

原 著

クモ膜下出血 (SAH) 患者における血圧と
レニン-アンギオテンシン系の変動について

池田一美*, 池田寿昭*, 杉 正俊*

要 旨

我々は20例のクモ膜下出血 (SAH) 患者について、術後の血圧と、レニン-アンギオテンシン系 (RAS), 心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) 及びアルドステロンの変化について検討した。血漿レニン活性は第3病日より、血中アンギオテンシン I, II 濃度は第7病日より有意に増加し、第14病日まで高値が続いた。ANP は第3~7病日には有意に増加、第14病日には、ほぼ対照値にもどった。アルドステロンに有意の変化は無く、血清 Na 濃度も正常範囲内であった。RAS 系が活性化したにもかかわらず、血圧に有意の変化は無く、直接の相関はみられなかった。これは ANP による降圧作用が影響したのではないかと推察された。

緒 言

クモ膜下出血患者 (以下 SAH) 患者において、術後の血圧管理は再出血及び脳血管れん縮を予防する点で重要である。そこで我々は、当センターにおいてクリッピング術を施行した SAH 患者20例について、血圧の変動とレニン-アンギオテンシン系 (以下 RAS), アルドステロン及び心房性 Na 利尿ペプチド (以下 ANP) の変化について検討したので報告する。

方 法

対象は表1に示した様に当センターにおいてクリッピング術を施行した20例であり、Hunt & Kosnik の Grade II~IV を対象とし、心疾患、糖

尿病、腎疾患の既往のある症例は除外した。平均年齢は 62.5 ± 8.4 才であり、男性8例、女性12例であった。予後の判定は発症1ヶ月後に行い、Excellent, Good, Fair, Poor, Vegetative State (V. S) の5段階に分類したが、Good13例、Fair4例、Poor2例、VS1例と比較的予後は良好であった。

原則として、SAH 発症6時間後に脳血管造影を行い、72時間以内にクリッピング術を施行、血腫があれば可能な限り除去をした。第3病日より脳血管れん縮予防の為、Hypervolemic therapy を施行、CVP 又は mRAP10~15 cm H₂O を目標として、プラズマネート又はデキストラン500~1500 ml/day を投与、血清アルブミン < 3.5 gr/dl の症例では、アルブミン、新鮮凍結血漿 (FFP) の投与も併用した。全例、ニゾフェノン15~30 mg/day の投与も行った。収縮期血圧 (以下 SAP) は120~160 mmHg を目標として、SAP > 170 mmHg の症例では、カルシウム拮抗薬、交感神経しゃ断薬、ACE 阻害薬の経口投与を行い、無効であれば、塩酸ニカルジピン ($2 \sim 7$ γ /kg/min) の経静脈投与に変更した。脳浮腫予防の為、全例、グリセオール、又はマニトール500~750 ml/day とメチルプレドニゾロン250~500 mg/day の投与を行い、血清 Na > 150 mEq/l, < 130 mEq/l 又は血清 K > 5.0 mEq/l, < 3.5 mEq/l では適時補正を行った。

表2に降圧剤投与の有無及び内容について示した。術後15例が降圧剤投与を必要として、12例は塩酸ニカルジピンの持続投与を行った。測定はICU入室第1, 3, 7, 14病日の午前6時に仰臥位にて行い、SAP 及び拡張期血圧 (DAP) は左前腕部のマンシエットにて測定した。採血は橈骨

*東京医科大学八王子医療センター 麻酔科

動脈カテーテルより行い、血漿レニン活性（以下 PRA, 正常値0.1~2.0 ng/ml・hr), アンギオテンシン I 濃度 (AT-I, 正常値<200 pg/ml), アンギ

オテンシン II 濃度 (AT-II, 正常値<60 pg/ml), アルドステロン濃度 (正常値 2~12 ng/ml), 心房性 Na 利尿ペプチド (以下 ANP, 正常値<43.0

表1 対象の背景因子

No	年齢	性別	Hunt and Kosnik	脳血管攣縮	予後
①	46	女	2	(-)	Good
②	54	男	2	(-)	Good
③	68	女	3	(-)	Good
④	58	男	1	(-)	Good
⑤	78	女	3	(-)	Fair
⑥	56	女	3	(+)	Good
⑦	73	女	2	(-)	Fair
⑧	53	男	3	(-)	Good
⑨	75	男	4	(-)	Fair
⑩	59	男	3	(+)	Good
⑪	74	女	3	(-)	Vegitative
⑫	72	女	2	(-)	Good
⑬	53	女	4	(-)	Fair
⑭	68	女	4	(-)	Poor
⑮	71	女	2	(-)	Good
⑯	50	男	1	(-)	Good
⑰	44	男	3	(-)	Good
⑱	60	男	3	(-)	Good
⑲	70	女	2	(-)	Good
⑳	69	女	4	(-)	Poor

表2 降圧剤投与について

No	術前的高血圧	塩酸ニカルジピン投与	経口降圧剤の投与	
1	-	-		
2	-	-		
3	+	+	Ca拮抗薬	
4	-	-		
5	+	+	Ca拮抗薬	交感神経遮断薬
6	+	+	Ca拮抗薬	交感神経遮断薬
7	+	+	Ca拮抗薬	交感神経遮断薬
8	-	-		
9	+	+		
10	+	+	Ca拮抗薬	交感神経遮断薬
11	-	+		
12	-	-		
13	+	+	Ca拮抗薬	ACE阻害薬
14	+	+	Ca拮抗薬	ACE阻害薬
15	+	-	Ca拮抗薬	
16	+	-	Ca拮抗薬	
17	+	-	Ca拮抗薬	
18	+	+	Ca拮抗薬	ACE阻害薬
19	+	+	Ca拮抗薬	ACE阻害薬
20	+	+	Ca拮抗薬	ACE阻害薬

pg/ml) を Radioimmunoassay 法 (以下 RIA 法) にて測定した。また Na の血漿中濃度と 1 日尿中排泄量を電極法にて測定した。測定値は mean \pm SD で示し、第 1 病日の値を対照値として、Student-t 検査により、危険率 5% をもって有意差検定を行った。

結 果

SAP, DAP 共に、正常範囲内であり、有意の変化は無かった。

図 2 にレニン-アンギオテンシン系の変化を示した。血漿レニン活性は第 7 病日には、 1.62 ± 0.4 ng/ml \cdot hr と有意に増加し、第 14 病日には 3.72 ± 0.8 ng/ml \cdot hr と高値が続いた。血中アンギオテンシン I 濃度は第 3 病日には有意に増加し、第 7 病日には 285 ± 30.7 pg/ml と最高値を示し、第 14 病日も 170.7 ± 30.5 pg/ml と高値が続いた。血中アンギオテンシン II 濃度も同様の变化を示したが正常範囲内であった。

血中アルドステロン濃度は、正常範囲内にあり、有意の変化は示さなかった。心房性 Na 利尿ペプチドは、第 3 病日には 53.5 pg/ml と有意に増加し、

第 7 病日には 60.1 pg/ml と最高値を示したが第 14 病日には、ほぼ対照値にもどった。

血清 Na は正常範囲内にあり、有意の変化は無かった。尿中 Na 排泄量は第 1 病日には正常よりやや低値を示し、第 3~第 7 病日には有意に増加するも、第 14 病日には、ほぼ対照値にもどった。

考 察

破裂動脈瘤の予後を左右する最も大きな因子は再破裂と脳血管れん縮である。再破裂は発症 6 時間以内に最も多く、2 週間以内に約 20% が再破裂し、その内の 64% が死亡する¹⁾。脳血管れん縮は、SAH 患者の 40~70% に発生し、SAH 発症第 4 から 16 病日に発生しやすい。Fisher 等は、脳血管れん縮に起因した神経脱落症状を DIND (Delayed Ischemic Neurological Deficits) と命名し、脳血管れん縮患者の 1/2~1/3 に認められると報告している。これは内皮細胞の変性により PGI₂ の産生が低下し、一方、血小板の活性化によりトロンボキサン A₂ (TxA₂) の合成が促進し、PGI₂/TxA₂ のバランスがくずれるのが一因ではないかとされている。血管収縮因子としては、エピネフリン、ノ

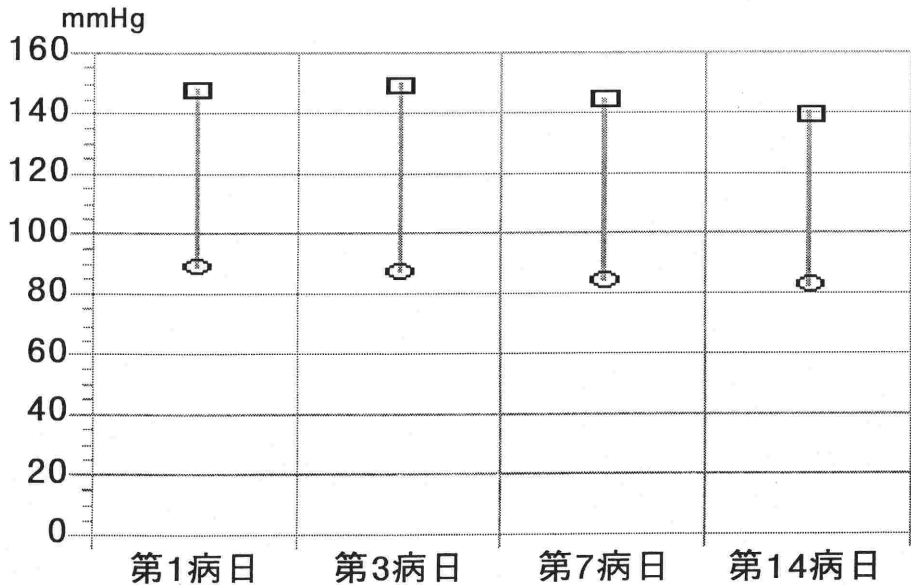


図1 血圧 (SAP, DAP) の変化

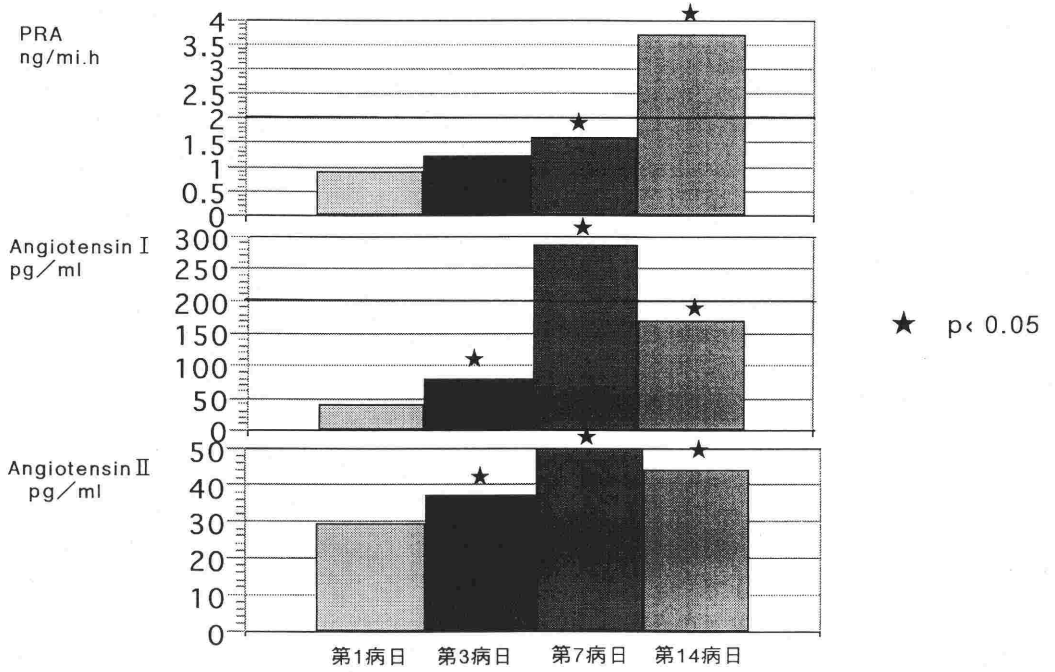


図2 RASの変化

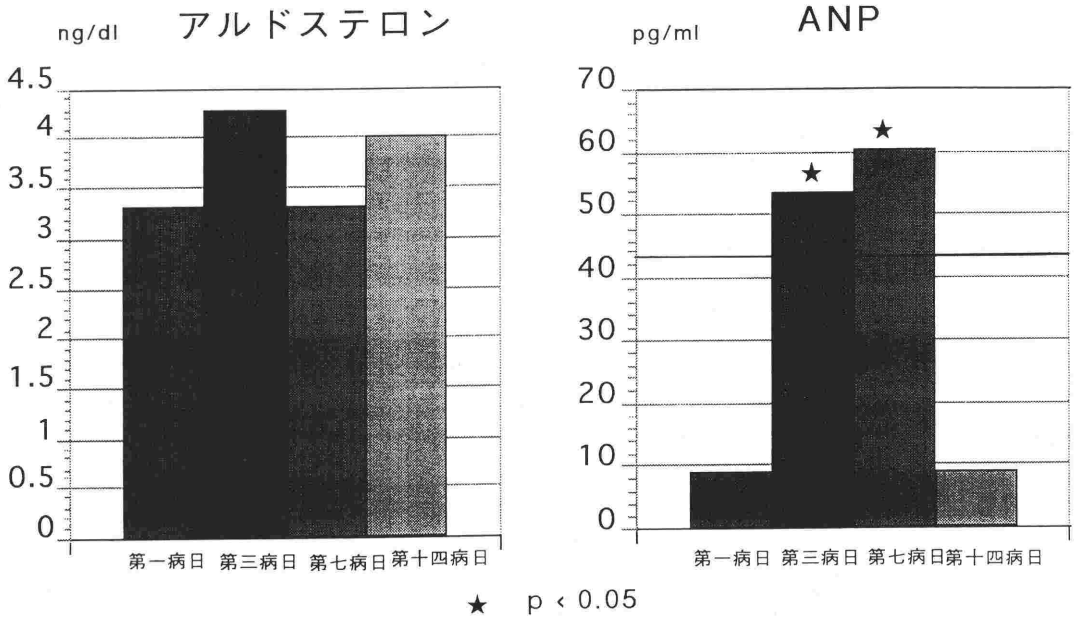
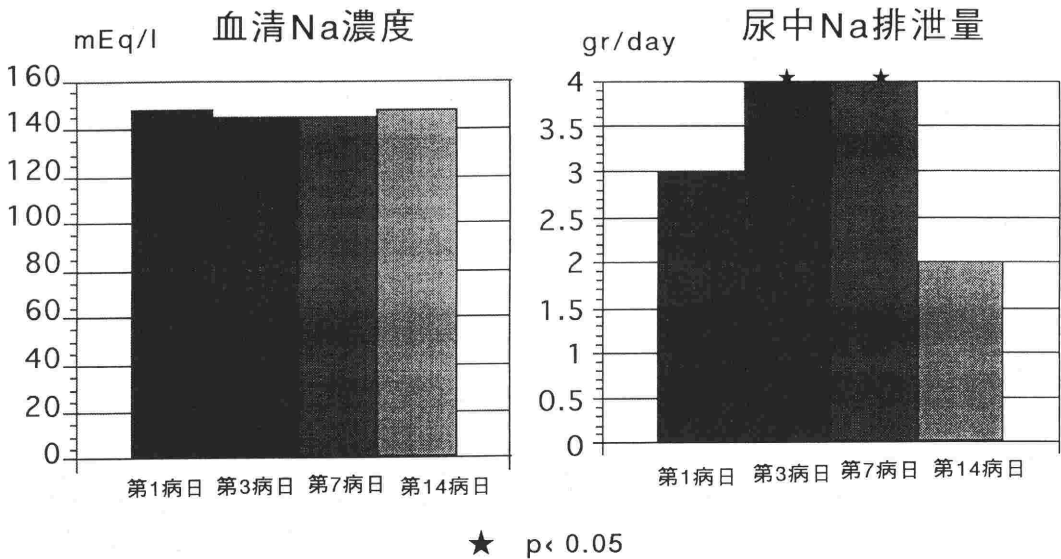


図3 アルドステロンと ANP



★ $p < 0.05$
 図4 血清 Na 濃度と尿中 Na 排泄量

ルエピネフリン、アンギオテンシン等が考えられており、一方、SAHにより放出された AT III には血管内皮細胞弛緩作用があり、れん縮の発生を数日間遅らせるとされている²⁾。

脳血管れん縮の予防と治療には、Hypervolemic, Hypertention therapy が有効^{3,4)}とされており、アルブミンの投与が良いとの報告もある^{5,6)}。ALLEN 等は SAH 患者にニモジピンを投与し、脳血管を拡張し、れん縮の予防に有効であったと報告しており^{7,8)}、Ca-拮抗薬の投与も新しい治療法の1つと考えられている。我々は SAH 術後の再破裂とれん縮予防の為、経口降圧剤と共に塩酸ニカルジピン 2~7 γ /kg/min の投与を行い、SAP140~160 mmHg に調節する事ができた。

高血圧と RAS 系とは密接な関係にある。近位尿細管と糸球体輸出細動脈は AT-II への感受性が高く、生理的濃度の AT-II は糸球体の輸出細動脈に作用して GFR を調節するとともに尿細管にも作用して、Na の再吸収を促進する。

高濃度の AT-II は慢性的に糸球体輸出細動脈を収縮させ、高血圧を発生させる。AT-II は直接、血管平滑筋を収縮させる昇圧物質であり、またアルドステロンの分泌も促進する⁹⁾。

レニンは旁糸球体細胞の顆粒球中で生成、貯蔵されるタン白分解酵素であり、肝のアンギオテンシノーゲンに作用して AT-I を作り、AT-I は変換酵素により、AT-II に変わり、AT-II はアンギ

オテンシナーゼにより分解される^{10,11)}。今回、我々の結果では、PRA は第7病日より、AT-I 及び AT-II は第3病日より有意に増加し、第14病日まで高値が続いた事から、RAS 系は第3病日以後、活性化したと思われた。これは脳血管れん縮の起る時期に一致しており、vasoconstrictive substance として放出されたと推察された。AT-II が正常範囲内の変化であったのは、症例によっては、ACE 阻害薬を投与した為であると思われた。

心房性 Na 利尿ペプチド (以下 ANP) は主に心房で合成、分泌されるホルモンであり、AT-II とは逆の作用を持ち、ノルエピネフリンや AT-II、バゾプレツシンによる血管の収縮を減弱させる。糸球体輸血細動脈を拡張させ、レニンの分泌を抑制し、Na 利尿をおこし、GFR を上昇させる α , β , γ の3種の構造があり、血中では α 型が主体である¹²⁾。

森永等は、SAH患者において、症候性脳血管れん縮のみられた群では ANP は有意に増加、アルドステロンに有意の変化は無かったと報告した¹³⁾¹⁴⁾。上出等は、SAH 患者では、ANP は発症2週間後まで有意に増加、ADH は一過性に上昇し、PRA は抑制されなかったと報告している¹⁵⁾。しかし、一方、Juul-R 等は、SAH 患者において、外頸静脈において ANP-LI を測定し、健常者との間に有意差は無かったと報告した¹⁶⁾。我々の結果では、ANP は第3病日以後有意に増加し、第

14病日には、ほぼ対照値にもどった。これは第3～14病日には hypervolemic therapy を行い、心房負荷がかかり、ANP が放出された為と思われた。アルドステロンに有意の変化は無かった。

今回、12例に塩酸ニカルジピンの経静脈投与も施行しており、Ca-拮抗薬の影響についても考慮すべきであると思われた。Ca-拮抗薬は腎血流量、GFR 増加させる為、尿量、Na 排泄を増加させる¹⁷⁾。旁糸球体からのレニン分泌はCa イオンにより抑制されるので、Ca-拮抗薬はレニン分泌を亢進するはずであるが、臨床的には問題ないとの報告が多い¹⁸⁾。

Valentin 等はラットにおける実験で、ニカルジピンによる血圧低下は ANP にも AT-II にも影響しなかったと報告している¹⁹⁾。我々は塩酸ニカルジピンの経静脈投与は1週間以内に中止しており、RAS 系が第14病日まで高値を示した事から、ニカルジピンの影響によるものとは考えにくいと思われた。

Cargill 等は、アンジオテンシン II の投与によりヒトにおいて ANP は増加し、他の Np 利尿ペプチド (BNP, CNP) は増加しなかったと報告している²⁰⁾。今回、我々の結果では、SAH 術後レニン-アンジオテンシン系と ANP は両方とも増加し、アルドステロン、血漿中 Na 濃度に有意の変化は無かった。

レニン-アンジオテンシン系が活性化したにもかかわらず、血圧に有意の変化は無く、直接の相関がみられなかったのは、ANP の持つ降圧作用が影響したと思われた。

結 語

1. SAH 患者20例について、術後の血圧の変化とレニン-アンジオテンシン系、ANP、及びアルドステロンの変化について検討した。
2. SAP, DAP は正常範囲内にあり、有意の変化は無かった。
3. PRA は第7病日より、AT-I 及び AT-II 濃度は第3病日より有意に増加し、第14病日まで高値が続いた。
4. ANP は第3～7病日には有意に増加し、第14病日にはほぼ対照値にもどった。アルドステロンに有意の変化は無かった。
5. RAS系は活性化したが、血圧に有意の変化は

無く、直接の相関はみられなかった。

これは ANP による降圧作用が影響したのではないかと推察された。

文 献

- 1) 菊地晴彦, 永田 泉: くも膜下出血-脳動脈瘤-. 脳神経 46: 119-124, 1994
- 2) 佐々木富男, 野口 信, 高倉公朋: クモ膜下出血と脳血管れん縮. 神経進歩 32: 309-319, 1988
- 3) 長沢史郎, 大槻宏和, 米川泰弘ほか: Combination therapy による Symptomatic vasospasm の治療成績. 脳神経外科 14: 15-20, 1986
- 4) Yamakami I, Isobe K, Yamaura A: Effects of Intravenous volume Expansion on Cerebral Blood Flow in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms. Neurosurgery 21: 303-309, 1987
- 5) 酒井英光, 田辺寛丸, 遠藤昌孝ほか: 25% ヒトアルブミン溶液大量投与が脳血管れん縮時 γ CBF に与える影響. 脳卒中 9: 283-289, 1987
- 6) Ishiguro S, Kimura A, Munemoto S, et al: The changes of plasma volume, central venous pressure and water balance of patients treated by haemodynamic therapy for vasospasm Neurological Research 9: 44-47, 1987
- 7) G S Allen, T J Preziosi, R B Battye, et al: Cerebral arterial spasm-A controlled Trial of Nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. The New England Journal of Medicine Vol 308: 619-624, 1983
- 8) K Messeter, L Brandt, B. Ljunggren, et al: Prediction and Prevention of Delayed Ischemic Dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and early operation Neurosurgery 20: 548-553, 1987
- 9) 江藤胤尚, 柘山幸志郎: 本態性高血圧はどこまでわかったか. Medical Practice 4: 176-186, 1987
- 10) Barry M Brenner, Thomas H Hostetler, Steven C Hebert: 腎機能の障害. ハリソン内科書, 広川書店, 東京, 1989, pp2243-2247
- 11) Gordon H, Williams R, G Cluhy: 副腎皮質の疾患. ハリソン内科書, 東京, 1989, pp3447-3352
- 12) 安岐康晴, 玉置俊見, 安部陽一: 腎循環調節における液性因子. 循環制御 13: 575-582, 1992
- 13) 森永一生, 林 征志, 松本行弘ほか: くも膜下出血後の脳血管れん縮と血漿心房性 Na 利尿ペプチド, 抗利尿ホルモン. 脳神経 45: 445-448, 1993
- 14) 森永一生, 林 征志, 松本行弘ほか: 頭蓋内疾患における血漿心房性 Na 利尿ペプチド, 抗利尿ホルモン, アルドステロンと低 Na 血症. 脳神経外科 20: 45-49, 1992
- 15) 黒川泰任, 上出延治, 本田 修ほか: クモ膜下出血急性期に経験される低ナトリウム血症の原因. 脳神経 44: 905-911, 1992
- 16) Juul R, Edvinsson L, Ekman R et al: Atrial natriuretic peptide-LI following subarachnoid hemorrhage in man. Acta-Neurochir-Wien 106: 18-23, 1990
- 17) 玉置俊見: カルシウム拮抗薬の腎作用. 循環制御 14: 127-132, 1993
- 18) 溝淵知司, 落合陽治, 石井智子ほか: 高齢者の術中高血圧に対するニカルジピン投与とレニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響. 麻酔 41: 1232-1236, 1992

- 19) Valentin JP, Nafrialdi N, Ribstein J et al : Endogenous angiotensin II but not atrial natriuretic peptide modulates the effect of nicardipine on extracellular fluid partition in rat : J-Hypertens 11 : 961-967, 1993
- 20) Corgill RI, Cautie WJ, Lipworth BJ : The effects of angiotensin II on circulating levels of natriuretic peptide. Br-J-Clin-Pharmacol 38:139-142, 1994

The Changes in Blood Pressure and Renin-angiotensin Substances in the Patients with Subarachnoid Hemorrhage

Kazumi Ikeda, Toshiaki Ikeda, Masatoshi Sugi

Department of Anesthesiology, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical College
Hachioji, Japan

We evaluated the changes in blood pressure, plasma renin activity (PRA), serum concentration of angiotensin I II (AT-I II), aldosterone, A-type natriuretic peptide (ANP), in the twenty patients after clipping operation. PRA was observed significant increase after 7th day and serum concentration of AT I II were observed significant increase after 3rd day. All of them were showed high

values until 14th day after operation. Serum concentration of aldosterone and Na were observed no significant change in this study.

We concluded that renin-angiotensin system and ANP were increased after 3rd day after operation that was not concerned with change in blood pressure.

Key words : Subarachnoid hemorrhage, Renin angiotensin substances, A-type natriuretic peptide
Aldosterone, Blood pressure

(Circ Cont 16 : 549~555, 1995)