

原 著

体外循環下開心術に伴う renin-angiotensin 系の変動

——とくに術後低心拍出量症候群との関連について——

黒 田 孝 井

信州大学医学部第二外科学教室

(主任: 降旗力男教授)

CHANGES OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ASSOCIATED WITH OPEN-HEART SURGERY UNDER CARDIOPULMONARY BYPASS ——ESPECIALLY, INTERRELATION BETWEEN THE CHANGES IN RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND POSTOPERATIVE LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME——

Takai KURODA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Rikio FURIHATA)

KURODA, T. *Changes of renin-angiotensin system associated with open-heart surgery under cardiopulmonary bypass — Especially, interrelation between the changes in renin-angiotensin system and postoperative low cardiac output syndrome—*. Shinshu Med. J., 28: 662-683, 1980

The present studies were performed to investigate the relation between the changes in the renin-angiotensin (R-A) system during and after open-heart surgery and low cardiac output syndrome (LOS) after the operation by measuring plasma renin activity (PRA), plasma angiotensin I (A I), plasma angiotensin II (A II), plasma aldosterone (PA) and renal blood flow (RBF) in 19 patients undergoing the open-heart surgery with cardiopulmonary bypass. In addition, the metabolism of angiotensin in the lungs and kidneys was experimentally assessed in a bioassay system.

Following results were obtained. 1) In patients without LOS, a homeostasis in the R-A system was well maintained during and after the open-heart surgery to regulate blood pressure. 2) A closely paralleled relation was observed during cardiopulmonary bypass between the changes of plasma A I and A II, suggesting extrapulmonary A II formation. 3) In patients with LOS, plasma A I, A II and A II formation in the lungs rose to abnormally higher levels in contrast to those of patients without LOS. 4) Besides the lungs, the kidneys are suspected to play an important role in converting A I to A II. In addition, the kidneys may have a destructive function of A I and A II. 5) In LOS, the abnormal elevation of plasma A II is supposedly attributed to an increase in A II formation in the lungs, and the elevated plasma A II may cause a decrease in cardiac output. (Received for publication; July 1, 1980)

Key words ; 血管作動物質 (vasoactive substance)

アンギオテンシンII (angiotensin II)

体外循環 (extracorporeal circulation)

低心拍出量症候群 (low cardiac output syndrome)

レニン・アンギオテンシン系 (renin-angiotensin system)

I 緒 言

肺はガス交換を行うと同時に種々の生理活性物質の代謝を行い、一種の内分泌臓器であるとの見解が注目されてきており¹⁾、近年、この観点からの肺代謝の病態生理も漸次解明されつつある。生理活性物質のうち angiotensin, bradykinin, serotonin および prostaglandins などの血管作動物質の代謝が主に肺において行われていることが最近明らかになっており²⁾、renin-angiotensin (R-A) 系についてみて、angiotensin I (以後 AI と略する) は肺を通過することにより、活性化型である angiotensin II (A II) に変換され、R-A 系の代謝に肺の占める役割がきわめて重要視されるようになった。ところで、angiotensin の活性化臓器である肺を bypass する体外循環は、angiotensin の代謝を追求する格好の条件を提供するとともに、かかる条件下に R-A 系がいかに変動するかは、開心術中の肺ならびに全身の病態生理の解明にきわめて重要であるとともに、開心術後の肺合併症あるいは低心拍出量症候群 low cardiac output syndrome (以後 LOS と略す) の機構解明の一助となり得ると考えられる。今回、著者は体外循環下開心術中および術後における R-A 系の変動を追求し、その臨床的意義および術後 LOS との関連を臨床的ならびに実験的に検討した。

II 対象および方法

対象は信州大学第二外科において治療された男性12例、女性7例の計19例で、年齢は3才から55才、平均31.3才で、疾患別にみると Fallot 四徴症 (TOF) 4例、心房中隔欠損症 (ASD) 5例、僧帽弁狭窄症 (MS) 4例、大動脈弁狭窄症 (AS) 2例、大動脈弁閉鎖不全症 (AR) 3例および僧帽弁狭窄兼大動脈弁狭窄症 (MS+AS) 1例である。術式は TOF に対し全例根治手術、ASD に対しては全例に欠損部の直接縫合、MS に対しては直視下交連切開1例、弁置換3例、AS および AR に対しては全例に弁置換、MS+AS に対しては僧帽弁置換と大動脈弁形成術を施行した。体外

循環は平均27°Cの中心冷却を加味し、人工肺は気泡型人工肺 (Harvey) を使用した。充填液は10%マルトース10ml/kg、20%マニトール5ml/kg、乳酸化リンゲル、ヘパリン血および保存血で平均25%の血液希釈を行い、灌流量は2.0 l/m²/min以上を維持した。採血部位は静脈系では上大静脈および下大静脈に留置した脱血用カニューレより採血し (本来の右房血に相当する)、動脈系は大動脈とし、ほぼ同時に採血した。採血時点は術前安静時 (T0)、人工心肺回転開始直前 (T1)、人工心肺回転30分 (T2)、人工心肺回転終了直前 (T3)、人工心肺回転終了直後 (T4)、術後2時間 (T5)、術後1日 (P1)、2日 (P2)、3日 (P3)、4日 (P4) および5日 (P5) とし、各時点における右房血の plasma renin activity (PRA)、plasma angiotensin I (AI)、plasma aldosterone (PA)、plasma angiotensin converting enzyme activity (ACEA)、大動脈血中の angiotensin II (A II) および A II (大動脈血: FA)/A I (右房血: RA) などを測定し、同時に人工心肺下開心術の経過中における腎血流量 (RBF) を併せて測定した。また、術後収縮期血圧が90mmHg以下および cardiac index (l/min/m²) 2.0以下を示す症例を LOS とし、一方、昇圧物質を必要とせず、収縮期血圧が90mmHg以上および cardiac index 2.0以上を示す症例を非 LOS と規定し、非 LOS 群と LOS 群につき上記 R-A 系の変動を比較検討した。

PRA, AI³⁾ および PA⁴⁾ の測定は、DINABOT 社の radioimmunoassay kit を使用した。A II の測定に関しては、従来⁵⁾の Greenwood と Hunter の方法を一部修正した²⁾抗体法による radioimmunoassay を用いて測定した。A II 抗体作製に際しては、Goodfriend らの⁶⁾の方法に準じて合成 Asp¹-Ile⁵-A II (ペプチド研究所: 大阪) を bovine serum albumin および γ -globulin と conjugate して家兔に2週間隔で4~5回の皮下注射を繰り返して作製した。標識ホルモンの作製は、Greenwood と Hunter の方法⁵⁾に準じて行った。すなわち、Fig. 1 に示すごとく、合成 Asp¹-Ile⁵-A II 1 μ g を 25 μ l の 0.02 M vero-

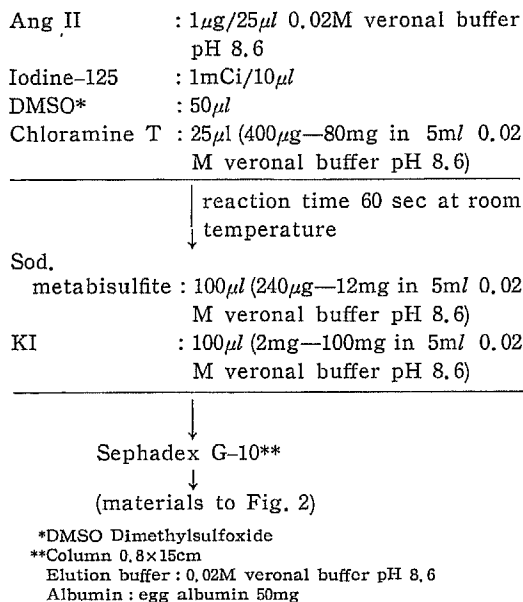


Fig. 1. Radioiodination of angiotensin II

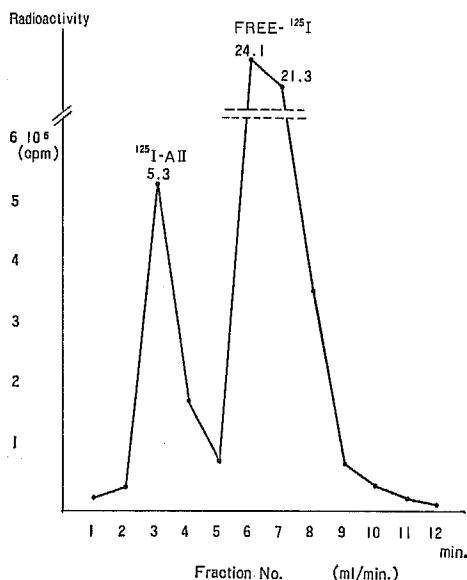
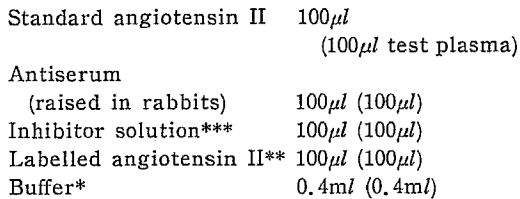


Fig. 2. Solution pattern of labelled Angiotensin II

nal buffer, pH 8.6に溶かし, それに $^{125}\text{I-Na}$ 1 mCi を混じ, さらに chloramin T の酸化作用を緩和する 目的で DMSO 50 μ l を追加し, 酸化剤として chloramin T 400 μ g を混じ, 約30秒間の振盪後30秒間放置し, 計60秒間の反応時間をおき, 240 μ g の sod.



*Buffer: 0.1% human serum albumin-0.02M veronal buffer pH 8.6

**Working solution is prepared in NRS-saline-solution.

***Enzyme inhibitor: (1) 6,6% 8-hydroxyquinoline sulfate solution 10ml in 490ml 0.1M acetate buffer pH 5.0. (2) 10% dimercaprol 0.16ml in 2ml benzyl benzoate and 1ml tween 20 and make up to 500ml with 0.1M acetate buffer pH 5.0. Mix (1) and (2) to yield 1 liter of the inhibitor solution of enzymatic degradation.

Fig. 3. Assay protocol for angiotensin II

metabisulfite を加えて反応を停止し, ついで標識 A II と非標識 A II の分離の目的で Sephadex G 10 column (0.8 \times 15cm) を用いた。その際, $^{125}\text{I-Na}$ の carrier として buffer に溶解した 2 mg の KI および 1% egg albumin 50mg を用い, $^{125}\text{I-Na}$ を溶出分離し, さらに Fig. 2 に示すごとく, 1 ml ずつの分画を小試験管に集め, これらの分画の放射能をウエル型 γ シンチレーションカウンターにて測定し, 早期にピークを示した分画を tracer 用 $^{125}\text{I-A II}$ とした。A II の測定は Fig. 3 に示したごとく, 標準物質としては抗血清作製に使用した Asp¹-Ile⁵-A II を用い, buffer で溶解した Asp¹-Ile⁵-A II 100 μ l を standard A II として, あるいは sample 100 μ l と前述の方法で作製した A II 抗血清 (使用に際しては10,000 倍に希釈する) 100 μ l と angiotensin converting enzyme (ACE) および angiotensinase の作用を抑制する目的で inhibitor solution 100 μ l を混じた後, 前述の方法で作製した $^{125}\text{I-A II}$ (使用に際しては 10,000cpm/100 μ l に希釈する) 100 μ l を加え, buffer 400 μ l にて希釈し, 4°C にて48時間の incubation 後に結合型標識 A II(B) と遊離型 A II(F) との分離の目的にて第二抗体として goat anti-rabbit IgG serum を使用し, 4°C で48時間の incubation の

体外循環下開心術に伴う renin-angiotensin 系の変動

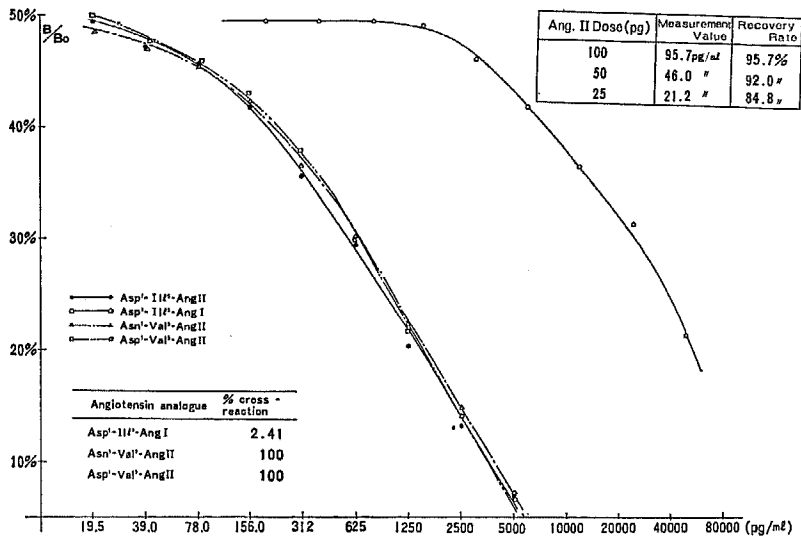


Fig. 4. Standard curve, analog % cross reaction and reproducibility of angiotensin by radioimmunoassay. ¹²⁵I-angiotensin II and various amount of angiotensin II standards with 1/80000 antiserum.

後に冷凍遠沈機にて 3,000rpm, 30分間の遠沈を行い、沈降物のカウントを行った。なお、本法における A II 測定に関する精度および再現性は Fig. 4 のごとくである。Duplicate にて施行した 19.5~80,000pg/ml の各群の平均値を求め次式により放射性 A II と抗体の結合に及ぼす競合阻害率 (B/Bo %) を求める。

$$\frac{\text{mean of standard or sample}}{\text{mean of zero standard}} \times 100 = B/Bo\%$$

Standard curve は各標準液 (19.5-80,000pg/ml) について得られた B/Bo% を縦軸に、A II を横軸に片対数グラフ上にプロットする。未知検体の A II 含有量は各検体について得られる B/Bo% を上記の標準検量線から読み取る。また、Asp¹-Ile⁵-A I, Asn¹-Ile⁵-A II および Asp¹-Val¹-A II に対する特異性を検討するために % cross reaction を求めると Asp¹-Ile⁵-AI に対しては 2.4% ときわめて少なく、その他の A II に対してはそれぞれ 100% の cross reaction を示した。また、回収率に関しては 25pg/ml で 85% と若干の低下を示したものの、通常測定される 50pg/ml 以上の値においては 92% 以上を示し、A II 測定の目的に十分かなう方法であると思われる。また、本法における安静時の成人大腿動脈血中の A II の値は 76 ± 28 pg/ml (n=10) であった。血清 ACEA の測定は Lieberman⁷⁾ による Cushman-Cheung⁸⁾ の変法によった。すなわち、合成基質 hippuryl-His-

Leu (ペプチド研究所：大阪) 12.5mM (0.75M NaCl を含む 0.5M リン酸カリウム buffer pH8.3 に溶解) 0.1ml と患者血清 0.15ml を 37°C で 60分間反応させた後、0.25ml の 1N 塩酸添加で反応を停止させた。5分間放置した後、1.5ml の酢酸エチルを加えて 15分間激しく振盪し、酵素により水解された hippuric acid を酢酸エチルの層に抽出し、4°C で 2,500rpm, 15分間遠沈して上層の酢酸エチルの 1ml を採取し、120°C で完全乾固させた。それを 1M 食塩水でよく溶解させて、228nm の吸光度で hippuric acid を定量した。測定は日立 124型光電比色計を用い、1M 食塩水をブランクとして、hippuric acid を標準とし、コントロールとして常に零時間のものを置いて差し引いた。単位は次のごとく計算し、n mole/ml/min で表した。

$$\frac{A_{228} - A_{228-0} (\text{Zero hour}) \times 10^3}{9.8 \times 0.91 \times 0.67 \times 60 \times 0.15}$$

分子 [A₂₂₈; 比色計の読み, A₂₂₈₋₀; 零時間の読み, 10³; n mol に変換]

分母 [9.8; hippuric acid 1 mM の読み, 0.91; hippuric acid の回収率, 0.67; 1.5ml に抽出した hippuric acid の 1ml を使用, 60; 1分間に変換, 0.15; assay に使用した血清量]

また、RBF の測定は para-amino hippuric acid (PHA) clearance 法を採用し、PHA 測定は Brun⁹⁾

の方法によった。

また、動物実験においては体外循環下の angiotensin の肺代謝をより詳細に観察する目的で、1) 10~15kg の雑種成犬 5 頭を用いて、pentobarbital 静脈麻酔下 (25mg/kg iv.) に挿管し、調節呼吸のもとに臨床例とほぼ同様の方法で人工心肺を装置、作動させ、採血部位および採血時点などを検討した。2) *in vivo* の状態における腎の angiotensin の代謝を観察する目的で 7~10kg の雑種成犬 5 頭を用い、pentobarbital 静脈麻酔下 (25mg/kg iv.) に挿管し、自発呼吸下に右大腿動脈よりカニューレを挿入し、腹部大動脈を上りさせ、続いて開腹し、その先端を右腎動脈分岐部より約 1 cm 中枢側に留置した。カニューレより生理食塩水 (1 ml) に溶解した種々の濃度の $Asn^1-Ile^5-A I$ および $Asn^1-Ile^5-A II$ (ペプチド研究所: 大阪) を 1 秒間で注入し、右腎動脈にプローブ (日本光電: FRO 30 T 3mmφ) を装着し、電磁流量計 (日本光電: MF 27) を用いて RBF を観察した。続いて angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) である $Pyr-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro$ (SQ 20881: Squibb) を 80μg/kg/min の割合で持続的に動脈内に注入中に再度、前述した方法でカニューレより $Asn^1-Ile^5-A I$ および $Asn^1-Ile^5-A II$ を注入し、その前後における RBF の変動を観察した (Fig. 5)。3) 高レベルの血中 A II が心および腎に与える影響を観察する目的で 1.5~2.5kg の家兎 10 羽を用いて pentobarbital 静脈麻酔下 (25mg/kg iv.) に右頸静脈および右頸動脈にカニューレを施行し、その先端をそれぞれ上大静脈および右頸動脈に留置し、静脈側より生理食塩水に溶解した Asn^1-Val^5-

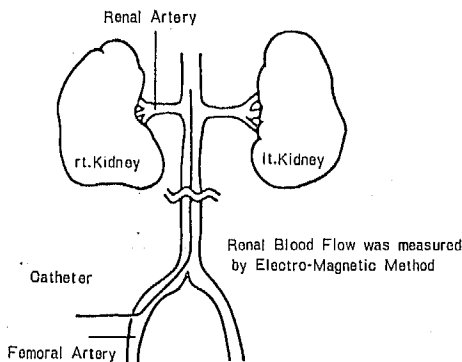


Fig. 5. Diagram of A I and A II infusion into the renal artery

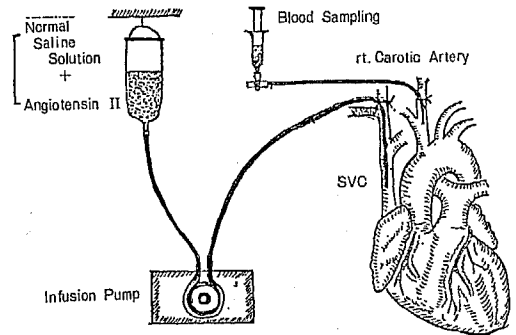


Fig. 6. Diagram of $Asn^1-Val^5-A II$ infusion method

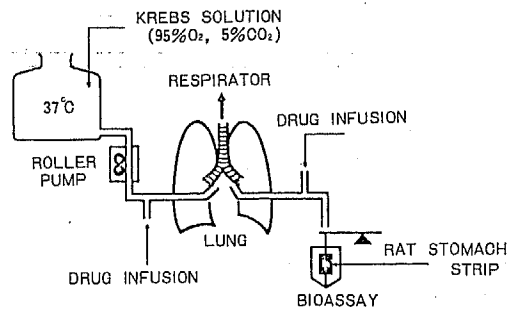


Fig. 7. Diagram of the isolated lung perfusion bioassay system

A II (Hypertensin: Ciba) を臨床成績の LOS で認められた際の約 10 倍の血中濃度を得る目的で 1.1~1.4μg/kg/min を 6~48 時間におたり持続点滴 (2 ml/h), 動脈側よりその経過中における血中 A II 濃度および BUN の変動を観察するための採血を施行した (Fig. 6)。また、点滴終了直後に撲殺し、その心および腎を組織学的検査に供した。4) *in vitro* の状態における肺および腎の angiotensin の代謝を観察する目的で家兎の肺および雑種成犬の腎を用いて摘出灌流実験を行った。摘出肺の実験装置の diagram は Fig. 7 に示した。すなわち、2.5kg 前後の家兎 5 羽を pentobarbital 静脈麻酔下 (25mg/kg iv.) に開胸し、心および肺を一塊として摘出し、迅速に一方のカニューレを右室より肺動脈幹に、一方のカニューレを左室より左房に留置し、結紮固定した。続いて、直ちに respirator (Harvard: 120ID) に装着し、一回換気量 50~100ml, 毎分 10 回の呼吸を行い、37°C に温めた Krebs 液 (95% O₂, 5% CO₂ で飽和してある) を roller pump (Harvard: 607E) を用い

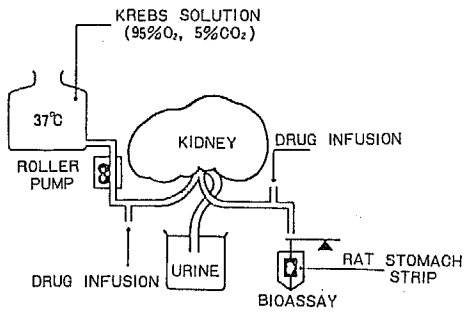


Fig. 8. Diagram of the isolated kidney perfusion bioassay system

て20ml/minの定流量で灌流した。一方、前もってラットを撲殺し、Vane¹⁰の方法により rat stomach strip を作製し、前述した Krebs 液で superfusion を行い、摘出肺および rat stomach strip が安定した時点(摘出肺約10分, rat stomach strip 約30分)で灌流実験を開始した。また、腎の摘出灌流実験においては10~15kg 雑種成犬3頭を用いて pentobarbital 静脈麻酔下(30mg/kg iv.)にノボヘパリン静注(1,000IU/kg)後に腎の摘出を行った。腎においては腎動脈、腎静脈および尿管にカニューレを施行、カニューレを結紮固定し、腎は37°Cの生理食塩水に浸し、灌流液、灌流条件などは摘出肺灌流実験に施行したものと同様である(Fig. 8)。また、尿成分中の angiotensin の検索も radioimmunoassay にて施行した。なお、薬剤の注入量は1ml、注入速度は1ml/15秒とし、rat stomach stripの薬剤に対する反応は等張力トランスデューサー(日本光電:FD pick up TB611)を用い、また、記録にはインク書きレクタグラム(日本光電:WI68G)を用いた。なお、PRA, AI, A II および PA の測定に関して1ml 当たり1mgのEDTA-2Naを入れた氷冷試験管にサンプルを採取し、直ちに冷凍遠沈機により血漿分離を行い、測定時(2週間以内)まで-40°Cに凍結保存した。また、推計学的検索は paired t test あるいは Student's t test によって行い、 $p < 0.05$ を推計学的に有意とみなした。

Ⅲ 成 績

A 臨床成績

成績を検討するにあたり、手術侵襲および人工心肺の影響を強く受けられる、人工心肺回転30分(T2)から術後2時間(T5)の経過中においては

人工心肺回転開始直前(T1)を基準とし、術後1日(P1)以降は術前安静時(T0)をコントロール値とし、さらにT0とT1の比較より麻酔ならびに手術侵襲の影響を検討した。

1 Plasma renin activity (PRA) の変動

術後、低心拍出量症候群を伴わない症例(非 LOS 群と略す)における人工心肺回転開始直前(T1)のPRAはFig. 9のごとく、 $2.59 \pm 1.02 \text{ ng/ml/h}$ であったが、その値は人工心肺回転開始に伴い上昇し、回転終了直後(T4)に最高値 $4.23 \pm 1.50 \text{ ng/ml/h}$ を示し、T1と比較して有意に増加し($p < 0.01$)、その後は下降傾向を示した。また、T1では術前安静時T0($1.26 \pm 0.44 \text{ ng/ml/h}$)と比較して有意に上昇しており($p < 0.01$)、術後1日P1($3.74 \pm 2.06 \text{ ng/ml/h}$)でもT0と比較して、なお高値を保っていた。一方、低心拍出量症候群を示す症例(LOS 群と略す)におけるPRAの変動は、Fig. 9 および Table 1 に示すごとく、人工心肺回転中は非 LOS 群と同様な変動を示したが、術後は非 LOS 群とは異なり、引き続き上昇を続け、非 LOS 群に比して有意の上昇を認め、かつ個々の症例についてみると No. 1 ~ No. 3 の症例は死亡時まで上昇を続け、一方、LOS の状態から解放された No. 4 の症例は下降に転じた。

2 Plasma angiotensin I (AI) の変動

非 LOS 群における AI の T1 の値は Fig. 10 のごとく $290.3 \pm 134.4 \text{ pg/ml}$ であったが、その後の変動は PRA の変動と同様であり、T4 に最高値 $488.1 \pm 194.2 \text{ pg/ml}$ を示し ($p < 0.01$)、その後は減少した。また、T1 では T0 ($149.5 \pm 49.7 \text{ pg/ml}$) に比較して有意に上昇しており ($p < 0.01$)、P1 ($391.8 \pm 186.8 \text{ pg/ml}$) では T0 には戻らなかった ($p < 0.01$)。一方、LOS 群における AI の変動は Fig. 10 および Table 2 に示すごとく、人工心肺回転中は非 LOS 群とほぼ同様の変動を示したが、術後は非 LOS 群に比較して引き続き有意の上昇を続け、個々の LOS の症例の変動は個々の LOS 症例の PRA の変動と同様であった。

3 Plasma angiotensin II (AII) の変動

非 LOS 群における A II の変動は Fig. 11 のごとく、T1 の値は $137.9 \pm 49.8 \text{ pg/ml}$ であったが、その後の変動は PRA および AI の変動とほぼ同様で、人工心肺回転中より上昇し、T4 で最高値 $240.9 \pm 56.0 \text{ pg/ml}$ を示し ($p < 0.01$)、その後は漸次下降した。また、T1 では T0 ($79.1 \pm 21.8 \text{ pg/ml}$) に比較して

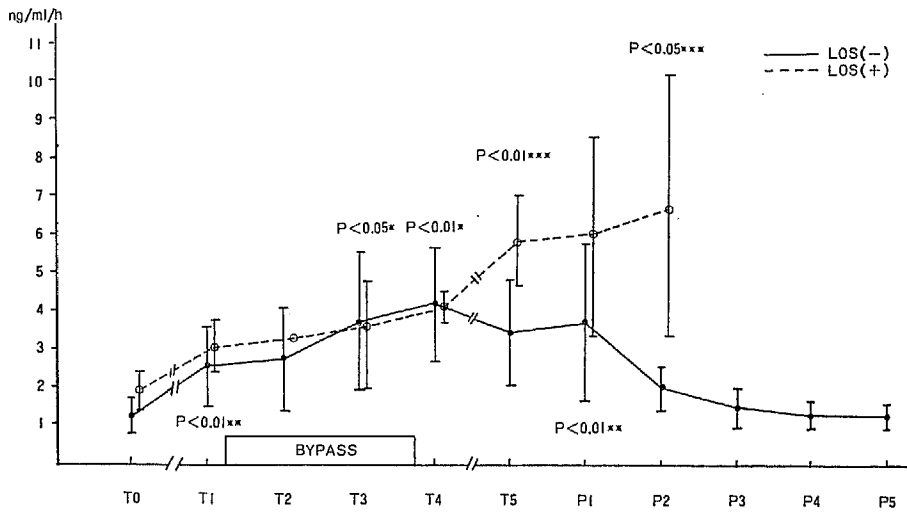


Fig. 9. Changes of plasma renin activity during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass in patients with and without low cardiac output syndrome (LOS)

*statistical analysis : T1 versus T2, T3, T4 and T5

**statistical analysis : T0 versus T1, P1, P2 and P3

***statistical analysis : without LOS versus with LOS

T0 : stable state, T1 : before CPB, T2 : 30 min after starting CPB, T3 : just prior to the termination of CPB, T4 : immediately after the termination of CPB,

T5 : 2 hours after the operation, P1 : postop. 1 day, P2 : postop. 2 day, P3 : postop. 3 day, P4 : postop. 4 day, P5 : postop. 5 day

Table 1. Changes of plasma renin activity in LOS cases during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass

PRA (ng/ml/h)	case	age	diag- nosis	CPB								
				T0	T1	T2	T3	T4	T5	P1	P2	P3
	No. 1	4	TOF		2.45	2.96	3.01	4.41	6.96	8.34	9.47 ⁽⁺⁾	
	No. 2	2	TOF	1.46	2.66	3.24	3.96	3.46	4.46	3.29	7.84	10.23 ⁽⁺⁾
	No. 3	3	TOF	2.41	3.46	5.21	4.20	4.42	6.77 ⁽⁺⁾			
	No. 4	6	TOF	1.98	3.94	2.01	3.41	4.21	5.41	6.46	3.04 ^o	
			mean ±SD	1.95±0.48	3.12±0.69	3.36±0.54	3.65±0.54	4.13±0.45	5.90±1.18	6.08±2.55	6.78±3.34	

T0 : stable state

T1 : before CPB

T2 : 30min after starting CPB

T3 : immediately before the termination of CPB

T4 : immediately after the termination of CPB

T5 : 2 hours after the operation

P1 : postop. 1 day

P2 : postop. 2 day

P3 : postop. 3 day

LOS : low cardiac output syndrome

(+) : death

o : survival

体外循環下開心術に伴う renin-angiotensin 系の変動

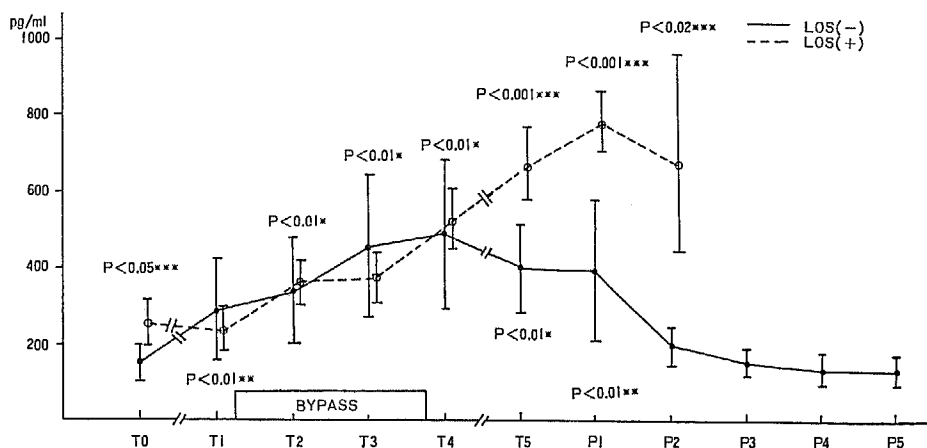


Fig. 10. Changes of plasma angiotensin I during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass in patients with and without low cardiac output syndrome (LOS)

*statistical analysis: T1 versus T2, T3, T4 and T5

**statistical analysis: T0 versus T1, P1, P2 and P3

***statistical analysis: without LOS versus with LOS

T0: stable state, T1: before CPB, T2: 30 min after starting CPB, T3: just prior to the termination of CPB, T4: immediately after the termination of CPB, T5: 2 hours after the operation, P1: postop. 1 day, P2: postop. 2 day, P3: postop. 3 day, P4: postop. 4 day, P5: postop. 5 day.

Table 2. Changes of plasma angiotensin I in LOS cases during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass

AI (pg/ml)	case	age	diag-nosis	CPB								
				T0	T1	T2	T3	T4	T5	P1	P2	P3
	No. 1	4	TOF		329	446	420	524	726	836	910 ⁽⁺⁾	890 ⁽⁺⁾
	No. 2	2	TOF	226	196	324	308	446	540	690	750	
	No. 3	3	TOF	324	229	334	326	496	590 ⁽⁺⁾			
	No. 4	6	TOF	216	208	326	442	629	740	820	360 ^o	
	mean ±SD			253.3 ± 59.7	240.5 ± 60.6	357.5 ± 59.2	374.0 ± 66.8	523.8 ± 77.2	674.0 ± 91.8	782.0 ± 80.0	673.3 ± 232.9	

T0: stable state

T1: before CPB

T2: 30min after starting CPB

T3: immediately before the termination of CPB

T4: immediately after the termination of CPB

T5: 2 hours after the operation

P1: postop. 1 day

P2: postop. 2 day

P3: postop. 3 day

LOS: low cardiac output syndrome

(+): death

○: survival

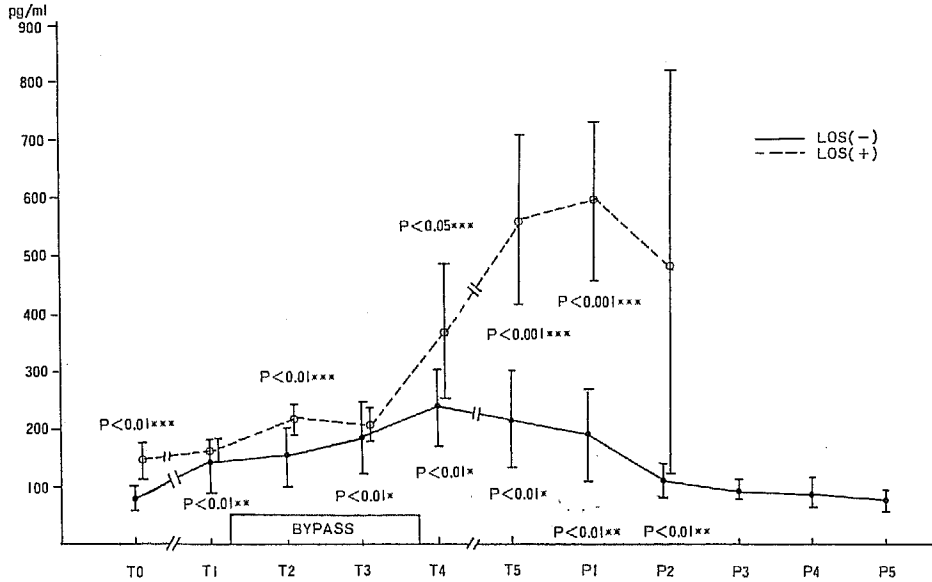


Fig. 11. Changes of plasma angiotensin II during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass in patients with and without low cardiac output syndrome (LOS)

*statistical analysis : T1 versus T2, T3, T4 and T5

**statistical analysis : T0 versus T1, P1, P2 and P3

***statistical analysis : without LOS versus with LOS

T0 : stable state, T1 : before CPB, T2 : 30 min after starting CPB, T3 : just prior to the termination of CPB, T4 : immediately after the termination of CPB, T5 : 2 hours after the operation, P1 : postop. 1 day, P2 : postop. 2 day, P3 : postop. 3 day, P4 : postop. 4 day, P5 : postop. 5 day

Table 3 Changes of plasma angiotensin II in LOS cases during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass

AII (pg/ml)	case	age	diag- nosis	CPB								
				T0	T1	T2	T3	T4	T5	P1	P2	P3
	No. 1	4	TOF		184	222	204	396	529	720	840(+)	
	No. 2	2	TOF	124	154	246	220	206	346	448	726	994(+)
	No. 3	3	TOF	182	164	172	166	444	720(+)			
	No. 4	6	TOF	144	152	220	246	424	596	610	242 ^o	
			mean ±SD	150.0±29.5	163.5±14.6	215.0±31.0	207.5±31.3	367.5 ±109.5	562.5 ±156.7	592.7 ±136.8	484.0 ±342.2	

T0 : stable state

T1 : before CPB

T2 : 30min after starting CPB

T3 : immediately before the termination of CPB

T4 : immediately after the termination of CPB

T5 : 2 hours after the operation

P1 : postop. 1 day

P2 : postop. 2 day

P3 : postop. 3 day

LOS : low cardiac output syndrome

(+) : death

○ : survival

体外循環下開心術に伴う renin-angiotensin 系の変動

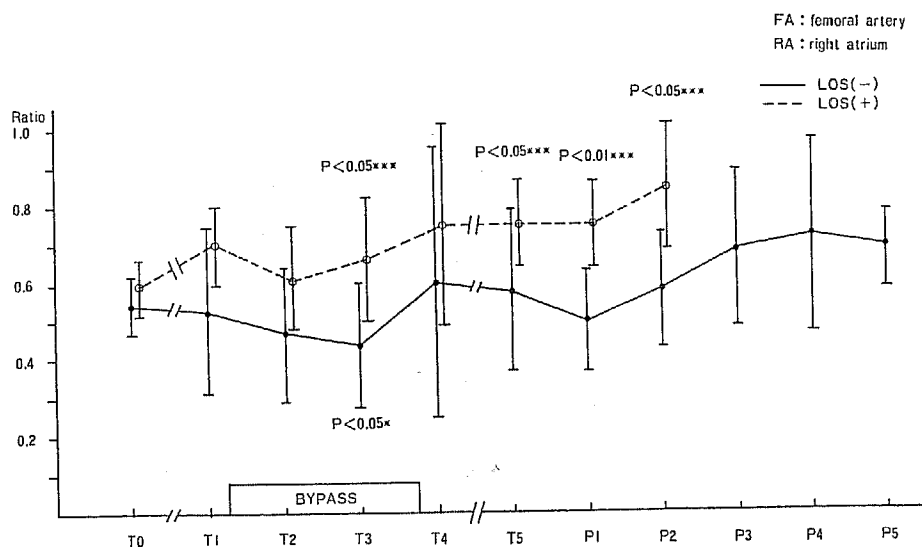


Fig. 12.. Changes of AII (FA) / AI (RA) during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass in patients with and without low cardiac output syndrome (LOS)

*statistical analysis : T1 versus T2, T3, T4 and T5

***statistical analysis : without LOS versus with LOS

T0 : stable state, T1 : before CPB, T2 : 30 min after starting CPB, T3 : just prior to the termination of CPB, T4 : immediately after the termination of CPB, T5 : 2 hours after the operation, P1 : postop. 1 day, P2 : postop. 2 day, P3 : postop. 3 day, P4 : postop. 4 day, P5 : postop. 5 day

Table 4. Changes of AII (FA) / AI (RA) in LOS cases during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass

		CPB											
		case	age	diag-nosis	T0	T1	T2	T3	T4	T5	P1	P2	P3
AII(FA)	No. 1	4	TOF		0.56	0.50	0.49	0.76	0.82	0.86	0.92 ⁽⁺⁾		
	No. 2	2	TOF	0.54	0.78	0.76	0.71	0.46	0.63	0.64	0.97	1.12 ⁽⁺⁾	
AI(RA)	No. 3	3	TOF	0.56	0.72	0.51	0.86	1.09	1.22 ⁽⁺⁾				
	No. 4	6	TOF	0.67	0.73	0.67	0.56	0.67	0.81	0.74	0.67 ^o		
		mean	±SD		0.59±0.07	0.70±0.10	0.61±0.13	0.66±0.16	0.75±0.26	0.87±0.25	0.75±0.11	0.85±0.16	

T0 : stable state

T1 : before CPB

T2 : 30min after starting CPB

T3 : immediately before the termination of CPB

T4 : immediately after the termination of CPB

T5 : 2 hours after the operation

P1 : postop. 1 day

P2 : postop. 2 day

P3 : postop. 3 day

LOS : low cardiac output syndrome

(+) : death

o : survival

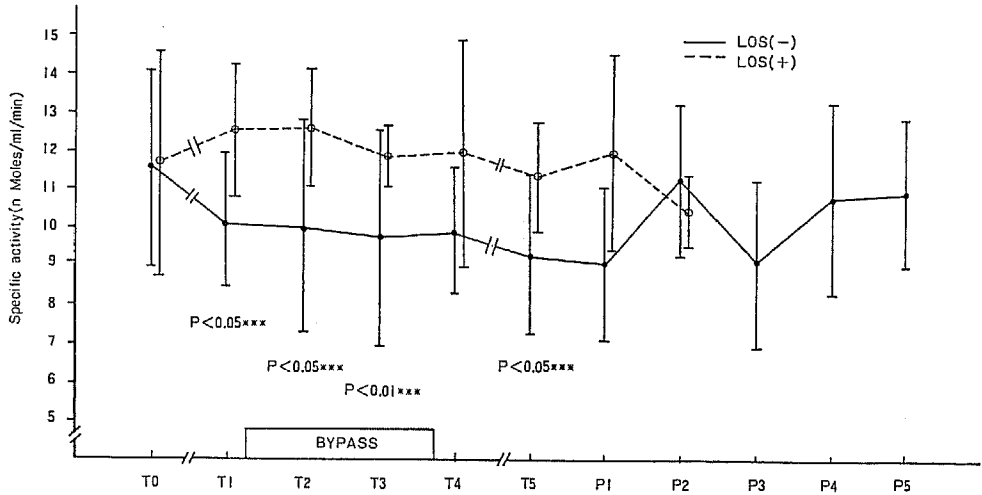


Fig. 13. Changes of plasma ACEA during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass in patients with and without low cardiac output syndrome (LOS)

***statistical analysis : without LOS versus with LOS

T0 : stable state, T1 : before CPB, T2 : 30 min after starting CPB, T3 : just prior to the termination of CPB, T4 : immediately after the termination of CPB, T5 : 2 hours after the operation, P1 : postop. 1 day, P2 : postop. 2 day, P3 : postop. 3 day, P4 : postop. 4 day, P5 : postop. 5 day

Table 5. Changes of plasma ACEA in LOS cases during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass

ACEA (nMoles/ ml/min)	case	age	diag- nosis	CPB								
				T0	T1	T2	T3	T4	T5	P1	P2	P3
No. 1	4	TOF		13.34	12.26	11.62	9.68	12.64	14.26	9.68 ⁽⁺⁾		
No. 2	2	TOF	12.12	14.16	14.62	12.34	14.88	10.82	12.46	11.44	12.68 ⁽⁺⁾	
No. 3	3	TOF	14.46	12.44	10.88	12.66	14.21	9.66 ⁽⁺⁾				
No. 4	6	TOF	8.58	10.22	12.68	10.88	9.22	12.36	9.22	10.16 ^o		
mean ±SD			11.72±2.96	12.54±1.69	12.61±1.54	11.88±0.80	12.06±2.96	11.37±1.39	11.98±2.55	10.43±0.91		

T0 : stable state
 T1 : before CPB
 T2 : 30min after starting CPB
 T3 : immediately before the termination of CPB
 T4 : immediately after the termination of CPB
 T5 : 2 hours after the operation
 P1 : postop. 1 day
 P2 : postop. 2 day
 P3 : postop. 3 day
 LOS : low cardiac output syndrome
 (+) : death
 o : survival

体外循環下開心術に伴う renin-angiotensin 系の変動

有意に上昇しており ($p < 0.01$), P 2 (114.7 ± 23.6 pg/ml)でも T 0に比較して高値を示した ($p < 0.01$).一方, LOS 群における AII の変動は Fig. 11 および Table 3 に示したごとく, 人工心肺回転開始に伴い上昇を開始し, P 1 まで上昇を続け P 2 では下降を示した. また, 非 LOS 群との比較においても T 4, T 5 および P 1 では有意の上昇をみたが, P 2 では有意の上昇を示さなかった. しかし, 個々の LOS 症例についてみると No. 1 ~ No. 3 の症例の AII は死亡時まで上昇を続け, 一方, LOS の状態より解放された No. 4 の症例の AII は下降に転じた.

4 AII (大腿動脈血; FA) / AI (右房血; RA) の変動

肺における AI より AII への変換状況を推測しうる AII・AI ratio の変動は Fig. 12 のごとく, 非 LOS 群においては T 1 で 0.53 ± 0.02 を示したが, 人工心肺回転終了直前 (T 3) には 0.44 ± 0.16 に減少し ($p < 0.05$), その後は上昇傾向を示した. 一方, LOS 群においては Fig. 12 および Table 4 に示すごとく, 循環中は減少を示さず, 術後は上昇傾向を示し, 非 LOS 群と比較すると T 3 および T 5 以降において

有意の上昇を示し, 個々の LOS 症例の変動は LOS 症例の AII の変動と同様の傾向を示し, 死亡例においては上昇を続け, 一方, 生存例では下降に転じた.

5 Plasma angiotensin converting enzyme activity (ACEA) の変動

Plasma ACEA の変動は Fig. 13 のごとく, 非 LOS 群においては開心術中および術後の全経過を通じて有意の変動を示さなかった. 一方, LOS 群におけるその変動も Fig. 13 および Table 5 のごとく, 開心術中および術後の全経過を通じて有意の変動を示さず, 非 LOS 群との比較では T 1, T 2, T 3 および T 5 で有意に上昇したが, AII および AII (FA)/AI (RA) が有意に上昇する P 1 および P 2 では有意の変動を示さなかった.

6 Plasma aldosterone (PA) の変動

非 LOS 群における PA の変動は Fig. 14 のごとく, T 1 で 14.7 ± 3.9 ng/dl を示し, PRA, AI および AII の変動と同様に人工心肺回転開始に伴い増加し, T 4 で最高値 26.5 ± 6.1 ng/dl を示し ($p < 0.001$), その後は減少した. また, T 1 では T 0 (9.2 ± 1.9 ng/dl) と比較して有意に上昇し ($p < 0.01$), P 3 (15.2

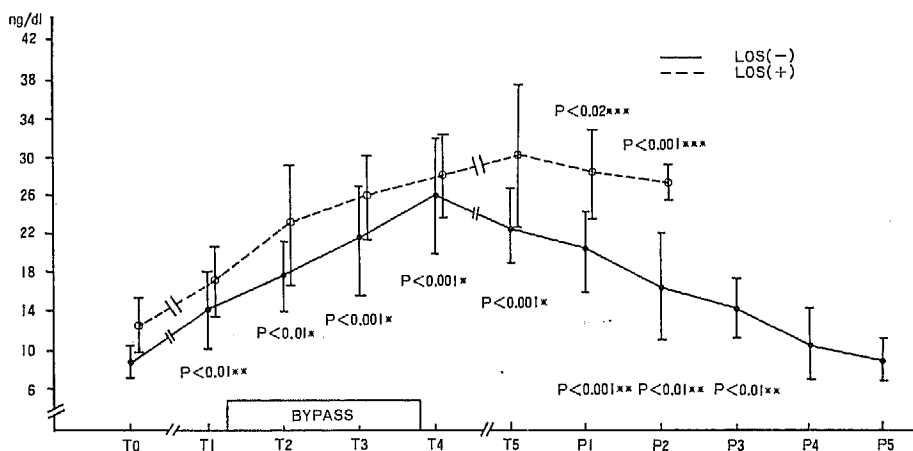


Fig. 14. Changes of plasma aldosterone during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass in patients with and without low cardiac output syndrome (LOS)

*statistical analysis: T1 versus T2, T3, T4 and T5
 **statistical analysis: T0 versus T1, P1, P2 and P3
 ***statistical analysis: without LOS versus with LOS

T0: stable state, T1: before CPB, T2: 30 min after starting CPB, T3: just prior to the termination of CPB, T4: immediately after the termination of CPB, T5: 2 hours after the operation, P1: postop. 1 day, P2: postop. 2 day, P3: postop. 3 day, P4: postop. 4 day, P5: postop. 5 day

Table 6. Changes of plasma aldosterone in LOS cases during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass

PA (ng/dl)	case	age	diag- nosis	CPB							P1	P2	P3
				T0	T1	T2	T3	T4	T5				
	No. 1	4	TOF		15.2	18.4	20.4	24.7	22.6		29.6 ⁽⁺⁾	27.4 ⁽⁺⁾	
	No. 2	2	TOF	12.4	22.4	32.6	30.4	34.7	40.4	23.9	26.2		
	No. 3	3	TOF	16.2	18.2	32.4	28.3	26.5	30.2 ⁽⁺⁾				
	No. 4	6	TOF	10.2	14.6	22.4	26.4	28.6	29.8	30.4	28.4 ^o		
			mean ±SD	12.9±3.0	17.6±3.6	23.5±6.3	26.4±4.3	23.6±4.4	30.3±7.3	29.0±4.5	28.1±1.7		

T0: stable state

T1: before CPB

T2: 30min after starting CPB

T3: immediately before the termination of CPB

T4: immediately after the termination of CPB

T5: 2 hours after the operation

P1: postop. 1 day

P2: postop. 2 day

P3: postop. 3 day

LOS: low cardiac output syndrome

(+): death

○: survival

±3.1ng/dl)でもT0に比較するとなお高値を示している(p<0.01)。また、LOS群におけるPAの変動はFig. 14およびTable 6に示すごとく、非LOS群におけるそれとはほぼ同様の変動を示しているが、LOS群では非LOS群に比較してP1およびP2で有意の上昇を示した。

7 Renal blood flow (RBF) の変動

RBFの変動はFig. 15のごとく、T1では469±176ml/minを示したが、人工心肺回転開始に伴い減少し、人工心肺回転30分(T2)で最低値288±50ml/minを示し(p<0.05)、術後2時間(T5)ではT1に比較して有意の減少は認めなかった。

B 実験成績

1 AII (左房血: LA) / AI (肺動脈血: PA) の変動

肺におけるAIよりAIIへの変換の状態を示すAII・AI ratioの変動はFig. 16のごとく、人工心肺回転前には0.41±0.16を示したが部分bypassとともに下降し、完全bypassではさらに下降して、完全bypass60分で最低値0.25±0.09を示し(p<0.05)、再び部分bypassに移行すれば上昇傾向を示し、人工心肺回転終了とともに上昇傾向はさらに著明となった。

2 Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI: SQ20881) のRBFに及ぼす影響

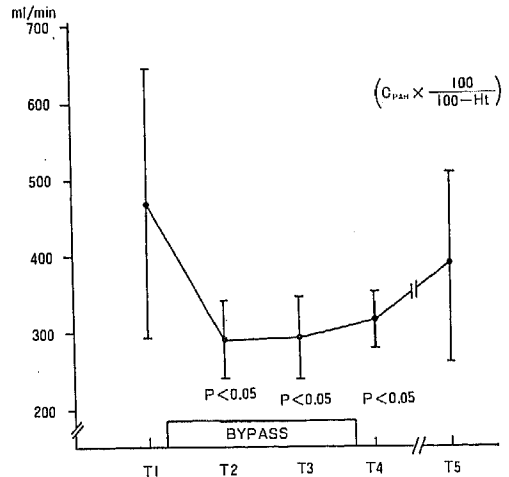


Fig. 15. Changes of renal blood flow during and after open-heart surgery under cardio-pulmonary bypass

statistical analysis: T1 versus T2, T3, T4 and T5

T1: before CPB

T2: 30 min after starting CPB

T3: immediately before the termination of CPB

T4: immediately after the termination of CPB

T5: 2 hours after the operation

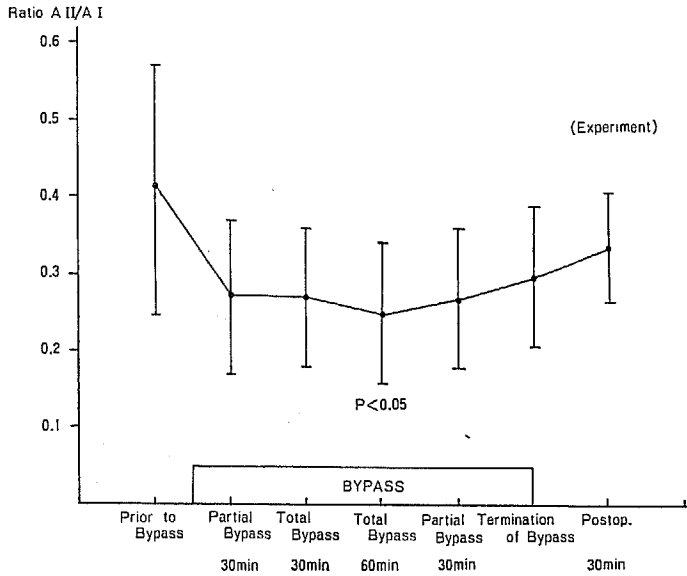


Fig. 16. Changes of AII (LA) / AI (PA) under cardio-pulmonary bypass

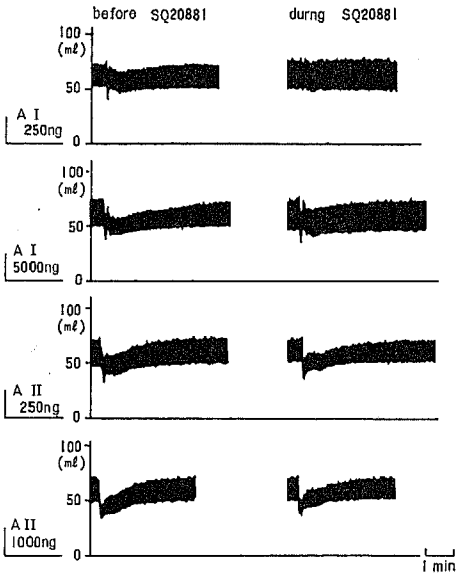


Fig. 17. Changes of renal blood flow before and during infusion of converting enzyme inhibitor (SQ20881) (Electro-magnetic method)

Fig. 17 の左側は ACEI 投与前における AI および AII の RBF に及ぼす影響であり、その右側は ACEI 投与中の AI および AII の RBF に及ぼす

影響である。すなわち、AI 投与により RBF は減少したが、ACEI 投与により AI による RBF の減少は抑制された。一方、AII 投与による RBF の減少は AI 投与に比較して著しく、また、ACEI 投与によっても RBF の減少程度は不変であった。Fig. 18 は雑種成犬 5 頭について行ったそれらの dose response curve であるが、AI 投与による RBF の減少効果は ACEI 投与により有意に抑制され ($p < 0.05$)、一方、AII の RBF の減少効果に対して ACEI は有意な効果を示さなかった。

3 高レベルの血中 angiotensin II (AII) の心お

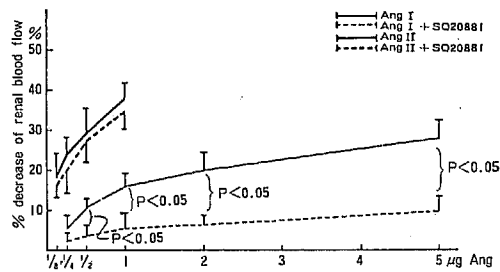


Fig. 18. Changes of renal blood flow before and during infusion of converting enzyme inhibitor (SQ20881) (Electro-magnetic method)

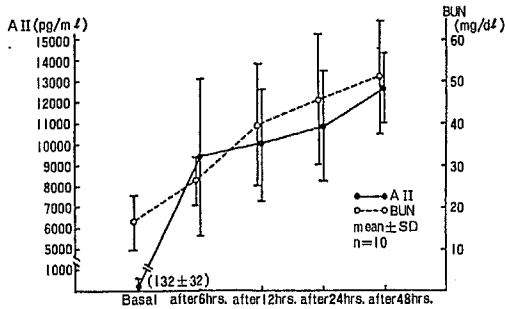


Fig. 19. Changes of plasma AII and BUN during infusion of Asn¹-Val⁵-A II

よび腎に及ぼす影響

AII の大量投与実験において得られた血中 AII および BUN の経時的な成績は Fig. 19 のごとくで、AII 投与前の血中の AII濃度は $132 \pm 32 \text{ pg/ml}$ であったが、時間の経過とともに上昇し、48時間後には $12667 \pm 1659 \text{ pg/ml}$ まで上昇した。一方、BUN の血中濃度は AII 投与前には $16.3 \pm 6.4 \text{ mg/dl}$ を示したが、時間の経過とともに上昇し、48時間後には $51.2 \pm 13.7 \text{ mg/dl}$ を示した。また、点滴終了直後に撲殺し、検索した心筋および腎の組織学的所見は次のごとくである。心筋には微小な壊死巣が多発しており (Photo. 1, 2)、同部には単核細胞の浸潤がみられた (Photo. 3)。また、腎では皮質の近位尿細管上皮の腫大と巣状の壊死がみられ、遠位尿細管には、内腔の拡張と硝子円柱を認めた (Photo. 4)。髄質では Henle 係蹄が著しく拡張し硝子円柱を認めるが、集合管には著変はなかった (Photo. 5)。すなわち、心筋では家兎10羽中9羽に、腎では10羽中8羽に異常所見が認められた。

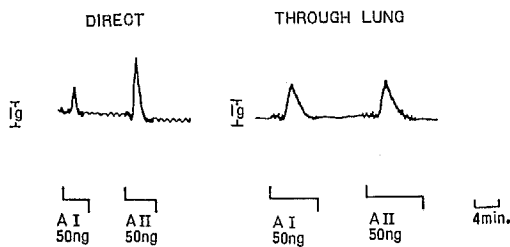


Fig. 20. Conversion of AI to AII through lung. (Changes of contraction of rat stomach strip by isolated lung perfusion system)

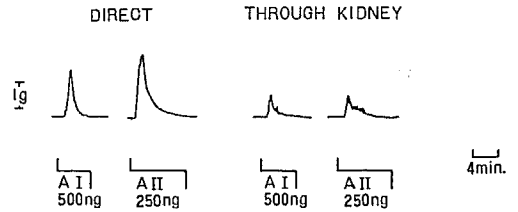


Fig. 21. Destruction of angiotensin through kidney. (Changes of contraction of rat stomach strip by isolated kidney perfusion system)

4 摘出肺の灌流実験

Fig. 7 で示したとき bioassay system で肺における angiotensin の代謝状況をみると Fig. 20 のごとく、AI は肺を通過することにより、その効果は平均5.4倍に増強され、AIIに近い response を示し、一方、AII は肺灌流によってもその活性は灌流前の1.1倍とその変化はきわめて少ないものであった。

5 摘出腎の灌流実験

Fig. 8 で示したとき bioassay system で、腎における angiotensin の代謝状況をみると Fig. 21 のごとく、AI および AII はともに腎灌流により、その効果は著しく減弱し、AI および AII は灌流前のそれぞれ0.24倍および0.29倍に減少した。なお、尿成分中に認められた AI および AII はともに10ng以下であり、大部分は腎を灌流することが確認できた。

IV 考 察

肺のもつ最も特徴的な機能はガス交換である。この機能の維持にあたっては、肺毛細管床の表面積がきわめて大きいという、肺の構造上の特異性にあずかるところが大きい。呼吸機能以外の肺の代謝機能についても例外ではない。広大な血管床に存在する細胞あるいは酵素は混合静脈血中の生理活性物質が肺の血管床を通過する際、きわめて迅速にその生理活性を修飾することができる。この分野の研究は、1925年に発表された Staring と Verney¹¹⁾ の研究に端を發したと思われる。すなわち、彼らは血液中に存在する腎血管を収縮する物質が、肺血管床を通過することによって除かれることを観察している。その後、Gaddumら¹²⁾ がこの事実を追試し、この事実は肺における serotonin の不活性によるものであることを示した。その後、この方面の研究は急速に發展し、肺は Prostaglandins, bradykinin, acetylcholine などを不活性化すこ

とが判明し²⁾、肺はガス交換を行う臓器であると同時に、一種の metabolic organ であるという見解が支配的となった。

さて、angiotensin は従来 renin-angiotensin (R-A) 系として、主として高血圧症との関連において種々の検索が行われてきた。この angiotensin の代謝に肺が重要な役割を演じていることが Vane¹³⁾ によって報告されて以来、肺をめぐる血管作動物質の代謝に関する報告が散見されるようになり、R-A 系の代謝における肺の役割があらためて注目されるようになってきた。すなわち、renin は傍糸球体装置より腎輸入細動脈中に分泌され、 α_2 -globulin 分画中の renin substrate (angiotensinogen) に作用し、比較的活性の低い decapeptide の AI が生じる。その AI は肺循環において angiotensin converting enzyme (ACE) の働きにより、C 末端にある His-Leu が切断されることにより、活性型の octapeptide である AII に変換される。これらの事実が明らかになってきたのは Vane の業績によるところが大きい。すなわち、ACE は初め Skeggs ら¹⁴⁾ によって馬の血漿中に見出されたことにより、漠然とその作用場所は血中と考えられ、AI より AII への変換は血中において行われていると考えられていた。Ng と Vane¹⁵⁾ は、AI を大動脈に注入した場合と静脈内に注入した場合において、昇圧反応が大動脈に注入した場合には遅れて出現することを発見し、AI から AII への変換が主として肺で行われていることを報告した。その後、肺における AI から AII への変換に関しては *in vivo* および *in vitro* の実験が多く報告されている。今回、著者が行った臨床成績についてみると、肺における AI より AII への変換状況を示唆する所見としての臨床例における AII (FA)/AI (RA) や動物実験における AII (LA)/AI (PA) の変動が体外循環開始に伴い下降し、体外循環終了とともに上昇するという所見は、肺において AI より AII への変換が行われている事実を示している。さらに著者が試みた家兎の肺による摘出灌流実験においても、肺が AI より AII への変換に関与していることは明らかである。すなわち、ACE は肺組織の広域の血管内皮細胞に局在し¹⁶⁾⁻¹⁸⁾、AI を効率よく、かつ、迅速に AII に変換させ、全身血圧の調節に影響を及ぼしていると考えられている。一方、肺以外においても AI より AII への変換が行われているとの報告がある。事実、ACE は肺をはじめ数多くの臓器に存在していることが認め

られている¹⁹⁾。Favre ら²⁰⁾は体外循環中における P RA, AI および AII の変動を観察し、これらはともにその経過中に上昇することを認めている。今回の著者の臨床成績でもそれとほぼ同様の所見が認められている。もし AI より AII への変換が肺のみで行われているとすれば、肺の影響を受けない体外循環中には AII の産生が行われず、かつ、半減期が20秒内外²¹⁾⁻²²⁾の AII の血中濃度は直ちに低下するはずである。しかし、実際には体外循環開始に伴い AI および AII はともに上昇し、体外循環終了直後に最高値を示し、とくに AI と AII との間に平行関係を認めることは、AI より AII への変換が肺以外においても行われている所見を示しているものである。DiSalvo と Montefuso²³⁾ は犬の腸間膜循環において、投与した AI の25%が AII に変換されるとしているし、Horkey ら²⁴⁾はラット腎のリンパ液内に renin substrate および ACE が存在していることを発見し、種々の病態時の酵素活性の変動より、腎のリンパ液内において AI の産生および AI より AII への変換が行われており、腎血流の自己調節に関与している可能性を示した。また、著者も腎に ACE が存在する事実¹⁹⁾および AII が RBF を減少させるという事実²⁵⁾に基づき、DiSalvo と Montefuso²³⁾が腸間膜循環において検索した方法に従い、angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) として SQ20881 を使用したその成績よりみると、腎動脈中に注入された AI が腎内 ACE により、腎内において AII に変換され、その AII が RBF を減少させ、一方、ACEI とともに腎動脈中に注入された AI は AII に変換されず、そのために RBF の減少が抑制されたと考えられる。すなわち、腎内においても AI より AII への変換が行われていることになり、angiotensin の変換臓器として腎もその1つであると考えられる。また、ACE は肺および腎以外に血中にも存在し¹⁹⁾、Skeggs ら¹⁴⁾が報告したごとく、血中における AI より AII への変換も推測されるが、著者の成績では体外循環下開心術の経過中の ACE は全経過を通じて有意の変動を示さず、体外循環下の AI より AII への変換における血中 ACE の役割は少ないと考えられる。

ところで、一般に R-A 系においては RBF の減少、腎動脈圧の低下²⁶⁾あるいは腎交感神経の関与²⁷⁾などにより renin 分泌の亢進、血中 AI の増加、肺を主とする各臓器における AI より AII への変換がおり、AII の血管収縮作用あるいは aldosterone (PA)

分泌刺激作用²⁸⁾を介して血圧調節を計るとされている。今回の著者の臨床成績における PA の変動は、PRA, AI および AII の変動とはほぼ同様の所見を示し、renin 分泌、血中 AI, AII および PA の変動と密接な関係を有すると思われる RBF は、体外循環開始に伴い減少し、体外循環終了とともに増加し、その変動は体血圧の変動とはほぼ同様であり、PRA, AI, AII および PA の変動とは対称的な変動を示している。これらの所見より推測すれば、体血圧の低下、RBF の減少が renin 分泌を促進して AI を上昇させ、その結果、AII 産生の増加および PA 分泌の亢進が生じ²⁸⁾、血圧の上昇を促進すると考えられる。すなわち、PRA および AI は術後2日目には術前値に復し、一方、AII は術後2日目でも、また、PA は術後3日目でも術前値に比してなお高値を保っており、人工心肺回転開始に伴う血圧低下およびそれ以後の血圧維持に際しては AII が血管収縮作用により速効的に、あるいは AII を介しての PA が循環血液量を増加させ²⁹⁾、遅効的に関与していると考えられ、体外循環下開心術のごとき状態においても R-A 系における homeostasis が維持されていることが考えられる。なお、PRA, AI, AII および PA の人工心肺回転開始直前 (T1) の値は術前安静時 (T0) に比較して、いずれも有意に増加しており ($p < 0.01$)、これは麻酔ならびに外科的侵襲によるものと推測される。

開心術後の低心拍出量症候群 (LOS) は、一種の心原性ショックとみなされ、心筋収縮力の減退による心拍出量の低下、およびそれに伴う生体臓器の循環不全を示す症候群と考えられているが³⁰⁻³¹⁾、その病態に関しては未解決の問題が残されている。本症候群の原因に関し、Kirklin と Rastelli³²⁾ は術中なんらかの原因によって発生したびまん性の心筋障害であると、Taber らは本症候群で死亡した16例に組織学的検索を行い、全例に散在した微小心筋硬塞像を認めた。また、その原因として Taber ら³³⁾ は組織学的検索とともに冠動脈造影検索を併用し、径100~200ミクロン前後の冠動脈が血小板凝集塊や石灰化組織片によって閉塞されていることを見出し、体外循環回路に混入した小気泡、血小板凝集塊あるいは組織片が主な原因であろうと報告した。最近では心筋保護の良否が術後 LOS の発生に関与している³⁴⁾との報告もあるが、その後なお明確な病因についての報告は少ないようである。

さて、一般に心不全あるいはその他の原因により血圧低下の状態に陥ると、少なくとも次の2つの代償機

構が作動して、その状態からの脱却が試みられるとされている。その1つは心臓血管反射であり、そのうち最も重要なものは、圧受容体反射と中枢神経系虚血反応である。これらによって交感神経の緊張が亢進し、カテコールアミンの分泌を促進する³⁵⁻³⁶⁾。他の1つは体液の貯留機構であり、これは RBF の低下により R-A 系が作動して、体液の貯留を促す²⁹⁾。しかし、体外循環下開心術の経過中においては、bypass に伴う血圧低下やその後の循環動態の変動に際しては、カテコールアミンの関与は少ないとする報告がみられ³⁷⁻³⁸⁾、一方、前述のごとく、体外循環下開心術の経過中における循環動態の変動に際しては、R-A 系による homeostasis が維持されているのである。著者は LOS の原因を追求する目的で、非 LOS 群および LOS 群における angiotensin の代謝変動を検索した結果、両群の間に明瞭な差異が認められた。すなわち、LOS 群においては非 LOS 群に比して血中 AI および AII の異常上昇が認められたのである。Taylor ら³⁹⁾ も体外循環下開心術後に AII の異常上昇をきたし死亡した1症例を経験している。ところで、LOS における AII の異常上昇の発現のメカニズムについて考えると、著者の成績では LOS においては肺における AI より AII への変換を推測させる AII(FA)/AI (RA) が上昇しており、肺循環における AII 産生の亢進が AII 上昇の一因であろうと推測される。また、LOS 群における血漿 ACEA は、非 LOS 群に比較すれば、体外循環中および術後において有意に上昇しているが、AII および AII (FA) / AI (RA) が上昇する術後1日目および術後2日目では有意な上昇を示しておらず、血液中における AII 産生が AII 上昇の一因とは考え難い。一方、AII の不活性化酵素である angiotensinase は ACE と同様に肺⁴⁰⁾、肝⁴¹⁾ および腎⁴²⁾ などの広範囲に分布しており、これらの臓器における AII の不活化を推測させる。今回、著者が試みた摘出灌流実験においては、腎は AI および AII の不活性化能を有していることが認められた。

ところで、LOS においては前述のごとく、昇圧物質である AII が異常高値を維持するのにも関わらず、血圧維持ができなくなるという一見矛盾した現象が生じるのである。しかしながらこの所見は、心拍出量を増加させようとする生体反応と考えられ、血中 AII の上昇する際には AI より AII への変換の大部分を担う肺が重要な役割を果たし、肺における AII 産生の亢進が LOS における血中 AII の上昇の重要



Photo 1



Photo 2

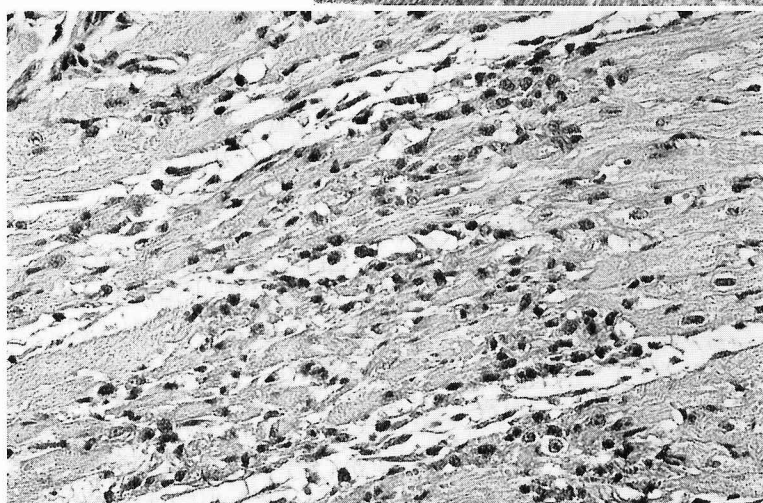


Photo 3

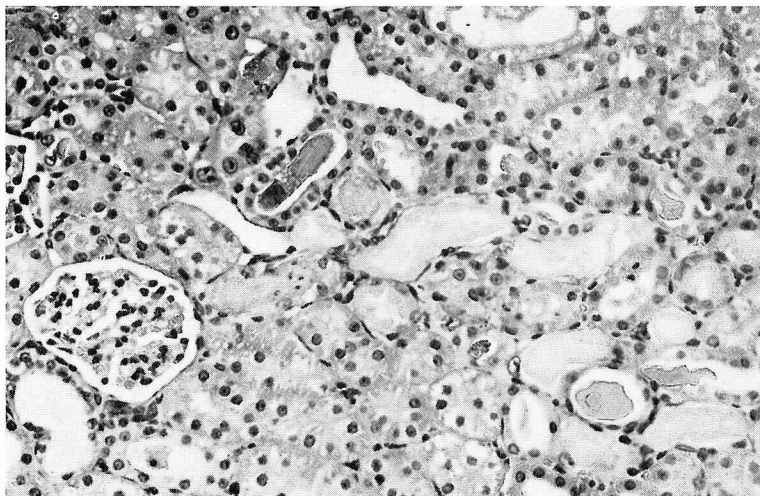


Photo 4

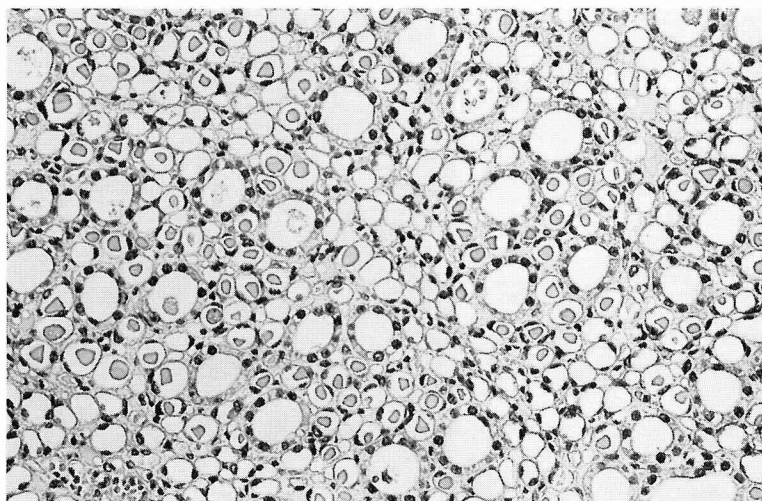


Photo 5

Photo 1 : Myocardium showing scattered minute necrotic foci. (HE×40)

Photo 2 : The serial section of Fig. 20 by PTAH stain, showing loss of cross striations of myocardial fibers in necrotic foci. (×40)

Photo 3 : Mononuclear cells infiltrate in the necrotic area. (HE×200)

Photo 4 : Necrosis and cellular swelling of proximal convoluted tubules and presence of hyalin casts in dilated distal convoluted tubules of the renal cortex. (HE×100)

Photo 5 : A number of hyalin casts in dilated Henle's loops of the kidney. (HE×100)

な要因の1つと考えられる。Guyton⁴³⁾によれば、心不全が存在する場合には、循環血液量の増加に応じて心拍出量は増加せず、かえって心不全を助長するとされ、さらに AII の上昇を促すことも推測させる。ところで、Gavras ら⁴⁴⁾は家兎に大量の AII 投与実験を行い、組織学的に多発性の心筋壊死および urea の上昇を伴う腎機能不全かつ腎尿細管壊死の発生を報告しており、著者も前述のごとく、LOS 症例の約10倍の血中 AII 濃度群(高濃度群 n=10)の他に、LOS 症例の約3倍の血中 AII 濃度群(低濃度群 n=3)においても全例にほぼ同様な所見を認めており、高レベルの血中 AII は心および腎の障害を招来させることが考えられる。すなわち、高濃度の AII は冠動脈を収縮し、心筋の微小壊死を惹起させ、Taber ら³³⁾が LOS 症例において確認した心筋病巣とほぼ同様の所見を発生させる。したがって、心筋障害に由来する心筋の収縮力の減弱が心拍出量の低下をもたらし、また、高濃度の AII による尿細管上皮の変性および硝子円柱の出現を伴う腎障害は AII 不活性化の低下をもたらし、それが LOS における AII の異常上昇の一因となりうることも推測され、一連の悪循環が LOS を増悪させる可能性を強く示唆しているように思われる。しかしながら、AII 投与によって心筋障害が誘起される場合には大量を要するところから、実際の生体での AII 産生がどれだけ病態発生に関与しているかは、今後引き続き詳細な検討が必要と思われる。

V 結 論

肺における血管作動物質、とくに angiotensin の代謝状況を観察する目的で、肺を bypass する体外循環下開心術症例における R-A 系の変動と開心術後の合併症の1つである LOS との関連について臨床的ならびに実験的に検討した。その結果、つぎの結論を得た。

- 1 体外循環下開心術中および術後においては R-A 系における homeostasis が存在する。
- 2 AI より AII への変換は肺においてはもちろん、肺以外でも行われており、肺以外の変換臓器として腎も重要な役割を演じている。
- 3 術後 LOS では血中 AII の異常上昇が認められ、そのメカニズムとして肺における AII 産生の亢進が考えられる。

本論文の要旨は International Cardiovascular No. 6, 1980

Society XIV World Congress (1979年9月, San Francisco), 第80回, 81回日本外科学会総会(1979年7月;札幌;1980年4月;仙台)において発表した。

文 献

- 1) Said, S. I. : Endocrine role of the lung in disease. *Am J Med*, 57 : 453-465, 1974
- 2) Eiseman, B., Bryant, B. and Waltuch, T. : Metabolism of vasomotor agents by the isolated perfused lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 48 : 798-806, 1964
- 3) Haber, E., Koerner, T., Page, L. B. and Purnode, A. : Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 29 : 1349-1355, 1969
- 4) Bayerd, F., Boitin, I. Z., Kowarshi, A. and Migeon, C. J. : Measurement of plasma aldosterone by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*, 31 : 1-6, 1970
- 5) Greenwood, F. C. and Hunter, W. M. : The preparation of ¹²⁵I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem J*, 89 : 114-123, 1963
- 6) Goodfriend, T. L., Ball, D. L. and Farley, D. B. : Radioimmunoassay of angiotensin. *J Lab Clin Med*, 72 : 648-662, 1968
- 7) Lieberman, G. : Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med*, 59 : 365-372, 1975
- 8) Cushman, D. W. and Cheung, H. S. : Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol*, 20 : 1637-1648, 1971
- 9) Brun, C. : Thiosulfate determination in kidney function test. *J Lab Clin Med*, 35 : 152-154, 1950
- 10) Vane, J. R. : A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol*, 12 : 344-349, 1957
- 11) Staring, E. H. and Verney, E. B. : The

- secretion of urine as studied on the isolated kidney. *Proc R Soc Lond [Biol]*, 97 : 321-363, 1925
- 12) Gaddum, J. H., Hebb, C. O., Silver, A. and Awan, A. A. B. : 5-hydroxytryptamine; Pharmacological action and destruction in perfused lungs. *Q J Exp Physiol*, 38 : 255-262, 1953
 - 13) Vane, J. R. : The release and fate of vasoactive hormones in the circulation. *Br J Pharmacol*, 35 : 209-242, 1969
 - 14) Skeggs, L. T., Marsh, W. H., Kahn, J. R. and Shumwag, N. P. : The existence of two forms of hypertensin. *J Exp Med*, 99 : 272-282, 1953
 - 15) Ng, K. K. F. and Vane, J. R. : Conversion of angiotensin I to Angiotensin II. *Nature*, 216 : 762-767, 1967
 - 16) Bakhle, Y. S. : Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extract of dog lung. *Nature*, 220 : 719-921, 1968
 - 17) Ryan, J. W., Smith, U. and Niemyer, R. S. : Angiotensin I; Metabolism by plasma membrane of lung. *Science*, 176 : 64-66, 1971
 - 18) Sander, G. E. and Huggins, C. C. : Subcellular distribution of angiotensin I converting enzyme in rabbit lung. *Fed Proc*, 30 : 449, 1971
 - 19) Cushman, D. W. and Cheung, H. S. : Concentration of angiotensin-converting enzyme in tissues of rat. *Biochem Biophys Acta*, 250 : 261-265, 1971
 - 20) Favre, L., Valloton, M. B. and Muller, A. F. : Relationship between plasma concentrations of angiotensin I, angiotensin II and plasma renin activity during cardiopulmonary bypass in man. *Eur J Clin Invest*, 4 : 135-140, 1974
 - 21) Hodges, R. L., Ng, K. K. F. and Vane, J. R. : Disappearance of angiotensin from the circulation of the dog. *Nature*, 215 : 138-141, 1971
 - 22) Doyle, A. E., Louis, W. J., Turums, G. and Osborn, E. C. : Metabolism and blood levels following infusion of radioactive analog of angiotensin. *Am J Physiol*, 215 : 164-168, 1968
 - 23) DiSalvo, J. and Montefuso, C. B. : Conversion of angiotensin I to angiotensin II in the canine mesenteric circulation. *Am J Physiol*, 221 : 1576-1579, 1971
 - 24) Horkey, K., Rojo-Ortega, J. M., Rodriguez, J., Boucher, R. and Genest, J. : Renin, renin substrate, and angiotensin I converting enzyme in the lymph of rats. *Am J Physiol*, 220 : 307-311, 1971
 - 25) Ng, K. K. F. and Vane, J. R. : Fate of angiotensin I in the circulation. *Nature*, 218 : 144-150, 1968
 - 26) Skinner, S. L., McCubbin, J. W. and Page, I. H. : Renal baroreceptor control of renin secretion. *Science*, 141 : 814-816, 1963
 - 27) Vander, A. J. : Control of renin-release. *Physiol Rev*, 47 : 359-382, 1967
 - 28) Laragh, J. H., Angers, M., Kelly, W. G. and Lieberman, S. : The effects of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA*, 174 : 234-240, 1960
 - 29) Davis, J. O., Holman, J. E., Carpenter, C. C. J., Urguhart, J. and Higgins, J. T. : An extra-adrenal factor essential for renal sodium retention in the presence of increased sodium-retaining hormone. *Circ Res*, 14 : 17-31, 1964
 - 30) Lillehei, R. C., Dietzman, R. H. and Block, J. H. : In "Cardiac surgery" Norman, J. C. (ed.), pp. 437-456, Appleton-Century-Crofts Inc., New York, 1967
 - 31) Dietzman, R. H., Ersek, R. A., Lillehei, C. W., Castaneda, A. R. and Lillehei, R. C. : Low cardiac output syndrome; Recognition and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 57 : 138-150, 1968
 - 32) Kirklin, J. W. and Rastelli, G. C. : Low cardiac output after open intracardiac ope-

- ration. *Prog Cardiovasc Dis*, 10 : 117-122, 1967
- 33) Taber, R. E., Morales, A. R. and Fine, G. : Myocardial necrosis and the postoperative low-cardiac-output syndrome. *Ann Thorac Surg*, 4 : 12-28, 1967
- 34) Reul, G. J., Romagnoli, A., Sandiford, F. M., Wukasch, D. C., Cooley, D. A. and Norman, J. C. : Protective effect of propranolol on the hypertrophied heart during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 68 : 283-291, 1974
- 35) Watts, D. T. : Arterial blood epinephrine levels during hemorrhagic hypotension in dogs. *Am J Physiol*, 184 : 271-274, 1956
- 36) Walker, W. F., Zileli, M. S., Reutter, F. W., Shoemaker, W. C., Friend, D. and Moore, F. D. : Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 197 : 773-780, 1959
- 37) Anton, A. H., Gravenstein, J. S. and Wheat, M. W. : Extra-corporeal circulation and endogenous epinephrine and norepinephrine in plasma, atrium and urine in man. *Anesthesiology*, 25 : 262-269, 1964
- 38) Tan, C., Glisson, S. N., El-Etr, A. A. and Ramakrishnaiah, K. B. : Levels of circulating norepinephrine and epinephrine before, during and after cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 71 : 928-931, 1976
- 39) Taylor, K. M., Morton, I. J., Brown, J. J., Bain, W. H. and Caves, P. K. : Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 74 : 840-845, 1977
- 40) Itzkovitz, H. D. and Miller, L. D. : Differential studies of angiotensinase activity from several tissue sources. *Am J Med Sci*, 254 : 659-666, 1967
- 41) Johnson, D. C. and Ryan, J. W. : Degeneration of angiotensin II by a carboxyl peptidase of rabbit liver. *Biochem Biophys Acta*, 160 : 196-203, 1968
- 42) Itzkovitz, H. D. and Miller, L. D. : Renal angiotensinase activity ; Its localization and the effects of mercury. *Circ Res*, 19 : 507-513, 1966
- 43) Guyton, A. C. : In "Circulatory physiology : Cardiac output and its regulation", Guyton, A. C., Jones, C. E. and Coleman, T. G. eds., pp. 237-252, Saunders, W. B., Philadelphia, London, Toronto, 1973
- 44) Gavras, H., Kremer, D., Brown, J. J., Gray, B., Lever, A. F., Mac Adam, R. F., Medina, A., Morton, J. J. and Robertson, J. I. S. : Angiotensin- and norepinephrine-induced myocardial lesions ; Experimental and clinical studies in rabbits and man. *Am Heart J*, 89 : 321-332, 1975

(55. 7. 1 受稿)