

体外循環の血漿中カルシトニン遺伝子関連物質 (calcitonin gene-related peptide) に及ぼす影響

寺澤悦司*, 下中浩之*, 鬼頭秀樹*, 山本拓巳*
大島博人*, 上田宣夫*, 赤松 繁*, 土肥修司*

要 旨

われわれは、冠動脈バイパス術予定手術患者20例を対象に、血漿中カルシトニン遺伝子関連物質(CGRP)の人工心肺中の変動について検討した。同時にエピネフリン、ノルエピネフリン、抗利尿ホルモン、心房性ナトリウム利尿ホルモンの測定も行った。血漿CGRPは人工心肺開始直後、大動脈遮断前に麻酔前値(11.1±1.2 pg/ml)の約10倍(109.1±6.3 pg/ml)に上昇し、遮断30分後に有意に低下した(41.6±6.3 pg/ml)。CGRPの動きは同時に測定したホルモンやアミン類とは異なる動きを示した。CGRPの動きは平均血圧、末梢血管抵抗の動きと相反したが、血行動態とCGRPの間には相関を認めることができなかった。CGRPの人工心肺開始時の上昇を報告した初めての報告であるが、人工心肺開始時の上昇機転に関しては、本研究の成績から十分に説明し得なかった。

緒 言

近年発見された生理活性物質であるカルシトニン遺伝子関連物質(calcitonin gene-related peptide:以下CGRP)は、カルシトニン遺伝子の解析から発見されたポリペプチドで37個のアミノ酸から構成されている¹⁾。中枢神経系²⁾のみならず末梢神経³⁾にも広く分布し、血管床、心房にも密に分布している^{4,5)}。

従来、抵抗血管のトーン調節機構として交感

神経系の関与が主として強調されてきたが、古典的神経伝達のブロック、あるいは自律神経刺激に伴う血管トーンの変動が観察される過程の中で、最近、Nonadrenergic Noncholinergic (NANC) 作動性神経⁶⁾の存在が示唆されるに至った。他方、形態学的検索として施行された免疫組織化学的手法は、CGRPがsubstance Pを含むタヒキニン類と同時に検出されることを明らかにし、CGRPが痛覚伝達機構の修飾因子の一つではないかと考えられている⁷⁾。一方、循環器系では心筋に対し強力な変力作用を有し⁸⁾、末梢血管に対しては強力な血管拡張作用を有することが知られている⁹⁾。この様に、CGRPが血管周囲に密に分布していることより、手術侵襲や麻酔によるストレスの影響を受けることが考えられ、特に大きな生体侵襲の一つと考えられる人工心肺により変動することは容易に予測される。他方、CGRPは、妊婦¹⁰⁾や腎不全患者^{11,12)}のように体液が過剰に存在する状態では高値を示し、特に慢性腎不全患者ではCGRPとヒト心房性ナトリウム利尿ホルモン(HANP)が良好な相関を示す¹³⁾という報告が認められる。

体外循環は心臓外科手術の進歩に寄与し、現在では心臓手術に不可欠なものとなってきた。体外循環を低体温温下で使用するに際して、血液希釈は不可欠であり、体液の恒常性に対して大きな変動をもたらすことが知られている。そこで今回、冠動脈バイパス術手術症例を対象に、血漿中のCGRP、HANPと共にストレス関連ホルモンとしてエピネフリン(E)、ノルエピネフリン(NE)、抗利尿ホルモン(ADH)の測定を行い、体外循

*岐阜大学医学部麻酔・蘇生学教室

環の影響について検討を加えた。

方 法

対象は既往歴、現病歴に腎機能異常を認めない47歳から76歳(平均63歳)までの、冠動脈バイパス術を予定手術で受けたASA分類II~IIIの患者20例とした。なお、全員に本研究の主旨を説明し、口頭で同意を得た。麻酔前投薬として入室90分前にジアゼパム $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 内服、入室45分前にスコボラミン $0.008\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、塩酸モルヒネ $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ を筋注した。全身麻酔の導入は心電図、パルスオキシメーターのモニター、末梢静脈路の確保、そして左橈骨動脈内カテーテルによる動脈圧の測定下にフェンタニール $20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、ミダゾラム $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ を用いて行った。ベクロニウム $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ を用いて気管内挿管を行い、半閉鎖回路を用いETCO₂4%前後で調節呼吸を行った。右内頸静脈からSwan-Ganzカテーテル(7.5Fr)を挿入留置し、肺動脈圧、中心静脈圧の連続測定と心拍出量、肺動脈楔入圧を間欠的に測定した。フェンタニールは人工心肺使用までに $50\sim 70\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ を用い、人工心肺の充填液にはフェンタニール $200\text{ }\mu\text{g}$ 、ミダゾラム 10 mg 、ベクロニウム 10 mg を人工心肺開始前に充填した。人工心肺離脱後の麻酔薬としては低濃度のエンフルランを用い、循環補助薬のカテコラミンとしてドパミンまたはドブタミンを適宜併用した。

麻酔中の輸液は乳酸加リンゲルを $10\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ で投与した。体外循環は希釈には乳酸加リンゲルを用い、希釈率0-42%(平均20%)であった。手術は大動脈遮断後心筋保護液(GIK)を灌流して、心停止状態にて行われた。体外循環中の灌流圧は $50\sim 60\text{ mmHg}$ 、流量 $60\sim 70$ (平均64) $\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ で維持された。人工心肺時間は $93\sim 196$ 分(平均138分)、大動脈遮断時間は $37\sim 103$ 分(平均65分)であった。

採血方法：採血は橈骨動脈内のカテーテルから行い、1. 麻酔導入前、2. 人工心肺開始前(ヘパリン投与後)、3. 人工心肺開始直後大動脈遮断前、4. 大動脈遮断30分後、5. 大動脈遮断60分後、6. 人工心肺離脱直前、7. 人工心肺離脱30分後、8. 人工心肺離脱60分後の計8回行なった。なお、大動脈遮断時間が60分以内の場合には、遮断解除直前に採血を行った。CGRP、HANPの

採血は人工心肺開始前、人工心肺開始直後大動脈遮断直前は11例に、他の測定時点では20例に行った。E、NE、ADHは11例を対象に全ての採血時点でを行った。

測定方法：血漿中のCGRPとHANPの測定に際して、患者の血液は採血後速やかにアプロチニン、EDTA含有真空採血管に、E、NE、ADH測定に於いてはEDTA含有真空採血管に採集/混合された。この様に採血された血液は、 3000 rpm 、 15 min の血漿分離後に $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で保存された。血漿中のCGRPとHANPのレベルは、各々、高見らの方法¹⁴⁾、Itohらの方法¹⁵⁾に準拠した特異抗血清を用いるRIA(radioimmuno assay)で測定算出された。また、EとNEの測定はImaiの方法¹⁶⁾に、ADHの測定は吉田らの方法¹⁷⁾に準じて測定された(外注：SRL)。統計処理としてはCGRP、HANPの群間比較にはBonferroniを用い、E、NE、ADHおよび血行動態および他の検査結果の群間比較にはFreedman検定、Wilcoxon検定を用いた。相関についてはSpearman's rank testを用いて行い、 $p<0.05$ を有意とした。

結 果

採血時の血行動態の変動と同時に得られた血液ガス、電解質、血糖の検査結果がTable 1に示されている。CGRPは麻酔導入前($11.1\pm 1.2\text{ pg/ml}$)と人工心肺前($12.8\pm 1.5\text{ pg/ml}$)には差がなく、人工心肺開始直後($109.1\pm 6.3\text{ pg/ml}$)に約10倍に上昇し、大動脈遮断30分後($41.6\pm 6.3\text{ pg/ml}$)に低下した($p<0.01$)。なお、人工心肺を離脱した時点でのCGRPレベルは麻酔導入前と差が認められなかった(Fig. 1.)。

E、NEは麻酔導入前($46\pm 9\text{ pg/ml}$ 、 $309\pm 44\text{ pg/ml}$)と人工心肺前、人工心肺開始直後にはあまり変化がなく、人工心肺離脱直前($446\pm 171\text{ pg/ml}$ 、 $1115\pm 185\text{ pg/ml}$)に最も高値を示した。また、ADHは麻酔導入前($1.2\pm 0.1\text{ pg/ml}$)に比較して、人工心肺開始30分後($55\pm 11\text{ pg/ml}$)より上昇し始め($p<0.01$)、人工心肺離脱直前($67\pm 26\text{ pg/ml}$)に高値を示した(Fig. 1.)。

HANPは人工心肺離脱直前に上昇したが、CGRPとHANPの術中の血漿レベルの変動における相関性は認められなかった(Fig. 2.)。そこで術前のHANPが正常域(40 pg/ml 以下)を示し

ていた症例 (n = 8) と高値を示した症例 (n = 12) を 2 群に分け比較検討した結果が Fig. 3. に示されている. すなわち, 術前 HANP 高値群の左室拡張期圧 (13 mmHg) は, 術前 HANP 正常群 (7 mmHg) に比較して高値を示していた. さらに,

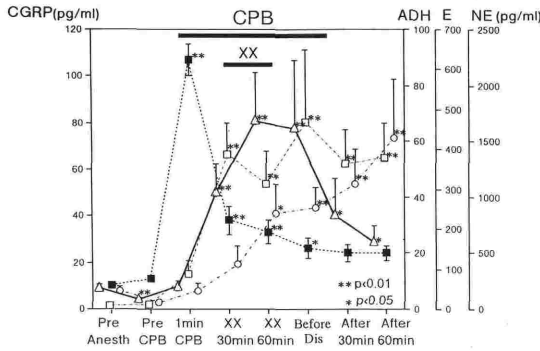


Fig. 1. Changes of Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Epinephrine (E), Norepinephrine (NE) and Antidiuretic Hormone (ADH)
Data were expressed mean \pm standard error.
■ CGRP □ ADH △ E ○ NE

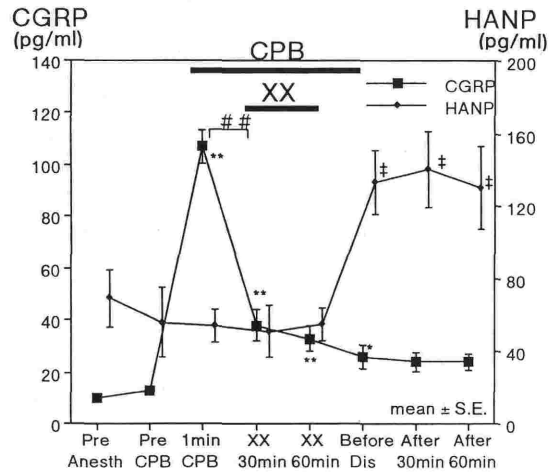


Fig. 2. Changes of Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) & Human Atrial Natriuretic Peptide (HANP)
**p < 0.01 compared with Pre Anesth
*p < 0.05 compared with Pre Anesth
p < 0.01 compared between 1min CPB and $\times\times$ 30min
† p < 0.05 compared with $\times\times$ 60min

Table 1 Hemodynamic changes and other variables

	Pre Anesth	Pre CPB	1 min CPB	$\times\times$ 30min	$\times\times$ 60min	Before Dis	After 30min	After 60min
mAP (mmHg)	90 \pm 11	84 \pm 8	44 \pm 10**	56 \pm 11**	61 \pm 11**	53 \pm 9**	69 \pm 12**	72 \pm 11**
SVR (dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$)		1703 \pm 571	939 \pm 308††	1163 \pm 300††	1332 \pm 328†	1070 \pm 287††	896 \pm 304††	937 \pm 311††
pH	7.42 \pm 0.04	7.42 \pm 0.03	7.50 \pm 0.09**	7.45 \pm 0.05*	7.43 \pm 0.05	7.41 \pm 0.05	7.39 \pm 0.06	7.39 \pm 0.06
PaCO $_2$ (mmHg)	41 \pm 3	37 \pm 3**	34 \pm 6**	35 \pm 3**	35 \pm 5**	38 \pm 5	40 \pm 5	39 \pm 4
PaO $_2$ /F $_i$ O $_2$ (mmHg)	410 \pm 54	376 \pm 96	571 \pm 102**	554 \pm 99**	528 \pm 86**	444 \pm 85	382 \pm 145	361 \pm 126
B.E. (mEq \cdot l $^{-1}$)	0.8 \pm 2.9	0.6 \pm 1.6	3.2 \pm 4.2	1.6 \pm 2.5	-0.1 \pm 1.1	0.1 \pm 1.6	0.2 \pm 2.3	2.6 \pm 0.6
Na (mEq \cdot l $^{-1}$)	138 \pm 3	136 \pm 2	136 \pm 3	134 \pm 3**	132 \pm 5**	135 \pm 4**	133 \pm 3**	135 \pm 3**
K (mEq \cdot l $^{-1}$)	3.9 \pm 0.6	3.6 \pm 0.4*	3.8 \pm 0.5*	3.7 \pm 0.6	3.4 \pm 0.6*	3.7 \pm 0.2	3.4 \pm 0.3**	3.5 \pm 0.3*
Blood Sugar (mg \cdot dl $^{-1}$)	106 \pm 27	131 \pm 52					358 \pm 81*	334 \pm 75**
Hematocrit (%)	36 \pm 4	33 \pm 5**	31 \pm 4**	22 \pm 2**	23 \pm 1**	26 \pm 2**	27 \pm 3**	30 \pm 3**
Rectal Temperature ($^{\circ}$ C)		34.3 \pm 1.1	34.6 \pm 1.1	27.9 \pm 1.5*	27.8 \pm 1.8**	35.0 \pm 0.8*	34.9 \pm 2.4	35.0 \pm 1.4

Values are expressed mean \pm SD.

*p < 0.05 compared with Pre Anesth, **p < 0.01 compared with Pre Anesth, †p < 0.05 compared with Pre CPB, ††p < 0.01 compared with Pre CPB

Abbreviations: mAP=mean arterial pressure, SVR=systemic vascular resistance

Pre Anesth=pre anesthesia, Pre CPB=pre cardiopulmonary bypass after heparinization,

1 min CPB = 1 min after initiation of cardiopulmonary bypass before cross clamping of aorta, $\times\times$ 30min=30min after cross clamping of aorta

$\times\times$ 60 min after cross clamping of aorta, Before Dis = before disconnection from cardiopulmonary bypass,

After 30 min = 30 min after disconnection from cardiopulmonary bypass, After 60 min = 60 min after disconnection from cardiopulmonary bypass

術中の HANP 正常群の HANP レベルは、人工心肺開始による変動を認めず、むしろ、離脱直前に上昇した。他方、術前 HANP 高値群に於ては人工心肺開始と共に徐々に減少する傾向が見られ、人工心肺離脱直後に HANP レベルが上昇していた。

人工心肺開始前、人工心肺開始直後大動脈遮断前、大動脈遮断30分後、大動脈遮断60分後における各ホルモンの差と平均血圧、末梢血管抵抗、心係数、直腸温の差とは相関関係は認められなかった。

人工心肺開始前、人工心肺開始直後大動脈遮断前の平均血圧の差とヘマトクリットの差は $r=0.74$ の有意な ($p<0.05$) 正の相関が得られたものの、CGRP の差とは $r=-0.36$ と負の相関関係が認められた。

考 察

CGRP は人工心肺開始直後に麻酔前値の約10倍と著しく上昇したが、大動脈遮断30分後には有意に低下した。この動きはストレスホルモンや

HANP とは異なる動きであった。平均血圧や末梢血管抵抗と CGRP の動きが鏡面像をなしていたものの、CGRP が血圧低下に関与しているという統計学上の相関関係を認めることができなかった。そしてまた、人工心肺開始前後のヘマトクリットの変化率と血圧変化率が正の相関を示したのに対し、血圧変化率と CGRP の変化率が負の相関を示した現象は、CGRP 上昇のメカニズムが血液希釈とは異なる要因¹⁸⁾に起因して上昇したことを示唆している。なお、CGRP の動きは直腸温の変化の影響を受けないことが示された。

1. 人工心肺開始時の上昇

人工心肺の影響を検討した血管作動物質、補体やサイトカインなどの様々な体液性因子の中で、人工心肺開始直後に上昇すると報告されている Prostaglandin としては PGE₂¹⁹⁾ と PGI₂²⁰⁾ が挙げられ、その他、Bradykinin²¹⁾, kinin²²⁾, および、C3a^{23,24)} の上昇が報告されている。PGE₂ や PGI₂ 上昇の原因として、人工心肺使用により肺内代謝抑制が考えられてきた^{19,20)}。他方、われわれの成績から、CGRP が大動脈遮断後に低下している

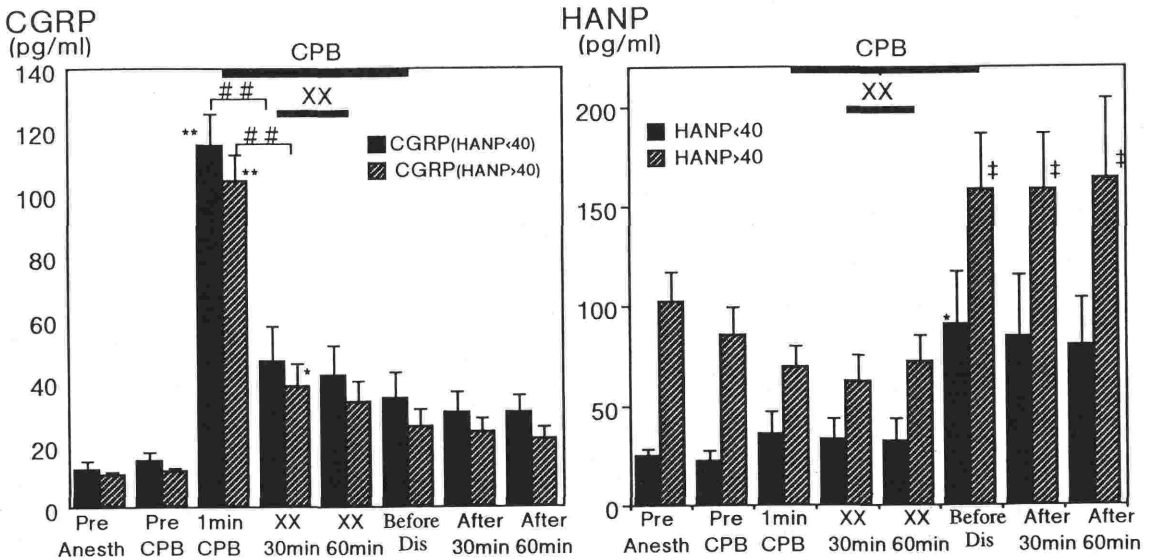


Fig. 3. Comparison of changes between two groups
 Data were expressed mean ± standard error.
 **p < 0.01 compared with Pre Anesth *p < 0.05 compared with Pre Anesth
 ## p < 0.01 compared between 1min CPB and XX 30min
 † p < 0.05 compared with XX 60min

こと、CGRPの血中半減期が10分前後であること、さらに、文献的にCGRPの臓器特異性が認められず、かつ動静脈の濃度差は存在しない²⁵⁾といわれている点を合せ考えると、CGRPレベルの変動が人工心肺によって肺をバイパスすることに起因すると考えにくい。おそらく、CGRPは末梢組織で代謝されていると考えるのが妥当であろう。また、最近、PGI₂上昇にヘパリン投与に係わるPLA₂の活性化が示唆されており、好中球由来のPGI₂産生についての報告²⁶⁾が見うけられる。人工心肺前の採血はヘパリン投与後であり、本研究に於いてはヘパリンの影響は無視できると考えられる。Pangらは、Bradykininの上昇が低体温によるものであると説明したが²¹⁾、今回の人工心肺開始直後には体温の有意な低下は認められず、その影響も考えにくい。Nagaokaらの報告では、kininレベルの変動に関してkininの上昇と大動脈遮断の関係が明確に述べられていない²²⁾。人工心肺の開始直後にはC3aの上昇が報告されているが、C3aがCGRPの遊離を刺激するという報告は認めない。それゆえ、従來說明されてきた体液性因子の上昇メカニズムでは本研究に於けるCGRPの変動を十分説明し得る要因を見い出せなかった。

2. ストレスホルモンとの関係

麻薬系の鎮痛薬を用いた種々の麻酔方法を用いて人工心肺による侵襲を軽減する方法が検討されてきた。その結果、フェンタニールを気管内挿管までに $25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、人工心肺開始までに $50-70 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 用いると人工心肺開始までのカテコラミンの上昇は抑制できると報告されてきた^{27,28)}。しかし、実際にはフェンタニール $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ を用いても大動脈遮断解除以降のカテコラミンの上昇は抑制できず²⁹⁾、人工心肺は最も大きな侵襲と考えられる。また、少量の鎮静薬を併用するとカテコラミンの上昇を抑えることができると報告されている³⁰⁾。今回用いた麻酔法は上記の方法に準じて行い、ミダゾラムを併用した。血液中のカテコラミンの変動はRevesらの報告³¹⁾と同様にNEに比しEの有意な上昇が認められた。また、ADHに関してもPhilbinらの報告³²⁾と同様に人工心肺離脱直前にかけて最も高値を示した。CGRPが麻酔前値と人工心肺前に変化しなかったことは、麻酔薬の影響、胸骨切開までの手術侵襲、ヘパリ

ン投与の影響を考慮する必要がある。麻酔薬の作用に関しては前報³³⁾でも触れた様に影響は認められず、ヘパリン投与の影響もなかったことから胸骨切開までに過大な手術侵襲の影響は受けなかったと考えられた。当初の予測に反して、血漿CGRPレベルは人工心肺開始時に上昇し、カテコラミンの上昇する人工心肺後半には低下していた。

3. HANPとの関係

左房の拡張がHANPの分泌刺激の主たる因子として挙げられているが^{34,35)}、その他に中心静脈圧、肺動脈楔入圧^{34,35)}、心房の大きさ³⁵⁾などもHANPの値と相関を示すことが報告されている。HANPレベルに関する2群間の相違は従来の報告に一致していた。HANPの人工心肺中の変動については多くの検討がなされ、人工心肺離脱時には心拍再開と容量負荷により上昇する点においては一致している³⁶⁻⁴⁰⁾。しかし、人工心肺開始時の変動については僧帽弁疾患の患者では徐々に減少するものの^{38,39)}、冠動脈バイパス術の患者では徐々に減少する³⁸⁾、不変である^{37,39,40)}という報告に分かれている。Curelloら³⁹⁾は、左房圧の上昇している僧帽弁狭窄の患者と左房圧が正常な冠動脈バイパス術患者の2群に分け検討を行った。前者では人工心肺開始と共に徐々に低下するのに対し、後者では変化しないことを明らかにした。この理由を左房への圧負荷が血中HANP濃度上昇の主たる刺激因子であり、人工心肺開始により圧負荷が徐々に減少していくことにより説明した。左房圧の正常な患者では左房圧はHANPの分泌刺激にならないと報告されており⁴¹⁾、われわれのデータにより示した前述2群間の相違はCurelloらの説明を容易に受け入れる。冠動脈バイパス術における変化の差が異なるのはKharasch³⁸⁾やCurello³⁹⁾の論文が対象とする患者層を区別しているのに対して、他の論文が患者層を一定にしていないことによりおきる不一致と推測される。われわれの成績においても、患者背景を厳密に区別することにより両群の差を示した。人工心肺離脱時の上昇については、虚血心筋からHANPが分泌された可能性³⁹⁾や復温時の体温上昇の影響も考えられるが⁴²⁾、容量負荷と心拍再開の影響が最も大きいものと推察した。CGRPの変動がHANPと全く異なる変動を示したことは、

HANPの主たる分泌部位が心房であるのに対し、CGRPの分泌部位が血管周囲から分泌されていることによると考えられた⁴³⁾。また、CGRPは高度な心不全患者では高値をとることが報告されているが⁴⁴⁾、われわれの患者群では左房圧は人工心肺開始時のCGRPレベルの上昇メカニズムに関与しないことを示した。

更にCGRPの上昇には補体との関連でサイトカインの関与も考慮する必要がある。サイトカインは人工心肺復温時に上昇し、人工心肺開始時には上昇しないと報告されている^{23,45,46)}。特にTNF、IL1 β のように急性炎症におけるキーサブスタンスと認められる物質に関しても必ずしも一定の見解は得られていない^{24,45,47)}。それ故、まだ発見されていないサイトカインとの相互作用の可能性もあるが、現状で測定できるサイトカインとCGRP分泌促進に係わる機構の解明は今後の課題として残されている。更にまた、最近NOはNANC作動性神経の伝達物質として血圧、臓器血流を制御していることが知られている^{48,49)}。しかしNOによる作用はc-GMPの上昇⁴⁹⁾を伴うのに対して、CGRPの血管拡張はc-AMPの上昇⁵⁰⁾によりもたらされ、CGRPとNOのこの系における直接的な相互作用は考えにくい。

以上のことを要約すると人工心肺を開始することにより多くの血管作動物質が産生/遊離されることが報告されてきたが⁵¹⁾、従来の体液因子産生機構から今回のCGRPレベルの変動に関する明解な解答は得られなかった。

4. 体液と交感神経との関与

一般にCGRPの上昇はvolume overloadingの状態すなわち(心不全、腎不全、高血圧、妊娠、輸液過剰状態)とhyper relaxation(敗血症、出血性ショック)の状態に於いて観察されている²⁵⁾。Volume overloadingの状態におけるCGRPの上昇は2-3倍であると報告されている。それに対して、血管がhyper relaxationする状態では5-8倍に上昇している^{52,53)}。人工心肺の充填量を余分な水分量と考えてOdar-Cederöfら¹³⁾の論文にあてはめて考えてもCGRPの上昇はせいぜい3倍である。人工心肺はコントロールショックと考えられており、ショックにより血管がhyper relaxationしたと考えるのが妥当ではないかと考えられる。コントロールショックに於いては、中枢

神経系の交感神経賦活、レニン-アンジオテンシン系の作用、抗利尿ホルモン等の働きにより血圧、心拍出量を元に戻そうとする⁵⁴⁾。我々の成績では大動脈遮断30分において既にE、ADHは上昇している。また、*in vitro*の成績からNANC作動性神経からのCGRPの分泌が、交感神経節後線維からのNE遊離により抑制されるとも報告^{55,56)}されている。大動脈遮断30分における有意な低下が低体温によるか否かの疑問は、CGRPの変化量と体温の変化量が相関を示さなかったことより否定された。この様に、血圧の回復には主としてNEによるCGRPの分泌抑制が復活したことおよび交感神経系の賦活が関与したと考えられた。

まとめ

本研究の成績から、人工心肺開始時の血圧低下にCGRPが関与していることを直接的に証明し得なかった。また、CGRPの上昇機転を推測することは困難であったが、機械的な非拍動流に血流が変化したことが何らかの刺激となりCGRPの上昇をもたらす得ることが示唆された。今回の結果が示す臨床的意義としては、CGRPの上昇はショックによりおきたstress-relaxationを反映していることが強く示唆された。

(本研究の要旨は第16回日本循環制御学会総会において発表し、研究の一部は文部省の科学研究費05771121の補助によった。)

文 献

- 1) Rosenfeld MG, Mermod J-J, Amara SG, et al : Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 304 : 129-135, 1983
- 2) Tshopp FA, Tobler PH, Fisher JA : Calcitonin gene-related peptide in the human thyroid, pituitary and brain. *Moll Cell Endocrinol* 36 : 53-57, 1984
- 3) Gibson SJ, Polak JM, Bloom SR, et al : Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the spinal cord of man and eight other species. *Neuroscience* 4 : 3101-3111, 1984
- 4) Uddman R, Edvinson L, Ekblad E, et al : Calcitonin gene-related peptide (CGRP) : perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Peptides* 15 : 1-23, 1986
- 5) Franco-Cereceda A, Henke H, Lundberg JM, et al : Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive sensory neurons in animals and man : distribution and release by capsaicin. *Peptides* 8 : 399-410, 1987

- 6) Moss J & Craig PA : The autonomic nervous system. In : Ronald D. Miller ed, *Anesthesia* (fourth edition) Churchill Livingstone, New York, 1994, pp523-576
- 7) Weihe E, Nohr D, Müller S, et al : The tachykinin neuroimmune connection in inflammatory pain. *Ann New York Acad Sci* 632:283-95, 1991
- 8) Saito A, Kimura S, Goto K : Calcitonin gene-related peptide as a potential neurotransmitter in guinea pig right atrium. *Am J Physiol* 250:H693-698, 1986
- 9) Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al : Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 313:54-56, 1985
- 10) Stevenson JC, Macdonald DWR, Warren RC, et al : Increased concentration of circulating calcitonin gene related peptide during normal human pregnancy. *British Medical Journal* 293:1329-1330, 1986
- 11) Odar-Cederöf I, Theodorsson E, Eriksson CG, et al : Plasma concentrations of calcitonin gene-related peptide increase during haemodialysis : relation to blood pressure. *J Int Med* 226:177-182, 1989
- 12) Hegbrant J, Thysell H, Ekman R : Plasma levels of vasoactive regulatory peptides in patients receiving regular hemodialysis treatment. *Sand J Urol Nephrol* 26:169-176, 1992
- 13) Odar-Cederöf I, Theodorsson E, Ericsson F, et al : Plasma concentrations of calcitonin gene-related peptide in fluid overload. *Lancet* 338:411-412, 1991
- 14) 高見 博, 四方淳一, 堀江 均ほか : RIA 法による内分泌腫瘍における血漿 Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) 値の測定. *癌と化学療法* 16:2219-2222, 1989
- 15) Itoh H, Nakao K, Sugawara A, et al : γ -Atrial natriuretic polypeptide (γ ANP)-derived peptides in human plasma : cosecretion of n-terminal γ ANP fragment and α ANP. *J Clin Endocrinol Metab* 67:429-437, 1988
- 16) Imai Y, Ito S, Maruta K, et al : Simultaneous determination of catecholamines and serotonin by liquid chromatography after treatment with boric acid gel. *Clin Chem* 30:528-530, 1988
- 17) 吉田 尚, 山田研一, 木村時久ほか : AVP-RIA キットによる血漿アルギニンバズプレッシンの測定. *ホルモンと臨床* 35:515-519, 1987
- 18) Gordon RJ, Ravin M, Daicoff GR, et al : Effects of hemodilution on hypotension during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 54:482-488, 1975
- 19) Faymonville M-E, Deby-Dupont G, Larbuisson R, et al : Prostaglandin E₂, prostacyclin, and thromboxane changes during nonpulsatile cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:858-866, 1986
- 20) Ylikorkala O, Sarela E, Viinikka L, et al : Increased prostacyclin and thromboxane production in man during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:245-247, 1981
- 21) Pang LM, Stalcup A, Lipset JS, et al : Increased circulating bradykinin during hypothermia and cardiopulmonary bypass in children. *Circulation* 60:1503-1507, 1979
- 22) Nagaoka H, Katori M : Inhibition of kinin formation by a kallikrein inhibitor during extracorporeal circulation in open-heart surgery. *Circulation* 52:325-332, 1975
- 23) Jansen NJG, Oeveren W, Gu YJ, et al : Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54:744-748, 1992
- 24) Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD : Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:1008-1016, 1993
- 25) Preibisz JJ : Calcitonin gene-related peptide and regulation of human cardiovascular homeostasis. *Am J Hypertens* 6:434-450, 1993
- 26) Nakamura H, Kim DK, Philbin DM, et al : Heparin-enhanced plasma phospholipase A₂ activity and prostacyclin synthesis in patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Invest* 95:1062-1070, 1995
- 27) Stanley TH, Philbin DM, Coggins CH : Fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery surgery : cardiovascular and antidiuretic hormone responses *Can Anaesth Soc J* 26:168-172, 1979
- 28) Finn RS & Moss J : Effect of anesthetics on endocrine function. Effect on sympathetic nervous system function and vasopressin function. *Anesth Clin North Am* 5:411-442, 1987
- 29) Kono K, Philbin DM, Coggins CH : Renal function and stress response during halothane or fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 60:552-556, 1981
- 30) Tomicheck RC, Rosow CE, Philbin DM, et al : Diazepam-fentanyl interaction hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62:881-884, 1983
- 31) Reves JG, Karp RB, Buttner EE, et al : Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 66:49-55, 1982
- 32) Philbin DM, Levine FH, Emerson CW, et al : Plasma vasopressin levels and urinary flow during cardiopulmonary bypass in patients with valvular heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58:779-783, 1979
- 33) 寺澤悦司, 下中浩之, 大島博人ほか : 心臓手術における血中カルシトニン遺伝子関連物質および心房性利尿ホルモンのレベルの変動. *麻酔* 44:1202-1207, 1995
- 34) Bates ER, Shenker Y, Grekin R : The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man *Circulation* 73:1155-1161, 1986
- 35) Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, et al : Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. *J Am Coll Cardiol* 8:18-26, 1986
- 36) Dewar ML, Walsh G, Chiu C-J, et al : Atrial natriuretic factor : response to cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:266-270, 1980
- 37) Oyama T, Kudo T, Kudo M, et al : Plasma concentration of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP) during cardiopulmonary bypass under fentanyl anesthesia. *Agressologie* 27:687-689, 1986
- 38) Kharasch ED, Yeo K-T, Kenny MA, et al : Influence of hypothermic cardiopulmonary bypass on atrial natriuretic factor levels. *Can J Anesth* 36:545-553, 1989
- 39) Curello S, Ceconi C, De Giuli F, et al : Time course of

- human atrial natriuretic factor release during cardiopulmonary bypass in mitral valve and coronary artery diseased patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 5 : 205-210, 1991
- 40) Lehot J-J, Villard J, Piriz H, et al : Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vascular Anesthesia* 6 : 132-139, 1992
 - 41) Nemeh MN & Gilmore JP : Natriuretic activity of human and monkey atria. *Circ Res* 53 : 420-423, 1983
 - 42) Bilder GE, Schofield TL, Blaine E : Release of atrial natriuretic factor. Effect of repetitive stretch and temperature. *Am J Physiol* 251 : F817-821, 1986
 - 43) Zaidi M, Bevis PJR, Abeyasekera G, et al : The origin of circulating calcitonin gene-related peptide in the rat. *J Endocrinol* 110 : 185-190, 1986
 - 44) Edvinsson L, Ekman R, Hender P, et al : Congestive heart failure : involvement of perivascular peptides reflecting activity in sympathetic, parasympathetic and afferent fibers. *Eur J Clin Invest* 20 : 85-89, 1990
 - 45) Finn A, Naik S, Klein N : Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 : 234-241, 1993
 - 46) Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, et al : Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass : participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anesth* 40 : 1016-1021, 1993
 - 47) Buttler J, Pillai R, Rocker GM : Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 : 25-30, 1993
 - 48) Vane JR, Ånggård EE, Botting RM : Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323 : 27-36, 1990
 - 49) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA : Nitric oxide : Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43 : 109-142, 1991
 - 50) Poyner DR : Calcitonin gene-related peptide : Multiple actions, multiple receptors. *Pharmac Ther* 56 : 23-51, 1992
 - 51) Downing SW & Edmunds LH : Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54 : 1236-1243, 1992
 - 52) Wang X, Hann CD, Qi FM : Hypotension and endotoxin-induced alternation in calcitonin gene-related peptide : modulation by dexamethasone. *Circ Shock* 34 : 217-223, 1991
 - 53) Joyce CD, Fiscus RR, Wang X : Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis. *Surgery* 108 : 1097-1101, 1990
 - 54) Guyton AC : Circulatory shock and physiology of its treatment. In *Textbook of MEDICAL PHYSIOLOGY* 8th ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1991, pp263-271
 - 55) Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, et al : Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. *Nature* 335 : 164-167, 1988
 - 56) Kawasaki H, Nuki C, Saito A, et al : Adrenergic modulation of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing nerves-mediated vasodilation in the rat mesenteric resistance vessel. *Brain Res* 506 : 287-290, 1990

Effect of Cardiopulmonary Bypass on the Level of Calcitonin Gene-Related Peptide during Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Fentanyl Anesthesia

Etsuji Terazawa, Hiroyuki Shimonaka, Hideki Kito, Takuji Yamamoto,
Hirotō Oohata, Norio Ueda, Shigeru Akamatsu, Shuji Dohi

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan

To evaluate the effects of cardiopulmonary bypass (CPB) on the level of calcitonin gene-related peptide (CGRP), we measured plasma epinephrine, norepinephrine, antidiuretic hormone, human atrial natriuretic hormone, simultaneously with CGRP. Plasma CGRP increased significantly 10 times more with initiation of CPB before cross clamping of aorta compared with that of pre anesthesia, and decreased significantly 30 minutes after cross clamping of aorta. This increase was not associated with

the change in epinephrine, norepinephrine, antidiuretic hormone and human atrial natriuretic hormone. Though the increase showed reciprocal pattern with the change of blood pressure and peripheral vascular resistance, we could not find relationship statistically. We believe that the present result is the first observation that there was significant increase of CGRP during CPB, though the mechanism remains unknown.

Key Words : Calcitonin gene-related peptide, Human atrial natriuretic peptide, Cardiopulmonary bypass, Epinephrine, Norepinephrine, Antidiuretic hormone

(Circ Cont 17 : 214~222, 1996)