 6 30分 incubate)
		正常値 6～8 ng/ml/hr 以下
男：女	48：51	血漿アンジオテンシン II
(15歳～62歳)		RIA 法
		正常値 100 pg/ml 以下
		血漿アルドステロン
		¹²⁵ I アルドステロン・リアキット タイナホット
		正常値 180 pg/ml 以下

対象及び方法（表 1・2）

神戸大学第 2 外科における最近の成人開心術症例 99 例を対象とした。先天性心疾患としては ASD が主であり、後天性心疾患としては僧帽弁疾患、大動脈弁疾患、虚血性心疾患が主たるものである。レニン活性の正常上限は pH6.0、30 分 incubation で 6～8 ng/ml/hr であり、アンジオテンシン II の正常上限は 100 pg/ml、アルドステロンの正常上限は 180 pg/ml である（表 1）。麻酔はジアゼパムとフェンタニールを用いた modified NLA が主であり、体外循環は気泡型人工肺を主として用い表 2 の如き条件で実施した。体外循環中の K⁺ 投与量は、心筋保護液をあわせ、平均 1 mEq/kg/hr となった。術後の輸液は受持医の判断で 750～1200 ml/m²/day とし、K⁺ は頻回の測定に従い補正した（表 2）。

表 2. 術中術後管理法

麻 酔：mNLA
 体外循環：30% 希釈
 軽度～中等度低体温
 灌流量 2.2～2.4 l/m²/分
 ハイドロコチゾン 40 mg/kg 又は
 ベータ・メサゾン 4 mg/kg 投与
 K 投与 1 mEq/kg/時
 (GIK 及び St. Thomas Hospital 液)
 術後輸液：750～1200 ml/m²/日

Shozo Matsuda, Hisanori Ohyabu, Shinichiro Yamamoto, Shigeru Kurisu, Kazuo Nakamura

神戸大学 医学部 第 2 外科

〒650 神戸市中央区楠町 7-5-1

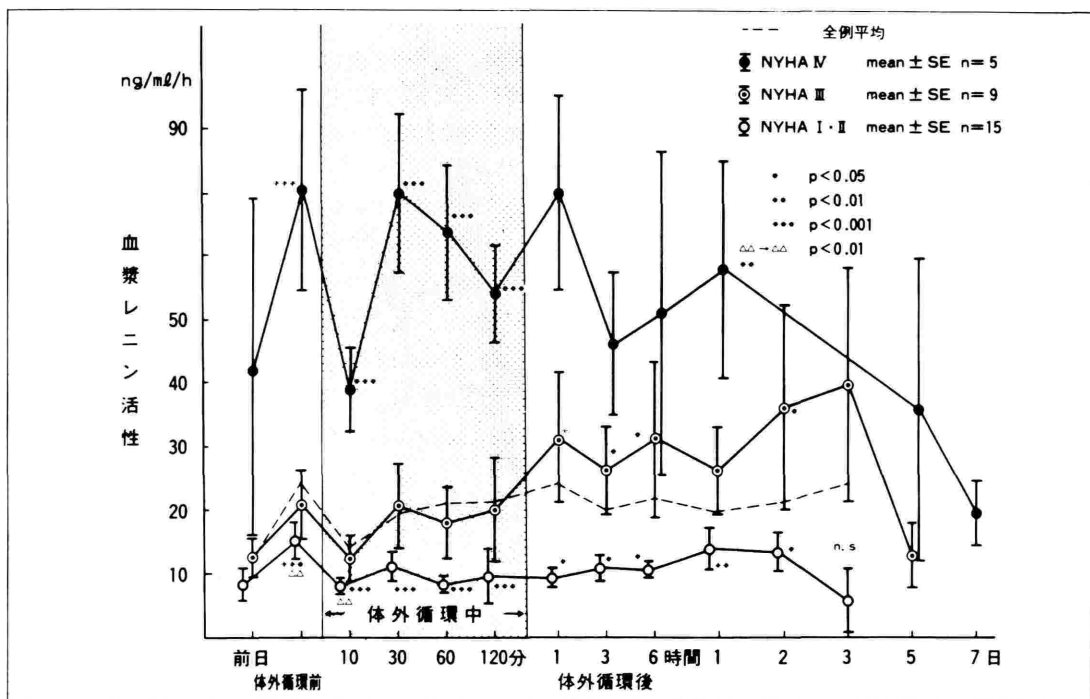


図1. NYHA機能分類とレニンの推移

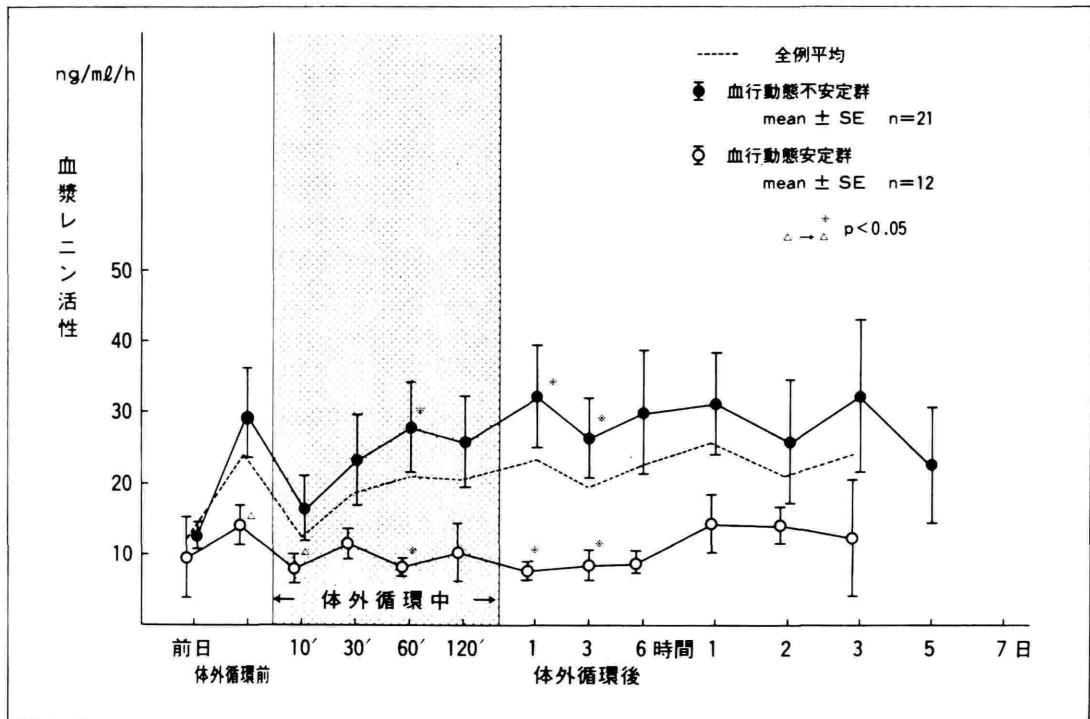


図2. 血行動態とレニンの推移

結果

1) 血漿レニン活性の推移について(図1・2)

血漿レニン活性の全体としての変動は、術前平均11.7ng/ml/hrから体外循環直前には平均24.5ng/ml/hrと約2倍の上昇を示し、体外循環開始後は平均13.9ng/ml/hrと一旦低下した後再上昇したが、体外循環直前の値を大幅に越えることはなく、体外循環120分で平均21.5ng/ml/hrとなり、体外循環180分の採血を行った症例では平均してこの120分値より更に30%の上昇がみられた。体外循環終了後はそのまま平均値は高値を維持したが、体外循環を契機に血漿レニン活性が急激に上昇するといった傾向は認められなかった。但し、全経過を通じて重症度による差が大であった。即ち術前NYHA I・II度の軽症例では術前の血漿レニン活性は8.2ng/ml/hrと正常値を少し越えた値を示し、体外循環直前に15.3ng/ml/hrと上昇したものの、体外循環中、体外循環後とも著明な上昇は示さなかった。これに対して、術前NYHA III度の重症例では体外循環直前から平均21.2ng/ml/hrと相当な高値を示し、体外循環開始とともに一旦12.6ng/ml/hrと体外循環の希釈率(30%)以上に低下したものの、体外循環中は平均20ng/ml/hr、体外循環後も平均30ng/ml/hrの高値が持続し、術後5日目に到ってようやく12.9ng/ml/hrと正常値に近付いた。術前NYHA IV度の最重症例の血漿レニン活性は一層高値となり、体外循環直前に70ng/ml/hrという異常高値を示し、体外循環開始とともに一旦39ng/ml/hrと、体外循環の希釈率(30%)を上まわる低下を示した後、体外循環中は平均60ng/ml/hr、体外循環後も50~70ng/ml/hrという異常高値が持続し、術後第7日によってようやく20ng/ml/hrまで低下した。体外循環開始時の血漿レニン活性の一過性低下は全症例にみられたが、これはNYHA III・IV度の重症例では、体外循環の希釈率(30%)を大幅に上まわっていた(図1)。

次に術後の血行動態と血漿レニン活性の変動について検討した。即ち、術後管理に12時間以上のカテコラミン投与を必要としたものを血行動態不安定群とし、そうでないものを血行動態安定群としたところ、血行動態安定群の血漿レニン活性は、図1の

NYHA I・II度のものと同様に、終始10ng/ml/hr前後と正常値を少し越える値で推移したのに対して、血行動態不安定群では平均30ng/ml/hrという有意の高値が術後数日間持続した(図2)。

2) アンジオテンシンIIの推移について(図3)

アンジオテンシンIIの推移は全体としては血漿レニン活性と同様の変動を示した。アンジオテンシンII測定症例は17例と少なかったが、体外循環直前の平均123pg/mlから、体外循環中は平均68pg/mlと低下して、体外循環終了後は血行動態安定群では50~150pg/mlとせいぜい正常の1.5倍の上昇にとどまったのに対して、血行動態不安定群では平均600~1000pg/mlという異常高値が数日間持続した。但しアンジオテンシンIIが5000pg/mlというような極端な異常高値を呈した例を除くと、血行動態不安定群の平均値は体外循環後3時間で166pg/mlとなったが、この値も血行動態安定群に比して有意に高く、術後1, 3日にも各々190, 345pg/mlと高値が持続する傾向が認められた(図3)。

3) 血漿アルドステロンの推移について(図4・5)

血漿アルドステロンの全体としての変動は、術前平均225pg/mlから体外循環直前に238pg/mlと軽度上昇し、体外循環開始とともに一旦212pg/mlと軽度低下の後漸増して、体外循環120分で平均273pg/mlに達し、体外循環180分の採血を行った症例では平均してこの120分値より更に30%の上昇がみられた。体外循環終了後1~6時間は300pg/ml前後と有意の上昇が認められ、術後数日間にわたって200pg/ml前後の値が持続した。この血漿アルドステロンの推移を術前の重症度別に比較すると、NYHA I・II度の軽症例では術前値は正常範囲の148pg/mlで体外循環直前に206pg/mlに上昇し、体外循環中は240~180pg/mlでほぼ横ばい、体外循環後1~6時間は260~290pg/mlの高値が持続したが、術後1日以内に正常値に復した。これに対してNYHA III度の重症例では術前から213pg/mlと高値を示し、体外循環直前には238pg/mlと軽度上昇した後、体外循環開始とともに一旦170~190pg/ml

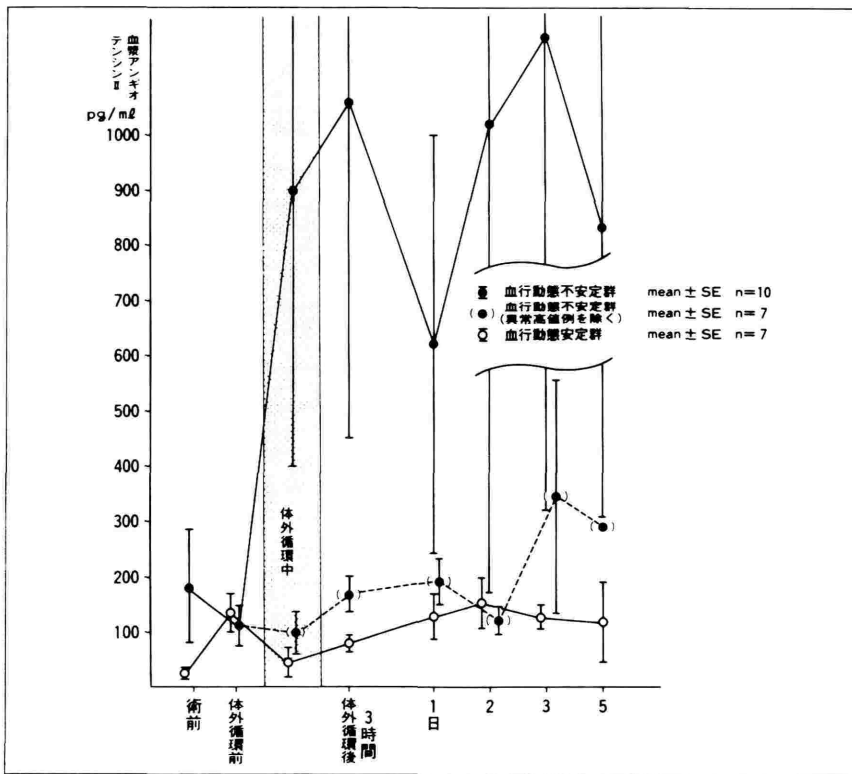


図3. 血行動態とアンジオテンシンIIの推移

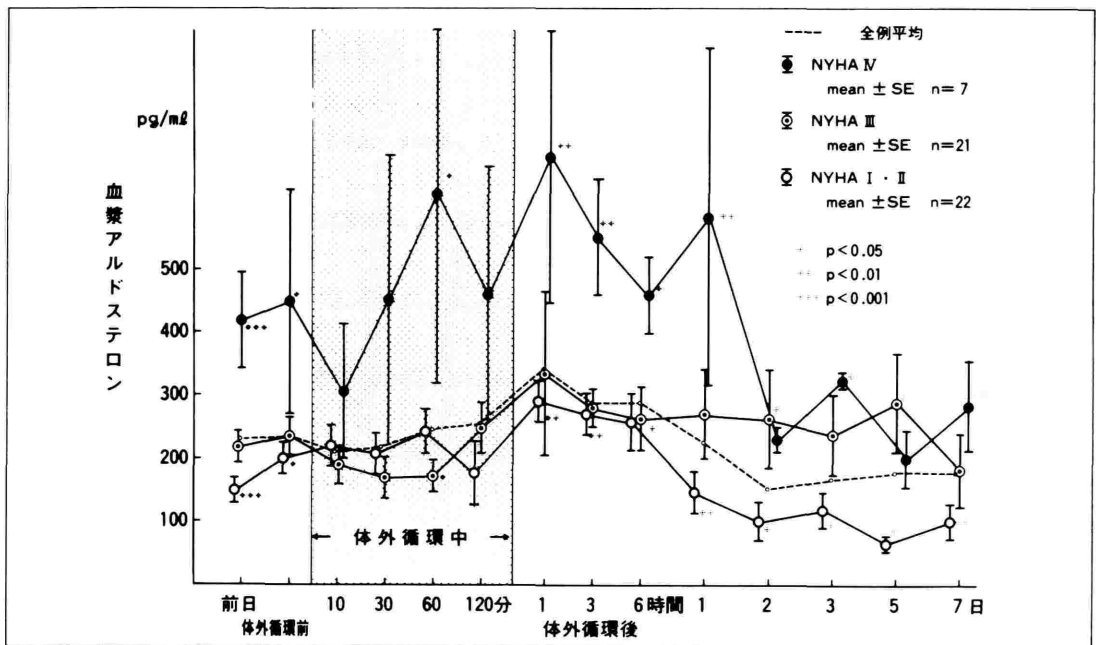


図4. NYHA機能分類とアルドステロンの推移

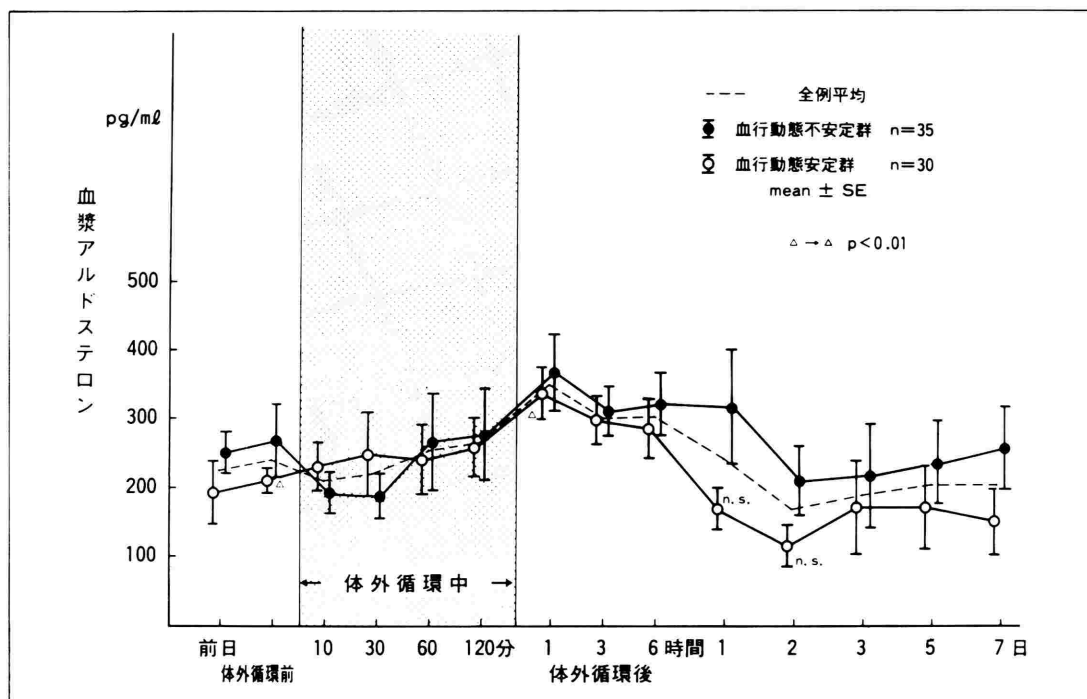


図5. 血行動態とアルドステロンの推移

まで低下したが、体外循環120分で251pg/mlと再び上昇傾向を示し、術後は数日間にわたって240～300pg/mlの高値が持続した。NYHA IV度の最重症例の血漿アルドステロンは術前から426pg/mlという一層高い値を示し、体外循環直前に452pg/mlと上昇した後、体外循環中は一旦309pg/mlまで低下し、体外循環60分で627pg/mgの高値を示した。術後は第1日迄は500pg/ml以上を示すことが多かったが、その後はNYHA III度と同様200～300pg/mlの値が数日間持続した(図4)。

次に術後の血行動態と血漿アルドステロンの変動について検討した(図5)。

術後の血行動態からみた血漿アルドステロンの変動は血漿レニン活性とはかなり相違しており、血行動態安定群においても体外循環後1～6時間の間は300～340pg/mlに達する血行動態不安定群と変らぬ血漿アルドステロン上昇が認められた。但し、この血漿アルドステロン上昇は血行動態安定群では術後1日で正常に復したが、血行動態不安定群では術後数日間にわたって200～300pg/mlの高値が持続

した。しかし血漿アルドステロンの変動は比較的緩やかであり、血漿レニン活性やアンジオテンシンIIのような急激で大幅な変動は認められなかった。

4) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン相互の関係について(図6・7・8・9・10)

a) 血漿レニン活性と血漿アルドステロンの相関
術前から体外循環直前にかけての血漿レニン活性と血漿アルドステロンの間には図6の如く $r=0.67$ ($P<0.001$)の相関が認められたが、体外循環中は $r=0.44$ ($P<0.01$)、体外循環直後1～6時間は $r=0.25$ (n.s.)と両者の相関は弱くなり(図7)、術後1～7日には図8の如く再び $r=0.62$ ($P<0.001$)の相関が認められた。

b) 血漿レニン活性とアンジオテンシンIIの相関(図9)

血漿レニン活性とアンジオテンシンIIの相関は、体外循環前は $r=0.73$ ($P<0.01$)であったが体外循環中は $r=0.40$ ($P<0.05$)と弱まり、術後1～5日には $r=0.61$ ($P<0.01$)と再び相関が回復する傾向

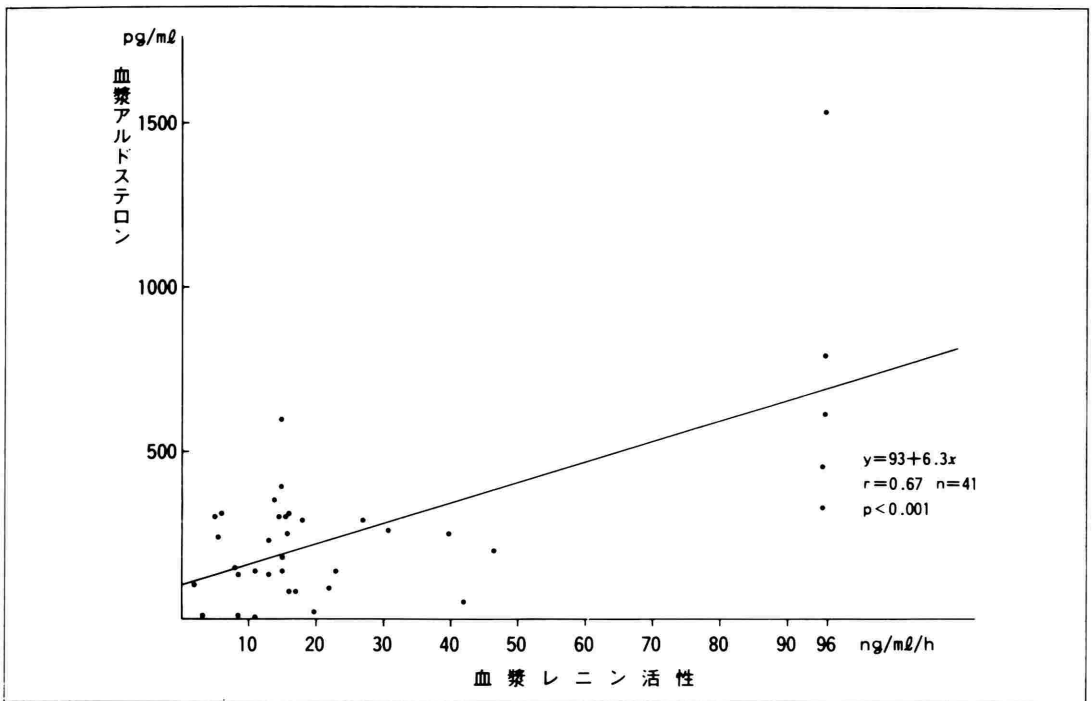


図6. 体外循環前のPRAとAldの相関

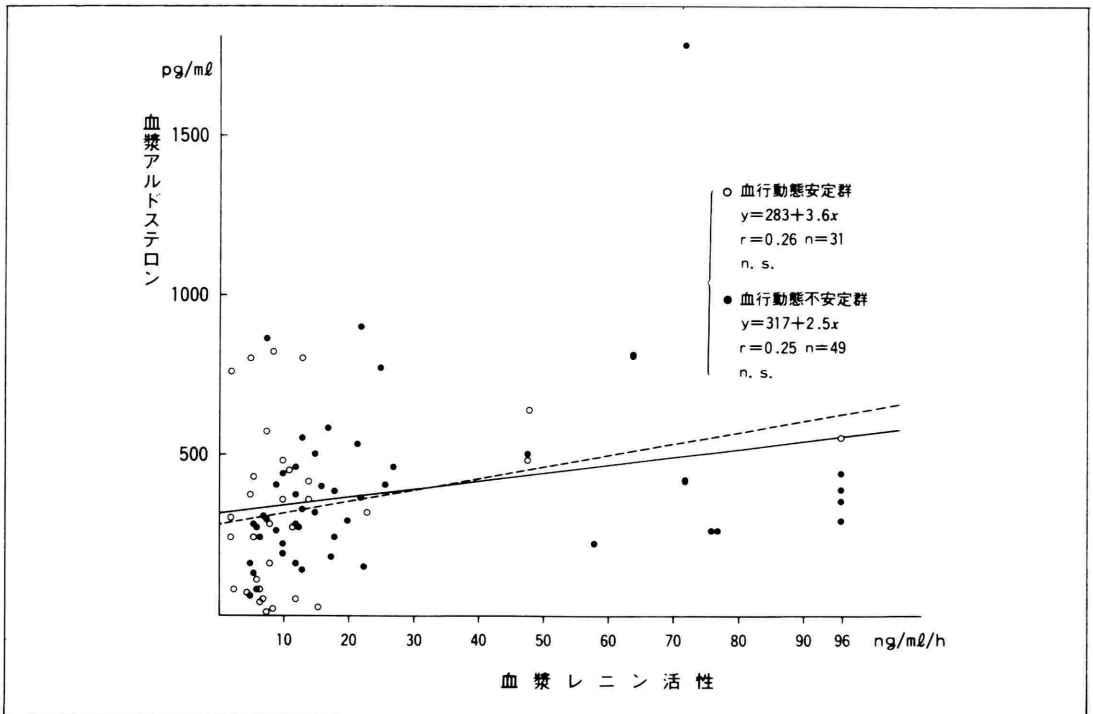


図7. 体外循環直後のPRAとAldの相関

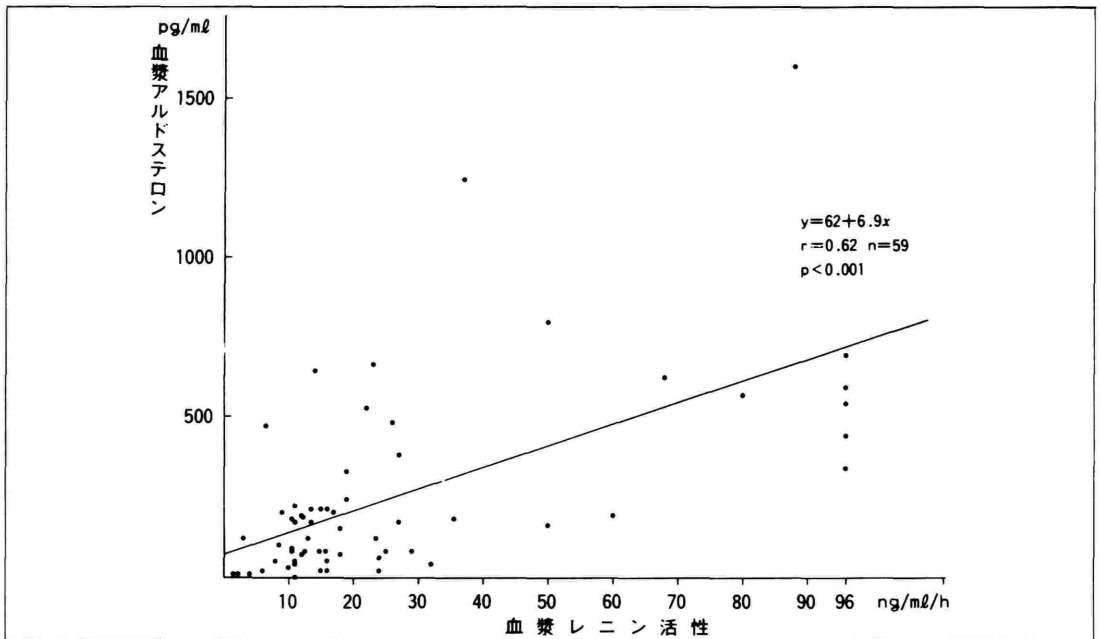


図8. 術後のPRAとAldの相関

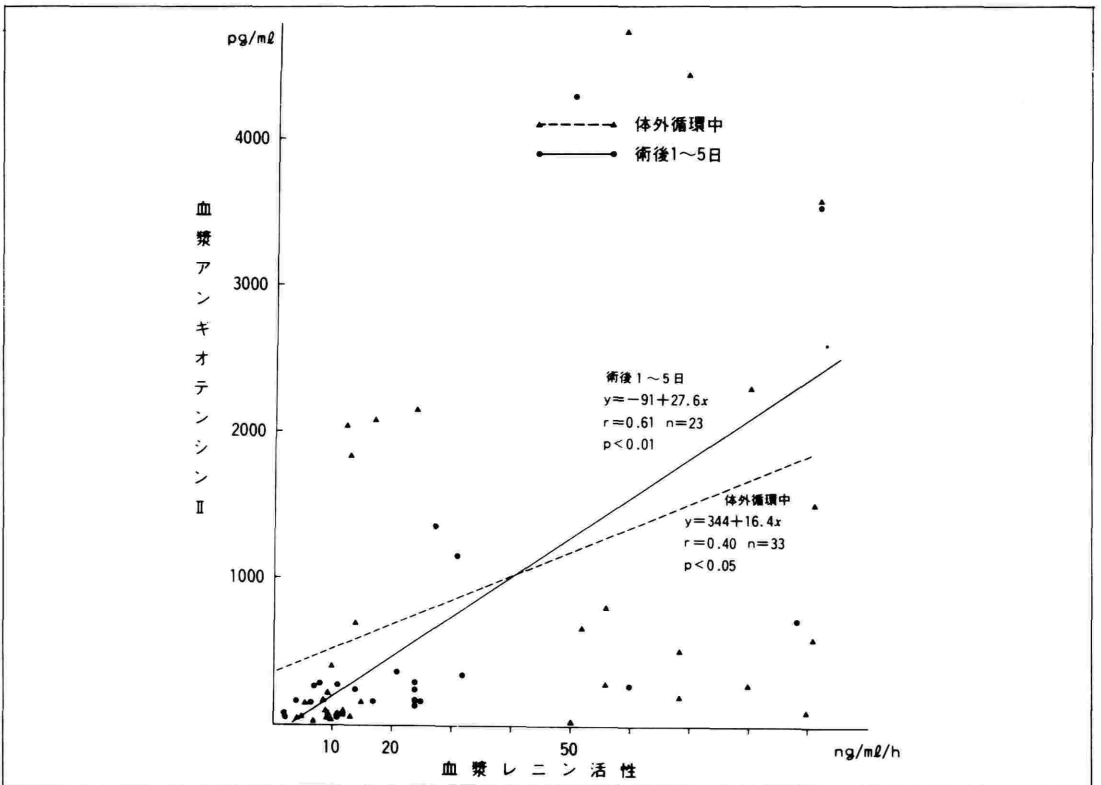


図9. 体外循環中及び術後におけるPRAとAIIの相関

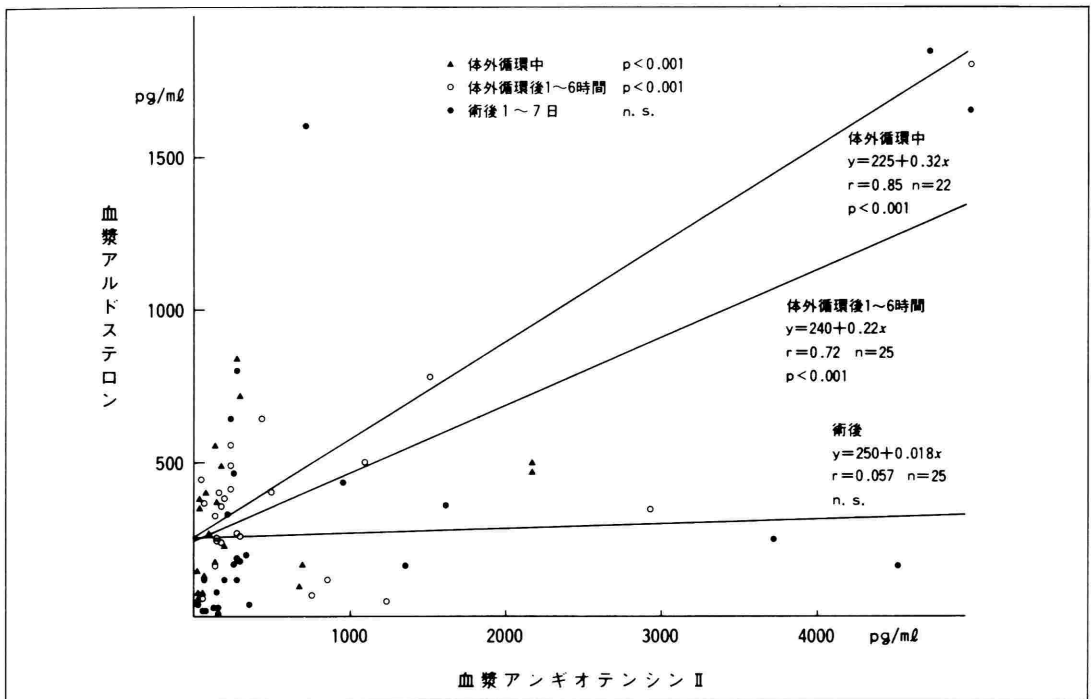


図10. AIIとAldの相関

がみられた (図9)。

c) アンジオテンシンIIと血漿アルドステロンの相関 (図10)

アンジオテンシンIIと血漿アルドステロンの間には術後1日以降には良い相関は得られなかったが、体外循環前には $r=0.74$ ($P<0.05$), 体外循環中 $r=0.85$ ($P<0.001$), 体外循環終了後1～6時間には $r=0.72$ ($P<0.001$) のかなり強い相関が認められた (図10)。

5) 各種臨床パラメーターとレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系との関連 (図11・12・13・14)

a) 尿量及び利尿剤投与量との関連 (図11・12・13・14)

体外循環中の尿量及び利尿剤投与量と血漿アルドステロンとの間には全く相関は得られなかった。このことはアルドステロン作用のtime lagを考慮に入れたり、利尿剤非投与下の尿量だけについて検討しても同じであった。但し、体外循環開始後60分間の尿量と術前血行動態の間には相関がみられ、図11

の如く、術前 NYHA III・IV度の重症例において尿量が NYHA I・II度の軽症例に比し有意に多量となっていた。

術後尿量は図12の如く、カテコラミン投与を要した血行動態不安定群の方が、カテコラミン投与を必要としなかった血行動態安定群よりむしろ多く、1日尿量はドパミン投与群>イソプロテレノール投与群>血行動態安定群の順となった。ところが、この尿量を得るために投与されたフロセマイドの量は図13の如く、イソプロテレノール投与群>ドパミン投与群>血行動態安定群の順であり、血行動態不安定群においては著しく大量の利尿剤投与が必要であった。

このフロセマイド投与量を血漿アルドステロンとの関連で検討すると、図14の如く術後1日以後で血漿アルドステロンが300 pg/ml以上を示した際には平均85 mg/日、血漿アルドステロンが正常値を示した際には23 mg/日とフロセマイド投与量に明らかな差が認められた ($P<0.001$)。

b) K^+ 排泄量と尿中K/Na比、代謝性アルカロ

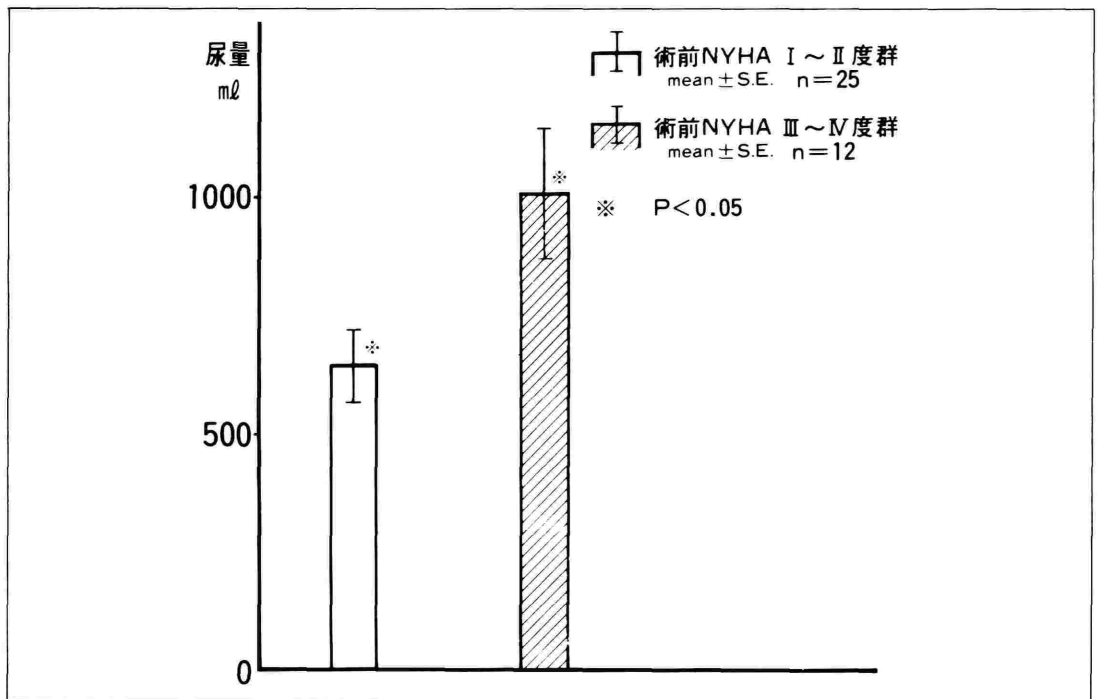


図11. 体外循環開始後60分までの尿量の対比

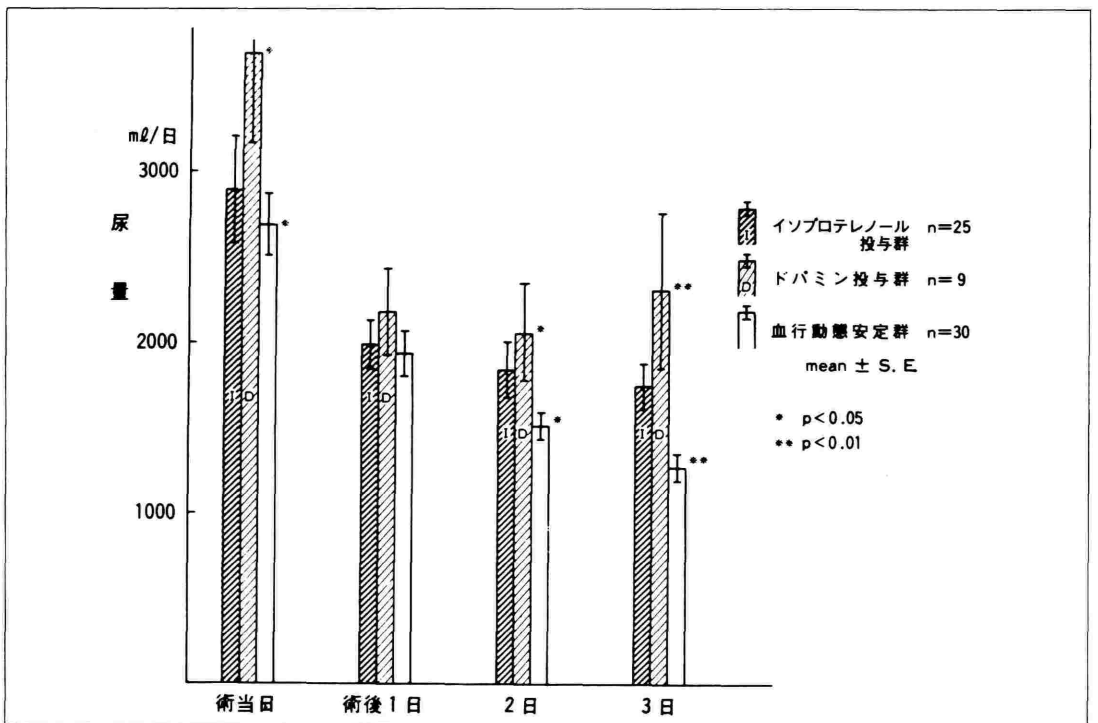


図12. 血行動態と尿量

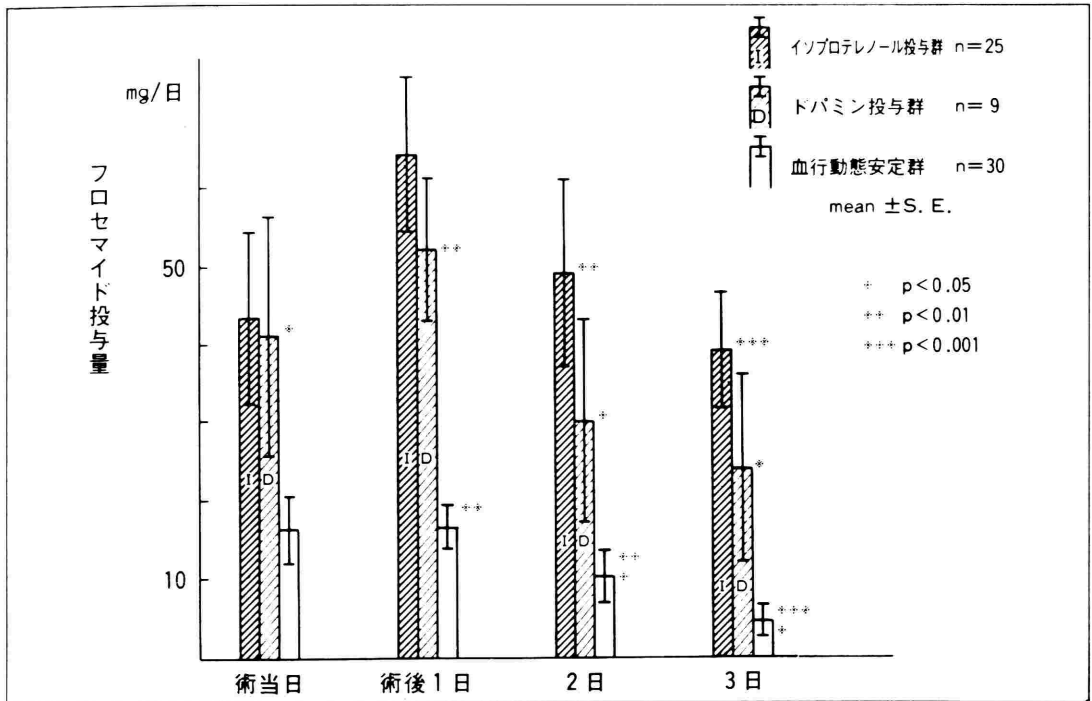


図13. 血行動態とフロセマイド投与量

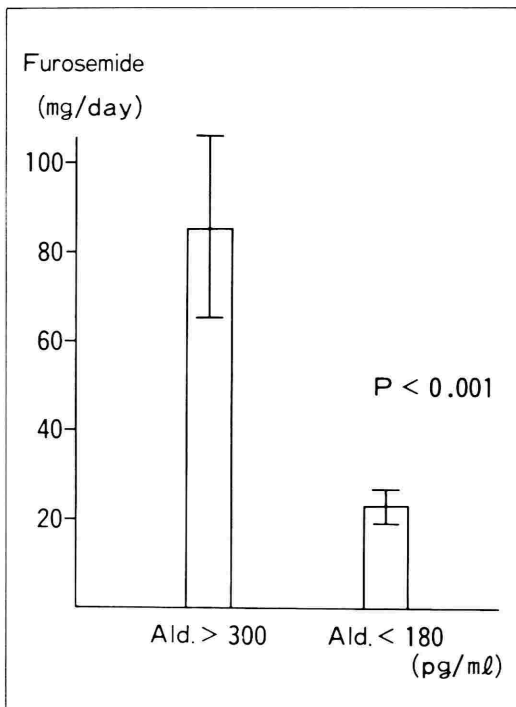


図14. アルドステロン値とFurosemide必要量

ーシスとの関連 (図15・16・17・18)

術後の K^+ 排泄量は有意差こそ得られなかったものの図15の如く血行動態不安定群に多い傾向がみられ、 K^+ 排泄に伴う代謝性アルカローシスも血行動態不安定群でより著しく(図16)、尿中 K/Na 比も同様に血行動態不安定群でより高値を示した(図17)。

この尿中 K/Na 比と血漿アルドステロンとの関連を検討したところ、体外循環前には $r=0.69$ ($P<0.01$)の相関が認められたが、体外循環中及び体外循環直後1～6時間の間は両者間に全く相関は得られなかった。しかし術後1～7日には $r=0.41$ ($P<0.01$)の弱い相関が再びみられるようになった(図18)。

c) 体内水分量との関連 (図19・20)

体内水分量の変動を検討するため、下肢の電気的抵抗＝下肢インピーダンス(Z_o)の推移をみたところ、血行動態不安定群においては開心術後下肢インピーダンスの低下が顕著であること、即ち下肢の水分量が顕著に増加することが判明した(図19)。その下肢インピーダンス(Z_o)の低下率と血漿アルドステロン

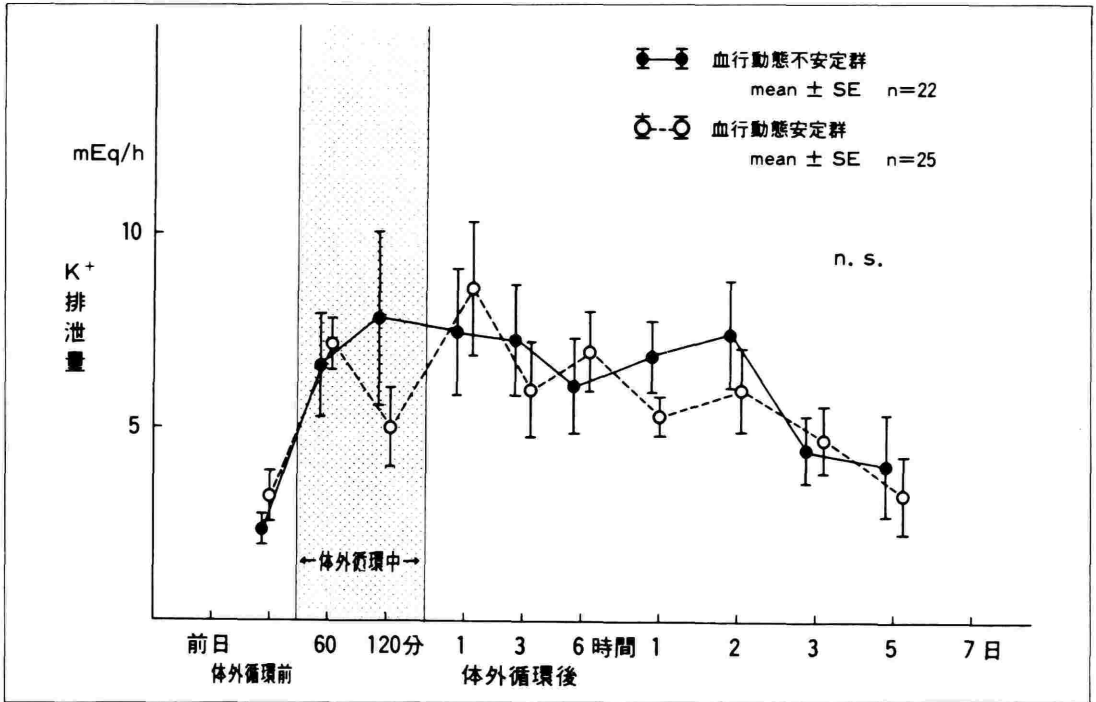


図15. 血行動態と K^+ 排泄量の推移

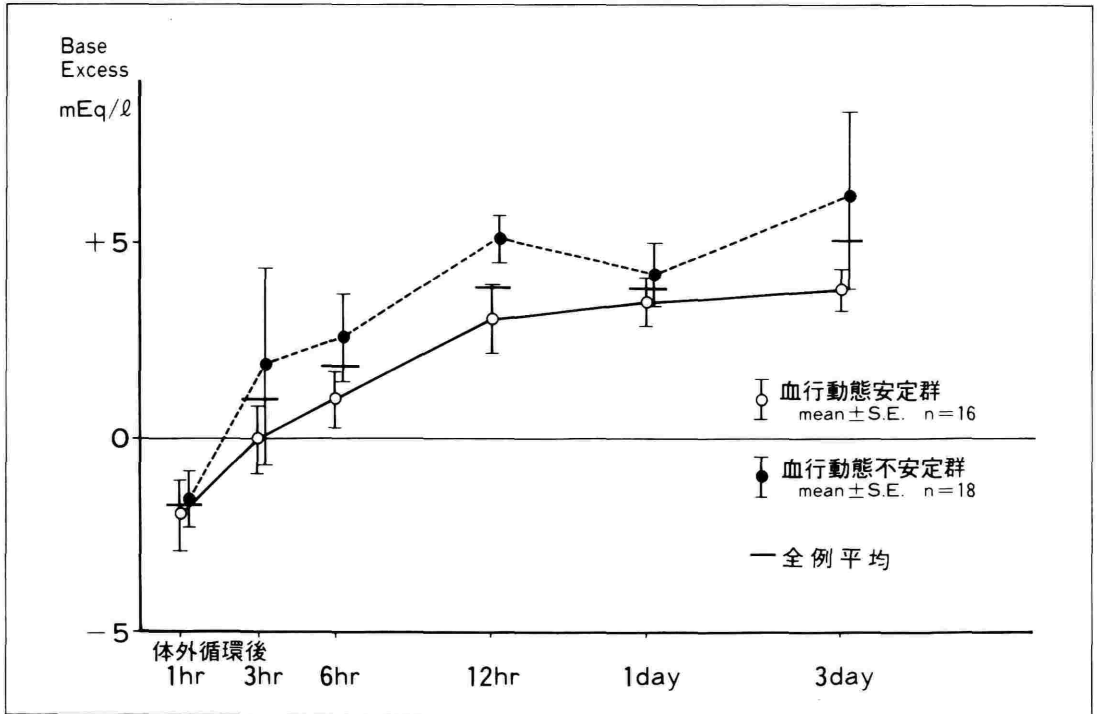


図16. Base Excessの推移

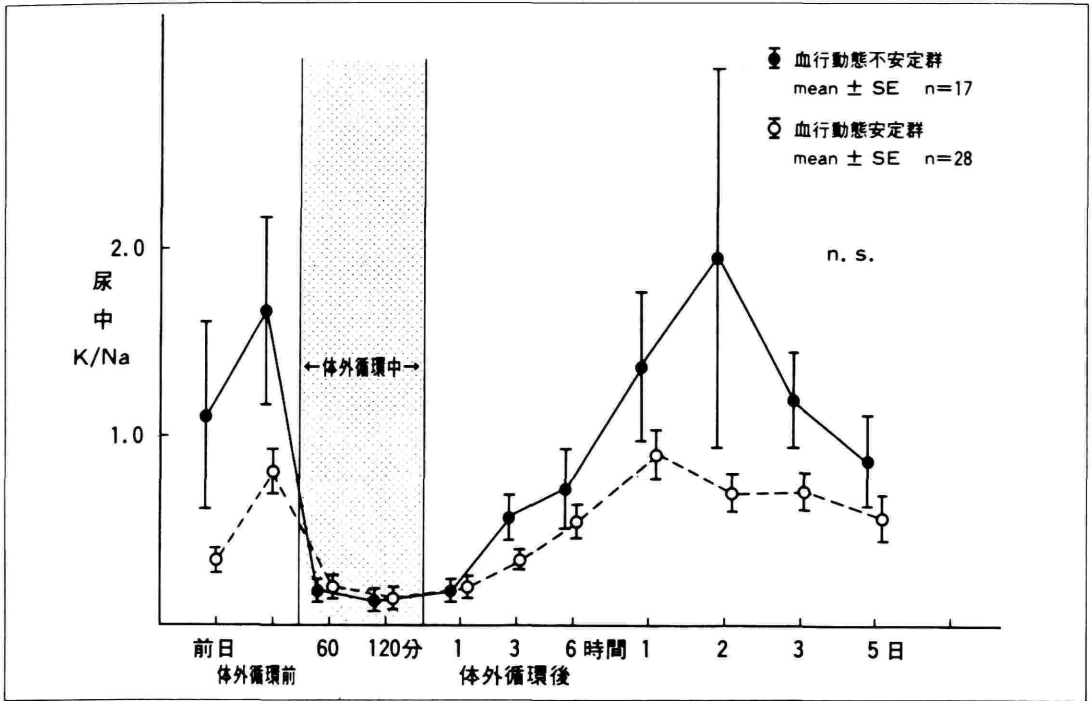


図17. 血行動態と尿中K/Na比の推移

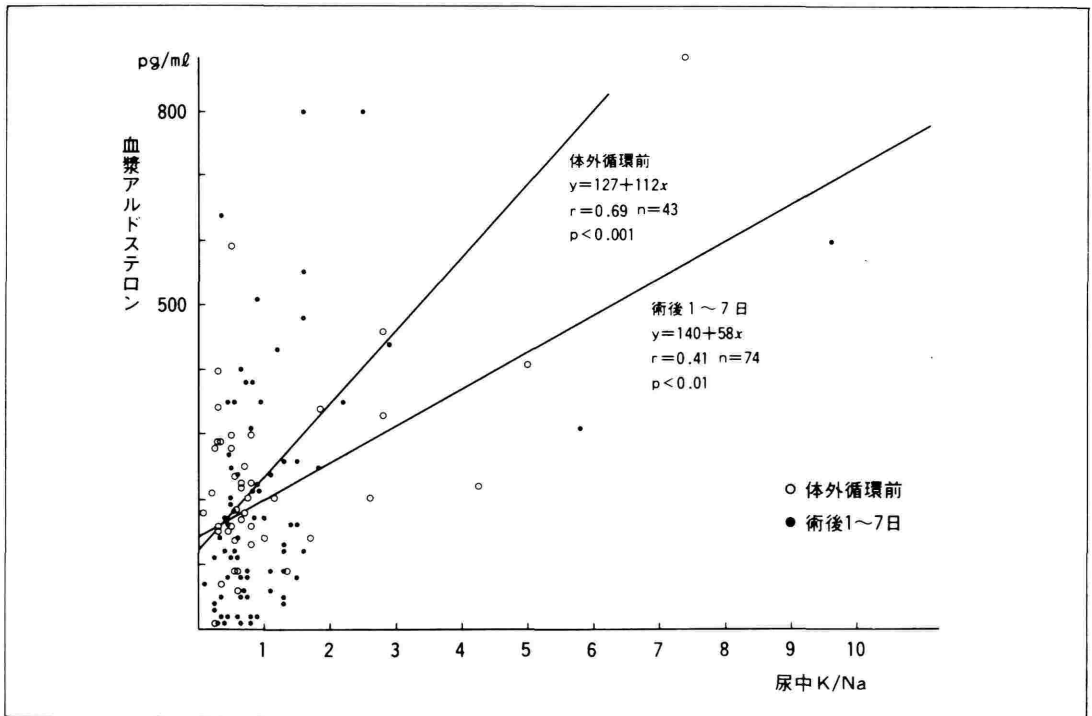


図18. 尿中K/Na比とAldの相関

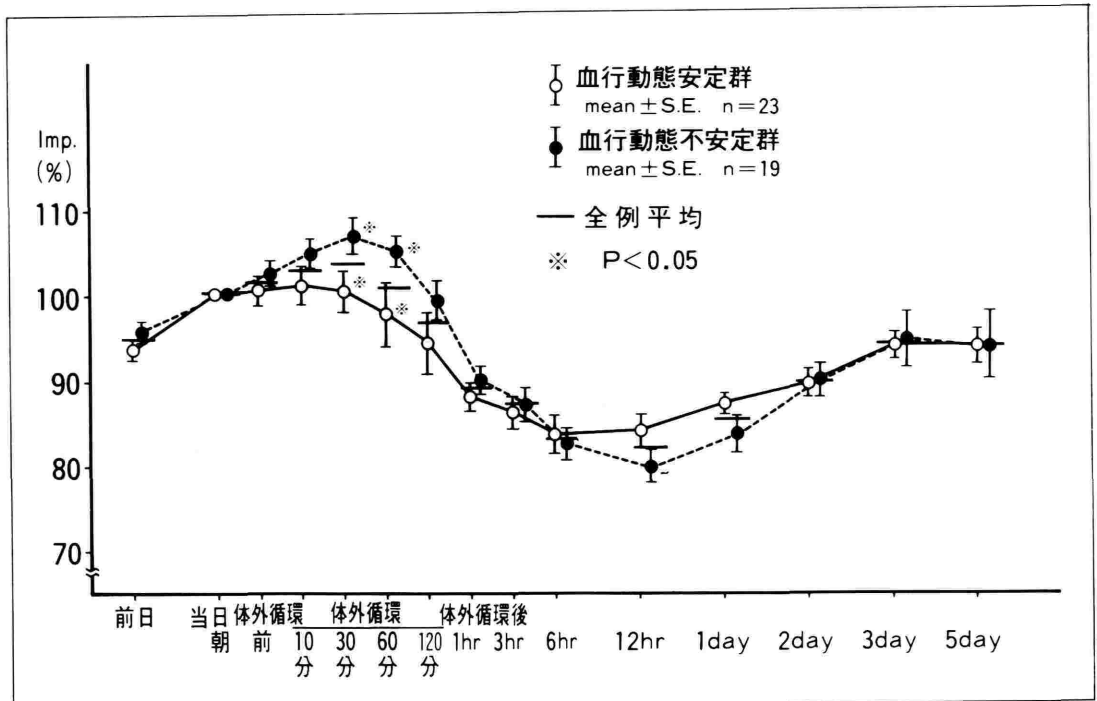


図19. 下肢 Impedance の推移

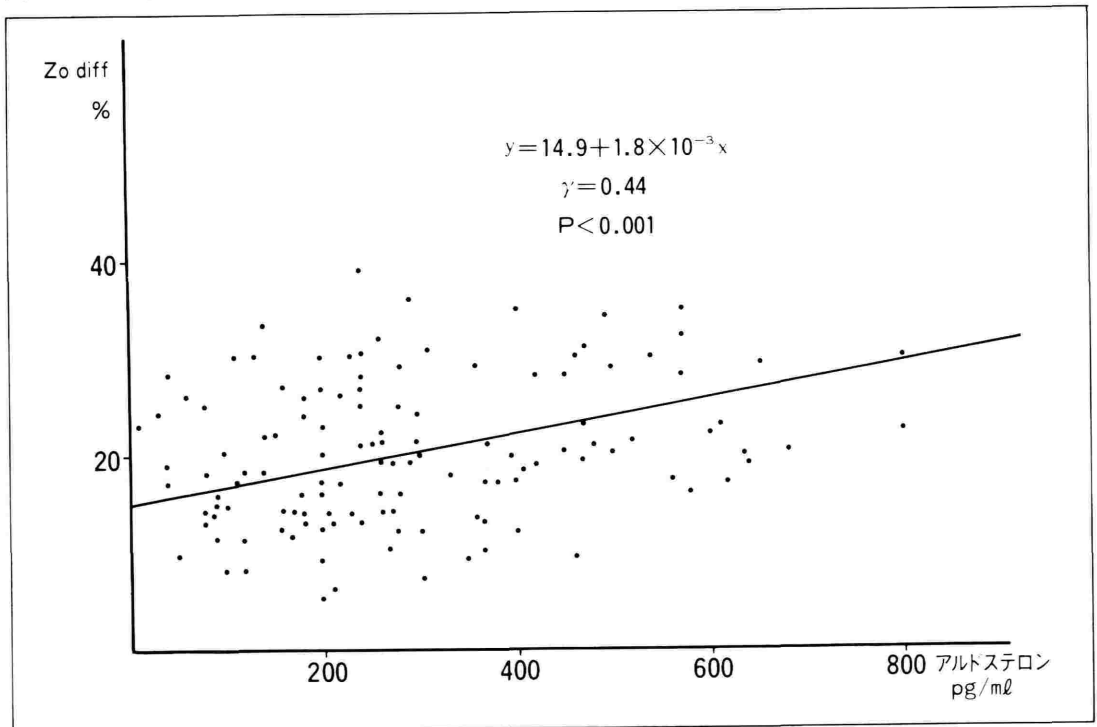


図20. Zo 低下率と血漿アルドステロン値の関係

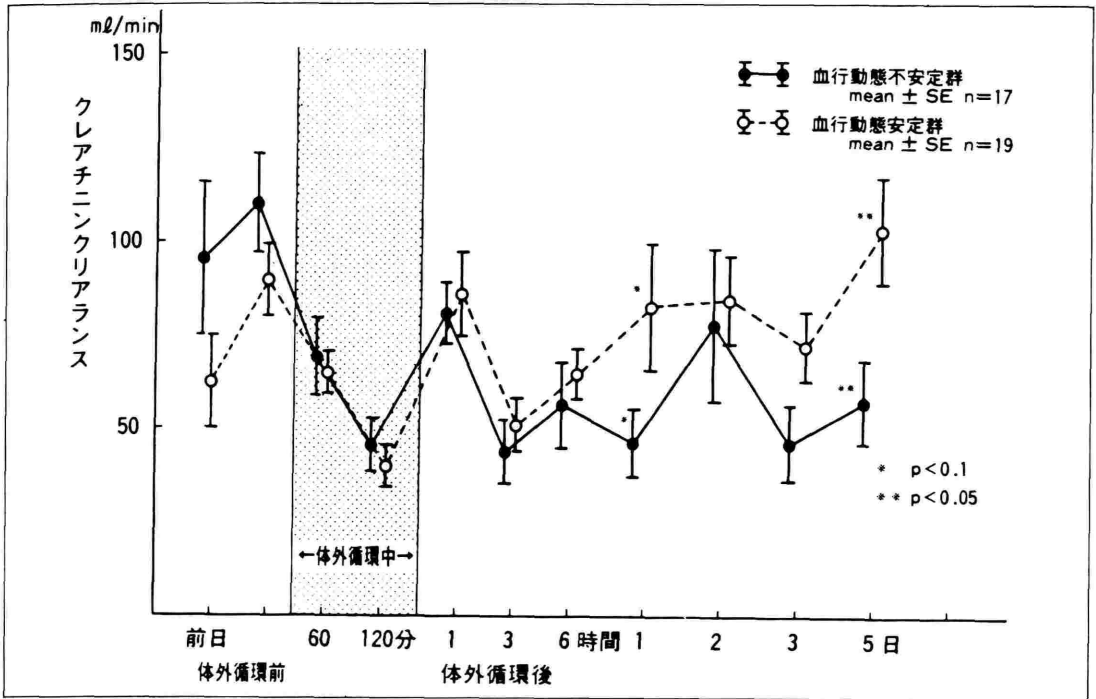


図21. 血行動態とクレアチニンクリアランスの推移

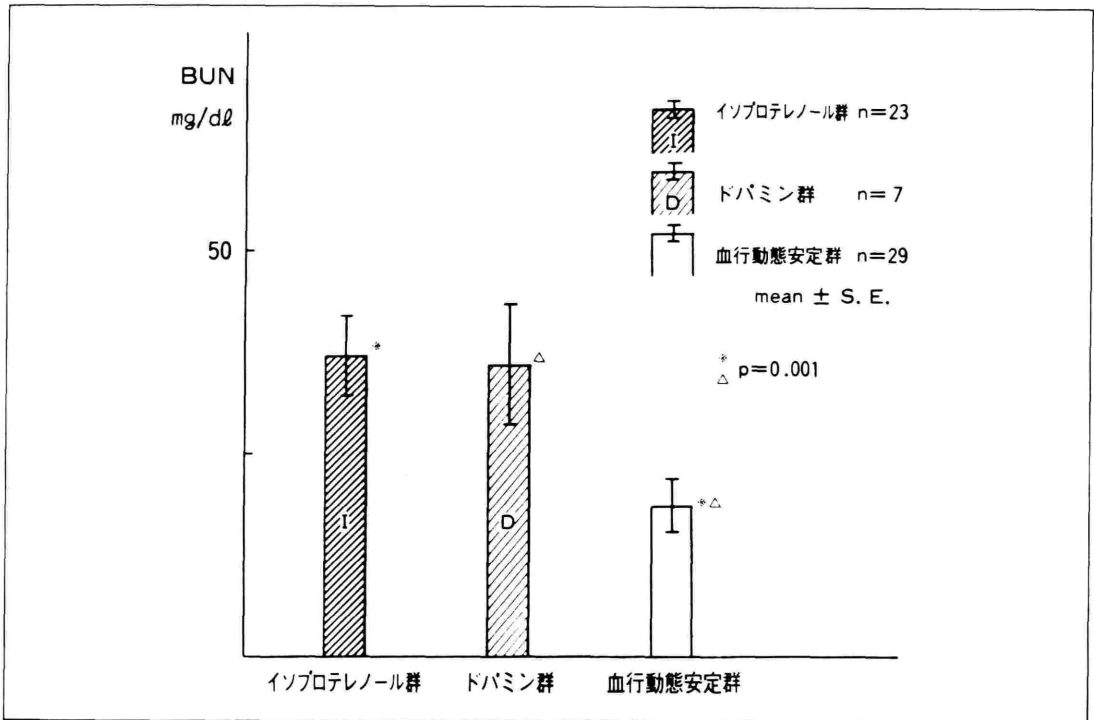


図22. 血行動態と最高BUN

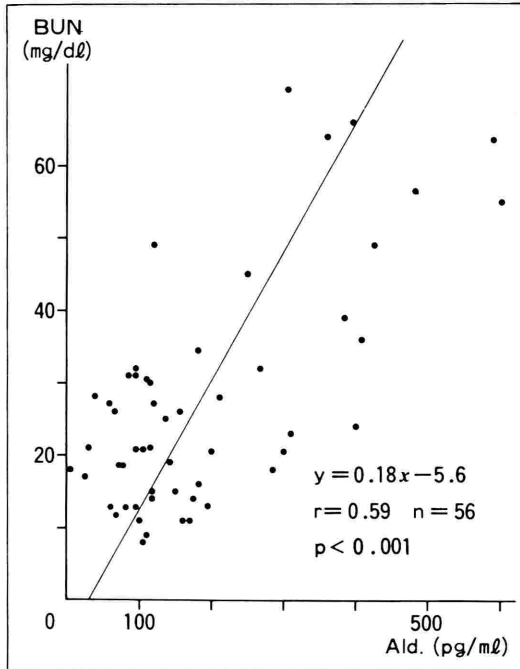


図23. 術後1～7日の平均アルドステロン値と最高BUNの相関

との関連について検討したところ、 $r=0.44$ ($p<0.001$)の相関が得られ、アルドステロン亢進と下肢水分量増加(浮腫)の相関が明らかとなった(図20)。

d) 腎機能との関連 (図21・22・23)

術後においてクレアチンクレアランスは血行動態不安定群で、術後1日及び5日の値において有意に低く(図21)、術後1週間以内の最高BUNも血行動態安定群の平均19mg/dlに対し、血行動態不安定群では37mg/dlと有意に高値($p<0.001$)を示したが血行動態不安定群の内ではイソプロテレノール群とドパミン群の間には差は認められなかった(図22)。

さらに術後1～7日の平均血漿アルドステロンとBUNの間には図23に示す如く $r=0.59$ ($p<0.001$)の相関が認められたことより、アルドステロン亢進とBUN上昇、腎障害との関連が明らかとなった。

6) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が極端な異常亢進を呈した症例について (図24・25)

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が極端な異常亢進を呈した症例が認められた(図24)。これらは多くが術前NYHA IV度で緊急手術となった最重症例であったが、これらの症例では、血漿レニン活性は正常上限の十数倍以上(96ng/ml/hrでscale out)、アンジオテンシンIIは正常上限の数十倍に達するものがみられた。しかし血漿アルドステロン上昇は、正常上限の10倍を越えることはほとんどなかった。このように血漿レニン活性やアンジオテンシンIIが極端に亢進した症例では、術後にBUNは上昇し、補助循環や血液透析を要したものが多く、いずれも高度の心・腎障害が認められた。一方術前NYHA IV度で血漿レニン活性が96ng/ml/hr以上でscale outした症例Dは術後血漿レニン活性とアンジオテンシンIIが著減し、術後にカテコラミン投与の必要もなく順調に経過した。術後に血漿レニン活性の異常上昇を呈した症例C・Eのうち、症例Cは死亡し、症例Eは血漿レニン活性・アンジオテンシンIIが低下するとともにLOSを脱した(図24)。

症例EではRAA系の急激な変動をよく捉えられた(図25)。この症例は外傷性TRに対してTAPを行ったが、体外循環離脱後心室細動となったため、再度体外循環下にTVRを行い救命したものであった。心室細動となった時点でまず血漿レニン活性が急上昇し、次いでほとんど同時にアンジオテンシンIIも急上昇したが、アンジオテンシンIIの上昇は極めて急峻であった。血漿アルドステロンは血漿レニン活性やアンジオテンシンIIに遅れてゆっくり上昇し、その度合も前二者に比し軽度であった。術後はLOSと腎不全を生じ、血漿レニン活性、アンジオテンシンII、血漿アルドステロンは術後数日間高値が持続した。

症例	病 名	術 式	緊急度	術後経過	術後最高 BUN	術後第1日 の Ccr	転 帰
A	SBE・AR	AVR	緊急	IABP	49	22	生
B	SBE・AR・ MR	AVR+MVR	緊急	IABP・HD	130		死
C	AR+MSR +TR	AVR+MVR +TAP		IABP・PD	64	10	死
D	MR	MVR	緊急	順 調	21		生
E	TR	TAP→TVR		緊急再手術	57	80	生
F	PVE・AR	reAVR+ ACB	緊急	IABP・ECMO	22	0	死
G	Angina P.	ACB		IABP・ECMO	65	37	生
H	PVE・MR	re MVR	緊急	術後感染症	31	66	遠隔死
術前 NYHA I・II 度平均					18	78	
術前 NYHA III 度平均					32	64	

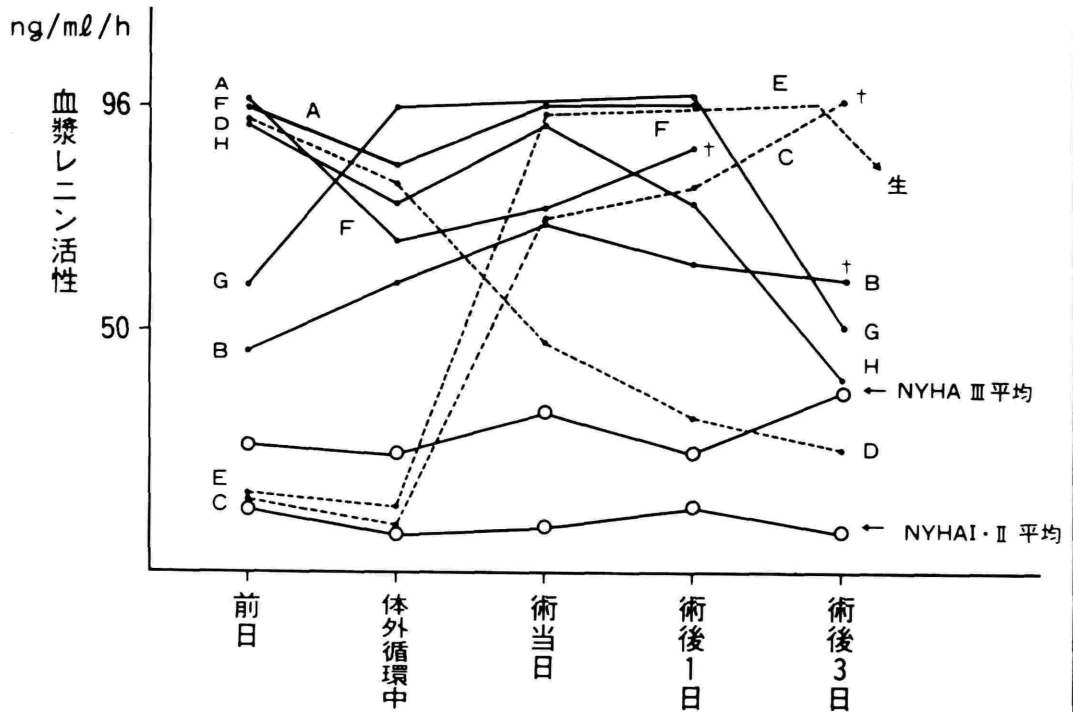


図24. P.R.A. 異常高値症例

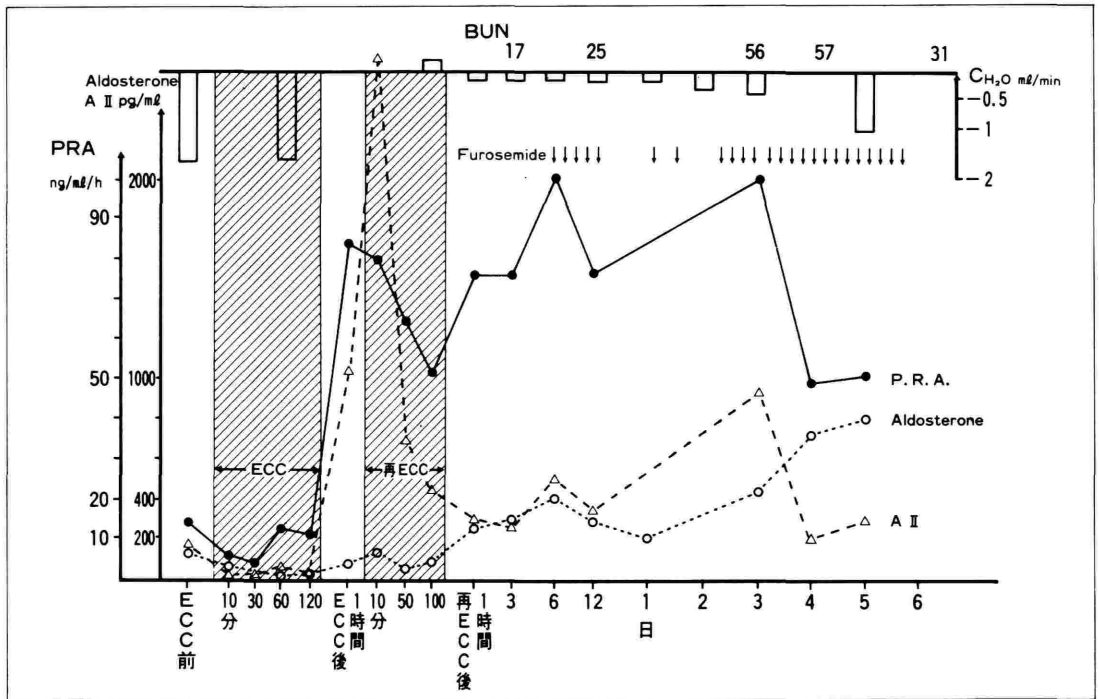


図25. 症例 E 16才 ♂ 三尖弁形成術→TVR

考察

外科手術侵襲に際して RAA 系が亢進することはよく知られているが⁷⁾⁸⁾、この亢進は一般に、侵襲に対する生体のホメオスタシス維持のための合目的反応と考えられている。即ちレニンによって生成されるアンジオテンシン II は末梢血管収縮作用を介して即効的に血圧維持に働き、アルドステロンは水分電解質バランスの調節とともに、 Na^+ ・水分保持作用により循環血流量増加を介して遅効的に血圧維持に働いているものと理解されている⁶⁾。しかし、アンジオテンシン II の過度の亢進による過剰な末梢血管収縮、過度のアルドステロン亢進による Na^+ 及び水分の過剰貯留、 K^+ 喪失とそれに伴う代謝性アルカローシス等²⁾³⁾⁴⁾⁹⁾は必ずしも生体にとっては好ましいことではなく、却って組織障害や水分電解質代謝のアンバランスを招き、正常なホメオスタシス維持のためのフィードバック機構が破壊される場合もあることが指摘されている¹⁰⁾¹¹⁾。

開心術においては体外循環という極めて非生理的な補助手段を用いる上に手術侵襲そのものも一般外

科手術とは比較にならないほど大であるため、RAA 系の変動も一般外科症例に比しはるかに著しく、特に LOS の際には RAA 系の亢進が顕著であることは諸家の認めるところである³⁾⁴⁾⁵⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。

LOS に陥った場合には腎血流の減少によってレニン分泌が亢進し、これが RAA 系を賦活して、その結果増加したアンジオテンシン II の強力な末梢血管収縮作用による組織障害や、アルドステロンの増加による水分・ Na^+ の貯留、 K^+ 喪失等が今度は一層心・腎機能を悪化させ、これらが開心術後において悪循環を形成している可能性も推測されている²⁾¹²⁾。しかし従来の開心術における RAA 系変動に関しての報告の多くは症例数も少なく、系統的に RAA 系の変動の細部と生体に及ぼす影響について検討を加えたものは少ない。

このためわれわれは開心術前後における RAA 系の一般的な変動様式を明らかにするとともに、開心術前後の RAA 系の亢進に関係の深い諸因子、及び RAA 系の変動が生体に如何なる影響を及ぼすかという点に関して検討を加えたのである。

われわれの検討では、術前の血漿レニン活性は患者の術前状態をよく反映しており、NYHA 機能分類上重篤な症例ほど血漿レニン活性は高値を示した。しかし NYHA I・II 度の軽症例でも正常対照群に比し高値を示す症例が多く、開心術症例は軽症例とはいっても潜在的に心不全を有する故と考えられた。NYHA III・IV 度、殊に IV 度の重症例においては平均 42 ng/ml/hr という極めて高い血漿レニン活性を示したが、各症例間のバラツキは大であった。アンジオテンシン II については症例も少なく、十分な検討は行い得なかった。血漿アルドステロンは血漿レニン活性と同様の傾向を示したが、血漿レニン活性にみられたような極端な高値を示すことは少なかった。

手術開始後血漿レニン活性、血漿アルドステロンともやや上昇を示したが、これは麻酔及び手術侵襲の影響と考えられた。又、術前から体外循環直前にかけては血漿レニン活性と血漿アルドステロンの間に $r=0.67$ の相関が認められたので、体外循環開始前の血漿アルドステロン上昇には RAA 系の関与が大であると考えられた。

体外循環開始とともに血漿レニン活性、アンジオテンシン II は一旦低下し、血漿アルドステロンも軽症例以外は一旦低下した。この血漿レニン活性、アンジオテンシン II の低下は Ht 値から計算される体外循環の希釈率以上の低下であった。NYHA III・IV 度の重症例では特に血漿レニン活性やアンジオテンシン II の低下が著明であった事実や、軽症例ではむしろ血漿アルドステロンが上昇した事実などから考えると、術前心拍出量が減少していた症例では体外循環によって却って一時的に腎灌流が改善するといった機序が作用し、この体外循環開始直後の血漿レニン活性、アンジオテンシン II の低下がもたらされたものと考えられた。体外循環開始後 60 分間の尿量を術前 NYHA 別に比較すると、NYHA I・II 度に比し、NYHA III・IV 度で有意に尿量が多く得られていた事実も体外循環開始直後の腎灌流改善による血漿レニン活性低下の可能性を裏付けるものであろう。

体外循環開始直後に一旦低下した血漿レニン活性はその後再び上昇して体外循環開始直前と同程度の値を推移し、重症例ではわずかに漸増傾向が認めら

れた。これは体外循環中、時間の経過につれて腎灌流が次第に減少してくるためと思われ、殊に体外循環時間が 180 分になると大部分の症例で血漿レニン活性は上昇し、120 分の時点に比し更に平均 30% の上昇が認められた。アンジオテンシン II は体外循環中低値を示す症例が多かったが、これは肺循環の減少ないしは途絶によって、主として肺に存在するとされるアンジオテンシン I・II 転換酵素の作用が失われたためと考えられた¹⁰⁾。一方血漿アルドステロンの推移は、血漿レニン活性やアンジオテンシン II とは多少異なっていた。NYHA III 度の症例では体外循環開始直後に血漿アルドステロンが約 30% 低下し、その後漸増した。この一過性低下は体外循環の希釈率 30% と同じであった。しかし NYHA I・II 度症例においては体外循環の希釈の影響は全くうけず漸増し、NYHA IV 度症例では体外循環開始直後は希釈率以上に低下した後経時的にかなりの上昇を示すなど体外循環中の血漿アルドステロンの変動は血漿レニン活性の変化に一定の time lag をもって追従した¹¹⁾という可能性の他、ステロイド大量投与、 K^+ 投与や体外循環後半の肺循環再開に伴うアンジオテンシン II の上昇などが複雑に関与しているものと思われる。体外循環中の血漿アルドステロンの変動については充分には明らかにし得なかった。

われわれの検討では、一般的にみて体外循環中における RAA 系の変動は術後にみられる亢進状態に比して比較的軽く、麻酔及び手術侵襲による初期の上昇が体外循環中加速度的に一層上昇を続けるといった傾向は認められなかった。従来報告では体外循環中の血漿レニン活性は上昇するといった報告¹⁰⁾¹⁵⁾と低下する¹¹⁾¹⁶⁾という相反する報告がみられ、アンジオテンシン I・II は上昇する¹⁰⁾¹⁵⁾としたものが多く、血漿アルドステロンについては軽度上昇¹²⁾¹⁷⁾から術前の 15 倍²⁾にも著増する¹⁾等と様々な報告がみられる。しかしわれわれの検討の如く、血漿レニン活性や血漿アルドステロンが体外循環開始とともに一旦低下した後漸増又は横ばいするといった報告はみられなかった。これはおそらく、麻酔や体外循環条件の差異によるものであろうが、従来の報告の多くは症例数も少なく、採血回数や観察期間

も少ないものが多く、さらには老幼とりまぜ、重症度もまちまちな症例を一括して検討したような報告が多いため、一定した結果とならなかったものと考えられた。われわれの検討によれば、先にも述べた如く、術前から異常高値の持続する重症例を除けば、体外循環中の RAA 系の変動はそれ程著しいものではない。適切な麻酔と十分な体外循環灌流量の維持、適切な薬剤投与等により、少なくとも120分間程度の体外循環では RAA 系の亢進は著明なものではなく、抑制可能であると考えられた。

次いで体外循環中の水分電解質代謝と RAA 系、特に水分電解質ホルモンである血漿アルドステロンとの関係を検討したところ、体外循環中の尿量、 K^+ 排泄量、尿中 K/Na 比、体外循環中のフロセマイド必要量などいずれも血漿アルドステロンとの間に全く相関性を見出すことができなかった。Bailey ら¹¹は体外循環中にアルドステロンの増加に伴って K^+ 排泄量の増加がみられたことからこれをアルドステロンの作用に帰しているが、われわれの成績によれば血漿アルドステロンの増加をみない症例でも体外循環中の K^+ 排泄量は増加しており、体外循環中の K^+ 排泄を単純に血漿アルドステロンによって説明することは不可能であった。体外循環中の K^+ 排泄にはステロイドや K^+ 投与、利尿剤投与などの影響の方が大であるものと考えられた。

体外循環終了後の RAA 系の変動は一層大幅なものであった。従来報告の中でも LOS 例と非 LOS 例に分類して検討した報告では、われわれの検討と同様に、いずれの報告者も LOS 例で RAA 系の亢進状態が長期間持続することを指摘している³⁾⁶⁾¹²⁾。しかし吉竹らは LOS 例での血漿レニン活性は 20 ng/ml/hr^3 、黒田らは 6 ng/ml/hr^6 前後と述べていて、われわれの血行動態不安定群における血漿レニン活性値と比較すると値にかなりの差がみられる。この相違は測定方法の差異¹⁹⁾の他に、われわれの症例中に極端な血漿レニン活性異常亢進をみた症例が数例含まれていたことが理由であろう。術後における血漿レニン活性上昇の原因としては、腎血流低下による傍系球体細胞の興奮が主であると考えられているが³⁾、この他外因性カテコラミン、特にイソプロテレ

ノールの β 受容体刺激作用²⁰⁾やフロセマイドのレニン分泌亢進作用²¹⁾、その他が報告されている。しかしわれわれの検討において、術前 NYHA III・IV 度の症例が術前から既に血漿レニン活性の上昇を示し、必ずしもカテコラミンの投与を契機として血漿レニン活性が上昇した訳ではないこと、さらに症例 E で示した如く、急激な血行動態の変化に伴い RAA 系が急激に亢進したことなどは、LOS における RAA 系の亢進をもたらす最大の要因が、あくまで血行動態の異常による腎灌流の減少そのものであることを示すものと考えられた。

術後血行動態不安定群では術後数日間にわたって血漿アルドステロンの高値が持続することは血漿レニン活性・アンジオテンシン II と同様であり、術後 1～7 日の期間においては、血漿レニン活性と血漿アルドステロンの相関性は $r=0.62$ と比較的強く、この期間における血漿アルドステロンの高値は RAA 系を介したものであることはほぼ間違いのないところであろう。しかし体外循環終了後 1～6 時間の早期には血漿レニン活性と血漿アルドステロンの相関性は $r=0.25$ と弱く、中でも血行動態安定群においては血漿レニン活性が殆ど正常値に近いにもかかわらず、血漿アルドステロンのみは血行動態不安定群に近い高値を示した。即ち開心術後の血漿アルドステロン亢進は、術直後と術後 1 日以後ではその性格及び発生機序が異なっていると考えられたのである。アルドステロンを調節する因子として最も重要なものは RAA 系であるが、この他に ACTH、循環血液量、 Na^+ 、 K^+ 、unknown pituitary factor, prostaglandins, serotonin その他肝における不活化能等があげられる²²⁾²³⁾。従来報告でも体外循環後のアルドステロン亢進に ACTH 等の関与を推測したものはあるが¹²⁾、われわれの如く術直後に限って生じる血漿レニン活性と血漿アルドステロンの discrepancy に注目した報告は未だみられない。先に述べたアルドステロン調節因子のうち ACTH は体外循環中あるいは終了後から大幅に上昇するとされている²⁴⁾。われわれの症例は全て体外循環中に大量のステロイドが投与されている。従って体外循環中ステロイドにより ACTH は抑制され、体外

循環後にステロイドの抑制がとれた ACTH 亢進により血漿アルドステロンが、血漿レニン活性で予測される以上に上昇したといった機序をまず考えるべきであろう。この他に K^+ 投与の影響、即ち体外循環中に投与された GIK によって細胞内 K^+ 濃度が上昇し、このためのアルドステロン分泌亢進²⁾²⁵⁾が体外循環終了直後早期に顕著に出現したといった機序も考えるべきであろう。

さらに開心術後の血漿アルドステロンと水分電解質代謝との関連について検討したところ、体外循環終了後6時間以内は、体外循環中と同様血漿アルドステロンと尿量、尿中 K/Na 比等との間に全く相関性はみられなかった。この期間は頻繁な利尿剤投与、 K^+ 補正等によって水分電解質の出入りが極めて激しい時期であり、人為的なコントロールによる影響が強いためであろうと考えられた。術後1日以後は血漿アルドステロンと尿中 K/Na 比との間に $r=0.41$ とある程度の相関性が認められ、又血漿アルドステロンと尿量、利尿剤必要量との間にもかなり密接な関連がみられたが、それでも血漿アルドステロンと尿中電解質の間には従来の報告⁹⁾²⁶⁾にみられるような明らかな関連は認め難く、尿中 K/Na 比(又は Na/K 比)から血漿アルドステロンの推移を間接的に推測するようなことは到底不可能と考えられた。

最後に術後における RAA 系の変動と心・腎機能との関連について検討したところ、術後血行動態不安定群では血漿レニン活性、アンジオテンシン II、血漿アルドステロンが亢進するとともに著明な心・腎障害、水分電解質代謝異常が認められた。即ち術後血行動態不安定群は、外因性カテコラミンの投与によってようやく必要な心拍出量を維持したものであったが、これらの症例では RAA 系の著しい亢進が認められるとともに、尿中 K/Na 比上昇、 K^+ 排泄量増加、水分貯留傾向、代謝性アルカローシス、クレアチンクレアランス低下、BUN の大幅上昇、フロセマイド必要量増加など血行動態安定群に比して腎機能にも著しい差が認められた。血行動態の異常が RAA 系を亢進させたことは当然であるが、逆に RAA 系の亢進自体が、一層心・腎機能に悪影響を及ぼした可能性も推測される。実に症例 E はこれを示

唆するものである。即ち本例は術前 NYHA I 度であったが、体外循環終了直後の心停止を契機として大幅な RAA 系の亢進、殊にアンジオテンシン II の極端な上昇を来するとともに術後 LOS と腎障害を発生した。又、重症例のうちでも術後 RAA 系が異常亢進を示し、特に血漿レニン活性やアンジオテンシン II が正常の10倍以上に達したような症例では、より著しい心・腎障害を生じて補助循環を余儀なくされたり、重篤な腎不全に陥り血液透析を要したものが少なからずみられた。しかし一方、術前重症例でも術後 RAA 系亢進がすみやかに低下した際には心・腎機能は良好に保たれた。これらの事実は RAA 系の異常亢進、特にアンジオテンシン II の異常亢進が心・腎機能に少なからぬ悪影響を及ぼしていたことを示すものといえよう。更に血漿アルドステロンと腎機能との関連をみると、血漿アルドステロンが 300 pg/ml 以上になると、術後管理上適正な尿量を得るためには著しく大量のフロセマイド投与が必要となり、血漿アルドステロンと BUN の間に $r=0.59$ の相関がみられたことより、腎機能低下と血漿アルドステロン異常上昇との関連も明らかとなった。

RAA 系の亢進が心・腎を障害するメカニズムとしては、アルドステロン亢進による水分・ Na^+ の貯留が浮腫の形成、preload の増大を通じて心不全を増悪させる²⁷⁾他、生体における最強の末梢血管収縮物質であるアンジオテンシン II 亢進によって、心・腎に阻血性の組織障害がもたらされることが報告されている¹¹⁾²⁸⁾²⁹⁾。Kremer らは²⁸⁾アンジオテンシン II の組織障害作用について、正常の2倍のアンジオテンシン II ですでに心・腎に阻血性の組織障害が起り得ると述べているのに対し、今回の症例の中には 5000 pg/ml という正常の数十倍にも達するアンジオテンシン II の異常亢進例もみられ、又血行動態不安定群では平均でも $200 \sim 400 \text{ pg/ml}$ と正常の2～4倍の高値が持続しており、これらが心・腎機能に相当の悪影響を与えたであろうことは想像に難くない。即ち、異常亢進したアンジオテンシン II・アルドステロンは一層 LOS と腎障害を進行させ、RAA 系の悪循環を形成する可能性がここに示されたといえるであろう。

まとめ

開心術に際しては RAA 系の亢進が認められ、その程度は症例の術前・術後の血行動態をよく反映していた。RAA 系を最初に亢進させるのは血行動態異常による腎灌流の減少であると考えられたが、RAA 系の異常亢進が持続した際には、更に心・腎に障害がもたらされる悪循環を形成する可能性が存在することも明らかとなった。

今後検討されるべき課題は RAA 系の異常亢進に、それではどのように対処すべきかということである。RAA 系の亢進抑制に向け、ドパミンの副腎皮質におけるアルドステロン合成抑制作用、カンレノ酸カリウムの抗アルドステロン作用、カプトプリルのアンジオテンシン転換酵素阻害作用等の応用などが報告されつつあるが、更なる検討がまたれるところである⁴⁾¹⁴⁾²⁶⁾³⁰⁾。

参考文献

- 1) Bailey, D. R., Miller, E. D. Jr., Kaplan, J. A. and Rogers, P. W.: The renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphine-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 42: 538~544, 1975.
- 2) 吉武毅: 開心術における神経-下垂体, 副腎および睪内分泌の関連. 日胸外会誌, 27: 1~13, 1979.
- 3) 吉竹毅, 松本博志, 三枝正裕: 開心術後低心拍出量症候群におけるアルドステロン分泌とレニン活性の関連. 術後代謝研究会誌, 12: 129~132, 1977.
- 4) 吉竹毅, 三枝正裕: 開心術後低心拍出量症候群における電解質および酸塩基平衡異常の補正—カテコールアミン剤, 抗アルドステロン剤および栄養輸液の効果—. 外科と代謝・栄養, 15: 245~253, 1981.
- 5) Dzau, V. J., Colucci, W. S., Hollenberg, N. K. and Williams, G. H.: Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*, 63: 645~651, 1981.
- 6) 黒田孝井, 志田寛, 森本雅己, 井之川孝一, 池田裕, 津金次郎, 杜英樹: 開心術後の低心拍出量症候群 low cardiac output syndrome における renin-angiotensin 系の意義について. 日胸外会誌, 30: 172~179, 1982.
- 7) Robertson, D. and Michelakis, A. M.: Effect of anesthesia and surgery on plasma renin activity in man. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 34: 831~836, 1972.
- 8) Pettinger, W. A.: Anesthetics and the renin-angiotensin-aldosterone axis. *Anesthesiology*, 48: 393~395, 1978.
- 9) Yoshitake, T., Mizuno, A., Saigusa, M. and Kato, T.: Relationship of plasma aldosterone concentration to electrolytes and acid-base balance in blood after open cardiac surgery. *Ann. Surg.*, 180: 203~208, 1974.
- 10) Favre, L., Vallotton, M. B. and Muller, A. F.: Relationship between plasma concentrations of angiotensin I, angiotensin II and plasma renin activity during cardiopulmonary bypass in man. *Europ. J. Clin. Invest.*, 4: 135~140, 1974.
- 11) Taylor, K. M., Morton, I. J., Brown, J. J., Bain, W. H. and Caves, P. K.: Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 74: 840~845, 1977.
- 12) 長岡秀郎, 今関隆雄, 松永裕司, 坂本徹, 山田崇之: 体外循環下開心術時のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変動とその意義. 日胸外会誌, 29: 1316~1323, 1981.
- 13) 松田昌三, 山本信一郎, 栗栖茂, 大藪久則, 大橋秀隆, 橋史朗, 司尾和紀, 小沢修一, 志田力, 松森正之, 岡田昌義, 中村和夫: 開心術前後のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変動. 人工臓器, 12: 620~624, 1983.
- 14) 中村和夫, 松田昌三, 栗栖茂, 山本信一郎: 心臓手術とアンジオテンシン変換酵素阻害剤. *Prog. Med.*, 4(suppl): 221~227, 1984.
- 15) 黒田孝井, 志田寛: 肺における血管作動物質の代謝. 一人工心肺下開心術における renin-angiotensin の変動. 医学のあゆみ, 104: 815~817, 1978.
- 16) Landymore, R. W., Murphy, D. A., Kliney, E., Parrott, J., Sai, O. and Quirbi, A. A.: Suppression of renin production in patients undergoing coronary artery bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 30: 558~563, 1980.
- 17) 黒田孝井, 志田寛: 肺における血管作動物質の代謝. 一人工心肺下開心術における renin-angiotensin-aldosterone 系の役割. 医学のあゆみ, 111: 237~239, 1979.
- 18) 森田喜代造: 拍動流を有する Interpulse 膜型肺と TMO 膜型肺, Shiley 気泡型肺との臨床的比較—血漿成分及びレニン・アルドステロン系, 腎機能変化に及ぼす影響—. 日胸外会誌, 34: 187~201, 1986.
- 19) 本田稔, 石原都盛, 小川正, 八木悦子, 辻岡設子, 金尾啓右, 宇佐美暢久: 試験管固相法によ

- る血漿レニン活性の測定. 基礎と臨床, 9 : 2724~2730, 1980.
- 20) Aoi, W., Wade, N. B., Rosner, D. R. and Weinberger, M. H. : Renin release by rat kidney slices: effect of cations and catecholamines. *Am. J. Physiol.*, 227 : 630~634, 1974.
 - 21) Bailie, M. D., Davis, L. E. and Loutznhisser, R. : Intrarenal secretion of renin in the dog: effect of furosemide. *Am. J. Physiol.*, 224 : 425~430, 1973.
 - 22) Davis, J. O. : Are there unidentified factors in the control of aldosterone secretion? *New Engl. J. Med.*, 286 : 100~101, 1972.
 - 23) Vecsei, P., Hackenthal, E. and Ganten, D. : The renin-angiotensin-aldosterone system. *Klin. Wochenschr.*, 56(suppl. I) : 5~21, 1978.
 - 24) Taylor, K. M., Bremer, W. F., Gray, C. E., Ratcliffe, J. G. and Bain, W. H. : Anterior pituitary function during cardiopulmonary bypass. *Brit. J. Surg.*, 63 : 161~162, 1976.
 - 25) Dluhy, R. G., Axelrod, L., Underwood, R. H. and Williams, G. H. : Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man: II effect of dietary potassium and acute potassium infusion. *J. Clin. Invest.*, 51 : 1950~1957, 1972.
 - 26) 河野克彬, 和泉良平, 棕棒正昌, 小林彰, 村川和重, 西島博之, 石田博厚: 手術侵襲下における血中 aldosterone 値に及ぼす術前輸液の影響. 術後代謝研究会誌, 13 : 218~223, 1978.
 - 27) 山本信一郎, 松田昌三, 大橋秀隆, 大藪久則, 栗栖茂, 小沢修一, 志田力, 松森正之, 岡田昌義, 中村和夫, 鶴田宏明, 後藤武, 小川恭一: 開心術前後のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変動 (カンレノ酸カリウム及びカプトプリル投与の影響). *人工臓器*, 11 : 241~245, 1982.
 - 28) Kremer, D., Lindop, G., Brown, W. C. B., Morton, J. J. and Robertson, J. I. S. : Angiotensin-induced myocardial necrosis and renal failure in the rabbit: distribution of lesions and severity in relation to plasma angiotensin II concentration and arterial pressure. *Cardiovasc. Res.*, 15 : 43~46, 1981.
 - 29) Taylor, K. M., Bain, W. H. and Morton, J. J. : The role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during open-heart surgery. *Am. Heart J.*, 100 : 935~937, 1980.
 - 30) Dzau, V. J., Colucci, W. S., Williams, G. H., Curfman, G., Meggs, L. and Hollenberg, N. K. : Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure. *New Engl. J. Med.*, 302 : 1373~1379, 1980.

Renin-angiotensin-aldosterone system in the patients undergoing open-heart surgery

Shozo MATSUDA, Hisanori OHYABU,
Shinichiro YAMAMOTO, Shigeru KURISU, Kazuo NAKAMURA

Department of Surgery Division II, Kobe University School of Medicine.

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) was always activated in the patients undergoing open-heart surgery. And significant correlation was observed between activation of RAAS and the severity of postoperative cardiac dysfunction. And the occurrence of postoperative low output syndrome and renal dysfunction was greatly affected by the activated RAAS itself; suggesting a causal relationship.