

Influence of human atrial natriuretic peptide on renal function after hypothermic circulatory arrest

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17324

【研究紹介】

低体温循環停止におけるhuman atrial natriuretic peptide(hANP)の
腎臓保護効果の研究

Influence of human atrial natriuretic peptide on renal function after hypothermic circulatory arrest

昭和大学医学部心臓血管外科
手取屋 岳 夫

はじめに

胸部大動脈手術においては、人工血管置換に際して重要臓器血流を一時的に遮断する必要があり、これらの臓器保護目的に25℃以下の超低体温循環停止法が導入され、多くの症例に施されてきている。そのなかで、選択的脳灌流法の確立により術中低体温循環停止中の脳保護に関しては飛躍的に改善をもたらしたたが、腹部臓器においては循環停止による影響を軽減するために、低体温法以外の様々な補助的な試みがなされているものの、未だ一定の知見を得ていない。特に腎不全は、胸部大動脈を含めた開心術における術後早期および遠隔期における主要合併症として重要であり、術後遠隔期を含めた成績に深く関与することから、低循環停止下の腎保護、特に虚血再灌流障害の抑制について注目されている。術後腎機能低下症については従来からループ利尿薬、浸透圧利尿薬、あるいは血液透析などにより対応されてきていた。低体温循環停止に係わる腎不全の原因として、腎血流低下、拍動流の消失、動脈硬化性塞栓症に加えて組織虚血による炎症反応が考えられている。最近の研究では、腎臓の循環不全特に髄質血流低下が急性腎不全をもたらす主要要因であると報告されている。そこで急性腎不全を回避しうる薬物療法として、(1) 前負荷の軽減による心機能の改善効果、(2) 腎輸入細動脈の血流を増加の薬理作用を有するhuman atrial natriuretic peptide (hANP)が注目されている。

今回、我々はhANPを虚血前から投与することにより中等度低体温循環停止再灌流後の腎機能が保護できるかを実験的に検討した。

対象と方法

12頭のメスのブタ(体重平均37Kg)を無作為にコントロール群(n=6)とANP群(n=6)の2群に分け、以下のように低体温循環停止モデルを作成し比較検討した。

I. 手術方法

1) 麻酔: sodium pentobarbital (20 mg/kg) と ketamine hydrochloride (10 mg/kg) で麻酔導入後、ketamine (1mg/kg/hour) による持続静脈麻酔下、気管内挿管し人工呼吸管理とする。術中は、心電図、大腿動脈における観血的動脈圧測定、頸静脈から挿入する中心静脈カテーテルによる中心静脈圧測定を経時的にモニタリングし、記録した。また腸より深部体温測定用温度プローベを挿入し中心体温としてモニタリングおよび記録した。

2) 腹部操作: 正中より左側方へT字切開し開腹。膀胱前面にタバコ縫合しバルーンカテーテル(Foley 8Fr)挿入し、正確に経時に測定記録する。腸管を脱転、後腹膜切開にて左腎臓を露出

した。左腎動脈を剥離し、左腎動脈に超音波血流プローベを装着した(T101, Transonic Systems Inc, NY, USA)。左腎皮質/髄質にレーザードップラー血流計(ALF21R, Advance, Inc, Tokyo, Japna)を挿入し、腎皮質用に深度10mmに、腎髄質用に深度5mmに設置した。

3) 胸部操作: 胸骨正中切開、心膜切開し、心膜を吊上げ術野を展開する。ヘパリン(300U/kg)経静脈的に全身投与する。上行大動脈に送血カニューレ(20Fr)。右心耳からtwo-stage脱血カニューレ(40Fr)を挿入する。ANP群には体外循環開始時より0.05 μg/kg/minで実験終了まで持続投与、コントロール群は同量の生理食塩水を同時期に投与した。人工心肺回路におけるプライミングにはRinger acetate 1000ml+ブタ貯蔵血400~500mlを使用する。人工肺は外部灌流方膜型人工肺TERUMO CAPIOX-RX₂₅ (Terumo Inc, Tokyo, Japan)を使用した。回路内圧は70~100 mmHgに維持した。

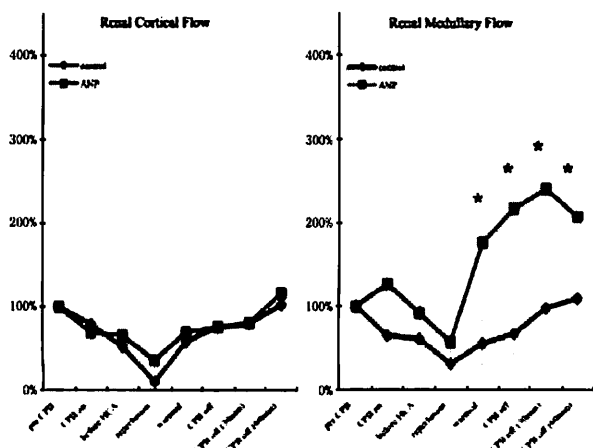
左心耳から左室ベントカニューレ(10Fr)を挿入した。上行大動脈に心筋保護用カニューレを挿入した。体外循環開始後、流量が確保されたことを確認後に直腸温30度まで冷却した。標的体温に達したら、上行大動脈を遮断し、人工心肺停止する。心筋保護液St. Thomas' crystalloid cardioplegia (ミオテクター)を用い心停止を導入した。心筋保護液はその後10~15ml/kg/回、30分間隔で2回投与した。60分間の循環停止後に大動脈遮断を解除して体外循環を再開し、37度まで復温する。

II. 血行動態、腎機能の測定

以下の各ポイントにて血液/尿データ採取を行う; a) 人工心肺開始前、b) 低体温循環停止前、c) 循環停止後/再灌流前、d) 再灌流後/復温完了後、e) 人工心肺離脱時、f) 離脱後1時間。測定項目としては以下のものとした; a) 上行動脈圧/灌流圧(mmHg)、b) 人工心肺灌流流量(ml/min)、c) 尿量(ml/min)、d) 血清生化学(ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、尿素、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、トランスアミナーゼ)、e) 尿生化学(β2マクログロブリン)。また、腎動脈血流(ml/min)および腎皮質・髄質血流(ml/min/100g)については持続的に測定した。

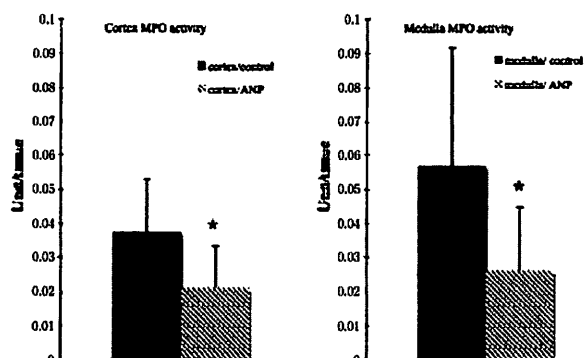
III. 病理学的検査

手術後に右腎臓摘出し病理標本採取する。組織標本は液体窒素によりマイナス40度にて凍結保存した。凍結保存していた各腎組織において虚血再灌流障害の評価を行う。腎皮質、髄質の6部位より1g切片を作成した。組織切片はHETAB bufferをくわえ、ホモジェネートを行い、その後、遠心分析器により上清を採取する。採取された上清に1%過酸化水素水を加え、吸光度計にて450nmにおける吸光度を測定する。それによりmyeloperoxidaseの酵素活性を測定した。



Ratio (%) of recovery from baseline was determined. *p < 0.05 vs. control group.

図1. Renal cortical flow(left) and renal medullary flow(right)



*p < 0.05 vs. control group.

図2. Myeloperoxidase (MPO) activity in renal cortex(left) and medulla (right)

結 果

両群間の大動脈圧、腎動脈血流において、体外循環前後変化を認めなかった。腎組織血流は、皮質および髄質とも低体温時に低下し再還流で増加を認めた。腎髄質血流測定では、ANP群でコントロール群に比べて増加した (109.3 +/- 35.7% vs. 207.5 +/- 113.2%; p<0.05) (図1)。

尿量は、体外循環開始とともに増加し、低体温循環停止により減少を示した。再還流後の尿量増加はANP群に顕著に認められた。Creatinine Clearance(CCr)は、両群間でその推移に有意な差は認めなかった。Na代謝から計算したfractional excretion of sodium(FE Na)は、ANP群で低体温循環停止による低下を認めなかった。

Myeloperoxidase (MPO)活性では、腎皮質及び髄質とも、コントロール群でANP群に比べて低下していた (1.7 +/- 1.5 vs. 4.9 +/- 4.9; p<0.05) (図2)。

考 案

本論文においては、臨床に即した状況下での腎機能測定と循

環停止状態を確実に再現でき且つ安定化するために、ブタ腎局所腎血流量—尿量における測定系を確立し、リアルタイムで微小組織内血流量を評価するためにレーザードプラー法を用い、腎皮質・腎髄質における局所腎血流量を測定した。尿量もより正確に測定するため膀胱内尿量を測定した。そのほかの血行動態指標や腎動脈血流量とこれらのデータを同時に評価することによって、腎臓における体外循環や体温による組織障害の程度を時間的経過において検討することが可能となり、腎臓における虚血再灌流障害のメカニズムの解明と、hANP投与によるその予防効果が明らかにされることを期待した。更に虚血再灌流障害を評価するために、myeloperoxidase活性を測定した。虚血再灌流が生じると腎臓組織内に白血球が遊走し腎臓からのMyeloperoxidase活性を惹起する事が知られている。

その結果、hANPは体血圧に影響を与えることなく、循環停止後の腎皮質組織血流を有意に増加させた。また、虚血再灌流障害の指標であるMyeloperoxidase活性を、腎皮質及び髄質で有意に低下させた。

腎皮質血流の低下は急性腎不全の大きな原因の一つであり、本研究より、hANPは中等度循環停止後の急性腎不全を軽減させると考えられた。加えて循環停止後の虚血再還流障害を抑制する効果があると考えられた。この結果より、より常温に近い温度での手術が可能となり、それに伴い冷却及び復温時間を短縮し、併せて人工心肺時間の短縮も可能となり、低体温循環停止に伴う血液凝固異常、肝障害及び術後高次機能障害等の合併症も軽減できると考えられた。

今回の実験で、腎臓の再灌流障害を軽減する可能性を有すると証明されたhANPに関して、その投与方法特に投与時期と容量の検証は今後の課題となる。また、これらの薬剤が更に軽度低体温などへの使用時にどのような効果を示すかについても更なる実験モデルや臨床研究をデザインしていきたい。

文 献

- 1) Kamiya H, Hagl C, Kropivnisthkaya I, et al. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: A propensity score analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 133: 501-9, 2007.
- 2) Chartow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. J Am Med 104: 343-8, 1998.
- 3) 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: 732-8, 2000
- 4) Hillegeass LM, Griswold DE, Brickson B, et al. Assessment of myeloperoxidase activity in whole rat kidney. J Pharmacological Methods 24: 285-95, 1990
- 5) Salozar FJ, Fiksen-Olsen MJ, Oppenorth TJ, et al. Renal effects of ANP without changes in glomerular filtration rate and blood pressure. Am J Physiol 251: F532-6, 1986.
- 6) Evans Pr, Eppel GA, Anderson WP, et al. Mechanism underlying the differential control of blood flow in the renal medulla and cortex. J Hypertens 22: 1439-51, 2004.
- 7) Malle E, Buch T, Grone HF. Myeloperoxidase in kidney disease. Kidney Int 64: 1956-67, 2003