

総説

心臓手術における新たな治療戦略
—hANP 低用量持続投与法の有効性—

瀬 在 明*, 南 和 友*

はじめに

体外循環を使用する心臓・大血管手術はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAS) などの生体ホルモンを亢進させ、尿量減少、third space への水分貯留を惹き起こす。一方、近年心不全治療薬として注目されている hANP は RAS を抑制し、強力な利尿作用、冠動脈拡張作用、心保護作用などが豊富な薬剤特性を有している^{1~3)}。心臓外科領域においても有効性が報告されているが、術後のうっ血性心不全や利尿剤抵抗性の急性腎不全に対する術後投与が主なものであった^{4,5)}。そこで当施設では hANP が体外循環の欠点を補う可能性があると考え、体外循環開始時からの hANP 低用量持続投与法を国際的に初めて行い、その効果について証明してきた^{6~8)} (表1)。今回、様々な観点から本法の有効性について報告する。

待機的冠動脈バイパス術症例での検討

randomized trial で行った待機的冠動脈バイパス術 (CABG) 症例での hANP 低用量持続投与法の研究で、当初 hANP 投与開始量を 0.05 μ g/kg/min で行

った。RAS は非投与群に比べ有意に抑制され、hANP 群で糸球体濾過量が術前値を維持し、強力な利尿効果を認め、術後胸水貯留が hANP 群で有意に少なく、third space への水分貯留が軽減する効果を認めた (表2, 図1)。また SVRI, PVRI などが hANP 群で有意に低下した (図2)。hANP の副作用である血圧低下はなく、投与を中止した症例はなかった⁶⁾。さらに 2001 年から行った randomized trial では、投与開始量を 0.02 μ g/kg/min に減量し検討した。その結果から前回の trial 同様、体外循環の欠点を補う効果 (RAS 抑制, 利尿効果, third space への水分貯留抑制など) を認めた。さらに術後 CPK-MB の peak 値が hANP 群で有意に低く、術後の心室性不整脈の発生も hANP 群が有意に少なかった。術後 1 ヶ月目の BNP, 心臓カテーテル

表1 心臓外科手術における hANP 低用量持続投与法

- ・投与開始時期：体外循環開始時から
- ・投与量：0.02 μ g/kg/min
- ・投与期間
 - 経口薬開始まで 0.02 μ g/kg/min で投与
 - 経口薬開始時から 0.01 μ g/kg/min に減量
 - 経口薬開始 12 時間後に中止

表2 待機的冠動脈バイパス術における血行動態

		Pre	CPB off	3H	24H	48H
CI	hANP	2.3	3.4*	3.2*	3.2*	3.3*
	Non-hANP	2.3	2.7	2.8	2.8	2.8
SVRI	hANP	2837.9	1751.9*	1849.6*	1824.9*	1786.1*
	Non-hANP	2920.4	2210.2	2326.4	2302.2	2241.5
PVRI	hANP	193.5	165.5*	194.0	144.3	137.4*
	Non-hANP	180.5	197.5	257.3	199.8	198.6

*: p<0.05

*日本大学医学部外科学講座心臓血管外科部門

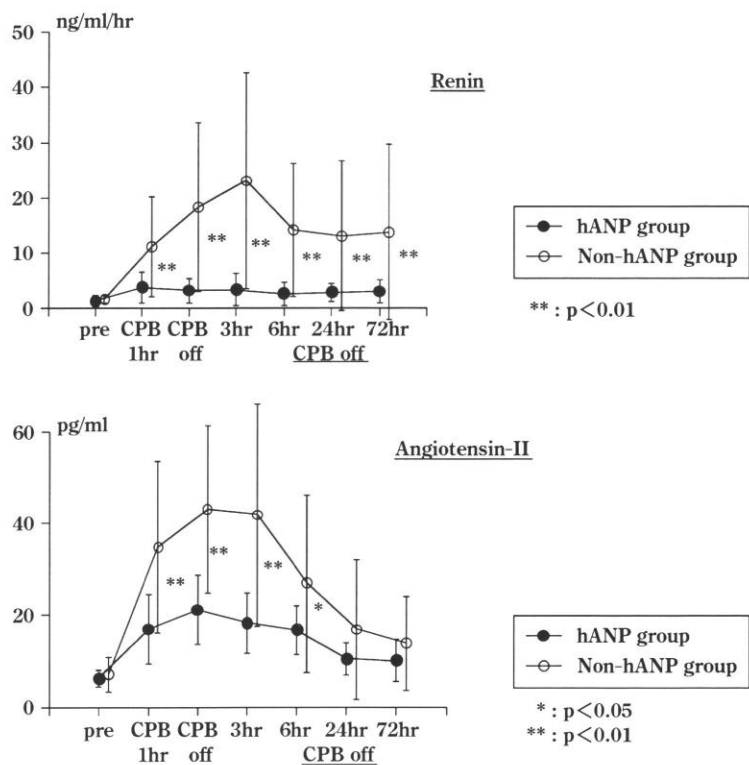


図1 レニン活性, アンジオテンシン-II の推移

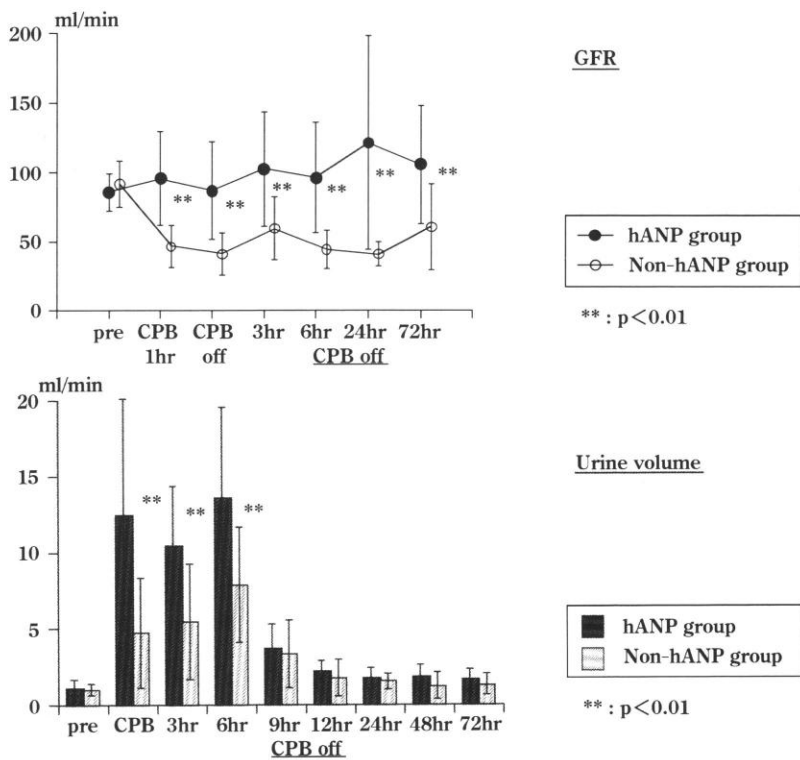


図2 糸球体濾過量, 尿量の推移

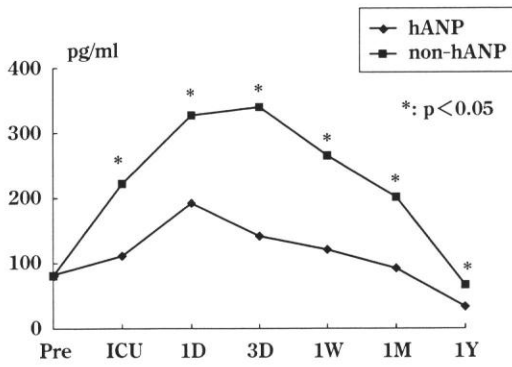


図3 BNPの推移

検査での LVEDP, LVEDVI は hANP 群で有意に低く(図3), 術後早期の体外循環の欠点を補う効果だけでなく, 術後の左室リモデリング抑制作用, 虚血再灌流障害抑制作用という新たな効果を認めた⁹⁾.

近年本邦では off pump CABG (OPCAB) が盛んに行われ, 全 CABG 症例の 50% を超えるといわれている⁹⁾. OPCAB の利点は体外循環による合併症(脳障害, 腎障害など), 体外循環による生体反応(RAS の活性化, 高サイトカイン血症)を低下させる^{10,11)} ことがあげられる. しかし一方では OPCAB の poor graft patency や incomplete revascularization, recurrent angina が近年指摘され¹²⁾, 国際的には減少傾向にある. CABG の最大の目的は, バイパスした graft の quality にある. 近年の心筋保護, 術後管理の向上により, 待機的 CABG の死亡率は低下し, 日本の集計で 1.02% である⁹⁾. 我々の施設では, LAD, RCA #3 までのバイパス症例, porcelain aorta 症例などに限り, OPCAB を選択し, 全 CABG 症例の 5.3% と低率であり, 基本的には on pump CABG を行っている. 本研究で, hANP 投与により, RAS を抑制し, 術後の腎障害などの合併症も認めていない. さらに術後の左室機能にも好影響を与え, 虚血再灌流障害も予防しえた. また本研究では検討していないが, hANP はサイトカインを抑制するなどの報告もあり, hANP の体外循環中からの低用量持続投与法は意義あるものと考えられ, graft の quality を考えると, on pump CABG における新たな治療戦略と考えられる.

急性冠動脈症候群に対する緊急 CABG 症例についての検討

急性冠動脈症候群 (Acute coronary syndrome ;

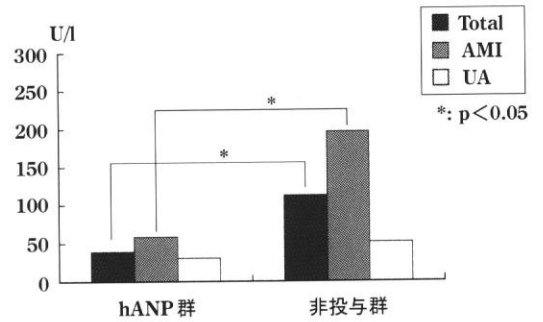


図4 急性冠症候群術後の peak CPK-MB

ACS) に対し, 緊急 CABG を行った 101 例についての検討では, hANP を体外循環開始時から 0.02 μ g/kg/min で投与した群と非投与群と比較した. 手術死亡は hANP 群 4 例 (8.0%), 非投与群 4 例 (7.8%) と差はなかったが, 全て急性心筋梗塞症例で, 不安定狭心症症例に死亡例はなかった. 遠隔死亡例は hANP 群で 1 例が心不全で死亡した. 非投与群に 5 例認め, 3 例が不整脈, 2 例は心不全で死亡した. 術後 peak の CPK-MB, BUN, Cr は hANP 群が非投与群に比べ有意に低値であり, とくに急性心筋梗塞例で著明であった(図4). furosemide 投与量, KCL 補正量, 抗不整脈剤投与例は hANP 群が有意差に少なかった. 在院日数は hANP 群で有意に短かった. 術後 1 か月目の心臓カテーテル検査による LVEDP, LVEDVI は hANP 群で低値であり, とくに急性心筋梗塞例で著明であった.

本研究により hANP が体外循環の欠点を補う効果だけでなく, 虚血再灌流障害抑制効果, 心筋保護効果, 左室リモデリング抑制効果があると考えられた.

弁膜症に対する検討

弁膜症は長期間慢性心不全状態であることが多く, hANP による本方法は有効と考え, 当施設では現在まで 100 例以上に使用し, 良好な結果を得ている. とくに心房細動合併例, 左房拡大症例などで内因性 ANP が低下している症例や術後は内因性の ANP が低下するという病態から有効であると考えられる. 以前は重症弁膜症例で術後に心不全が進行し, volume 管理に難渋し, hANP を投与する例が報告されているが, 我々の経験から手術中から投与する本方法は術後管理を容易にした. 大

動脈弁閉鎖不全症例に対しては強い利尿効果により volume 管理上問題となる症例もあるかとも考えられたが、 $0.02\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ という低用量であれば問題なかった。

胸部大動脈手術症例についての検討

低体温、脳分離体外循環を用いた胸部大動脈疾患 40 例を対象とし、体外循環開始時から hANP を $0.02\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与した群 (hANP 群) と非投与群 (non-hANP 群) で比較した。大動脈遮断時間、脳分離体外循環時間、循環停止時間、体外循環時間に差はなかったが、CPB 離脱から ICU 帰室までの時間、手術時間は hANP 群で有意に短縮された。体外循環中および CPB 離脱から ICU 帰室までの尿量は hANP 群で有意に多く、出血量、輸血量、furosemide 使用量、KCL 補正量も hANP 群が少なかった。人工呼吸器使用日数、在院日数は hANP 群で有意に短かった。また術後の BUN, Cr, T-Bil, GOT, GPT, CPK, 乳酸値の peak 値は全て有意に hANP 群で低値であった (表3)。本研究から、胸部大動脈手術においても hANP の利尿効果は充分發揮され、さらに術後の止血効果、各臓器の虚血再灌流障害抑制という新たな知見を得た^{7,8)}。

現在まで 51 例の急性大動脈解離症例に対し、本法を行ったが、手術死亡は 2 例 (3.9%)、術後一過性の急性腎不全症例は 2 例、術後在院日数 12.2 ± 20.9 (7~35 日) と hANP 使用後は良好な成績を得ている。

腎機能障害、透析患者症例における検討

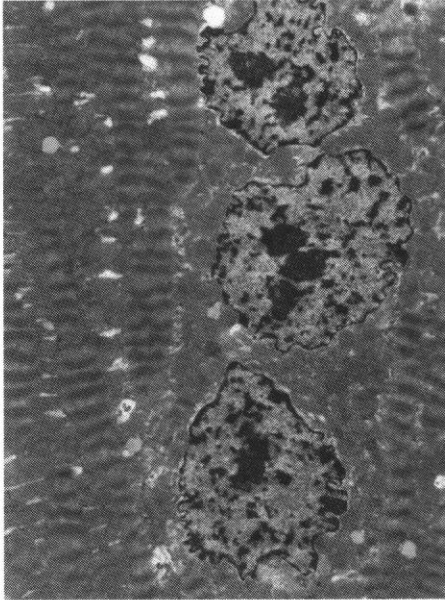
hANP の腎臓への効果に関する報告で多く、腎糸球体、尿細管全体に直接作用することにより強力な利尿作用を有し、多量の利尿剤投与による電解質バランスの悪化、尿中ナトリウム排泄を増加、腎実質障害予防の点で有効とされている。開心術後の急性腎不全例での検討で、Valsson らは、心臓手術後、心不全を伴った急性腎不全症例に対し、hANP を 30 分投与し、尿量が 62%、糸球体濾過量が 43%、腎血流量が 38% 増加し、腎血管抵抗が 30% 減少したと報告している¹³⁾。Rahman らは、急性腎不全例について検討し、hANP の投与が糸球体濾過量を増加し、透析の必要性が減少したと報告している¹⁴⁾。

当施設において、術前検査で Cr $1.5\text{mg}/\text{dl}$ 以上、Ccr $40\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ 以下の人工透析を導入していない 55 例に対し、本方法で hANP を投与した。手術死亡はなく、急性腎不全、透析導入をした症例はなかった。また透析患者は 27 例 (無尿例 18 例、乏尿例 9 例) で、それらに対し本方法で hANP を投与した。手術死亡はなく、その中で乏尿例において著効し、術後第 1 病日の尿量は $722.0 \pm 312.2\text{ml}$ と尿量を十分に確保でき、術後管理において極めて有効であった。その経験から透析患者に対しては $0.05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 7 日間持続投与という新たな投与方法で現在まで 8 例に行い、手術死亡はなく、volume 管理を容易にした。その中で、術前週 3 回の透析を必要とした患者が Cr の低下 (術前 Cr $6.4\text{mg}/\text{dl}$ → 術後 $2.0\text{mg}/\text{dl}$) し、現在週 1 回の透析の

表3 胸部大動脈手術後の各血液生化学検査の peak 値

	hANP 群	non-hANP 群	p value
BUN	38.8 ± 11.9	50.7 ± 25.2	0.03
Cr	1.84 ± 1.22	2.58 ± 1.84	0.02
>2.0mg/dl	3/20 (15%)	10/20 (50%)	
T-Bil	1.79 ± 0.56	2.46 ± 0.88	0.03
>2.0mg/dl	5/20 (25%)	17/20 (85%)	
GOT	148.1 ± 133.6	382.2 ± 463.6	0.02
GPT	74.6 ± 63.8	196.7 ± 207.4	0.03
CPK	1220.1 ± 925.9	2827.9 ± 2446.2	0.008
>2000U/l	4/20 (20%)	8/20 (40%)	
CPK-MB	45.8 ± 36.5	80.8 ± 83.2	0.07
>50U/l	3/20 (15%)	7/20 (35%)	
Lactate	62.6 ± 21.4	91.9 ± 34.1	0.008
>100mg/dl	0	7/20 (35%)	

Control 群



hANP 投与群

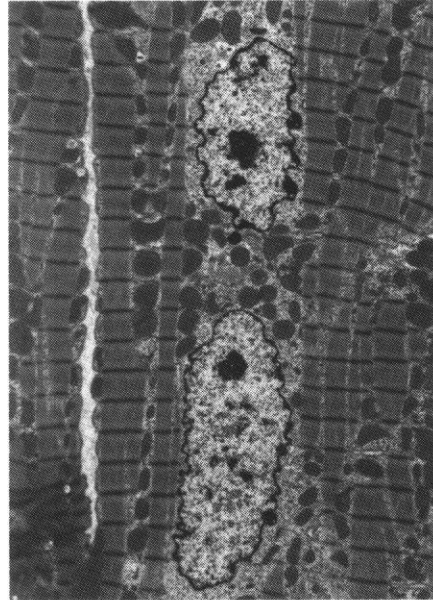


図5 電子顕微鏡による心筋線維

みで維持可能で、今後離脱となる可能性をもった貴重な症例を含め効果を認めている。今後症例数を蓄積し、詳細な検討を行っていききたい。

心筋保護 “hANP shot” の実験的検討

臨床例における hANP の有効性から hANP が心筋保護作用を持つ可能性があると考えられ、新たな心筋保護液として使用できないかという観点から実験的検討を行った¹⁵⁾。プタを用い、通常の体外循環を行い、心筋保護液(ミオテクター)を注入し、30分間の大動脈遮断後、1時間の再灌流を行い、検討した。4℃のミオテクターを20ml/kgを投与したコントロール群と、これに hANP 25 μ g を同時に one shot した低濃度 hANP 群と 100 μ g を one shot した高濃度 hANP 群で比較検討した。本実験前に心筋保護液内に hANP を混在し、pre-study を行ったが、心筋保護液の回路内に hANP が吸着されたことを認めたため、hANP は上行大動脈より直接注入する方法で心筋保護液投与時に同時に投与した。結果は血中 cGMP 濃度が用量依存的に上昇した。1時間の再灌流後に心筋を切除し、心筋内の cGMP、ATP、Ca 濃度を測定したところ、cGMP は高濃度 hANP 群で最も高値で、ATP はコントロール群に比べ ANP 投与群は維持され、Ca

濃度は有意に低値であった。また電子顕微鏡でのミトコンドリア、心筋線維は hANP 投与群で明らかに保たれていた(図5)。hANP が再灌流による細胞内 Ca 過負荷を抑制し、心筋保護効果があることを明らかにした。

“hANP shot” の臨床的検討

前述の実験結果から当施設の倫理委員会の承認後、2004年11月より心筋保護液を使用する CABG 症例に対し、hANP shot の臨床 trial を開始した。投与量は 100 μ g とし、心筋保護液注入中に上行大動脈より one shot した。現在まで 19 例に行い、手術死亡、術後 LOS、重症不整脈などの合併症の発症はなく、術後の心機能などでの効果が期待される。

まとめ

hANP は新たな心不全治療薬として本邦では第一選択の薬剤として確立されている。まだ不明な部分もあるが、その豊富な薬剤特性から様々な効果が報告されている。心臓外科領域においても近年積極的に用いられ、当施設で行っている体外循環開始時からの低用量持続投与法や実験的な研究で、左室瘤切除後 4 週間 hANP の投与による左室

リモデリング抑制作用, 心筋の線維化抑制作用¹⁶⁾, 今回報告した hANP shot など新たな使用方法が考えられる薬剤である。

現在まで当施設では 600 例以上に使用し, 体外循環を用いる心臓外科手術において極めて有効な結果を得ている。とくに体外循環時間が長くなる症例, 低左心機能症例, volume reduction surgery 症例, 重症弁膜症症例, 緊急手術症例, 腎機能障害合併症などの重症例にはとくにその薬剤効果を発揮する経験を得た。当施設の研究から, 体外循環を用いる心臓手術での“hANP の低用量持続投与方法”は今後心臓手術の術中, 術後管理において新たに加えられる可能性をもった薬剤であると考えられた。またその投与量も 0.02 μ g/dl/min と低用量でも充分効果を認め, 問題とされる低血圧, rebound 現象も低用量であれば回避できると考えられた。

文 献

- 1) Chu A, Morris KG, Kuehl WD, et al: Effects of atrial natriuretic peptide on the coronary vasculature in humans. *Circulation* 1989; 80: 1627-35.
- 2) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, et al: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects of left ventricular function. *Circulation* 1987; 76: 115-24.
- 3) Maack Y, Marison DN, Camargo MJ, et al: Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77: 1069-75.
- 4) Nishimura K, Matsuda K, Konno S, et al: Beneficial effect of synthetic human atrial natriuretic polypeptide on renal function in a patient with giant atria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 793-5.
- 5) 小野田幸治, 安田冬彦, 矢田 公, 他: 開心術後における心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤(カルペリチド)の使用経験. *Pharma Medica* 1997; 15: 179-82.
- 6) 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* 2000; 69: 732-8.
- 7) 瀬在 明, 塩野元美, 根岸七雄: 心臓外科領域における hANP の有効性—体外循環開始時からの低用量持続投与方法—. *心臓* 2004; 36: 70-4.
- 8) 瀬在 明, 塩野元美, 和久井真司, 他: 心臓外科における carperitide の有効性—体外循環中からの低用量持続投与方法—. *Therapeutic research* 2005; 25: 314-20.
- 9) Sezai Y, Orime Y, Tsukamoto S: Coronary artery surgery results 2002 in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 266-71.
- 10) Mack MJ, Pfister A, Bachand D, et al: Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 167-73.
- 11) Wehlin L, Vedin J, Vaage J, et al: Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 35-42.
- 12) Khan NE, De Souza A, Mister R, et al: A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350: 21-8.
- 13) Valsson F, Ricksten SE, Hender T, et al: Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 230-6.
- 14) Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, et al: Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 1731-8.
- 15) Wakui S: Experimental study on myocardial protection by adjunct use of carperitide (hANP) in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 12-20.
- 16) Tsuneyoshi H, Nishina T, Nomoto T, et al: Atrial natriuretic peptide helps prevent late remodeling after left ventricular aneurysm repair. *Circulation* 2004; 110 (Suppl 1); II-174-9.