

原 著

プロスタグランジンE₁投与が体外循環による
腎障害に及ぼす影響富山 芳信*, 平野 禎造**, 多田 文彦*
細川 滋俊***, 神山 有史*, 斎藤 隆雄*

要 旨

成人開心術症例においてPGE₁を体外循環中20ng/kg/min, 体外循環終了後術後1日目まで10ng/kg/minで投与したPGE₁群(10例)とコントロール群(10例)を対象としてPGE₁投与が体外循環による腎障害に及ぼす影響をN-acetyl-D-glucosaminidase インデックス, ナトリウム排泄率, クレアチニンクリアランス, 血清ヘモグロビン濃度を指標として検討した。体外循環により尿管細胞, 尿管機能および糸球体濾過は障害され, 溶血が起こった。いずれの指標においても両群間に有意な差を認めなかった。PGE₁20ng/kg/minの静脈内投与では, 体外循環中および体外循環後の腎障害に対してPGE₁による明らかな腎保護作用は認められなかった。

はじめに

体外循環(以下CPB)を用いた心臓手術では腎血流量の低下, 溶血, ミオグロビンの産生などにより尿管細胞障害が起こりやすく, 術後の低心拍出量状態も加わり術後に急性腎不全が発症することがある。

プロスタグランジンE₁(以下PGE₁)は腎血管拡張作用¹⁾, 再吸収抑制作用²⁾, ライソゾーム膜安定化作用³⁾, 溶血防止作用⁴⁾などを持つとされ, 体外循環による腎障害に対し保護的に作用する可能性がある。血管拡張型のプロスタグランジンが

腎機能を保護することは数多く報告されている^{5,6)}。しかし体外循環による腎障害に対してPGE₁投与の影響を検討した報告は少ない。

今回はPGE₁がCPBによる腎障害を予防しうるか否かをN-acetyl-D-glucosaminidase(以下NAG)インデックス, ナトリウム排泄率(以下FENa), クレアチニンクリアランス(以下CCr), 血清ヘモグロビン濃度を指標として検討した。

対象と方法

対象は人工心肺使用による開心術が予定された成人開心術症例20例で, PGE₁群とコントロール群の各10例で検討した。麻酔はモルヒネ1.5mg/kg iv, クロロプロマジン2mg/kg ivを主麻酔薬として行ない, 適宜吸入麻酔薬あるいはジアゼパムを追加投与した。体外循環は回路充填液に乳酸加リンゲル液および保存血を用い, マンニトールを300-350ml使用し, 体外循環装置は無拍動流ローポンプと気泡型肺あるいは膜型肺を組み合わせて行い, 灌流指数を2.4-2.6l/m²/minとし, 体外循環中直腸温28.1±0.2℃の低体温で行なった。過度の希釈に対してはCordisヘモコンセントレーターによる限外濾過を併用した。

輸液は麻酔開始より体外循環開始までに低分子デキストランを約5ml/kg投与し, マンニトール4mg/kgを体外循環開始後30分間に, フロセミド0.5mg/kgを大動脈遮断解除後に投与した。またウリナスタチンを体外循環開始直後30万単位, 体外循環終了直後10万単位投与し, ウリナスタチン, フロセミドは以後適宜追加した。

肉眼的血尿に対してはハプトグロビン4000単位

*徳島大学医学部麻酔学教室

**高知市立市民病院麻酔科

***徳島県立中央病院麻酔科

を投与した。

PGE₁群では気管内挿管後より PGE₁を20ng/kg/min で投与を開始し体外循環終了まで維持、体外循環終了後は10ng/kg/min で翌日 AM10時まで維持した。

採血は①術前、②体外循環開始30分後、③大動脈遮断解除20分後、④体外循環終了15分後、⑤体外循環終了3-4時間後、⑥術後1日目 AM 9時、⑦術後3-4日目 AM 9時、⑧術後7日目 AM 5時の各時点で行った。尿検体は各採血時点で尿量を測定するとともに採取した。血中および尿中のNAG, ナトリウム, クレアチニンを測定し、NAG インデックス, FENa, CCr の指標を算出するとともに各時点で平均血圧、②・③の時点では血清ヘモグロビン濃度を測定した。

指標の算出は以下の方法で行なった。

NAG インデックス (IU/g・creatinine) : 尿中NAG ÷ 尿中Cr

FENa (%) : 尿中ナトリウム ÷ 血中ナトリウム ÷ 尿中Cr × 血中Cr × 100

CCr (ml/min) : 尿中Cr × 尿量 ÷ 血清Cr × 1.48 ÷ 体表面積

尿量 (ml/hr/kg) : 尿量 ÷ 体重

測定法は NAG は MCP-比色法, Cr は酵素法, 電解質はイオン選択法で行なった。

測定結果は平均値 ± 標準誤差で表記した。

統計的解析は X²検定, t 検定, paired t 検定を用いて行い, P < 0.05 で有意差ありと判定した。

結果

1) 患者背景 (Table 1)

患者背景には年齢において PGE₁群が低い傾向を示した以外有意差を認めなかった。

2) 血圧 (Figure 1)

CPB 開始 30 分後の血圧は PGE₁群 36.5 ± 3.9mmHg, コントロール群 39.6 ± 2.5mmHg と PGE₁群が低い傾向にあった。

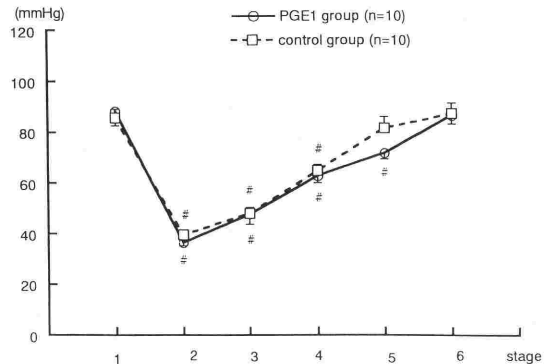


Fig. 1 Changes of mean arterial pressure before (stage1 = before induction of anesthesia), during (stage2 = 30 min after initiation of CPB; stage3 = 20 min after aortic declamping) and after CPB (stage4 = 15 min after termination of CPB; stage5 = 3-4 hr after; stage6 = 1 day after).

Data are presented as mean ± SEM. # Significant difference from stage 1 at P < 0.05

Table 1 Patients' characteristics

	PGE ₁ group	control group
Age (yrs)	50.8 ± 3.1	58.9 ± 2.6
male (n) : female (n)	8 : 2	6 : 4
Body weight (kg)	61.6 ± 3.0	60.0 ± 3.6
Aorta clamping time (min)	56.6 ± 6.7	45.5 ± 4.8
CPB time (min)	110 ± 10.9	91.5 ± 7.3
bubble oxygenator (n) : membrane oxygenator (n)	5 : 5	7 : 3
Operative procedure		
: CABG (n)	4	3
: artificial valve replacement (n)	4	5
: repair of congenital heart disease (n)	2	2

3) 腎機能検査

a. 尿中NAGインデックスの変化(Figure 2)

両群とも体外循環開始30分より有意に増加し、術後7日目に至っても術前に比べ有意に増加した。両群間に有意な差はなかった。

b. クレアチニクリアランス (Figure 3)

両群とも体外循環開始30分より有意に減少し、術後1日目まで減少していた。両群間に有意な差はなかった。

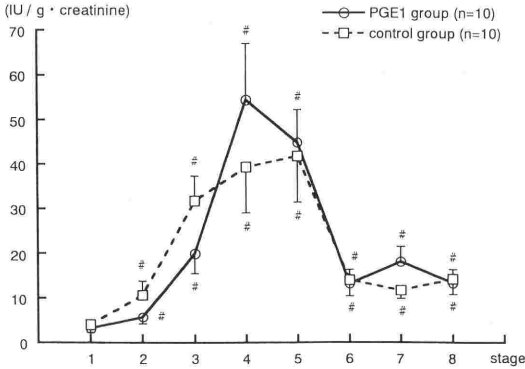


Fig. 2 Changes of NAG index before (stage1=before induction of anesthesia), during (stage2=30 min after initiation of CPB; stage3=20 min after aortic declamping) and after CPB (stage4=15 min after termination of CPB; stage5=3-4 hr after; stage6=1 day after; stage7=3-4 days after; stage8=7 days after).

Data are presented as mean ± SEM. # Significant difference from stage 1 at P<0.05

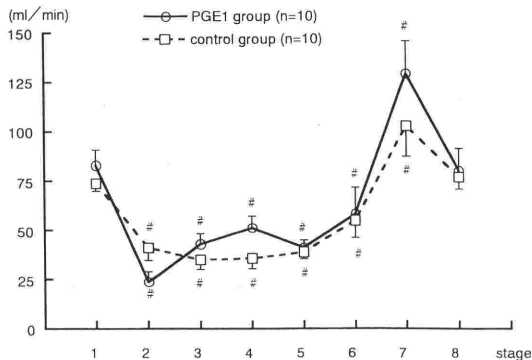


Fig. 3 Changes of creatinine clearance at the different time points described in figure 2.

Data are presented as mean ± SEM. # Significant difference from stage 1 at P<0.05

c. ナトリウム排泄率 (Figure 4)

ナトリウム排泄率は体外循環終了15分にピークを取る変化を示したが、両群間に有意差はなかった。

d. 尿量 (Figure 5)

尿量はCPB開始30分後でPGE₁群で有意に少なかった。その後は有意な差はなかった。

3) 血清ヘモグロビン濃度

血清ヘモグロビン濃度は大動脈速断解除20分にPGE₁群, 53.7±5.4mg/dl, コントロール群48.5±4.1mg/dl, 体外循環終了15分にPGE₁群64.3±

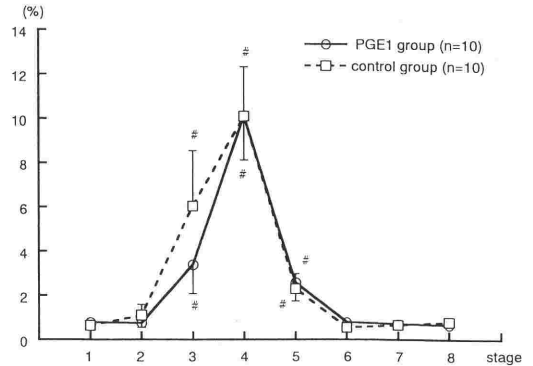


Fig. 4 Changes of FENa at the different time points described in figure 2.

Data are presented as mean ± SEM. # Significant difference from stage 1 at P<0.05

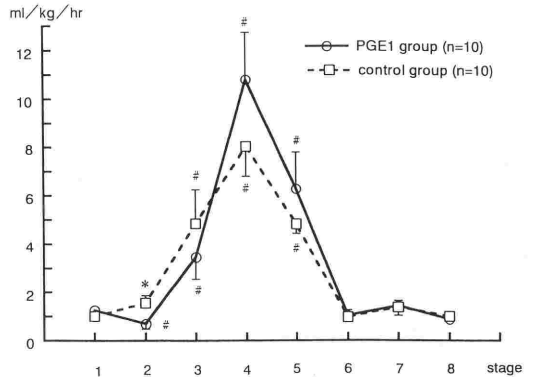


Fig. 5 Changes of urinary output at the different time points described in figure 2.

Data are presented as mean ± SEM. * Significant difference from control at P<0.05, # Significant difference from stage 1 at P<0.05

6.0mg/dl, コントロール群 58.9 ± 5.3 mg/dlで両群に差はなかった. 体外循環時間により補正した血清ヘモグロビン濃度においても体外循環終了15分にPGE₁群 0.64 ± 0.09 mg/dl/min, コントロール群 0.66 ± 0.17 mg/dl/minで両群に差はなかった.

考 察

体外循環を用いた心臓手術では尿細管細胞障害や糸球体機能低下が起こるとされる.

尿細管細胞は髄質酸素分圧が低く, しかも再吸収を行うため酸素消費量が多いことから虚血に陥り易いとされ^{7,8)}, 体外循環中は腎血流量の低下⁹⁾, 遊離ヘモグロビン¹⁰⁾およびミオグロビン¹¹⁾などの腎障害因子の産生により尿細管細胞は容易に障害される. また糸球体濾過は濾過圧と濾過面積により決定され¹²⁾, 体外循環中は腎血流量の低下, 血圧の低下および血管作動物質の増加¹³⁾によるメサンジウム細胞の収縮¹²⁾により糸球体濾過は減少する.

また体外循環により血小板および補体は活性化され, 血小板の活性化では血小板よりトロンボキサンなどの血管作動物質が放出され¹⁴⁾腎循環を悪化させる, 一方補体の活性化では白血球が活性化され, 血管内皮に付着した白血球から活性酸素やライソゾーム酵素が放出され¹⁵⁾, 糸球体障害および直血管障害を生じさせる可能性がある.

血管拡張型PGは腎動脈および直血管に作用し腎髄質血流量を増加させ, ヘンレの係蹄上行脚, 集合管において再吸収を抑制して尿細管の酸素需給バランスを改善する¹⁶⁾とともに, ライソゾーム酵素の遊離を抑え尿細管細胞を保護し³⁾, またストレスのかかった状態でのカテコラミン, アンジオテンシンIIの増加による糸球体細動脈, メサンジウム細胞の収縮に拮抗し¹⁾糸球体の濾過の減少を抑えるとされる. またPGE₁は血小板保護作用¹⁷⁾, 白血球活性化抑制作用¹⁸⁾を有するとされ, このことも腎保護因子になると考えられる.

本研究ではPGE₁を投与したがNAGインデックスの上昇, ナトリウム排泄率の上昇から尿細管の器質的障害および再吸収障害が認められ, CCrの減少から糸球体濾過の障害も疑われた. また血清ヘモグロビン濃度を溶血の指標として見ると体外循環の経過とともに溶血が進行し, しかもいずれの指標も両群間に有意差はなく, PGE₁の腎保

護作用を認めなかった. 原因として①体外循環による腎障害の危険因子の差およびばらつき, ②PGE₁の投与量および投与方法, ③麻酔方法, ④腎自体が血管拡張型PGを産生することおよびレニン-アンジオテンシン系と血管拡張型PGの相互作用が考えられる.

体外循環による腎障害の危険因子に関しては術前危険因子として腎障害が, 体外循環に関しては体外循環時間が問題とされ, 体外循環後は心拍出量の低下が重要とされる.

術前のCCr, NAGインデックスには差がなかったことから術前の腎障害に大差はなく, 体外循環時間にも有意差はなかった.

PGE₁の投与量に関して, 山口ら⁴⁾は体外循環開始時より10-20ng/kg/minの投与により溶血防止効果を認めており, また本研究では灌流圧は体外循環開始30分後にPGE₁群の方が低値を取る傾向があり, 体外循環中灌流量がほぼ一定であることから本研究の投与量でもPGE₁が血管拡張作用を示したと考えられ, 投与量が不十分であるとは考えにくい. 体外循環による腎障害は体外循環開始直後より生ずる可能性がある¹⁴⁾体外循環開始時に必要量の血中濃度を得るために本研究では挿管直後よりPGE₁の投与を開始し, また体外循環終了後急速に投与を中断するのを避け, 10ng/kg/minの低用量で術後1日目まで投与を続けたが, 体外循環終了後の投与量に関しては再考の余地があると考えられた.

本研究の麻酔方法はモルヒネ, クロロプロマジンを主麻酔薬とし, コントロール群においても体外循環中比較的低い灌流圧で維持し, またウリナスタチン¹⁹⁾などの腎に保護的に作用する可能性のある薬剤も比較的多く用いた. このこともPGE₁投与による腎保護作用が明確に現れなかったことに関係する可能性がある.

Dunnらは¹⁾アンジオテンシンII, バゾプレッシン, ノルエピネフリンがPGE, PGIの生合成を促進し, これらのPGが血管収縮を抑制するnegative feed backの働きをすると述べており, 体外循環によりアンジオテンシンII, バゾプレッシン, カテコラミンは増加するとされる¹⁾³⁾ことから上記のnegative feed back機構が働きPGが分泌されていた可能性がある. 周術期の非ステロイド性抗炎症剤投与による腎不全も報告されてお

り²⁰⁾体外循環中に PG は内因性に増加していたと考えられ、本研究における投与量では体外循環中および術後の腎機能には影響しなかった可能性がある。一方、PGE₂、PGI₂投与がアンジオテンシン II を増加させることは *in vivo*, *in vitro*²¹⁾ および体外循環時¹³⁾にも認められていることから腎では血管拡張性の物質と血管収縮性の物質が複雑に相互作用しており、体外より投与した PGE₁が腎に対し臨床上有意に保護的に作用するか否かはさらに検討が必要である。

ま と め

成人開心術症例に対し、PGE₁を気管内挿管後より 20ng/kg/min で静脈内投与を開始し体外循環終了まで維持、体外循環終了後 10ng/kg/min で翌日 AM10時まで維持することによる腎保護作用を検討し、以下の結果を得た。

1. 血清ヘモグロビン濃度により溶血を検討したが、溶血防止作用は認められなかった。
2. NAG インデックス、ナトリウム排泄率により尿管細管障害を検討したが、障害防止作用は認められなかった。
3. CCr により糸球体濾過障害を検討したが、障害防止作用は認められなかった。

本論文の要旨は第14回日本循環制御医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Dunn MJ, Hood VL : Prostaglandins and the kidney. *Am J Physiol* 253: F169-F184, 1977
- 2) Schlondorff D, Ardaillou R : Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney Int* 29: 108-119, 1986
- 3) Ogletree ML, Lefer AM : Prostaglandin induced preservation of the ischemic myocardium. *Circ Res* 42: 218-224, 1978
- 4) 山口 寛, 清水 剛, 阿久津博美ほか: 体外循環中の溶血と赤血球変形能および PGE₁の溶血防止効果について. *日胸外会誌* 38: 625-629, 1990
- 5) Kaufman R, Kobzik L, Shepro D, et al : Vasodilator prostaglandins prevent renal damage after ischemia. *Ann Surg* 204: 195-198, 1987
- 6) Tobimatsu M, Ueda Y, Saito S, et al : Effects of a stable prostacycline analog on experimental ischemic acute renal failure. *Ann Surg* 208: 65-70, 1988

- 7) Brezis M, Rosen S, Silva P, et al : Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 73 : 182-190, 1984
- 8) Brezis M, Rosen S, Silva P, et al : Renal ischemia: A new perspective. *Kidney Int* 26: 375-383, 1984
- 9) 高野久揮, 川島康雄, 藤田 毅 : 長時間体外循環における循環動態の研究 — 特に Clorpromazine 使用および拍動流灌流の効果. *日胸外会誌* 23(suppl) : 104, 1985
- 10) Okies JE, Goodnight SH, Litchford B, et al : Effects of infusion of cardiomy suction blood during extracorporeal circulation for coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 74: 440-444, 1977
- 11) 田辺貞雄, 十九浦敏男, 今関隆雄ほか: 心臓血管外科手術と Rhabdomyolysis に関する考察 — とくに急性腎障害について —. *日胸外会誌* 33 : 1535, 1985
- 12) Neild G : Endothelial and mesangial cell dysfunction in acute renal failure. In: Bihari D, Neild G eds, *Acute renal failure in the intensive therapy unit*, Berlin, Springer, 1990, pp157-166
- 13) Feddersen K, Aurell M, Delin K : Effects of cardiopulmonary bypass and prostacyclin on plasma catecholamine, angiotensin II and arginine-vasopressin. *Acta Anaesthesiol Scand* 29: 224-230, 1985
- 14) Rinder CS, Bohnert J, Rinder HM, et al : Platelet activation and aggregation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 75: 388-393, 1991
- 15) Kirklin JK : The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: Tinker JH eds, *Cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies*, Philadelphia, W.B.Saunders 1989, pp131-146
- 16) Epstein FH, Brezis M, Rosen S : Role of the medulla in acute renal failure. In: Bihari D, Neild G eds, *Acute renal failure in the intensive therapy unit*, Berlin, Springer, 1990, pp91-102
- 17) Addonizio VP jr, Macarak RJ, Colman RW, et al : Preservation of human platelets with prostaglandin E₁ during *in vitro* simulation of cardiopulmonary bypass. *Circ Res* 44: 350-357, 1979
- 18) Gee MH, Tahamont MV, Flynn JT, et al : Prostaglandin E₁ prevents increased lung microvascular permeability during intravascular complement activation in sheep. *Circ Res* 61: 420-428, 1987
- 19) 大島永久, 山田崇之, 中原秀樹ほか: 開心術における腎機能, 末梢循環に対する Urinastatin の効果 — Aprotinin との比較検討 —. *胸部外科* 43 : 357-362, 1990
- 20) 森本雅巳, 杠 英樹, 大橋昌彦ほか: 非ステロイド性抗炎症剤の腎に及ぼす影響 — 臨床的および実験的研究 —. *ICU と CCU* 11 : 259-265, 1987
- 21) Schieppati A, Remuzzi G : Eicosanoids and acute renal failure. In: Bihari D, Neild G, *Acute renal failure in the intensive therapy unit*, Berlin, Springer, 1990, pp91-102

Effects of Prostaglandin E₁ Infusion on Renal Injury during and after Cardiopulmonary Bypass

Yoshinobu Tomiyama, Teizo Hirano*, Fumihiko Tada,
Shigetoshi Hosokawa**, Arifumi Kohyama, and Takao Saito

Department of Anesthesiology, Tokushima University School of Medicine
Tokushima, Japan

Department of Anesthesiology, Kochi Municipal hospital*

Department of Anesthesiology, Tokushima Prefectural Central Hospital**

We studied the effects of Prostaglandin E₁ (PGE₁) infusion on renal injury during and after cardiopulmonary bypass (CPB) in 20 adult patients undergoing cardiac surgery. These patients were divided into two groups: control group (n = 10) and PGE₁ group (n = 10). PGE₁ was infused intravenously at the rate of 20ng/kg/min during CPB and 10ng/kg/min after CPB until postoperative day 1. N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG) index, fractional sodium excretion (FENa), creatinine clearance (Ccr) and serum hemoglobin concentration were measured before induction of anesthesia, dur-

ing CPB (30,min after initiation of CPB and 20 min after aortic declamping) and after CPB (15 min and 3-4 hr after termination of CPB and postoperative day 1, 3-4, and 7). In both groups, NAG index, FENa and serum hemoglobin concentration increased, while Ccr decreased, and the changes of these parameters showed no significant differences between two groups during and after CPB. Continuous administration of PGE₁ during and after CPB could not demonstrate the apparent renal protective effects in the patients undergoing cardiac surgery.

Key words : Prostaglandin E₁, Cardiopulmonary bypass, Renal injury, N-acetyl-D-glucosaminidase index, Creatinine clearance.