

人工心肺装着時における
低用量カルペリチドの腎保護作用について
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科学系循環器外科専攻

石井 雄介

修了年 2016 年

指導教員 塩野 元美

1. 背景

近年、高齢化や生活習慣病罹患率の増大により、心臓手術数は今後さらに増加の一途を辿ることが予測される。1953年人工心肺を導入した手術が行われて以来、心臓手術において人工心肺(Cardio-Pulmonary Bypass: CPB)はかかせない存在となっている。特に、弁膜症もしくは先天性心疾患のような心臓を切開し操作する手術では、心臓内の血液を脱血し無血野を作り施行しなくては、手術は不可能である。一方、非人工心肺下 CABG(off-pump CABG)も行われており、1990年後半から2000年前半で急激に症例数を伸ばし、いまや半数以上が off-pump CABG で行われている。しかしながら、無血静止野を確保し、確実な血管吻合、完全血行再建を行う質の高い手術として、人工心肺下 CABG(on-pump CABG)も欠かせない術式である。また、CABG と弁膜症や胸部大動脈瘤との合併手術も増加しており、近代の心臓手術において、人工心肺は必要不可欠なものである。人工心肺は重要な補助的手段ではあるが、人工心肺の生体に与える影響は大きく、特にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系や交感神経系の生体内ホルモンの上昇、尿量の低下、third space への水分の貯留を引き起こし、術後の心血管合併症、腎機能障害を引き起こすことが知られている。

1981年、ラットの心房内に強力な利尿作用を持つ物質が存在する事が報告され、その後の研究でこの物質は、心房心筋細胞内に存在すること、ペプチドであることが判明した。松尾らはヒト心房からこのペプチド(α -human-Atrial Natriuretic polypeptide; α -hANP)を単離精製し、そのアミノ酸配列を明らかにした。ANP 製剤(カルペリチド)が1995年に開発製品化され、利尿作用、血管拡張作用に加え、冠動脈拡張作用・心筋保護作用(RAAS拮抗作用、リモデリングの抑制、抗不整脈作用など)が高く評価され現在急性心不全治療薬として最も汎用されている薬剤のひとつとなっている。このカルペリチドが、近年、前負荷の軽減による心機能の改善効果や腎輸入細動脈の血流増加の薬理作用を有し、人工心肺を用いた開心術に伴う術後腎機能障害(人工心肺関連腎症)に対する治療薬として、注目されている。

共同研究体制の過去の研究において、開心術患者において、third space への水分貯留作用、末梢血管抵抗低下作用、レニン-アンジオテンシン系の抑制作用、強力な Na 利尿作用をパイロット研究で認め、体外循環の欠点を補う効果があることを報告した。さらに、左室リモデリング抑制作用、抗不整脈作用、虚血再灌流障害抑制作用などの強い心保護作用、腎保護作用を認め、急性期だけでな

く長期予後にも有効である事を報告した。このように、臨床的には開心術における適量のカルペリチド持続投与は、これらの術後合併症を急性期・慢性期においても抑制し、心保護作用、腎保護作用が認められるとの報告がされてきている。しかしながら、カルペリチドの腎臓に対する作用機序については、未だ不明な点が多い。そこで今回、低用量カルペリチド持続投与の腎臓に対する作用機序について、人工心肺を用いた急性期動物実験において、腎組織血流、生化学分析、病理学的検討の観点から検討し解析した。

2. 方法

ブタを使用し、カルペリチド群 (hANP 群)、カルペリチド非使用群 (non-hANP 群) として比較検討した。まず、後腹膜アプローチで、左腎を露出した後、腎皮質・髓質それぞれに、レーザードプラー組織血流計を挿入し腎組織血流を測定、腎動脈に超音波血流計を装着し腎動脈血流を測定できるようにした。ついで上行大動脈送血、右房脱血で2時間体外循環を行い、離脱し1時間後に終了とした。カルペリチド群 (hANP 群) では体外循環開始前からカルペリチド 持続投与開始した。体外循環開始前・開始後1時間・2時間・離脱後1時間での生化学分析を測定した。体外循環離脱後1時間で、右腎を病理検体として摘出し、実験終了とした。

3. 結果

腎動脈血流 (変化率) は、hANP の使用の有無による比較 (分散分析) では、 $p=0.031$ と両群間で有意差を認めた。体外循環開始後1時間の時点で、hANP 群では、増加傾向に対して、non-hANP 群では減少傾向を認めた。腎皮質組織血流 (変化率) は、hANP の使用の有無による比較では、 $p=0.016$ と両群間で有意差を認めた。non-hANP 群で体外循環開始前と体外循環開始後1時間、体外循環開始前と体外循環離脱後1時間において、 $p=0.001$ 、 $p=0.042$ と有意差をもって低下した。

尿生化学分析では、尿中 8-isoprostane は、hANP の使用の有無による比較では、 $p=0.012$ と両群間で有意差を認めた。non-hANP 群で、体外循環開始前と体外循環離脱後1時間の間、体外循環開始後2時間と体外循環離脱後1時間の間で、 $p=0.031$ 、 $p=0.002$ と有意差をもって上昇を認めた。

病理学的検討は、特異的な所見は認めなかった。

4.結論

人工心肺装着時の急性期動物実験では、低用量カルペリチドが腎皮質血流の維持と酸化ストレスのマーカの上昇を有意に抑制することが示された。このことから、低用量カルペリチドは腎保護に有用であると示唆される。