

8. 体外循環と内分泌機構

Renin-Aldosterone-Angiotensin と麻酔薬・steroid について

白井希明* 佐藤啓子* 増田 浩*

1. はじめに

体外循環 (cardiopulmonary bypass・以下CPBとする) は開心術にはなくてはならないものであり、近年、体外循環装置を含めてその技術の進歩にめざましいものを認める。開心術と CPB を考えるとき、麻酔薬および麻酔補助薬を考慮せずに論ずることはできない。麻酔学の進歩が、より安全に、より重症度の高い症例にと手術適応の拡大をともなってくる。重症度の高い症例に対する麻酔薬の選択は、新しい薬物の開発と適応性の発見によって行われているが、まだ多くの未解決な問題を残し、今後、研究されなければならないのが現実である。

CPB はこのような背景の上に心内操作の目的のために心拍停止という条件下で、より高い安全性が追求されている。また CPB は低体温という条件が加わることが多い。従来、いわれている人為的循環虚脱 (ショック) がこれである。

一般に麻酔薬は末梢血管拡張効果を持っているが、CPB 下ではこの効果はあまり期待できない。そのために、交感神経遮断薬のひとつである chlorpromazine や promethazine が併用されることが多いが、最近では steroid 薬や血管拡張作用を示す、nitroglycerine, phentlamine, nitroprusside などが使われている。一時、halothane が CPB 回路内に付加されることがあったが、われわれの施設では行われなくなった。

長時間の CPB は代謝機能の低下・組織活動低下による酸素消費量の減少を要求し、anoxic に対する耐性力を持たせる必要が生ずる。これらの条件はつねに生体反応のひとつである内分泌機構からみると興味ある変化を示すだろうことは容易に推測できよう。生体の反応を最少限にとどめ、CPB 後、良好な循環動態をえるためには、前述した問題のひとつといえどもおろそかにできない。

2. 麻酔薬と内分泌機構については紙上の都合で除外する。

主に、過去、3年間にわたって、開心術麻酔中に測定しえた内分泌ホルモンの変動を示し CPB の影響と麻酔薬について考えてみたい。

測定した内分泌ホルモンは血中アルドステロン (pg/ml), 血中抗利尿ホルモン (anti-diuretic hormone: ADH. $\mu\text{u/ml}$), 血漿レニン活性 (Plasma Renin Activity: PRA. ng/ml/hr.), Angiotensin II (A-II, pg/ml), 血中ノルアドレナリン (Norad.), アドレナリン (Ad.) ng/ml の各々である。

測定方法は、アルドステロン: polyethylene glycol 法, ADH, A-II は二抗体法 (Radioimmunoassay), PRA はチャコールデキストラン法, 血中カテコールアミンは高速液体クロマトグラフィー法である。

方法・対症

東京女子医大麻酔科が管理した症例より、halothane 麻酔, morphine 麻酔^{1,2)}, fentanyl 麻酔³⁻⁵⁾を対症として、採血、測定しえたものであ

*東京女子医科大学麻酔学教室

る。

採血は麻酔導入前 (control), 麻酔導入後 (50% N₂ 下で維持で執刀までの間), CPB 開始 30分, 60分, 90分, 120分, CPB 後, 30分, 60分, 90分の各々の時間に桡骨, あるいは尺骨動脈に留置されたエラストー針より行った。

Halothane 麻酔症例は重症度の低い症例であり, その他の麻酔方法は重症度の高い症例である。

結 果

1) Halothane 麻酔と morphine 麻酔下での PRA の変化 (図 1)

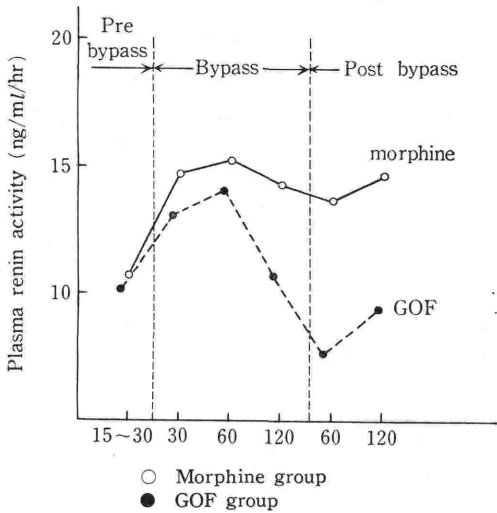


図 1. Morphine麻酔とhalothane麻酔下でのplasma renin活性の変動

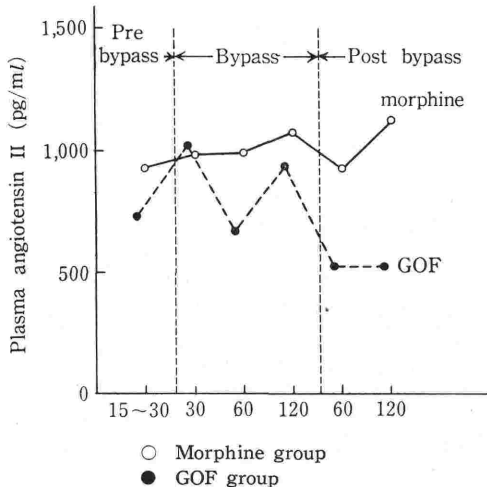


図 2. Morphine 麻酔と halothane 麻酔下のAngiotensin II の変動

CPB 下での変化は morphine 麻酔群が高値を示し, この傾向は CPB 後も持続している。

2) Halothane 麻酔と morphine 麻酔とによる angiotensin II (図 2)

Morphine 麻酔は PRA と同様に halothane 麻酔に比較して高値である。

この2つの物質の変動をみると CPB 下では比較的高い異関性をもって動いていると推測される。

参考として morphine 麻酔中の adrenaline, noradrenaline の動きを示す (図 3)。

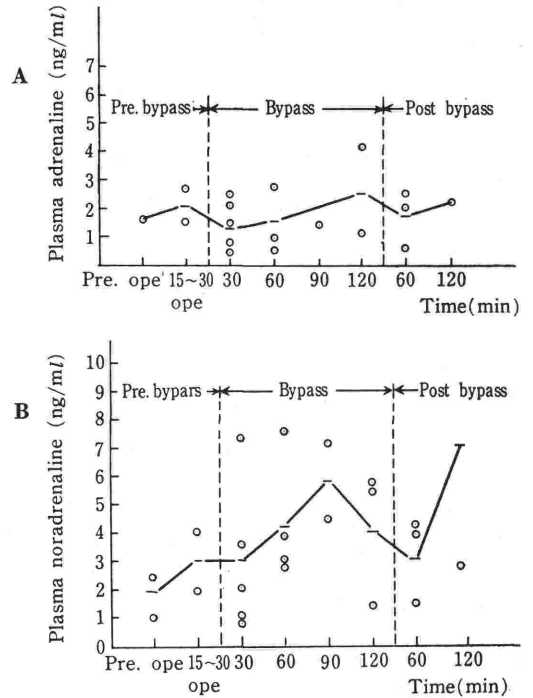


図 3. (A) は, adrenaline, (B) は, noradrenaline の変動を示す。

Halothane 麻酔, morphine 麻酔中, CPB 中の 2~3の内分泌ホルモンの変動を示したがこれらの各値の変化の中に chlorpromazine, promethazine が全量として0.3~0.5mg/kg 与えられている。交感神経遮断薬と麻酔薬との相乗作用は末梢循環の改善とその維持を期待するのであるが, 時として低血圧をまねくことがある。

CPB 中の大動脈遮断時間の延長は perfusion pressure の上昇をきたすことが多く, その対処に苦慮することがある。主として末梢血管床に問題を移すことになろう。内分泌ホルモンの反応を含めて, 今後, 検討されていく問題と考える。

ここで、初めに述べた CPB 下の生体を末梢循環不全、すなわちショックという概念を取り入れ、ショックに対するステロイド薬を使用してみた。ステロイドの大量使用によるいろいろのショックからの救命率は高いが今回は末梢血管拡張薬としての効果を期待してみた。

使用したステロイド薬は beta-methasone⁶⁾ (3~5mg/kg), methylprednisolone^{7~9)}(以下MPS) 30mg/kg である。

両者は点滴にて手術開始までに全量投与された。その結果は次のようである。

3) beta-methasone, MPS が morphine 麻酔, fentanyl 麻酔中に PRA, ADH, Ald. A-II に及ぼす効果

(a) PRA と betamethasone (図 4)

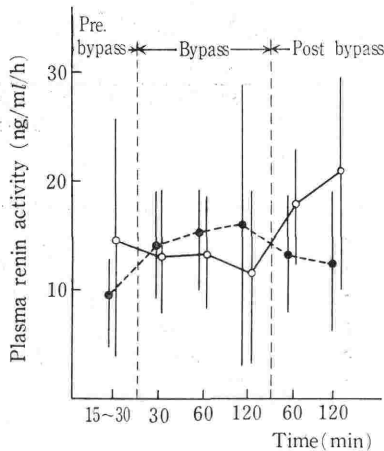


図 4. Morphine麻酔中のPRAに対するbetamethasoneの効果
●印: Betamethasone群

全経過を通じて注目される変化は CPB 後 betamethasone 非使用群で PRA が高値である。

(b) PRA と MPS (図 5)

Fentanyl (30μg/kg) で導入した症例群での経過を示す。Control 群での sternotomy の時点, CPB 中, 90分の時点の2つは対照群には無いことをことわっておきます。

MPS 使用群で全経過を通じて低値を示した。麻酔法による違いで PRA をみると fentanyl 群が高値したのは注目すべきである。

4) ADH に対する効果

(a) ADH と betamethasone (morphine 麻酔) (図 6)

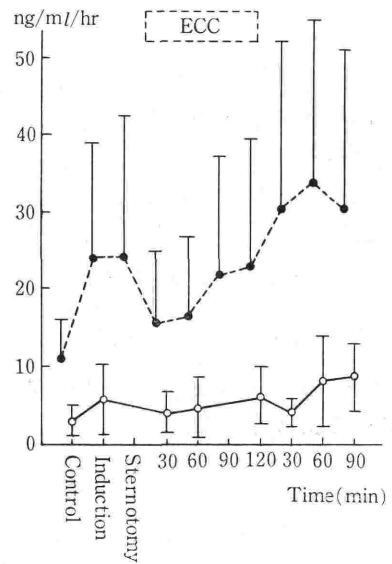


図 5. Fentanyl 麻酔中の PRA
●: Control ○: Methylprednisolone

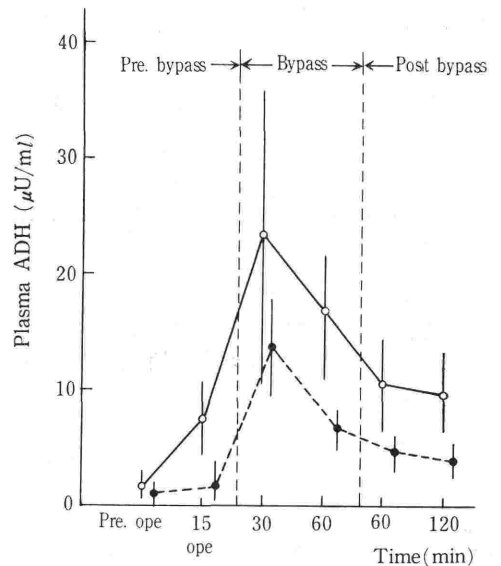


図 6. Morphine 麻酔中の ADH
○: Control ●: Betamethasone

手術開始と同時に ADH の上昇を認め、CPB 開始後30分で有意に増加している。しかし、betamethasone 投与群では全経過低値を示した。

(b) ADH と MPS (fentanyl 麻酔) (図 7)

全経過を通じて MPS 使用群が低値を示した。

5) Aldosterone に対する効果

(a) Aldosterone と betamethasone (morphine 麻酔) (図 8)

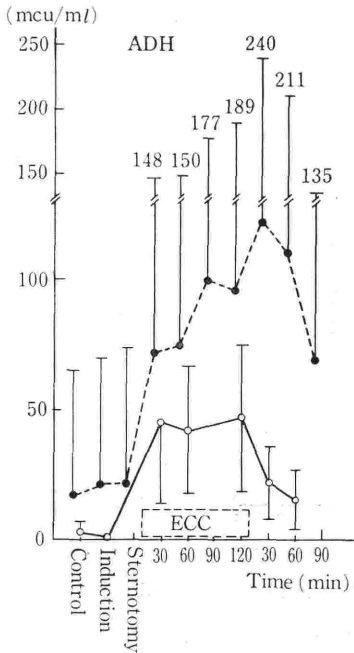


図 7. ADH に対する methylprednisolone の効果 (fentanyl 麻酔)
● : Control ○ : Methylprednisolone

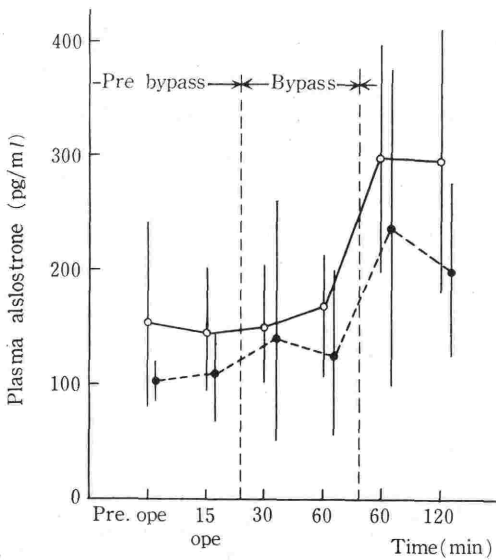


図 8. Morphine 麻酔中の aldosterone
○ : Control ● : Betamethasone

(b) Aldosterone と MPS (fentanyl 麻酔)

(図 9)

ともに、類似の経過を示した。

6) A-II と betamethasone, MPS

(a) A-II と betamethasone (図 10)

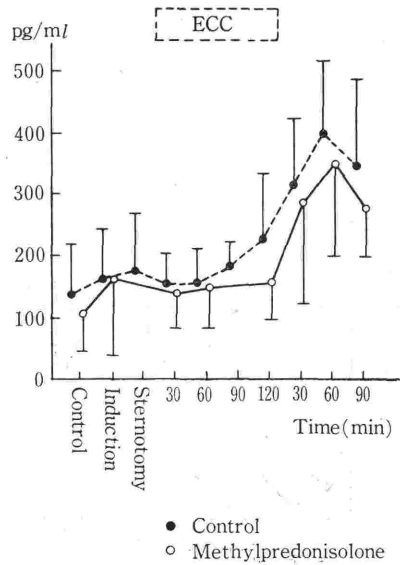


図 9. Fentanyl 麻酔中の aldosterone

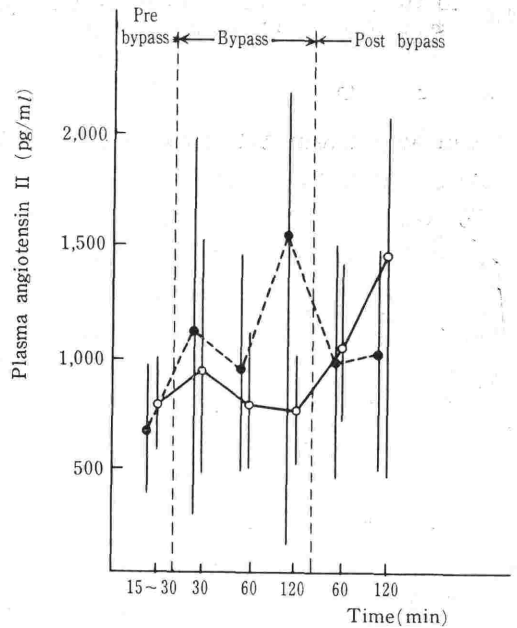


図 10. Morphine 麻酔と angiotensin II
○ : Control ● : Betamethasone

CPB 中, betamethasone 使用群が平均値で高値を示しているが有意差は認められなかった。

(b) A-II と MPS (図 11)

CPB 中は低値を維持している。

Morphine 麻酔と fentanyl 麻酔とのあいだには差は認められなかった。

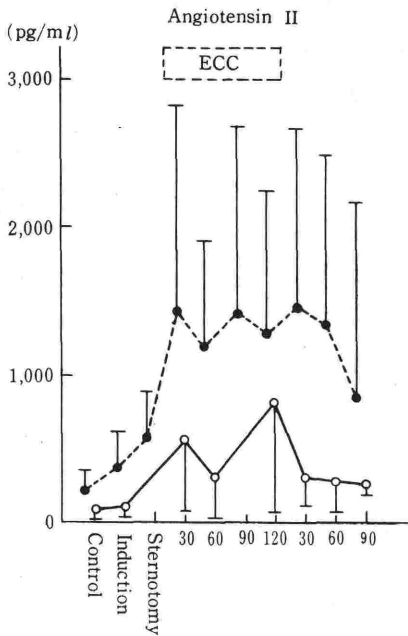


図 11. Fentanyl 麻酔と angiotensin II
●: Control ○: Methylprednisolone

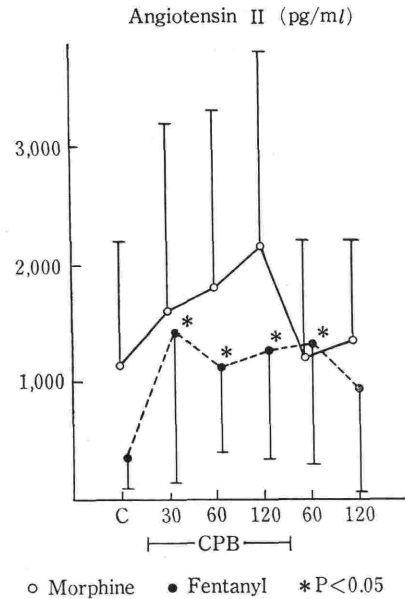


図 12. Morphine, fentanyl 麻酔と angiotensin II
○ Morphine ● Fentanyl * P < 0.05

ま と め

Renin-Angiotensin-Aldosterone (R-A-A) 系について確認してみると、腎の JG 細胞より分泌される renin¹⁰⁾は肝臓で作られる、流血中の angiotensinogen に働いて、angiotensin I に転換させ、これが血漿中の convertizing enzyme の働きによって、angiotensin II になるが、angiotensin II¹¹⁾は末梢細動脈を収縮させ昇圧作用を示す。また、副腎皮質の球状層を刺激して aldosterone 分泌をうながす作用を示す。

Aldosterone (以下 Aed.) は腎尿管から Na の再吸収を促進させることによって昇圧や体液の貯留作用を示す。

Renin と A-II は非常によく似た働きをするといわれているが、われわれの経験では確認できなかった。

麻酔薬の種類の違いによる R-A-A 系の反応をみると morphine 麻酔下では PRA や Ald. の分泌は、開心術において増加し、高血圧や K⁺ の尿中排泄亢進の原因になるといわれている。われわれの結果をみると CPB における PRA や A-II の値は麻酔薬の違いにかかわらず上昇するが、halothane, fentanyl による麻酔の方が低値を示

している (図 12)。

血中 A-II は PRA によって影響を受ける。すなわち、この2つのあいだに高い相関性を認める。Morphine 麻酔における変化を示すのが図13である。他の麻酔法でも同様の傾向を認めた。この事実は Favre ら¹²⁾の報告と同じであった。

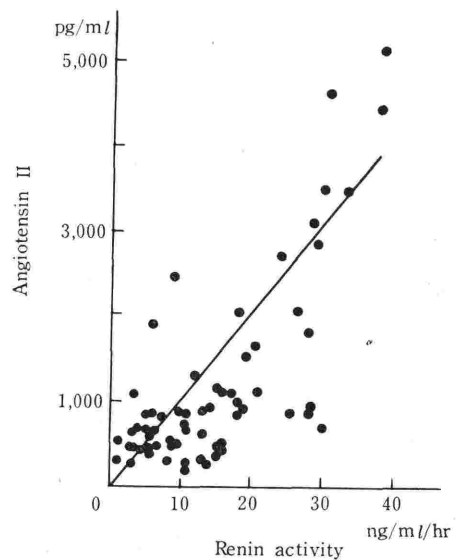


図 13. Morphine 麻酔下の angiotensin II と PRA の関係

Ald. の変動をみると PRA¹³⁾ や A-II¹⁴⁾ の消長と一致しない。これは麻酔薬の違いでも同様の経過を示した。CPB 中 Ald. は他の測定ホルモンに比較して上昇傾向が少ない。これは A-II が Ald. の分泌を促進させるが、その作用発現までに時間を要すると考えられる。また、Ald. が他の因子、ACTH、血中 Na, K 濃度、肝臓での Ald. 不活性化などを考慮に入れなければならない。

Lo S. (Low out-put syndrome), あるいは心不全症¹⁵⁾ のとき、腎血流量の低下によって PRA が上昇し、血中 A-I が増加する。この結果が当初に述べた A-II を生み、末梢血管抵抗の増大、C.O. (cardiac output) の低下、腎血流量の減少という悪循環を生むことになると考えられる。症例中、麻酔導入前より A-II は正常値より高い値を示している症例を多く認めたが、この変化は、術前の心カテーテル検査において cardiac index の低下を認める症例と一致することが注目すべき所見であった。

麻酔薬と術前の血行動態との関係からみると、病歴の長い重症例では麻酔の影響を受けることが多い。

開心術における内分泌機構の反応については Bailey¹⁶⁾ の報告にある。Catecholamine の増加によって renin-aldosterone の増加が認められることより、血圧の上昇の背景に、R-A-A 系は重要な役割を果たしていると述べている。CPB 中の perfusion pressure の上昇が、CPB 開始60分前後よりみられることが多いが、体温の低下による末梢血管抵抗の上昇や、電解質の動きなど今後、追究される変化であると考えられる。

麻酔中の renin 活性上昇の原因として、①麻酔あるいは手術中に何らかの原因で腎血流量が減少し、傍糸球体を刺激する結果であり、②麻酔中の catecholamine 使用が renin の放出を高めることから、交感神経系の関与が考えられる。

Vasopressin^{17, 18)} と呼ばれる ADH について、その分泌亢進に影響する因子をひろってみると、①循環血液量の減少が volume receptor を刺激するとき、②急激な血圧下降が baroreceptor を刺激するとき、③血漿浸透圧の上昇の結果、osmoreceptor を刺激する、などが考えられる。

その他、renin 活性と同様にストレス、麻酔薬、catecholamine、低酸素血症などによって誘発される。

R-A-A 系に対する大量ステロイド使用の作用は臨床で、各測定値の変動よりみると十分に注目し値すると考えられるが、今日までのデータでは結論を出すことは困難である。とくに、ADH、PRA の変化よりみるとその有効性を示していると考えられ、麻酔中の尿量の増加はこれら2種類のステロイド薬で明確であった。

CPB という非生理的循環動態は前述したあらゆる条件下にある。抗ショック効果に対するステロイドの有効性が R-A-A 系に対してどのような背景に効果を示すのか今後の研究課題として残されている。現在、この点を追究中である。

また、麻酔中に使用した catecholamine と R-A-A 系については検索しえなかった。

文 献

- 1) Lowenstein, E. : Morphine "Anesthesia" a perspective. *Anesthesiology* 35 : 563-565, 1971.
- 2) Hasbrouk, J. D. : Morphine anesthesia for open heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 10 : 364-369, 1970.
- 3) Stanley, T. H., Webster, L. R. : Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth. Analg.* 57 : 411-466, 1978.
- 4) Stanley, T. H., Lawrence, Berman, Green, O., Robertson, D. H., Roizen, M. : Fentanyl-Oxygen Anesthesia for Coronary Artery Surgery: Plasma Catecholamine and Cortisol Responses. *Anesthesiology* 51 : S139, 1979.
- 5) Lunn, J. K., Stanley, F. H., Eisele, J., Webster, L. and Woodward, A. : High dose Fentanyl Anesthesia for Coronary Surgery : Plasmafentanyl Concentrations and Influence of Nitrous oxide on Cardiovascular Responses. *Anesth. Analg.* 58 : 390-395, 1979.
- 6) 白井希明, 長柄克子, 田中未知, 古谷幸雄, 藤田昌雄 : 開心術麻酔中における薬剤の尿量に及ぼす効果と検討。臨床麻酔 1 : 460-467, 1977.
- 7) Thompson, M. A., Broadbent, M. P. : Methylprednisolone prior to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 35 : 345-353, 1980.
- 8) Novak, E., Stubbs, S. S., Seckman, C. E., Hearron, M. S. : Effect of single large intravenous dose of methylprednisolone. *Clin. Pharmacol. Therap.* 11 : 711-717, 1970.

- 9) 正津 晃 : 開心術における副腎皮質ホルモン大量投与の検討. 胸部外科 **26** : 340~345, 1973.
- 10) Davis, J.O. : The control of renin release. *Am. J. Med.* **55** : 333~350, 1973.
- 11) Biron, P., Campeau, L., David, P. : Fate of angiotensin I and II in the human pulmonary circulation. *Am. J. Cardiol.* **24** : 544~547, 1969.
- 12) Favre, L., Vallotton, M.B., Muller A. F. : Relationship between Plasma Concentrations of Angiotensin I, Angiotensin II, and Plasma Renin Activity during Cardio-Pulmonary Bypass in Man. *Europ. J. Clin. Invest.* **4** : 135~140, 1974.
- 13) Forsling, M.L., Ullman, E. : Release of Vasopressin during hypoxia. *J. Physiol.* **241** : 35~36, 1974.
- 14) Keil, L.C., Summy-Long, J., Severs, W. B. : Release of Vasopressin by Angiotensin II. *Endocrinology* **96** : 1063~1065, 1975.
- 15) Curtiss, C., Cohn, J.N., Vrbel, T., Franciosa, J.A. : Role of Renin angiotensin system in the systemic vasoconstriction of the chronic congestive heart failure. *Circulation* **58** : 763~770, 1978.
- 16) Bailey, D.R., Miller, E.D. Jr., Kaplan, J. A., Rogers, P.W. : The renin angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphine-nitrous oxygen anesthesia. *Anesthesiology* **42** : 538~544, 1975.
- 17) Simpson, P., Forsling, M. : The effect of halothane on plasma vasopressin during cardio-pulmonary bypass. *Clin. Endocrinol.* **7** : 33~39, 1977.
- 18) Philbin, D.M., Coggins, C.H. : Plasma vasopressin levels during cardio-pulmonary bypass with and without profound haemodilution. *Can. Anaesth. Soc. J.* **25** : 282~285, 1978,