

学術講演2

心臓外科手術時の体液・水分管理における hANP の役割

瀬在 明, 南 和友

日本大学医学部外科学講座心臓血管外科部門

要旨

体外循環を使用する心臓手術はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)などの生体ホルモンを亢進させ、尿量減少、third space への水分貯留を引き起こす。一方近年、心不全治療薬として注目されている hANP は RAAS を抑制し、強力な利尿作用、冠動脈拡張作用、心保護作用などが豊富な薬剤特性を有している。当施設では体外循環を使用する心臓手術の際に体外循環開始時からの hANP 低容量持続投与法を国際的に初めて行い、体外循環の欠点を補う効果について証明してきた。当施設で行った 800 例以上の経験から体外循環の欠点を補う効果以外に左室リモデリング抑制作用、抗不整脈作用、虚血再灌流障害抑制作用、直接的な心保護作用など新たな効果についても明らかにされた。今回、1) 冠動脈バイパス術症例での検討、2) 弁膜症手術での検討、3) 胸部大動脈手術での検討、4) 腎機能障害、透析患者症例での検討、5) 心筋保護“hANP shot”の検討、6) その他心臓手術と様々な症例での有効性について報告する。

キーワード

心臓手術, 体外循環, hANP

はじめに

心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)は、心房壁の伸展により分泌される生体内ホルモンで、de Bold ら¹⁾がラットの心房内に特殊な顆粒があり、これが著明なナトリウム利尿作用を有することを発見、Kankawa ら²⁾が、これを抽出、精製して 28 個のアミノ酸からなるペプチドであることを証明した。hANP は

血管拡張作用、強力な Na 利尿作用、renin-angiotensin-aldosterone 系(RAAS)抑制作用、冠動脈拡張作用などを有し、現在日本では第一選択の心不全治療薬として臨床応用されている³⁻⁵⁾。近年、急性心筋梗塞症に対する hANP の左室リモデリング抑制効果についても報告されている。Hayashi ら⁶⁾は、aldosterone, angiotensin-II, 心筋の線維化を促進する endothelin-1 を抑制し、左室リモデリング抑制効果を認めることを証明した。Kuga ら⁷⁾は、hANP 投与が心室性不整脈を抑制し、虚血再灌流障害を抑制したと報告している。また虚血再灌流モデルの動物実験で、hANP の投与が心筋内の高エネルギーリン酸塩の低下を防ぎ、再灌流性不整脈を予防することが報告されている⁸⁾。本邦において、AMI 患者に対する PCI 後に hANP 投与の J-WIND KATP study という大規模研究が開始され⁹⁾、2006 年の American Heart Association で結果が報告された。control 群に比べ、hANP 投与群では心筋ダメージを 14.7%低下させ、心不全による再入院を 83.6%低下させ、心筋梗塞の急性期治療のステラテジーが変わる可能性を報告している。

体外循環を使用する心臓手術では、体外循環の影響から RAAS, カテコラミンなどの生体内ホルモンの異常な上昇きたし、尿量の減少、third space への水分の貯留などを引き起こす。したがって、このような病態に hANP の投与は有効と考え、我々は検討してきた。我々は、体外循環開始時からの hANP の低用量持続投与法を国際的に初めて報告し、hANP は、third space への水分貯留を抑制し、末梢血管抵抗を低下させ、また RAAS を抑制し、強力な利尿作用を認めたことから、hANP は体外循環の欠点を補う効果があることを明らかにし

た^{10,11)}。さらに RAAS 抑制効果から左室リモデリング抑制作用、抗不整脈作用、虚血再灌流障害抑制作用、直接的な心保護作用など新たな効果についても証明した¹²⁻¹⁵⁾。今回、様々な観点からの心臓手術時の hANP の有効性について報告する。

冠動脈バイパス術症例での検討

近年、本邦では冠動脈バイパス術(CABG)は off pump CABG(OPCAB)が盛んに行われ、全 CABG 症例の 50%を超えるとされている¹⁶⁾。OPCAB の利点は体外循環による合併症(脳、腎障害など)、体外循環による生体反応(RAAS の活性化、高サイトカイン血症)を低下させることがあげられる。しかし一方では本邦での OPCAB 症例で術中に on pump に移行を余儀なくされた例の死亡率は 4.13%と高率であった¹⁷⁾。また OPCAB の開存率の低さ、不完全血行再建、狭心症の再発が近年指摘され¹⁸⁾、国際的には減少傾向にある。CABG の最大の目的は、バイパスした graft の quality にあり、我々の施設では全例 on pump CABG を行っており、臨床成績も良好な結果を得ている。

randomized trial で行った待機的 CABG での hANP 低用量持続投与法の研究で、当初 hANP 投与開始量を 0.03 あるいは 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で行った。RAAS は非投与群に比べ有意に抑制され(図 1)、hANP 群で糸球体濾過量が術前値を維持し、強力な利尿効果を認め、術後胸水貯留が hANP 群で有意に少なく、third space への水分貯留が軽減する効果を認めた。また SVRI, PVRI などが hANP 群で有意に低下した^{10,11)}。さらに 2001 年から行った 200 例の randomized trial¹²⁾ ならびに急性冠症候群における緊急手術例の検討¹³⁾ では、投与開始量を 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に減量し検討した。その結果から体外循環の欠点を補う効果以外に術後 CPK-MB の peak 値が hANP 群で有意に低く、術後の心室性不整脈の発生も hANP 群が有意に少なかったという結果を認めた(表 1)。また術後 1 ヶ月目、1 年目の BNP、心臓カテテル検査での LVEDP, LVEDVI は hANP 群で有意に低かった(表 2)。待機的 CABG において、術後急性腎不全は認めず、腎保護目的にも効

図 1 レニン活性, アンギオテンシン-II, アルドステロンの推移

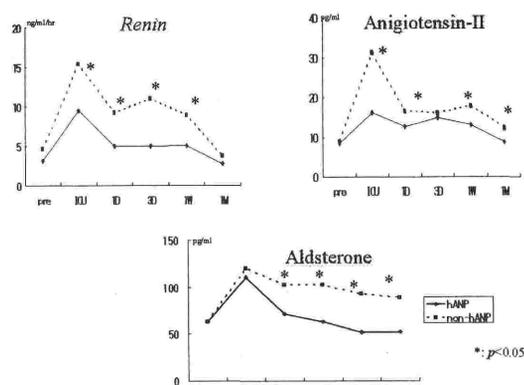


図1:レニン活性, アンギオテンシン-II, アルドステロンの推移

表 1 :急性冠症候群に対する緊急冠動脈バイパス症例における術後データ

		hANP group	Non-hANP group	p value
VT	UA	1 (1.6%)	4 (10.3%)	0.141
	AMI	3 (14.3%)	8 (36.4%)	0.097
PVC	UA	4 (9.5%)	18 (46.2%)	0.0002
	AMI	4 (9.5%)	13 (59.1%)	0.007
Af	UA	5 (11.9%)	13 (33.3%)	0.021
	AMI	2 (9.5%)	8 (36.4%)	0.037
Peak GPK-MB (IU/L)	UA	32.2±18.5	51.3±69.2	0.09
	AMI	54.4±23.9	131.5±160.4	0.031
Peak-lactate	UA	35.3±15.1	66.5±21.0	<0.0001
	AMI	51.1±18.8	73.0±21.6	0.0048
Furosemide使用量 (mg)	UA	20.7±31.3	54.6±53.5	0.0043
	AMI	42.3±54.9	119.7±108.2	0.017
KCl補正量 (mEq)	UA	104.3±60.2	162.9±72.5	0.001
	AMI	158.7±114.2	237.9±80.9	0.024

であった⁹⁾。furosemide の使用量, KCl 補正量は有意に hANP 群で少なく(表 1), hANP のカリウム保持効果の観点からも術後不整脈の発生を抑制することが出来た。hANP により術後早期の BNP を抑制することが遠隔期の心イベントを低下させると考えられる。急性冠症候群における緊急手術例の検討では、術後 2 年間の心関連死亡は hANP 群で有意に低く、心関連イベントの回避率が hANP 群で有意に高く、とくに急性心筋梗塞症例では著明であった(図 2)。

hANP は体外循環の欠点を補う効果だけでなく、虚血再灌流障害抑制、心筋保護、左室リモデリング抑制、抗不整脈効果があり、体外循環中からの低用量持続投与法は意義あるものと考えられ、on pump CABG における新たな治療戦略と考えられる。

図2：急性冠症候群に対する緊急冠動脈バイパス術後の心事故回避曲線

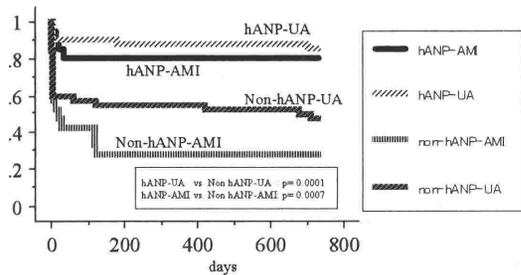


表2 急性冠症候群に対する緊急冠動脈バイパス術症例における術後BNP

	Pre	0D	1W	1M	6M	1Y
hANP-UA	155.4±278.2	168.8±187.8*	186.9±137.4	102.6±60.8*	60.0±52.3	49.0±35.4
Non-hANP-UA	155.7±319.6	283.6±306.1	209.8±168.1	128.4±55.9	68.7±27.8	59.4±24.2
hANP-AMI	255.4±295.5	260.2±246.2	325.5±244.5	109.9±62.6*	57.9±39.6***	53.2±35.0***
Non-hANP-AMI	23.8±225.4	283.6±306.1	376.1±301.2	158.6±66.3	107.5±38.1	91.6±42.4

弁膜症手術での検討

弁膜症は長期間慢性心不全状態であることが多く、hANPによる本法は有効と考え、当施設では現在まで150例以上に使用し、良好な結果を得ている。とくに心房細動、左房拡大などで内因性ANPが低下している症例や術後は内因性のANPが低下するという病態あるいは内因性ANPが高値であっても相対的に不足している病態から有効であると考えられる。Hayashiら¹⁹⁾は左房拡大症例をもつ僧帽弁狭窄症例について検討し、左房径とレニン活性、アルドステロンとの相関性を示している。それらに対し、hANPを0.05μg/kg/minで投与し、術後のRAASを抑制したと報告している。当施設でも同様な結果を認めており、慢性心不全状態という病態を考えるとCABG症例よりその有効性は明らかである。

胸部大動脈手術での検討

胸部大動脈瘤手術は体外循環を用いる手術で最も侵襲があり、また低体温、循環停止などの影響から、臓器虚血、虚血再灌流障害を起こす。低体温、脳分離体外循環を用いた胸部大動脈疾患を対象とし、検討した¹⁴⁾。大動脈遮断時間、脳分離体外循環時間、循環停止

時間、体外循環時間に差はなかったが、CPB離脱からICU帰室までの時間、手術時間はhANP群で有意に短縮された。体外循環中およびCPB離脱からICU帰室までの尿量はhANP群で有意に多く、出血量、輸血量、furosemide使用量、KCl補正量もhANP群が少なかった。人工呼吸器使用日数、在院日数はhANP群で有意に短かった。また術後のBUN、Cr、T-Bil、GOT、GPT、CPK、乳酸値のpeak値は全て有意にhANP群で低値であった(表3)。胸部大動脈手術においてもhANPの利尿効果は充分発揮され、さらに術後の止血効果、各臓器の虚血再還流障害抑制という新たな知見をえた¹⁴⁾。

表3：胸部大血管手術後の各生化学検査のpeak値

	hANP群	non-hANP群	p value
BUN	38.8±11.9	50.7±25.2	0.03
Cr	1.84±1.22	2.58±1.84	0.02
>2.0mg/dl	3/20 (15%)	10/20 (50%)	
T-Bil	1.79±0.56	2.46±0.88	0.03
>2.0mg/dl	5/20 (25%)	17/20 (85%)	
GOT	148.1±133.6	382.2±463.6	0.02
GPT	74.6±63.8	196.7±207.4	0.03
CPK	1220.1±925.9	2827.9±2446.2	0.008
>2000U/l	4/20 (20%)	8/20 (40%)	
Lactate	62.6±21.4	91.9±34.1	0.008
>100mg/dl	0	7/20 (35%)	

腎機能障害、透析患者症例での検討

hANPの腎臓への効果に関する報告は多く、腎糸球体、尿細管全体に直接作用することにより強力な利尿作用を有し、多量の利尿剤投与による電解質バランスの悪化、尿中ナトリウム排泄を増加、腎実質障害予防の点で有効とされている。開心術後の急性腎不全例での検討で、Valssonら²⁰⁾はhANPを30分投与し、尿量、糸球体濾過量、腎血流量が増加し、腎血管抵抗が減少したと報告している。当施設において、術前検査でCr1.5mg/dl以上、Ccr40ml/min/m²以下の人工透析を導入していない心臓手術62例に対し、本法でhANPを投与した。手術死亡はなく、術後に腎機能の悪化から透析導入をした症例はなかった。また透析患者は32例(無尿例18例、乏尿例14例)で、それらに対する同様な検討で、手術死亡

はなく、とくに乏尿例において著効し、術後第1病日の尿量は $762.2 \pm 344.2 \text{ ml}$ と十分に確保でき、術後管理において極めて有効であった。今後症例数を蓄積し、詳細な検討を行っていきたい。

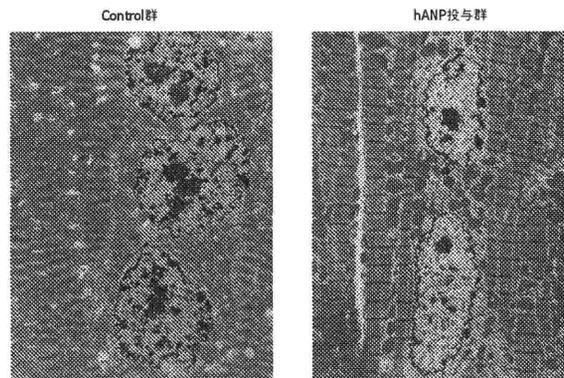
心筋保護 “hANP shot” の検討

臨床例における hANP の有効性から hANP が心筋保護作用を持つと考え、新たな心筋保護液として使用できないかという観点から実験を行った¹⁵⁾。ブタを用い、通常の体外循環を行い、心筋保護液(ミオテクター)を注入し、30分間の大動脈遮断後、1時間の再灌流を行い、検討した。4°Cのミオテクターを20ml/kgを投与したコントロール群と、これにhANP 25 μg を同時に one shot した低濃度 hANP 群と100 μg を one shot した高濃度 hANP 群で比較した。本実験前に心筋保護液内に hANP を混在し、pre-study を行ったが、心筋保護液の回路内に hANP が吸着されたことを認めたため、hANP は上行大動脈より直接注入する方法で投与した。結果は血中 cGMP 濃度が容量依存的に上昇した。心筋内の cGMP は高濃度 hANP 群で最も高値で、ATP はコントロール群に比べ hANP 投与群は維持され、Ca 濃度は有意に低値であった。電子顕微鏡でのミトコンドリア、心筋繊維は hANP 投与群で明らかに保たれていた(図3)。hANP が再灌流による細胞内 Ca 過負荷を抑制し、心筋保護効果があることを明らかにした。実験結果から当施設の倫理委員会の承認後、2004年11月より心筋保護液を使用する CABG 症例に対し、hANP one shot の臨床 trial を開始した。投与量は100 μg とし、心筋保護液注入中に上行大動脈より one shot した。現在まで30例以上に行い、手術死亡、術後 LOS、重症不整脈などの合併症の発症はなく、術後の心機能などでの効果が期待される。

その他

hANP は豊富な薬剤特性から心臓外科においても様々な使用方法がある。心臓移植が必要な末期心不全患者は術前から血中 ANP が高く、ANP が相対的に不足している。そのため移植

図3：電子顕微鏡による心筋線維，ミトコンドリア



後に腎機能の悪化、体液調節の悪化をきたす。したがって、相対的に不足した hANP を投与することで心保護、腎保護の目的で有効であると考えられる。心臓移植に関する hANP の効果についての報告はなく、前述の病態から考えると有効性が予想される。

心臓手術後の心房細動の発生率は10~20%ともいわれ、予後、在院日数に影響する。その発生機序は年齢、心機能、術後管理、電解質バランス、心房壁の線維化など様々な原因が関与しているといわれている。hANP は cGMP を介して心筋内の Ca 過負荷を抑制する作用があり、実験的検討で hANP による心室細動の除細動閾値の低下が報告されている²¹⁾。また臨床では急性心筋梗塞症に対する PCI 後の抗不整脈効果の報告もある⁷⁾。我々の症例でも心室性不整脈、心房細動を抑制する結果を認めている^{12,13)}。hANP による電解質バランスの安定化、アルドステロン、アンギオテンシン-II 抑制作用による心房壁の線維化予防効果、Ca 過負荷抑制作用などの点から心房細動に対しても効果の可能性があり、現在術後の心房細動の予防効果について研究を行っており、結果が期待される。

まとめ

hANP は新たな心不全治療薬として本邦では第1選択の薬剤として確立されている。まだ不明な部分もあるが、その豊富な薬剤特性から様々な効果が報告されている。心臓外科

領域においては、以前は術後に心不全や急性腎不全になってから hANP を投与することが多かった。そのような症例でも hANP の効果を得ることはあるが、十分な効果を得られない例も我々は経験した。当施設で行っている体外循環開始時からの低用量持続投与法は、術後の心不全、急性腎不全を予防する効果と体外循環の欠点を補う点、左室リモデリング抑制効果、抗不整脈効果、虚血再灌流障害抑制効果、心筋保護効果など様々な利点から使用し、心保護作用、腎臓だけでなく主要臓器の保護作用を得ていると考えている。現在まで当施設では 800 例以上に使用し、体外循環を用いる心臓手術では極めて有効である。とくに体外循環時間が長くなる症例、低左心機能症例、volume reduction surgery 症例、重症弁膜症症例、緊急手術症例、腎機能障害合併症などの重症例にはその薬剤効果を発揮する経験を得ている。当施設の経験から、体外循環を用いる心臓手術での“hANP の低用量持続投与法”は今後術中、術後管理において新たに加えられる薬剤であると考えられた。

参考文献

- 1) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28: 89-94. 1981
- 2) Kangawa K and Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 120: 333-8. 1984
- 3) Chu A, Morris KG, Kuehl WD, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on the coronary vasculature in humans. *Circulation* 80: 1627-35. 1989
- 4) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, et al. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects of left ventricular function. *Circulation* 76: 115-24. 1987
- 5) Maack Y, Marison DN, Camargo MJE, et al. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on kidney function and the renin-aldosterone system in the dogs. *Am J Med* 77: 1069-75. 1984
- 6) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 37: 1820-6. 2001.
- 7) Kuga H, Ogawa K, Oida A, et al. Administration of atrial natriuretic peptide attenuates reperfusion phenomena and preserves left ventricular regional wall motion after direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circ J* 67: 443-8. 2003
- 8) Takagi G, Kiuchi K, Endo T, et al. Alpha-human atrial natriuretic peptide, carperitide, reduces infarct size but not arrhythmias after coronary occlusion/reperfusion in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 36: 22-30. 2000
- 9) Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, et al. Rationale and design of a large-scale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction – Japan-working groups of acute myocardial infarction for the reduction of necrotic damage by ANP (J-WIND-ANP)-, *Circ J* 68: 95-100. 2004
- 10) 瀬在 明, 塩野元美. 折目由紀彦ほか. 体外循環開始時からの α hANP 低用量持続投与法の有用性. *胸部外科* 52: 384-9. 1999
- 11) Sezai A, Shiono M, Orime Y, et al. Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 69: 732-8. 2000
- 12) Sezai A, Hata M, Wakui S, et al. Efficacy of low-dose continuous infusion of alpha-human atrial natriuretic peptide (hANP) during cardiac surgery: possibility of postoperative left ventricular remodeling effect. *Circ J*.

- 70:1426-31. 2006
- Electrophysiol 9: 962-9. 1998
- 13) Sezai A, Hata M, Wakui S, et al. Efficacy of continuous low-dose hANP low-dose hANP administration in patients undergoing emergent coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome. *Circ J*.71; 1401-7. 2007
 - 14) Sezai A, Shiono M, Hata M, et al. Efficacy of continuous low-dose human atrial natriuretic peptide given from the beginning of cardiopulmonary bypass for thoracic aortic surgery. *Surg Today* 36;508-14.2006
 - 15) Wakui S. Experimental Study on Myocardial Protection by Adjunct Use of Carperitide (hANP) in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 11:12-20,2005
 - 16) Sezai Y, Orime Y, Tsukamoto S. Coronary artery surgery results 2002 in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 266-71
 - 17) 2005年度日本冠動脈外科学会全国アンケート調査結果（日本冠動脈外科学会ホームページから）
<http://www.med.nihon-u.ac.jp/jacas/result2005.html>
 - 18) Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 350: 21-8. 2004
 - 19) Hayashi, Y, Ohtani M, Sawa Y, et al. Left atrial diameter is a simple indicator of a deficiency in atrial natriuretic peptide secretion in patients with mitral stenosis: efficacy of postoperative supplementation with synthetic human alpha-atrial natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 44: 709-17. 2004
 - 20) Valsson F, Ricksten SE, Hender T, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine* 22: 230-6. 1996
 - 21) Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, et al. Effect of atrial natriuretic peptide on electrical defibrillation efficacy. *J Cardiovasc*