

## 症 例

心臓血管手術後患者に対する $\alpha$ h ANP (ハンブ®) の  
使用経験春名優樹\*, 公文啓二\*, 矢作直樹\*  
渡辺泰彦\*, 林 英明\*, 松井淳琪\*

## はじめに

$\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド( $\alpha$ h ANP)は尿量および尿中ナトリウム排泄を増加させる作用に加えて血管拡張による前負荷・後負荷軽減作用を有し<sup>1)</sup>, 急性心不全患者に投与した場合は肺水腫の改善, 心拍出量の増加により血行動態を改善することが報告されている<sup>2)</sup>. これまでの臨床応用は数十分程度の短時間トライアルであったが, 昨年五月の発売以来更なる長時間投与が可能になり, その臨床効果が期待されている. $\alpha$ h ANPの適用対象は急性心不全であるが, これまでと異なるタイプの利尿薬として, 一般の利尿薬に応答不良の患者に対しても有効である可能性がある. 今回われわれは, 肺うっ血・心不全があり通常の利尿法に十分応答しない心臓血管手術後患者に利尿目的で $\alpha$ h ANPを投与して良好な結果をえたので報告する.

## 症 例

## 症例 1

69歳, 男性. 60 kg, 162 cm.

83年8月大動脈弁置換術(生体弁), 僧帽弁置換術(生体弁)が施行された. 85年4月僧帽弁のprimary tissue failure (PTF)にて再び僧帽弁置換術(生体弁)が施行された. 95年9月の外来受診時に大動脈弁のPTFの診断で緊急入院となった. 心エコー図では大動脈弁狭窄兼閉鎖不全と僧帽弁石灰化による開放制限を認めた. うっ血性心

不全が強く緊急手術となった. 術前のBUNは47 mg/dl, 血清Crは2.1 mg/dlであった. 大動脈弁, 僧帽弁置換術(機械弁)が施行された. 麻酔時間9時間20分, 手術時間8時間0分, 体外循環時間3時間49分, 大動脈遮断時間2時間43分であった. 術中尿量少なく, ドパミン(DOA), フロセミド, マニトールを適宜使用し, 430 ml/9時間20分の尿量であった. 術中のトータルバランスは+3000 mlであった. ICU入室後は, カテコラミン投与下で心係数3.3~3.8と良好な心機能で, DOA, アミノフィリン, マニトール, フロセミドを使用して尿量は1~2 ml/kg/hrを維持していたが, 入室後の体液バランスはプラスであった. 血液ガスは良好で術後10時間で抜管となった. 抜管後は喀痰多く, 胸部Xpで肺うっ血像があり, 1時間後に再挿管となった. 再挿管前後より更なる利尿を目指して $\alpha$ h ANPの投与を0.05  $\mu$ g/kg/minで開始した. 開始後数十分で著明な利尿がつき体液バランスもマイナスとなっていった(図1, 2). これに伴い喀痰量が減少してゆき再挿管後15時間で抜管可能となった.

## 症例 2

68歳, 女性. 55 kg, 156 cm.

79年僧帽弁狭窄症, 肺高血圧症, 心房細動で僧帽弁置換術(生体弁)が施行された. 89年再僧帽弁置換術(機械弁), 95年8月再々僧帽弁置換術が施行された. 9月再び心不全, 乏尿となり, 心エコー図にて僧帽弁のperivalvular leakage認め, 9月26日緊急にて再々僧帽弁置換術が施行されることになった. 術前のBUNは24 mg/dl, 血清Crは1.5 mg/dlであった. 麻酔時間12時間35分,

\*国立循環器病センター外科系集中治療科

手術時間11時間30分，体外循環時間 6 時間56分，心停止時間 2 時間13分であった。術中の心機能が不良で，IABP 下で体外循環より離脱した。その後も肺高血圧と low output syndrome (LOS) が持続した。術中尿量は80 ml/12時間35分と乏尿で，トータルバランスは-980 mlであったが全身浮腫著明であった。ICU 入室後も肺高血圧と LOS が持続し，大量カテコラミン投与，吸入一酸化窒素療法<sup>3)</sup> にも SvO<sub>2</sub> 48~50 % で時間尿量は 1 ml/kg 以下であった。16 % マニトール 20 ml/hr，フロセミド 40 mg/hr の持続投与にも尿量不十分で体液バランスがプラスに傾くので  $\alpha$ h ANP の投与を 0.05  $\mu$ g/kg/min で開始した。開始後尿量は著増し体液バランスはマイナスとなっていた。しかしながらそれでも SvO<sub>2</sub> は 50 % 前後で変化なく輸血による貧血の改善と軽度低体温管理 (35  $^{\circ}$ C)

を導入し循環を安定させた。インドシアニン・グリーン (ICG) の非侵襲的色素希釈曲線測定装置 (日本光電, DDG1001) を用いて循環血液量の測定<sup>4,5)</sup> を  $\alpha$ h ANP の投与前後で行ったところ，投与直前が 2.83 l，投与 3 時間後が 3.00 l，この間の体液バランスが -450 ml であり，利尿による浮腫の軽減が示唆された (図 3)。この後循環の安定を持って術後第 2 病日に低体温管理から離脱した。IABP 1 : 1，調節呼吸で時間尿量 200 ml 以上と安定していたので術後第 4 病日にフロセミド 20 mg/hr 投与下で  $\alpha$ h ANP を 0.05  $\mu$ g/kg/min より中止した。中止後尿量の激減，収縮期肺動脈圧の上昇が認められたので一旦中止を断念し同量で再開した。再開後すぐに利尿が付き肺動脈圧も元のレベルへ戻った。翌日収縮期肺動脈圧が低下してきていたので再び  $\alpha$ h ANP の中止を試みた。

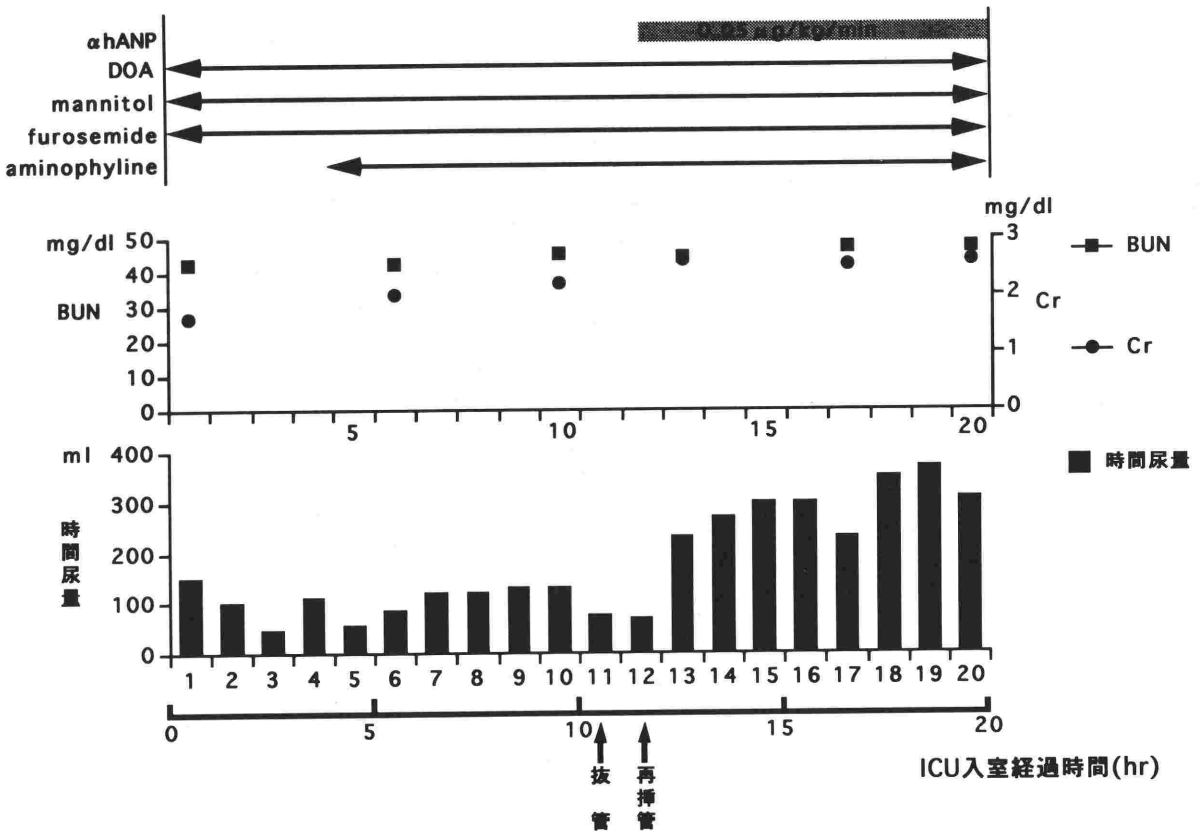


図1 症例1の臨床経過 (その1)

中止後前日と同様の現象が生じ、フロセミドを30 mg/hr に増量したが利尿の回復を認めなかったので $\alpha$ h ANP を同量で再開、元の状態へ復帰した(図4)。この後 $\alpha$ h ANP はそのまま IABP のウイーニングを優先させ、術後第6病日に抜去した。術後第8病日より $\alpha$ h ANP のゆっくりとした減量を開始し、術後第18病日に中止できた。

症例 3

73歳, 男性. 61 kg, 165 cm.

30年来の高血圧症であった。94年8月切迫心筋梗塞にて緊急 CABG (SVG to LAD, PL) が施行されていた。この時、慢性腎不全の状態であった。95年3月 DSA にて右腎動脈起始部99%狭窄、左腎動脈起始部90%狭窄、左総腸骨動脈閉塞の診

断にて、同年7月24日 bifurcated graft replacement, Abdominal Ao-bilateral renal artery bypass grafting が施行された。

術前の BUN は59 mg/dl, 血清 Cr は4.8 mg/dl であった。麻酔時間19時間45分、手術時間18時間20分であった。術中大量出血で一時的に心停止となり、心肺蘇生術が施行された。術中バランスは不明。ICU 入室後 DOA, ドブタミン (DOB), マニトール+フロセミド混合液の持続投与, アミノフィリンにても尿量は60~70ml/hr であった。全身浮腫著明にて、出血の減少を待って術後26時間目に持続血液濾過透析 (CHDF) を導入した。CHDF 導入後も自己尿量は不変であった。次第に血小板減少傾向となり、血小板1.9万/ $\mu$ l の時点で CHDF

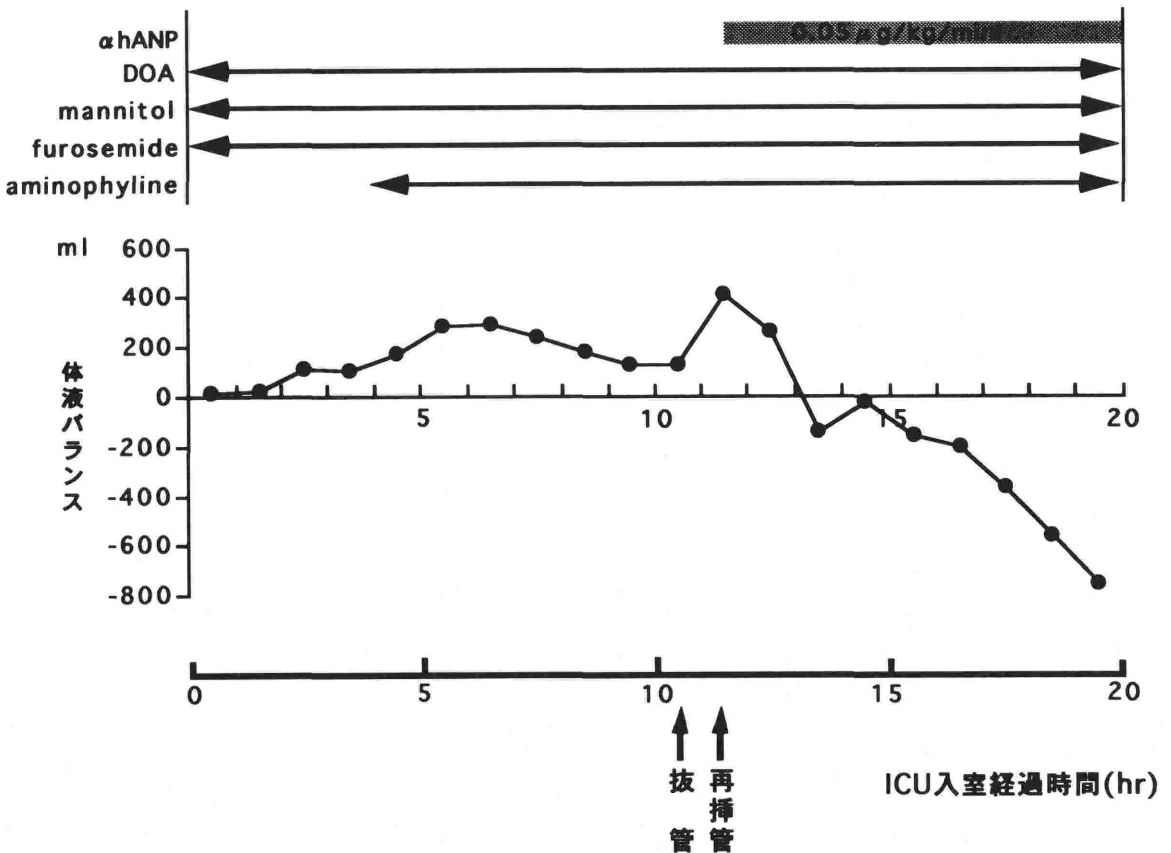


図2 症例1の臨床経過 (その2)

αhANPの導入期 (OPOD)

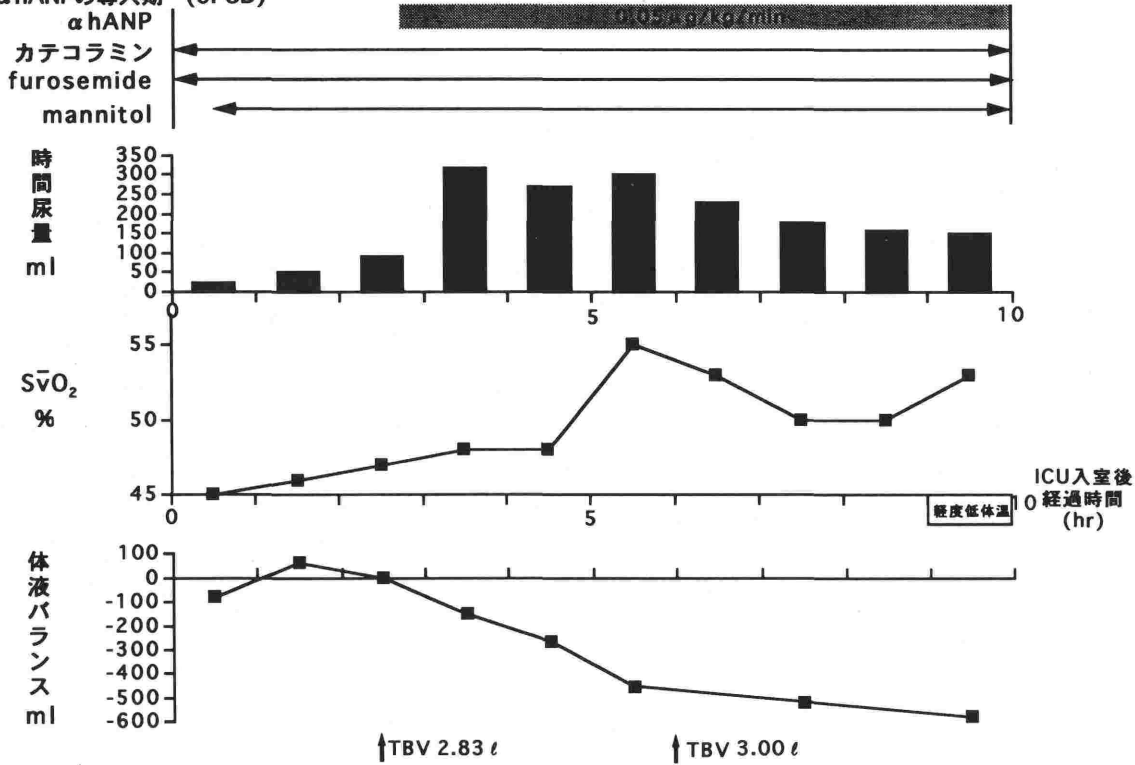
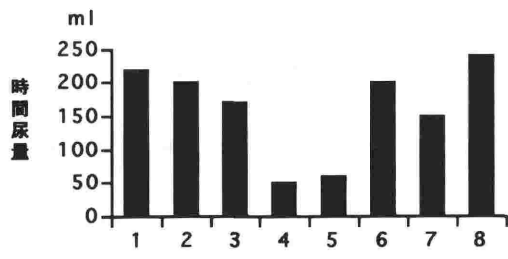


図3 症例2の臨床経過 (αhANPの導入期)

αhANP離脱トライアル

1回目(4POD)

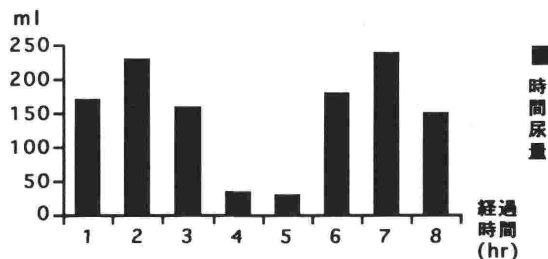


PAP (mmHg) 53/25 (32) 52/25 (32) 64/28 (37) 52/24 (32) 46/21 (28)

αh ANP (μg/kg/min) 0.05 0.05

furosemide (mg/hr) 20 20

2回目(5POD)



PAP (mmHg) 38/19 (24) 40/21 (26) 55/22 (31) 38/21 (26)

αh ANP (μg/kg/min) 0.05 0.05

furosemide (mg/hr) 20 30

図4 症例2の臨床経過 (αhANPの離脱トライアル)

を断念した。中止後乏尿傾向となったので  $\alpha$ h ANP の投与を  $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で開始した。投与開始後尿量は著増し体液バランスもマイナスで推移した。ICG を用いて  $\alpha$ h ANP 投与前後での循環血液量の変動を調べたところ、投与直前が  $3.72 \text{ l}$ 、投与4時間後が  $3.74 \text{ l}$ 、この間の体液バランスが  $-400 \text{ ml}$  と浮腫の軽減を示唆する結果であった(図5)。クレアチニンクリアランスの変動は投与前4時間の平均が  $5.6 \text{ ml}/\text{min}$ 、投与開始後12時間の平均が  $7.9 \text{ ml}/\text{min}$  と軽度増加傾向であったがCHDF中止後BUN、血清Crは上昇していった。CHDF中止60時間後BUN  $108 \text{ mg}/\text{dl}$ 、血清Cr  $5.6 \text{ mg}/\text{dl}$  となった時点でCHDFを再開した。この間に濃厚血小板輸血を行い出血傾向なく経過し得た。

考 察

ヒトの心房組織より  $\alpha$ h ANP が単離、精製<sup>6)</sup>されて以来  $\alpha$ h ANP の薬理学的作用、病態生理上の役割の究明が精力的に進められてきた。 $\alpha$ h ANP

は受容体型 guanylate cyclase A (GC-A)<sup>7)</sup> と結合してこれを活性化させ、細胞内 cGMP を上昇させることで血管平滑筋弛緩作用、利尿作用を発揮する新しいタイプの降圧利尿薬である。術前心不全、長時間体外循環の症例1、2および術中大量出血・大量輸血の症例3では著明な臓器浮腫をきたしており多臓器不全の準備状態にあると考えられる。このような患者が悪循環に陥らないためには強力な利尿により浮腫を軽減する必要がある。3症例とも術前より腎機能低下がありDOA、フロセミド、マニトール、アミノフィリンの組み合わせによる通常利尿法に反応不良であった。利尿薬には異なる作用機序を持つ薬剤の組み合わせによる diuretic synergism<sup>8)</sup> が認められており、ループス利尿薬とサイアザイドの組み合わせ<sup>9)</sup>、ループス利尿薬とアミノフィリンの組み合わせ<sup>10)</sup> などで相乗効果が報告されている。 $\alpha$ h ANP はこれまでと異なる作用機序を持つ利尿薬であるので通常利尿法に反応不良の症例にも有効であ

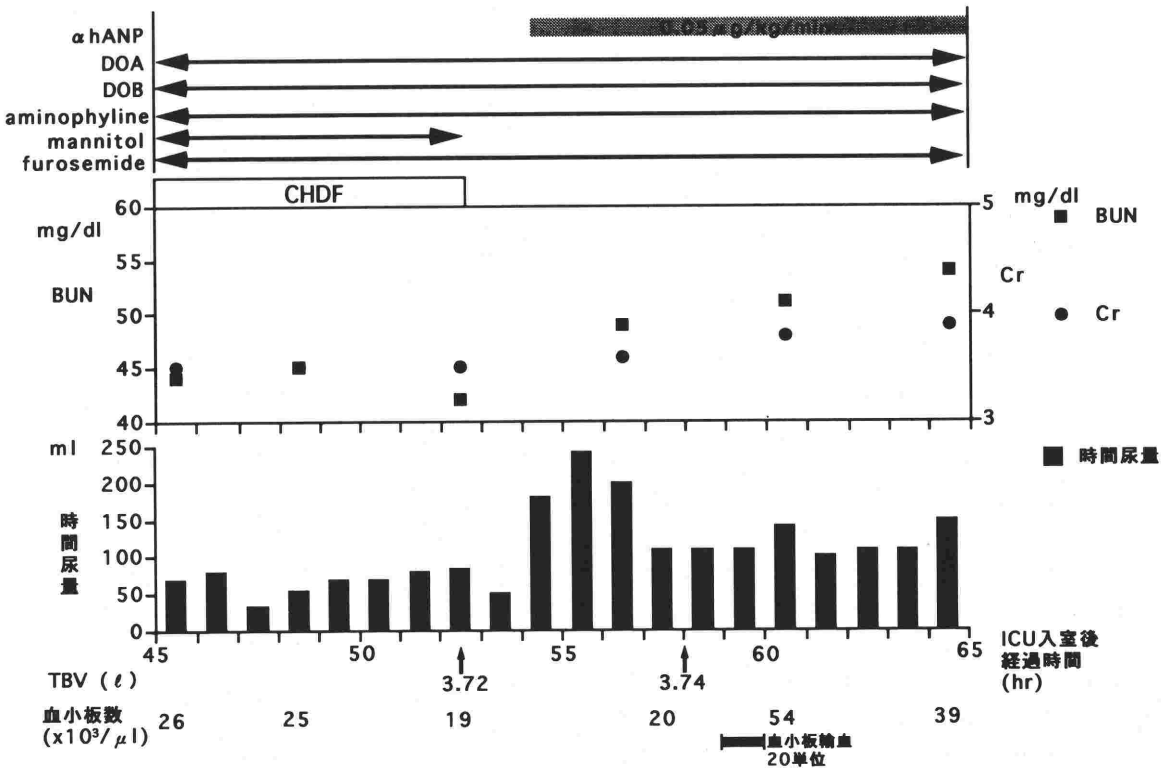


図5 症例3の臨床経過

る可能性がある。実際、3症例とも $\alpha$ h ANPの投与開始後より尿量が著増し、 $\alpha$ h ANPが非常に有用な利尿薬であることが示された。特に、症例3に見るように、CHDFの離脱時および一時的中断における水分管理に有効であると思われる。 $\alpha$ h ANPの利尿作用機序はまだ完全に解明されていないが、糸球体濾過量を増加させることがその主な作用である<sup>11)</sup>と言われている。しかしながら、症例3においてはクレアチニンクリアランスの増加はわずかであった。他の2症例ではクレアチニンクリアランスを調べていないので明確なことは言えないが、他に報告されている作用、例えば集合管における水・NaClの再吸収抑制<sup>12)</sup>が大きく効いているのかもしれない。 $\alpha$ h ANPの利尿作用は、ラットの動物実験によると、持続静注数時間で耐性が生じると報告されている<sup>13)</sup>。このため $\alpha$ h ANPを利尿薬として使用することに疑問を呈する意見もある。症例2が示すところによると、投与5日目でも有効であり、この意見は適当ではない。むしろ長期投与例では離脱困難を示し、 $\alpha$ h ANPの減量はゆっくり行うことが勧められる。症例2では中止までに10日かかっているが、0.05  $\mu$ g/kg/minからでは通常は24-48時間で中止可能と思われる。もう一つ注意すべき点は $\alpha$ h ANPの循環血液量減少作用である。両腎摘出ラットを用いた実験によると、 $\alpha$ h ANPは他の血管拡張薬と異なり、血管から組織へ水分を移動させて循環血液量を減少させると報告<sup>14)</sup>されている。心臓血管手術後急性期においては、循環血液量を維持しつつ、利尿により組織間液量を減少させることが求められており、 $\alpha$ h ANPが循環血液量減少作用を持つとすればこれは望ましいものではない。われわれはこれまでベッドサイドで簡便に循環血液量を測定する方法・装置の開発を進めてきており、以前本誌においても紹介した<sup>15)</sup>。これは、一定量のICGを静脈投与した後の動脈血ICG濃度をパルス・オキシメトリの原理の応用により非侵襲的に連続測定し循環血液量を求めるもので、臨床使用するに十分な精度をもつものである<sup>5)</sup>。症例2、3において、本法により $\alpha$ h ANP投与前後での循環血液量変動を検討した結果では、少なくとも心臓血管手術後の組織間液の増加した状態における $\alpha$ h ANPの投与は組織間質から血管への水分移動を促し、浮腫を軽減する作用をもつと考

えられた。

$\alpha$ h ANPの臨床応用は今まさに始まったばかりである。必ずしも動物実験の結果がそのまま当てはまる場合ばかりとは言えず今後の検討を必要とする点も多い。 $\alpha$ h ANPは周術期水分管理の強力な道具となることが期待される。

## ま と め

1. 心臓血管手術後の組織間液が著増している患者で、通常利尿剤に反応しない場合の利尿目的に、 $\alpha$ h ANPは有効であった。
2. 周術期腎機能増悪で持続血液濾過透析(CHDF)を施行している患者のCHDFからの離脱にも $\alpha$ h ANPは有効であった。
3.  $\alpha$ h ANPは長期間投与でも有効であった。長期間投与例で $\alpha$ h ANPを中心する場合は、尿量に注意しながら時間をかけてゆっくり減量することが望ましい。

## 文 献

- 1) 中尾一和：心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の生合成と分泌調節, 血管研究法の進歩 (江橋節郎編) 学会出版センター, 東京, 1990, pp.207-222
- 2) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, et al: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 76:115-124, 1987
- 3) 公文啓二, 矢作直樹: NO吸入療法, NOと病態・治療 (戸田昇編) メジカルビュー社, 東京, 1995, pp.150-161
- 4) 青柳卓雄, 布施政好, 金本理夫ほか: パルス式色素希釈法. *臨床モニター* 5:371-379, 1994
- 5) Haruna M, Kumon K, Yahagi N, et al: Accuracy of bedside measurement of circulating blood volume by the pulse spectrophotometry. *Anesthesiology* 83, 3A: A410, 1995
- 6) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -h ANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118:131-139, 1984
- 7) Garbers DL, Lowe DG: Guanylyl cyclase receptors. *J Biol Chem* 269:30741-30744, 1994
- 8) Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 114:886-894, 1991
- 9) Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, et al: Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 72:929-938, 1982
- 10) Brater DC, Kaojarern S, Chennavasin P: Pharmacodynamics of the diuretic effects of aminophylline and acetazolamide alone and combined with furosemide in normal subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 227:92-97,

- 1983
- 11) Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al : Significance of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide as a hormone in humans. *Hypertension* 8 (Suppl. 1) : 1-151-155, 1986
  - 12) Light DB, Schwiebert EM, Karlson KH, et al : Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells. *Science* 243 : 383-385, 1989
  - 13) Furuya M, Hayashi Y, Kanai Y, et al : Mechanism of tachyphylaxis in diuretic response to atrial natriuretic peptide. In: Matsuo H, Imura H eds, *Atrial and brain natriuretic peptides*, Tokyo, Kodansha Scientific, 1991, pp.255-266
  - 14) Fluckiger JP, Waeber B, Matsueda G, et al : Effect of atriopeptin III on hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am J Physiol* 251 : H880-H883, 1986
  - 15) 谷上博信, 公文啓二 : ベッドサイドでの簡便な循環血液量測定装置 日本光電社製「DDG1001」(試作品). *循環制御* 15 : 323-326, 1994

### Clinical Application of $\alpha$ h ANP to the Oliguric Patients after Cardiovascular Surgery in the Early Postoperative Period

Masaki Haruna, Keiji Kumon, Naoki Yahagi, Yasuhiko Watanabe,  
Hideaki Hayashi and Junki Matsui

Surgical Intensive Care Unit, National Cardiovascular Center  
Suita, Osaka, Japan

Alpha-human atrial natriuretic peptide ( $\alpha$ h ANP) is a potent vasodilating, diuretic drug which has been proved effective to congestive heart failure. We applied  $\alpha$  h ANP infusion at  $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  to the oliguric patients after cardiovascular surgery who had a marked increase in interstitial fluid and needed a vigorous diuresis, but did not respond to the conventional diuretic therapy. The  $\alpha$ h

ANP infusion increased urinary output dramatically, and has been proved a very effective drug in these clinical setting.  $\alpha$  h ANP was, especially, useful on the removal from continuous hemodialysis-filtration (CHDF). Although long-term use of  $\alpha$  h ANP was still effective, the termination of  $\alpha$  h ANP needed the tapering off to prevent oliguria.

**Key Words** :  $\alpha$  h ANP, Oliguric patients, Interstitial fluid, Weaning from continuous hemodialysis-filtration