

特集

心臓外科術後の重症心不全治療における薬物治療の役割

—ハンブを用いた体液バランス管理—

西村和修*, 洞井和彦*, 池田 義*, 藤岡靖忠*
仁科 健*, 植山浩二*, 猪飼秋夫*, 米田正始*

緒 言

心臓外科手術の術後管理においては、背景に心不全が存在すること、術中心停止により虚血心筋障害が追加されること、体外循環による水分貯留等により、心不全治療、体液バランス管理が重要となる。当科における心臓外科術後急性心不全に対する基本的治療方針は表1に示すごとくで、内科的な心不全治療と大きくは変わらない。ただし、前述したごとく体液バランス管理をよりきめ細かくする必要があり、中等度心不全の場合は表2のような治療方針で十分であるが、より重症となった場合は表3のように大動脈バルーンポンプや補助人工心臓を使用することになる。

このような心臓外科術後の薬物治療において、ドパミンやドブタミンといったカテコラミン類とともに、表1のごとく利尿剤や血管拡張剤も欠かせない。1996年より臨床使用されはじめたカルベ

リチド（商品名ハンブ、以下ハンブと表現）は、心房より分泌されるポリペプチド atrial natriuretic polypeptide (ANP) を合成した薬物である^{1,2)}。ハンブの薬理作用は1) 血管拡張、2) ナトリウム利尿、3) 冠状動脈拡張、4) 抗アルドステロン作用等であり¹⁻⁵⁾、我々はその有用性を報告してきた⁶⁻⁹⁾。ことに重症弁膜症患者の術後においては、肺動脈圧や中心静脈圧を低下させるとともに利尿作用が働き、一方では副作用は皆無に等しいので極めて使用しやすい薬物である⁹⁾。

表2 中等度重症例における心臓外科術後の治療の実際

- # 一般的な目標値
 - ・ PCWP < 15, CI > 2.5
 - ・ 1 cc/kg/h以上の尿量確保
 - ・ 末梢循環良好 (温暖)
 - ・ 混合静脈血酸素飽和度 (SVO₂) > 70%

標準的な治療

- ドパミン, ドブタミン各 5-7 μg/kg/min
- ミリリノン 0.2-0.5 μg/kg/min

PCWP < 肺動脈楔入圧, CI: 心係数

表1 心臓外科術後急性心不全の基本的治療方針

- # 前負荷, 後負荷の減少
 - 利尿薬 (フロセミド, ハンブ)
 - 血管拡張薬 (硝酸薬, ニトロプルシッド, PDEⅢ阻害薬)
- # 心収縮力の増加
 - ジギタリス
 - カテコラミン (ドパミン, ドブタミン, イソプレテレノール, ノルアドレナリン, アドレナリン)
 - PDEⅢ阻害薬

表3 心臓外科術後重症心不全の治療

- # ドパミン, ドブタミン 10 μg/kg/min以上
- # PDEⅢ阻害薬, ハンブ併用
(血圧低下するならノルアドレナリン使用)
- # 大動脈バルーンポンプ
拡張期圧上昇, 収縮期圧低下
- # 補助人工心臓
強力な流量補助

*京都大学医学研究科心臓血管外科

ANPは心房ストレッチにより分泌が促進される^{10,11)}。したがって弁膜症のような心房に負荷のかかる疾患や心不全例では通常上昇している。開心術直後はANP分泌はいったん低下し、術後は徐々に上昇して、術後24-48時間後にピーク値を取る。このANP分泌動態の変化は大動脈を遮断する症例と非遮断例では異なっている¹²⁾。また、心耳切除を行うとANP分泌は低下し¹³⁾、弁膜疾患により伸展拡張した心房を有する症例でもANP分泌は低下している¹⁴⁾。

これらのANP分泌動態を考慮すると、ハンブの投与は前負荷、後負荷軽減により心不全を改善するとともに、分泌低下例での補充療法、循環血液量過剰例で利尿効果をもたらすものと期待される。そこで本研究では、弁膜症術後患者に焦点を絞り、ハンブ投与の血行動態、利尿効果を検討した。また、殊に再手術症例と初回手術症例との間におけるANP濃度やハンブの反応性の相違も併せて検討した。

方 法

対象は弁膜症手術後患者43例である。年齢は43歳から84歳、男性19例、女性24例であった。手術術式は表4に示すごとくで、1弁手術26例、2弁手術14例、3弁手術3例であった。このうち前回心臓手術歴のある患者は14例であった。また、3例にMaze手術が同時に行われた。

ハンブ投与開始の目安として以下の項目を考慮した。縮期血圧90 mmHg以上であることを前提とした上で、1)尿量1 ml/kg/h以下の乏尿傾向に

表4 対 象

弁膜症手術後患者43例	
年齢：43-84歳 (平均65±9歳)	
性：男性19例、女性24例	
術式：	
1弁手術	OMC：3、MVP；3、MVR；9、AVR；11
2弁手術	MVR+TAP；7、MVP+TAP；2、 AVR+OMC；2、AVR+MVR；2、 AVR+MVP；1
3弁手術	AVR+MVR+TAP；3
Maze手術3例、再手術14例を含む	

OMC：Open Mitral Commissurotomy, MVP：Mitral Valve Plasty, MVR：Mitral Valve Replacement, AVR：Aortic Valve Replacement, TAP：Tricuspid Annuloplasty.

あること。2)通常の利尿剤の反応が不良なこと。3)循環血液量が十分であること。4)肺動脈収縮期圧30 mmHg以上であること。の4条件のうち2-3項目を満たすものとした。ハンブは0.05-0.10 μg/kg/minで開始し、最大0.15 μg/kg/minまで増量した。ハンブ投与前後の橈骨動脈圧、肺動脈圧(PAP)、中心静脈圧(CVP)の変化を観察した。また投与前後各3時間の平均時間尿量を測定した。ハンブ投与前後はフロセミド等の他の利尿剤は使用しなかった。血中ANP濃度のための採血は術前、病棟にて行った。ハンブ投与中止に際しては0.05 μg/kg/minの投与量でそのまま中止出来る症例もあったが、著効例においては0.025-0.0125 μg/kg/minまで下げて、ゆっくりと慎重に離脱を計った。

結 果

術前のANP濃度は5 pg/ml以下から177 pg/ml (平均74±58 pg/ml、正常値30 pg/ml以下)であった。5 pg/ml以下の異常低値を示した症例は巨大右房を伴った再手術症例であった。図1に全43例のCVP、PAP、尿量の変化を表した。ハンブ投与によりCVPは10.1±3.2 mmHgから8.3±2.3 mmHgへと低下した(P<0.001)。PAPも34.6±8.8 mmHgから28.3±6.8 mmHgへと低下した(P<0.001)。また平均時間尿量は53±22 ml/hから111±101 ml/hへと増加した(P<0.01)。尿量に関してはばらつきが大きかったが、まったく反応しなかったのは2例のみであった。

次に症例を初回手術例と再手術例に群分けし、術前のANP濃度とCVP、PAPを比較した(図2)。再手術例では41±39 pg/mlと初回手術例に比べ有意に低い値であった(P<0.01)。CVPとPAPには両群間に差はなかった。さらに両群においてハンブ投与前後の血行動態、尿量の変化を検討した(図3)。図1と同じく、CVP、PAPの低下と尿量の増加を認めた。そしてこれは両群ともほぼ同じ推移を示し、群間の有意差はなかった。

考 察

ハンブはPAP、CVPの低下とともに尿量増加をもたらした。動脈圧は不変であったので、主に前負荷を軽減したことになる。心拍出量は今回は測定しなかったが、これまでの報告や自験例で

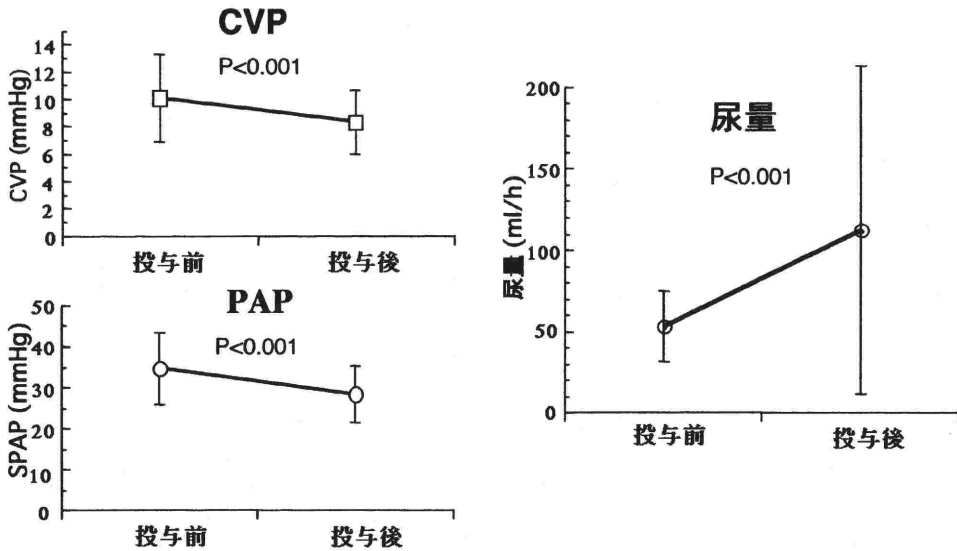


図1 ハンプ投与前後における CVP, PAP および尿量の変化
 CVP: Central Venous Pressure
 SPAP: Systolic pulmonary arterial pressure

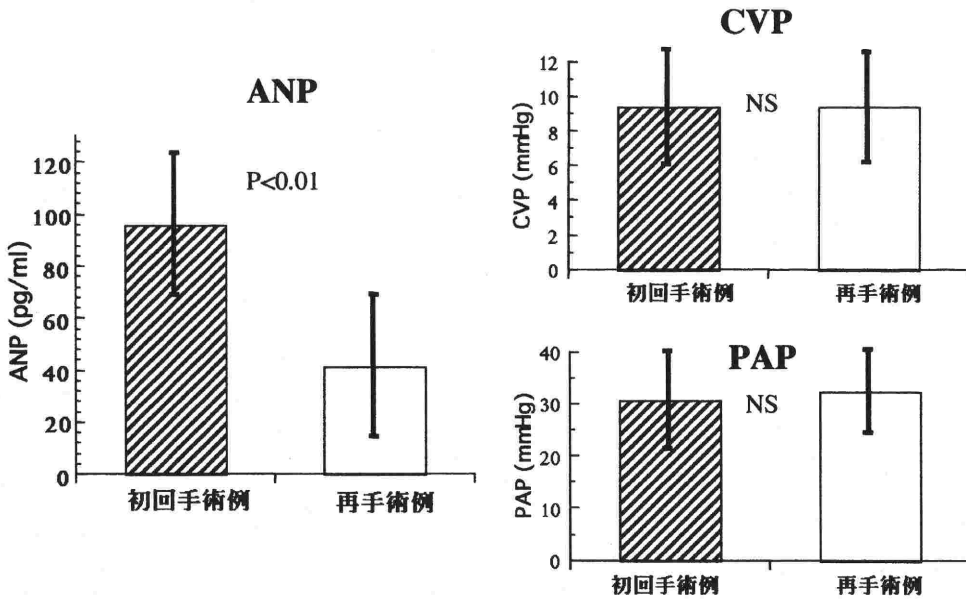


図2 初回手術例と再手術例における ANP 血中濃度, CVP, PAP の相違

は⁶⁻⁹⁾増加する例もあるが、不変の例も多い。尿量増加の機序については腎血流量増加、糸球体濾過能の増加、さらに腎髄質での血流増加等が関与しているとされているが、さらに抗アルドステロン作用も大きく貢献していると思われる。ことに重症弁膜症患者では続発性アルドステロン症に

陥っている患者も多いので¹⁵⁾、かかる症例ではハンプはきわめて有効である。ハンプがフロセミド等のループ利尿薬に比べて有利な点は緩徐な利尿のために血行動態が変化しにくいこと、ナトリウム利尿が主なのでカリウム喪失が少ないことも上げられる。

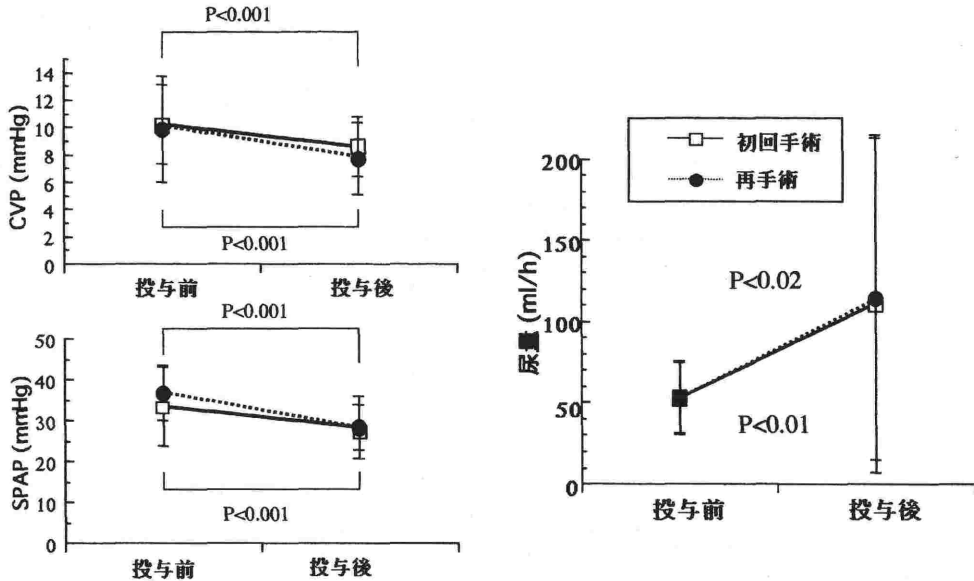


図3 初回手術例, 再手術例各群におけるハンプ投与前後でのCVP, P, 尿量の変化
 CVP : Central Venous Pressure
 SPAP : Systolic pulmonary arterial pressure

ハンプの投与開始時期については自験例では術後6-12時間後が多かった。術後は希釈体外循環や高浸透圧のため通常は尿量は多く, また出血も多少あるため血管内はやや容量不足気味のことが多い。術後にANP血中濃度を継続的に測定したデータによると, 術後数時間は術前値より低く, 術後24-48時間くらいに術前値と同じかそれ以上となる¹²⁾。ハンプ血中濃度を容量指標と考えると容量が増加し始めるころに投与開始するのが良いと考える。一方で体外循環中はANP濃度は低いのであるから, 体外循環中より投与することも意義があるかもしれない。Sezaiらは最近, 術中投与により体血管抵抗が低下し, レニン-アルドステロン系が抑制されて有用であったと興味深い報告をしている¹⁶⁾。

ハンプが無効あるいは反応が悪いという症例もしばしば経験する。このような場合, まず低心拍出量症候群ではないか, 腎不全ではないかをチェックする。心係数 1.8 l/min/m^2 以下ではやはりカテコラミン類を増量すべきであり, クレアチニンが 3.0 mg/dl 以上では当然尿量増加は望みにくい。ただし高度腎不全でも時にハンプが奏功することもあるので, 試みる価値はあるであろう¹⁷⁾。

そして, 低心拍出量, 腎不全でなければ, そのときの患者の血管内容量不足であると考えれば良い。今回の研究では43例中ハンプが無効であったのはわずか2例であったが, その理由は方法のところで述べたごとく, 循環血液量が十分であるか, 肺動脈圧の高い症例を選んで投与したからであろう。著者らはもしハンプ投与で尿量増加が得られなければ容量負荷の方針を取っている。

弁膜症再手術例では初回手術例と同レベルCVP, PAPであったにもかかわらず, ANP濃度は有意に低下していた。この原因は2つ考えられる。1つは初回手術時に血栓予防のため左心耳を結紮していたり, カニューレシヨンのため右心耳を結紮していたことである。心房や心耳を切り刻むMAZE手術では術後急性期, 慢性期ともANP分泌が低下していることが報告されている¹⁸⁾。また, 著者らも動物実験にて心耳切除がANP分泌を減少させ, 負荷に対する反応も低下していることを証明した¹³⁾。2つ目の理由は病変の進行により心房壁が菲薄化してANP分泌顆粒が減少あるいは消失したのではないかと考えられる。再手術例は病悩期間が長いので, 長期にわたる分泌障害が続いていたと推測される。血中ANP濃度が高

度に低下した例ではフロセミドが無効でハンプのみが有効であった¹⁴⁾。

以上より現在のところ、我々は次のような症例をハンプの良い適応例と考えている。

1. 重症弁膜症 (僧帽弁, 大動脈弁, 三尖弁)
2. 虚血性心疾患 (心室瘤, 陳旧性心筋梗塞)
3. 肺高血圧合併例
4. 血中 ANP 濃度の低下例 (再手術例)
5. Maze 手術術後

この他に腎性の腎不全例でも試験投与の意義はあると考えている。

ハンプはその作用機序からみると、心機能を直接改善させるものではない。しかし、その使用により困難な体液バランス管理が以前と比べ容易となり、成績向上に貢献していると考えている。投与時期, 方法, 適応についてはまだ確定したのではなく、今後の臨床研究が期待される。

文 献

- 1) 杉本恒明, 飯塚昌彦, 安田寿一ら: 急性心不全に対するカルベリチド (SUN 4936) 長時間投与の有効性, 安全性の検討. 基礎と臨床 27: 2134-2158, 1993
- 2) 日高寿範, 相坂一雄, 猪俣則夫ら: Carperitide の循環器系に対する作用. 日薬理誌 101: 309-325, 1993
- 3) Maack Y, Marison DN, Camargo MJE, et al: Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. Am J Med 77: 1069-1075, 1984
- 4) Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al: Significance of α -human atrial natriuretic polypeptide as a hormone in man. Hypertension 1986; 8(Supple 1): 1-151-1-155, 1986
- 5) Herrmann HC, Rosenthal AD, Davis CA: Cardiovascular effects of intracoronary atrial natriuretic peptide administration in man. Am Heart J 120: 308-315, 1990
- 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) 西村和修, 藤原康典, 岡林 均ら: 心臓外科術後における心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (ANP) 投与の効果. 日心血外会誌 17: 649-651, 1988
- 8) 西村和修: 新しい心不全治療薬 α -hANP の心臓血管外科領域における使用経験. 薬理と治療 24: 293-296, 1996
- 9) 西村和修: ナトリウム利尿ペプチド-外科の立場から. ICU と CCU 21: 443-449, 1997
- 10) Ledsome JR, Wilson N, Couneya CA, et al: Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. Can J Physiol Pharmacol 63: 739-742, 1985
- 11) Lang RE, Thölken H, Ganten D, et al: Atrial natriuretic factor-circulating hormone stimulated by volume loading. Nature 314: 264-266, 1985
- 12) 西村和修, 藤原康典, 松本雅彦ら: 体外循環中及び後における心房性ナトリウム利尿ホルモンの動態. 日胸外会誌 36: 2213-2220, 1988
- 13) Nishimura K, Saito Y, Hidaka T, et al: Does atrial appendectomy aggravate secretory function of atrial natriuretic polypeptide?. J Thorac Cardiovasc Surg 101: 502-508, 1991
- 14) Nishimura K, Matsuda K, Kono S, et al: Beneficial effect of synthetic human atrial natriuretic polypeptide on renal function in a patient with giant atria. J Thorac Cardiovasc Surg 113: 793-795, 1997
- 15) 坂田隆造, 伴 敏彦, 松田光彦ら: 開心術後の続発性アルドステロン症. 胸部外科 35: 41-45, 1982
- 16) Sezai A, Shiono M, Orime Y, et al: Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 69: 732-738, 2000
- 17) Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, et al: Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. Kidney Int 45: 1731-1738, 1994
- 18) Yoshihara F, Nishikimi T, Kosakai Y, et al: Atrial Natriuretic peptide secretion and body fluid balance after bilateral atrial appendectomy by the maze procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 116: 213-219, 1998