

開心術後のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と体液

吉竹 敏

はじめに

手術侵襲を加えることにより、その反応として生体内機能を保持するため、内分泌系および神経系が作動するが、そのうち、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (R-A-A 系) 活性は血行、体液保持のため重要な反応系である。

開心術による心臓手術も例外ではなく、その施行により R-A-A 系活性は亢進する¹⁾。しかし、循環中枢へ直接侵襲を加えるうえ、体外循環という非生理的操作も加わるため、侵襲としては一般外科に比し著しいことが少なくないうえ、R-A-A 系に対して直接作用を及ぼす薬剤の使用頻度も多く、反応もそれらにより相当修飾される。このことは術後循環安定のために必要な処置であり、その反応も多くは血行、代謝安定への誘導となるが、臓器機能に対しては必ずしも有利な反応であるとは限らない可能性を有する。ここでは後天性心疾患症例を対象として R-A-A 系活性と水分電解質の変動について検討してみたいと考える。

対象および方法

対象は成人弁膜疾患症例21例で、開心術下で心臓弁修復あるいは人工弁置換を行った症例である。男性10例、女性11例、平均年齢45.2才であった。術前、内分泌異常および腎機能異常の存在しなかった症例で、術後、測定時、強心昇圧剤使用不使用にかかわらず血行安定症例を選んだ。

症例を3群に分け、術後強心昇圧剤および利尿剤を使用しなかった7例(男:4、女:3、平均年齢48.0才)を第1群とし、術後強心昇圧剤を使用しないが、利尿剤を使用した7例(男:3、女:4、平均年齢41.9才)を第2群とした。利尿剤使用量は平均0.27mg/

Tsuyoshi Yoshitake

埼玉医科大学総合医療センター 第1外科

〒350 川越市鴨田辻道町1981

kg/d(測定日)であった。術後低心拍出量症候群発生のため強心カテコールアミン剤使用を余儀なくされ、dopamine 持続点滴を行い血行安定を得て、同時に利尿剤も合併使用した7例(男:4、女:3、平均年齢45.7才)を第3群とした。dopamine 使用量は平均4.0 μg/kg/min、利尿剤は平均0.39mg/kg/dであった(表1)。

測定時は術後24~48時間の間であり、採血は午前中とした。

輸液は維持輸液として主に5~10%ブドウ糖溶液にKCl溶液20~50mEq/L混合した溶液を用い30ml/kg/d前後の速度で投与した。Dopamineは多電解質輸液剤(ソリタナ4号)に混合持続点滴投与とした。測定時、第1および2群は自然呼吸下の例が主で、第3群は人工呼吸施行中の測定であったが、いずれも低酸素および高炭酸ガス血症は認められなかった。

測定時は経口摂取は行わなかった。

測定はまず手術前後の体重測定を行い手術後の体重増加より体内水分増加量を算定した。次の血漿諸値の測定は動脈血を採血し、血漿Na, K, Cr, BUNはautoanalyser(日立736-60E)で測定し、血漿浸透圧は冰点降下法(Knauer)、血漿レニン活性(PRA)、アンジオテンシンII(A II)、およびアルドステロン(Ald)濃度は標準方法により動脈採血、保存後、radioimmunoassay法で測定した。尿においては24時間尿を採取し尿量、尿中Na, K濃度は炎光光度計(日立750)、尿浸透圧は冰点降下法で測定した。

測定日は輸液量と尿量より不感蒸散量は除外し、水分出納を算定し、投与Na, K量と尿排出Na, K量よりNa, K平衡を算定した。

尿量および血漿、尿浸透圧値より自由水クリアラ

表1. Investigated cases and conditions

| | Group 1 | Group 2 | Group 3 |
|-------------------------------|------------|------------|------------------|
| Operation | AVR 4 | AVR 3 | AVR 1 |
| | MVR 1 | MVR 2 | MVR 4 |
| | OMC 1 | MAP 1 | MVR TAP 1 |
| | AVR MVR 1 | AVR MVR 1 | AVR MVR TAP 1 |
| Mean age | 48.0±7.0 | 41.9±8.3 | 45.7±8.5 |
| Body weight (kg) | 53.3±8.7 | 56.4±6.3 | 55.9±13.7 |
| Perfusion time(Min.) | 106.0±32.7 | 103.6±16.9 | 111.3±33.7 |
| Dose of Furosemide (mg/kg/d.) | | 0.27±0.18 | 0.39±0.37 |
| Dose of Dopamine (μg/kg/min.) | | | 4.0±2.5 |

表2. Summary of measured and calculated values

| | Group 1 | Group 2 | Group 3 |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Postop. water retention (ml/kg) | +30.2±20.5 | +30.2±14.7 | +38.5±15.7 |
| Pl. Sodium (mEq/L) | 141.1±2.5 | 140.1±2.9 | 139.6±5.0 |
| Pl. Potassium (mEq/L) | 4.1±0.3 | 4.1±0.4 | 4.2±0.5 |
| Pl. Creatinine (mg/dl) | 1.1±0.2 | 1.1±0.4 | 1.0±0.2 |
| BUN (mg/dl) | 18.9±3.1 | 15.3±2.3 | 13.9±5.1 |
| PRA (ng/ml/h) | 2.2±1.2 | 4.0±2.0 | 5.6±3.7 |
| Pl. A II (pg/ml) | 27.3±13.6 | 65.7±38.1 | 50.0±17.0 |
| Pl. ALD (ng/dl) | 11.3±6.3 | 13.1±5.1 | 22.6±15.2 |
| Pl. Osm. (mOsm/kgH ₂ O) | 282±10 | 276±12 | 273±10 |
| U. Osm. (mOsm/kgH ₂ O) | 611±38 | 664±89 | 382±98 |
| CH ₂ O (ml/h/1.48M ²) | -71.4±33.1 | -90.8±18.5 | -31.6±28.6 |
| D. Water(ml/kg balance/d) | +2.73±15.49 | +1.37±10.92 | -1.06±14.44 |
| D. Na balance (mEq/kg/d) | -1.60±1.42 | -2.40±1.24 | -1.37±1.10 |
| D. K balance (mEq/kg/d) | -0.50±0.63 | -1.24±0.62 | -0.51±1.15 |
| D. Urine volume (ml/kg/d) | 28.3±11.3 | 30.2±6.5 | 39.8±13.4 |

Pl : Plasma, U : Urine, D : Daily, Na : Sodium, K : Potassium
 ▼ P<0.05, ▼▼ P<0.001, ±SD
 Comparison with group 1

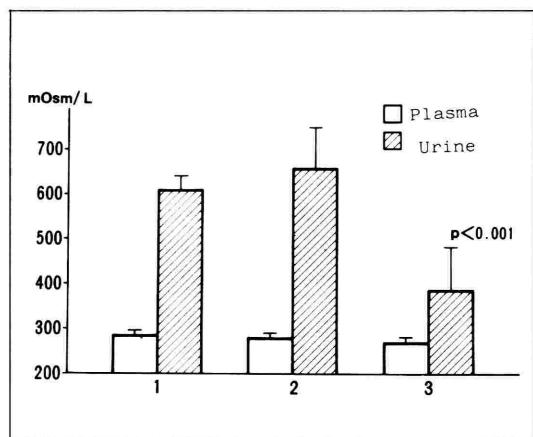


図 1. Plasma and urine osmolality

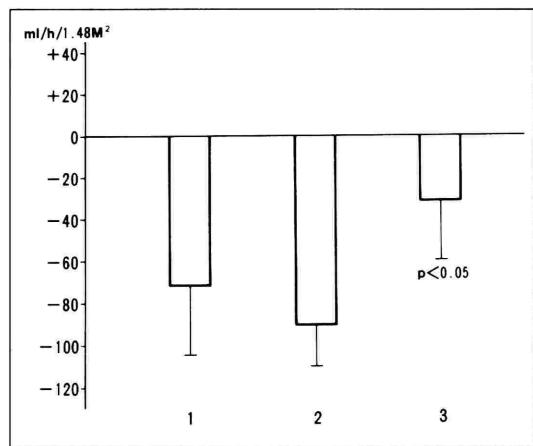
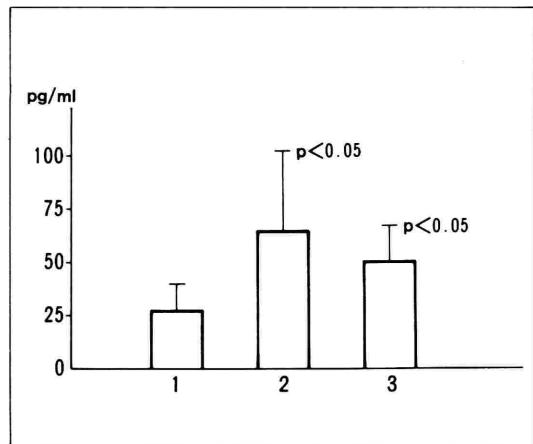
図 2. CH_2O 

図 3. PI. A II

ンス($\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$)値を算定した。

統計的処理は非対応 t 検定により $P \leq 0.05$ を以て有意差とした。

成績

対象例において体重、年齢の各群間の統計的有意差は認められなかった（表 1）。

開心術後、体重増加すなわち水分貯留量は +30 ml/kg 前後で 3 群の間に統計的有意差は認められなかった（表 2）。

血漿 Na, K, Cr 値は正常範囲内の平均値を示し各群間に統計的有意差を認めなかった。

BUN 値は第 2 群が第 1 群に比し低値を示した ($P < 0.05$) が、第 3 群は統計的有意を示さなかった。いずれもほぼ正常値範囲内であった（表 2）。

尿量の平均値は第 1 群が最も少なく、28.3 ml/kg/d で次に第 2 群 30.2 ml/kg/d、第 3 群が最も多く、39.8 ml/kg/d であったが、第 1 群に比し、第 2, 3 群ともに統計的有意差を認めなかった（表 2）。

水分出納では平均第 1 群 +2.73 ml/kg/d、第 2 群 +1.37 ml/kg/d を示したが、第 3 群は負となり、-1.06 ml/kg/d を示したが変動幅が著しく、第 1 群に比し他の群の統計的有意差は認められなかつた。いずれの群も不感蒸散量は算定に入れなかつた（表 2）。

Na, K 平衡は平均値においていずれの群も負の値を示し、いずれの群間においても統計的有意差を認めなかつた（表 2）。

血漿浸透圧は平均値において第 1 群に比し、第 2, 3 群がやや低値を示したが、統計的有意差を認めなかつた（表 2）。

24 時間尿の浸透圧は第 1 群、第 2 群ではいずれも平均値において 600 mOsm/kgH₂O 以上の値を示したが、第 3 群では 382 mOsm/kgH₂O の低値を示し、第 1, 2 群に比し有意差 ($P < 0.001$) を示した（表・図 1）。

自由水クリアランス値ではいずれの群も負の値を示したが、第 1, 2 群に比し、第 3 群は有意に少ない負の値を示した ($P < 0.05$)（表 2・図 2）。

PRA 値は第 1 群に比し第 2, 3 群ともに平均値では高値を示したが、統計的有意差は認められなかつた（表 2）。

A II 値は第 1 群に比し第 2, 3 群はいずれも高値を示し統計的有意差が認められた（ $P < 0.05$ ）（表 2・図 3）。

Ald 値は PRA 値と同様な傾向を示し、平均値は第 2, 3 群になるに従い高値を示したが統計的有意差は認められなかつた（表 2）。

考察

開心術後においては体外循環併用の結果より水分が体内に貯留する。この貯留量は体外循環時間に比例して増加する傾向を有する²⁾。本研究の対象症例では体外循環時間は 100 分前後で体外循環時間の各群における長短の有意差は認められず、全群ほぼ +30 ml/kg 前後の体内水分貯留が認められた。この貯留水分は脱落細胞外液として当初存在するが、術後経過と共に有効細胞外液量として復帰するものと考えられ、開心術後の一時的心機能低下時の水分調節として、この余分水分を考慮に入れ、前負荷の過剰水分を防止するため、一般に術後水分制限を行う。検討症例において、第 1, 2 群は平均値で出納は正となっているが、不感蒸散量が算定に入っておらず、日本人の平均不感蒸散量を 900 ml とすると³⁾、第 1 群より第 3 群に至るまで負の水分出納と考えられ、このことは Na と連動するため、いずれも水分、Na の制限の範疇に入る。第 2 群、第 3 群とも利尿剤として furosemide を使用し、第 3 群は利尿作用を併せ有する dopamine も併用しているが、水分、Na 出納、尿量よりみて第 1 群に比し特に水分制限が著しい所見を示していない。

K 出納では一般に術後は喪失に傾くが⁴⁾、術後 K 投与量、血液酸塩基平衡、利尿剤の投与、二次性高アルドステロン症の多寡などに左右されるが、本検討症例において K 投与を行ったが、全群負の傾向を示したが、特に第 2, 3 群が強い K 喪失の傾向は認められなかつた。

血漿浸透圧では平均値では第 2, 3 群が第 1 群に比し低値を示し、このことは利尿剤使用および術後

ブドウ糖溶液を主として維持輸液を行ったことに関連すると推定されるが、第 1 群に比し統計的有意差はなく、第 1 群に比し低値と断定できない。しかし尿浸透圧は第 3 群は第 1, 2 群に比し明らかに低値を示し、かつ自由水クリアランス値も少ない負の値を示し、第 3 群の腎の尿濃縮力低下⁵⁾を示唆している。

第 3 群のみが腎の尿濃縮力低下が明瞭に認められることは心手術後の一時的低心拍出量症候群の影響残存も考えられるが、測定時では強心剤使用により心機能は代償された状態であり、第 1 群および第 2 群とは異なる腎機能低下持続誘導因子の存在が推定される。

第 3 群では持続使用の dopamine は α , β 交感神経受容体刺激効果を有するが、4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 程度の使用量では末梢血管収縮作用はほとんどなく、かつ dopamine 受容体を介して腎血流量の増加をきたすため⁶⁾、dopamine そのものは腎機能を低下せしめる因子とは考え難い。

dopamine の β 交感神経受容体刺激作用⁷⁾および furosemide⁸⁾はレニン分泌亢進作用を有する。レニンはレニン基質と共に A I より A II を産生し、A II は末梢血管収縮作用をきたす。

検討症例において、第 1 群より第 2 群、第 3 群において、PRA, A II, Ald の血漿値の平均値は高く、その中で第 2, 3 群の A II 値が第 1 群に比し有意に高値を示したことは利尿剤および強心カテーテルアミンによる R-A-A 系に対する刺激によるものと考えられる。

A II はその作用として強力な末梢血管収縮作用を有し、この作用は腎血管に対しても例外ではなく、A II を直接腎動脈に注入することにより腎不全の発生⁹⁾あるいは急性尿細管壊死を発生¹⁰⁾せしめることがあり、A II の血中濃度上昇の持続は腎障害発生またはその持続への誘発因子となる可能性が存在する。

R-A-A 系活性作動は体液調節のほか血行維持のため必要不可欠な系であるが、外因性または内因性因子による活性亢進の持続は第 3 群のような開心術後低心拍出量症候群が発生し、一時的にしろ、腎の

虚血性変化をきたすような症例ではその持続をきたす可能性がある。Ald 分泌亢進は A II による副腎皮質刺激が大きな因子である。第 2, 3 群において平均値は第 1 群に比し高値を示したが、統計的有意差はなく、このことは他の刺激因子の介在¹¹⁾および dopamine そのものが A II 刺激による Ald 分泌を抑制する効果¹²⁾を有することなどによると考えられる。

以上のことから開心術後の低心拍出量症候群では心機能改善のため強心カテコールアミン剤の持続使用を行なうが、同時に心臓の前負荷を予防するため、水分、Na 制限が一般に行われるうえ、多くは利尿剤を使用する。これらの諸因子はいずれも R-A-A 系活性亢進をきたし、結果として血中 A II 濃度の上昇となり、A II は腎血管収縮作用により、腎虚血の持続 1 因子を形成し、尿細管機能低下持続をきたす危険性を有するといえる。術後、血行安定、血漿生化学諸値の正常範囲に存在する状態下においても、開心術後低心拍出量症候群を示した症例ではこれら危険因子を含有しているため、他の腎障害をきたす因子がさらに加重すると容易に急性腎不全に移行する可能性を有する。

おわりに

開心術症例について開心術後低心拍出量症候群を呈した症例と非開心術後低心拍出量症候群について水分電解質代謝とレニンーアンジオテンシンーアルドステロン系活性との関連を検討した。開心術後低心拍出量症候群では術後血行安定し、血漿水分電解質正常範囲を示した状態下においても腎の尿濃縮力の減退状態が持続し、この腎機能低下持続はレニンーアンジオテンシン系活性亢進が、1 因子を形成している可能性を示した。

参考文献

- 1) 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ーアンジオテンシンー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.
- 2) 吉竹毅、呉大順、進藤剛毅、野田栄次郎、池田和之：手術と水分代謝—主として細胞外液の変動について、臨床生理, 6 : 350~359, 1976~7.
- 3) 加藤嘆一、野本保夫：輸液量の決定、治療, 54 : 1593~1599, 1972.
- 4) Breckenridge IM, Deverall PB, Kirklin JW and Digerness SD: Potassium intake and balance after open intracardiac operations, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 63 : 305~311, 1972.
- 5) Baek SM, Brown RS and Shoemaker WC: Early prediction of acute renal failure and recovery : 2. Renal function response to furosemide, Ann. Surg., 178 : 605~608, 1973.
- 6) Plachetka JR : Dopamine and dobutamine, "Current Cardiovascular Drug Therapy", edited by Ewy GA and Bressler, R., p. 69~76, Raven Press, New York, 1984.
- 7) Capponi AM and Vallotton MB : Renin release by rat kidney slices incubated in vitro : Role of sodium and α and β adrenergic receptors and effect of vincristine, Circulat. Res., 39 : 200~203, 1976.
- 8) Vander AJ and Carlson J : Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs, Circulat. Res. 25 : 145 ~ 152, 1969.
- 9) Oken DE : Local mechanisms in pathogenesis of acute renal failure, Kid. Intern., 10 : S-94 ~ S-99, 1976.
- 10) 黒田孝井、志田寛：Angiotensin の心及び腎に及ぼす影響—特に開心術後低心拍出量症候群における Angiotensin II の異常上昇との関連について、日胸外会誌, 30 : 1559~1563, 1982.
- 11) 繁田幸男、吉川隆一、北村栄作：体液調節系としてのレニンーアンジオテンシンーアルドステロン系、日本臨床、秋期増刊, 27 : 270~283, 1983.
- 12) Racz K, Bun NT, Kuchel O and Lean A : Dopamine 3-sulfate inhibits aldosterone secretion in cultured bovine adrenal cells, Amer. J. Physiol., 247 : E-431~E-435, 1984.

Renin-angiotensin-aldosterone system and body fluid after open cardiac surgery

Tsuyoshi YOSHITAKE

Department of Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Kawagoe, Japan.

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has an important regulatory role of body fluid and peripheral circulation, however, the sustained and elevated activity of this system due to intrinsic or extrinsic accelerating factors may produce any adverse effect on the regulation of body fluid.

This study was designed to investigate the contribution of the RAAS to body fluid regulation after open cardiac surgery.

Subjected 21 patients underwent open cardiac surgery were separated into three groups.

1. Seven patients without low cardiac output syndrome (LOS) received neither diuretic nor inotropic agent (Control).
2. Seven patients without LOS received diuretic agent (Furosemide) alone.
3. Seven patients with LOS treated with diuretic and inotropic agent (Dopamine).

The study was performed under stable hemodynamic state during early postoperative period.

Water retention in the body was observed immediately after surgery in all groups and no significant difference was statistically found between each group.

Plasma concentration of sodium and potassium, plasma osmolality, daily urine volume and water, sodium and potassium balance were at the same level in all groups except for urine osmolality and free water clearance.

Values of urine osmolality and free water clearance remained at a significant low level in group 3. The RAAS was stimulated by diuretic alone and combination of diuretic and inotropic agent, therefore, group 2 and 3 revealed a significant higher level of plasma angiotensin II concentration than control group.

These results suggest that a reduced ability of the kidney to concentrate urine sustained in patients with LOS after surgery and the elevated angiotensin II concentration may contribute to aggravation or maintenance of this impaired renal function in these patients.