

## 症 例

心臓血管手術後の  $\alpha$  hANP 離脱困難症例の検討

春名優樹\*，公文啓二\*\*，矢作直樹\*\*  
 渡辺泰彦\*\*，林英明\*\*，松井淳琪\*\*

## 要 旨

$\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (hANP) はこれまでと異なる作用機序の降圧利尿薬で、通常の利尿薬に応答しない場合にも有効である。今回われわれは少量投与からの中止で著明に尿量減少をきたした長期投与2症例を経験し、この症例につき hANP 投与中止前後で腎機能、ナトリウム利尿ペプチド系を比較検討した。hANP 投与中止に伴い血中 ANP, BNP 濃度が連動して低下し、血中 cGMP 濃度は著減した。この結果尿管に対する効果が減弱し乏尿となったと考えられた。長期投与例での hANP の離脱は慎重に行う必要がある。

## はじめに

$\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (hANP) は受容体型グアニリル・シクラーゼ A に作用して血管拡張作用、利尿作用を発揮する新しいタイプの降圧利尿薬である<sup>1)</sup>。われわれは肺鬱血・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 hANP が有効であることを報告してきた<sup>2)</sup>。ラットの実験によると hANP 持続静脈投与による利尿作用は数時間以内に耐性ができると報告されている<sup>3,4)</sup>が、われわれの臨床経験では長期投与は有効である<sup>2)</sup>。今回われわれは hANP 0.02  $\mu$ g/kg/min 以下の少量投与からの中止で著明に尿量減少をきたした長期投与2症例を経験したので若干の検討を加えて報告する。

## 症例呈示

(症例1)

68歳，女性．55 kg，156 cm．

52歳時に僧帽弁狭窄症，肺高血圧症で僧帽弁置換術を施行されて以来弁機能不全でこれまで合計3度僧帽弁置換術を施行されていたが，再び心不全，乏尿となり心エコー図にて僧帽弁の perivalvular leakage の診断で緊急僧帽弁置換術が施行された。術中術後の心機能も不良で IABP 使用下でも肺高血圧と低心拍出量症候群が持続し，大量カテコラミン投与，低体温管理，吸入一酸化窒素療法により急性期を乗り切った。乏尿には hANP 持続静注が著効した。2 POD に復温，6 POD に IABP を抜去できた。15POD に吸入一酸化窒素療法を，18POD には hANP 持続投与から離脱した。29 POD にカテコラミンを経口に切り替えた。人工呼吸器からの離脱は進まず依存状態であった。54 POD に軽い運動負荷を契機に再び心不全が増悪し，低血圧，乏尿となった。カテコラミン，hANP を含む利尿薬投与にて一旦尿量回復するが，59 POD に麻痺性イレウスを併発しこれを契機に無尿となった。循環血液量減少を疑い輸液負荷を行うが応答なく，持続血液濾過透析 (CHDF) を導入した。導入後一日して利尿が回復，翌日 CHDF より離脱できた (図1)。その後も人工呼吸器からの離脱は進まず，投与薬剤の整理を優先することとした。78POD にドパミン2.7  $\mu$ g/kg/min，ラシックス20 mg/hr 投与下で hANP の離脱を試みた。hANP を0.018  $\mu$ g/kg/min から中止したところ，血行動態の変化はなかったが，中止後数十分で乏尿となった。hANP を0.014  $\mu$ g/kg/min で再開したところ一時間以内に利尿が戻った (図2)。

\*大阪大学医学部麻酔学教室

\*\*国立循環器病センター外科系集中治療科

(症例2)

64歳, 男性. 66 kg, 162 cm.

弓部大動脈瘤, 右鎖骨下動脈起始異常にて遠位弓部置換術, 左右鎖骨下動脈再建術を施行された. 術中脳底動脈領域の塞栓症をおこした. 術後抜管, 再挿管を繰り返したが, 14PODに心不全から麻痺性イレウスとなった. これを契機として腎機能悪化し乏尿となった. イレウス管を挿入し, 乏尿に対してはドパミンを増量し, hANPを含む利尿薬を開始したが応答不良でCHDFを導入した. 翌日より利尿が付き18PODにCHDFから離脱した. この間気管切開を行い呼吸管理を容易にするとともに鎮静薬の投与を中止した. 23PODにイレウス管を抜去した(図3). 尿量が安定していたので25PODにドパミン3.0 $\mu$ g/kg/min, ラシックス10mg/hr投与下でhANPを0.013 $\mu$ g/kg/min

から中止した. hANP中止後数十分で尿量半減したので3時間後に再開し, 利尿を得た(図4).

方法

我々はhANPの離脱困難の機構の一端を探るためにhANP中断前後の腎機能の変化を, 腎糸球体機能, 尿細管機能, 腎血流量の3つの面から検討し, この変化の背景としてナトリウム利尿ペプチド系の挙動を調べた. 上記の2症例について, hANP投与中の一時間と中断後乏尿となつてから一時間の二つの期間で,

- 時間尿量
- 腎糸球体機能の指標として一時間平均クレアチニン・クリアランス (ml/min)
- 尿細管機能の指標として時間当り尿中ナトリウム, クロール排泄量 (mEq/hr)
- 腎血流量の間接的指標として超音波カラード

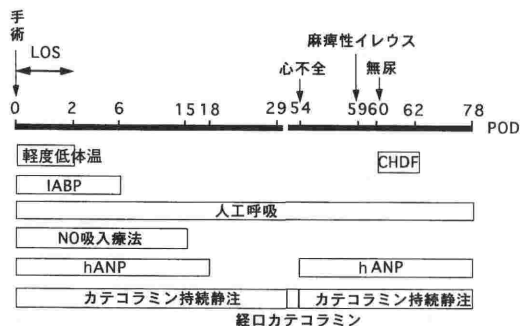


図1 症例1の臨床経過

POD: 術後経過日数 IABP: 大動脈バルーンポンピング  
LOS: 低心拍出量症候群 CHDF: 持続血液濾過透析

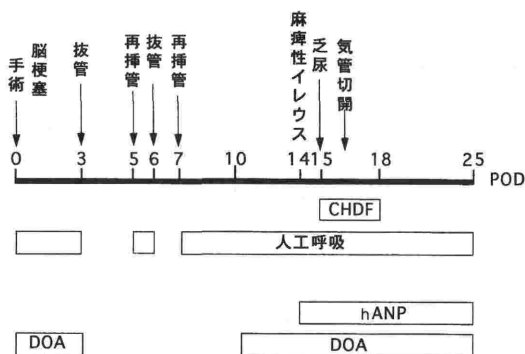


図3 症例2の臨床経過

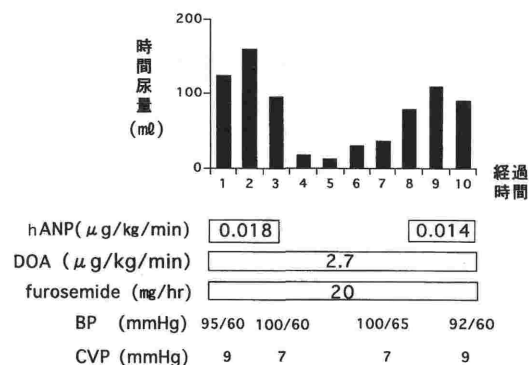


図2 症例1のhANP離脱トライアル (78POD)

DOA: ドーパミン BP: 血圧 CVP: 中心静脈圧

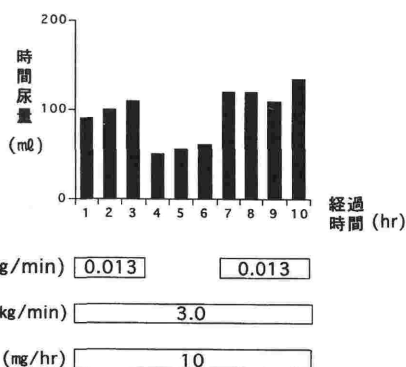


図4 症例2のhANP離脱トライアル (25POD)

- プラ断層法による腎葉間動脈血流速度計測
- ナトリウム利尿ペプチドとして ANP, BNP の血中濃度 (pg/ml)
- ナトリウム利尿ペプチド系のエフェクターである細胞内 cGMP 濃度を間接的に示すものとして血中 cGMP 濃度 (pmol/ml)

を測定し、比較、検討した。

腎葉間動脈血流速度の計測は、ヒューレット・パッカード社製 HP SONOS2500 の装置に探触子周波数 2.5 MHz のセクター型プローベを用い、超音波カラー Doppler 断層法にて右または左の葉間動脈を描出し、これを Sampling Point として、腎葉間動脈最高 (S) および最低血流速度 (D) を計測した。これらの数値から腎末梢血管抵抗と正の相関を示すといわれる Resistive Index (RI) を (最高血流速度 - 最低血流速度) / 最高血流速度<sup>5)</sup> として算出した。

**結 果**

測定結果を表 1 に示す。時間尿量は hANP 中止に伴い半量以下となっている。一時間平均のクレアチニン・クリアランス値は両症例とも低下は軽度であったが、尿中電解質排泄量は両症例とも著明に減少した。腎葉間動脈血流速度および Resistive Index はほぼ不変であった。血中 ANP 濃度は hANP 投与中止に伴い著明に低下したが、同時に血中 BNP 濃度も連動して低下した。この結果血中 cGMP 濃度は両症例とも著明に低下した。

**考 察**

hANP はその強力な利尿作用と血管拡張作用による前負荷、後負荷軽減作用により、うっ血を伴

う急性心不全および慢性心不全の急性増悪の改善に有効な薬物である<sup>6)</sup> が、心不全治療におけるその位置付けは未だ定かでない。われわれの施設では、これまでと異なる作用機序で働く利尿薬として diuretic synergism<sup>7)</sup> を期待してフロセミド、ドパミンとともに心臓血管手術後乏尿患者に使用し、良好な結果を得ている。hANP を利尿薬としてみた場合の問題点として、ラットを用いた動物実験が指摘するところによると血管拡張作用では認められない早期耐性獲得が利尿作用で認められるとするデータがある<sup>3,4)</sup>。しかしながら、われわれの臨床経験では長期間の持続静注は有効であり、本論文でも示したようにむしろ離脱困難を示す症例がある。動物実験のデータを検討してみると、腎臓での ANP 結合能および ANP 投与による cGMP 産生能には早期耐性が認められていないので、利尿作用の減弱は小動物では大量の利尿により脱水に傾きやすいことが原因ではないかと思われる。今回呈示した症例では通常著明な利尿作用を示さない少量投与からの中断で尿量の著減を認めた。これがどのような腎機能の変化によるのかを腎糸球体機能、尿細管機能、腎血流量の側面から検討した。腎血流量は正確にはパラアミノ馬尿酸のクリアランスで腎血漿流量を求めヘマトクリットの値で補正して算出するが、今回は測定できなかった。われわれはこれに代わって超音波カラー Doppler 断層法による腎葉間動脈血流速度の計測を行った。血流速度は必ずしも血流量を反映しないが、最低血流速度 / 最高血流速度は腎血流量と正の相関が示されている<sup>8)</sup>。また、Resistive Index が移植腎の腎末梢血管抵抗の良い指標である<sup>5)</sup> とされており、腎葉間動脈血流速度の計測で腎血行動態の変化は捉えることができるものと思われる。これらの結果、hANP 中止に伴い、腎血流量はほぼ変動せず、糸球体濾過量の低下も軽度であったが、尿中電解質排泄量は著しい減少を示し尿細管作用の低下を示唆した。hANP の腎作用の機序としては、糸球体に作用して糸球体濾過量を増加させるとする報告<sup>9)</sup> と主たる作用は尿細管レベルである<sup>10)</sup> とする報告がありまだ十分解明されているとは言えない。今回の結果は少量投与では主として尿細管に作用していることを示唆しているが、重症心不全が持続している例では血行動態に影響して糸球体濾過量を増加させることも

表 1 測定結果

	症例 1		症例 2	
	投与中	中止後	投与中	中止後
時間尿量 (ml)	160	37	110	55
Ccr (ml/min)	34.3	28.2	21.7	13.9
S/D (cm/sec)	22.3/6.8	26.7/8.1	38.7/10.4	35.8/11.9
RI	0.70	0.70	0.73	0.67
尿中 Na 排泄量 (mEq)	13.0	1.4	6.3	2.9
尿中 Cl 排泄量 (mEq)	18.7	3.2	9.8	4.6
血中 ANP (pg/ml)	420	53	490	80
血中 BNP (pg/ml)	239	133	127	95
血中 cGMP (pmol/ml)	5.4	2.0	8.3	1.2

ありえる。また、フロセミドによる利尿では血清尿素窒素、血清クレアチニンが上昇を示す症例に hANP を投与すると血清尿素窒素、血清クレアチニンが低下することをよく経験する。これらのことを総合すると hANP は尿細管と糸球体の両者のレベルで作用すると考えられる。ナトリウム利尿ペプチド系の検討は興味深い結果を示した。hANP 投与中止に伴い、血中 ANP 濃度のみならず血中 BNP 濃度も連動して低下を示した。血中 cGMP 濃度がどの程度細胞内 cGMP 濃度を反映しているのかは不明であるが、hANP の静注や一酸化窒素の吸入で容量依存的に血中 cGMP 濃度が上昇を示すことから考えて正の相関はあるとしてよいと思われる。そうすると今回認められた hANP 投与中止に伴う血中 cGMP 濃度の著明な低下は血中 ANP、BNP 濃度の連動低下によりグアニリル・シクラーゼ A (NPR-A) 活性が大幅に低下した為であると推察できる。なぜ血中 ANP、BNP 濃度が連動して低下するのかに関しては正確なことはわかっていないが、図5のように考えて矛盾はない。ナトリウム利尿ペプチドはクリアランス受容体 (NPR-C) と結合して排除される<sup>11)</sup>か、主に腎近位尿細管刷子縁に大量に存在する中性エンドペプチダーゼ (NEP) に分解されて排除<sup>12)</sup>される。hANP 投与中はこれら排除系が hANP で占拠され BNP のクリアランスが低下しているが、投与中止により排除系に余裕が生まれ BNP のクリアランスが上昇し血中 BNP 濃度が低下する。このように hANP の長期間投与が BNP との連動で離脱を困難にするとすればどのように hANP の投与を中止すればよいのかが問題となる。

ANP, BNPのクリアランス・メカニズム  
C受容体 (NPR-C)→内部化→クリアランス  
中性エンドペプチダーゼ(NEP)→分解

ANP長期持続投与中

NPR-C  
NEP } ANPで占拠 → BNPのクリアランス↓  
↓  
血中BNP濃度↑

ANP投与中止

NPR-C  
NEP } ANPによる占拠↓ → BNPのクリアランス↑  
↓  
血中BNP濃度↓

図5 ANP投与中止に伴う血中BNP濃度低下の機序

今回の症例ではいずれも hANP 再開後2段階または3段階のテーパリングで2, 3日後に離脱できた。慎重なテーパリングで離脱は可能と思われる。現在経口の NEP 阻害薬の開発が進んでいる。これは ANP, BNP の分解を抑制し、血中の ANP, BNP 濃度を上昇させることで血管拡張、利尿作用を発揮する薬剤である。NEP 阻害薬が臨床使用可能となれば hANP 持続静注から NEP 阻害薬経口投与に切り替えることでよりスムーズな離脱が可能になると期待される。また、hANP は交感神経系の抑制作用<sup>1)</sup>がありアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬と類似の作用を示すことから心筋保護作用が期待されるので、hANP 持続静注から NEP 阻害薬経口投与への切り替えは有望な治療法となる可能性があり今後の検討が望まれる。

## まとめ

hANP 長期投与後の少量持続静注からの中断で尿量が著しく減少した症例を2例経験した。この2例では、hANP 投与中止に伴い血中 ANP、BNP 濃度が連動低下し、これが NPR-A のグアニリル・シクラーゼ活性の著明な低下を招いた。比較的低濃度のナトリウム利尿ペプチド系は主に腎尿細管に作用しており、この作用の減弱により乏尿となった。hANP からのスムーズな離脱に NEP 阻害薬への切り替えが有望であると思われた。

なお、本文の要旨は、第17回日本循環制御医学会 (1996年、東京) において発表した。

## 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) 春名優樹、公文啓二、矢作直樹ら：心臓血管手術後患者に対する  $\alpha$ hANP (ハンブ) の使用経験。循環制御 17: 107-113, 1996
- 3) 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
- 4) Campbell HT, Lightfoot BL, Sklar AH: Tolerance to the diuretic and natriuretic effects of ANP in rats in not accompanied by a reduction in renal cGMP excretion. Am J Hypertens 1: 101A, 1988
- 5) Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, et al: Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. Am J Roent 148: 759-762, 1987

- 6) 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
- 7) Ellison DH : The physiologic basis of diuretic synergism : its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 114 : 886-894, 1991
- 8) 由良高文, 高光義博, 湯浅繁一ら : 超音波ドプラー法による腎機能評価の有用性について. *日腎誌* 30 : 1253-1258, 1988
- 9) Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al : Significance of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptides as a hormone in humans. *Hypertension* 8 (Suppl. 1) : 1-151-155, 1986
- 10) 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
- 11) Maack T : Receptors of atrial natriuretic factor. *Annu Rev Physiol* 54 : 11-27, 1992
- 12) Kenny AJ, Stephenson SL : Role of endopeptidase-24. 11 in the inactivation of atrial natriuretic peptide. *FEBS Lett* 232 : 1-8, 1988

### Cases Which Were Hard to Discontinue hANP Infusion at Very Low Doses after Long-term Use in Cardiovascular Patients

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

\*Department of Anesthesiology, Osaka University School of Medicine, Osaka, Japan

\*\*Surgical Intensive Care Unit, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Alpha-human atrial natriuretic peptide(hANP), a new potent vasodilating and diuretic drug whose mechanism is different from those of commonly prevailing diuretics, can be effective in the cases which do not respond to the conventional diuretic therapy. Here, we experienced 2 cases which had been treated with a long-term intravenous infusion of hANP and became oliguric just after the discontinuance of low dose hANP infusion. We compared renal function and natriuretic peptide system between before and after the

termination of hANP infusion in these cases. The termination of hANP decreased a blood BNP concentration, concomitantly with a drop of blood ANP concentration, which led to a marked reduction in blood cGMP concentration. This concomitant drop of blood ANP and BNP concentration was considered to disturb the function of renal tubules and result in oliguria. The discontinuance of hANP needs careful tapering in the cases of long-term hANP infusion.

**Key words :** hANP, BNP, cGMP, Oliguria

(Circ Cont 18 : 409~413, 1997)