

Title	Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary clearance of adrenomedullin in humans
Author(s)	亀井, 政孝
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47389">https://hdl.handle.net/11094/47389</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	かめ 亀	い 井	まさ 政	たか 孝
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)			
学位記番号	第 20767 号			
学位授与年月日	平成 19 年 1 月 18 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
学位論文名	Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary clearance of adrenomedullin in humans (人工心肺がヒトのアドレノメデュリン肺クリアランスにおよぼす影響)			
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節			
	(副査) 教授 川瀬 一郎 教授 澤 芳樹			

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

アドレノメデュリン (AM) は、1993 年に我々がヒト副腎髄質由来の褐色細胞腫の抽出物から単離同定した 52 個のアミノ酸からなる血管拡張性ペプチドである。AM は、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞など全身で合成され、微量ながらヒト血漿中にも存在し、心筋梗塞、うっ血性心不全、本態性高血圧症、肺高血圧症患者など様々な心臓血管疾患の重症度にあわせて血漿濃度が増加することが報告されている。現在では、強力な血管拡張作用以外に、利尿作用、気管支拡張作用および血管新生作用など多様な整理活性を持っていることが明らかにされつつあり、その生理的、病態生理的意義が注目されている。最近、AM は、血漿中では活性タイプである成熟型と不活性タイプである中間型の 2 つのタイプが存在することが報告された。AM は、まず中間型 AM として合成され、アミダーゼにより成熟型 AM に変換される。以前 AM として測定されていたものは、両タイプの AM ともあわせたトータルな AM 血漿濃度である。重症うっ血性心不全患者では、両タイプの AM とも血漿濃度が増加することが報告されている。

心臓血管疾患に対する外科治療のひとつである人工心肺を使用した心臓手術では、全身性炎症症候群を合併することが多く、虚血再灌流障害などにより、心筋だけでなく肺もダメージをうけることが広く知られている。我々は、すでに人工心肺前後でトータルな AM (成熟型および中間型をあわせた AM) 血漿濃度が増加することを報告した。また、人工心肺後のトータルな AM 増加は、脳内での産生が亢進していることが一因であることを明らかにした。最近、肺循環は AM の産生よりもむしろクリアランス部位であることを示唆する臨床研究結果が報告された。

そこで、我々は活性タイプである成熟型と不活性タイプである中間型 AM の生体内クリアランスについて、人工心肺前後での肺循環の役割について検討した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

35 名の人工心肺を使用した心臓外科手術患者を対象とした。血液サンプルは、肺動脈 (PA) および左心房 (LA) より以下の 3 ポイントでそれぞれ採取した [(PA の AM 血漿濃度 (AM<sub>PA</sub>)、LA の AM 血漿濃度 (AM<sub>LA</sub>)]。1) 人工心肺前 (全身ヘパリン化直前)、2) 人工心肺中 (肺虚血再灌流後)、3) 人工心肺後 (胸骨閉鎖直前)。トータルな AM と成熟型 AM の血漿濃度は、ヒト AM に対する特異的イムノラジオメトリックアッセイキットを使用し測定した。中間型 AM の血漿濃度は、トータルな AM と成熟型 AM の差として計算により求めた。肺クリアランスの相対的指標

として、pulmonary gradient  $[(AM_{PA}-AM_{LA})/AM_{PA}]$  を用い、絶対的指標として、肺クリアランス量  $[(AM_{PA}-AM_{LA}) \times \text{肺血漿流量}]$  (nmol/min) を使用した。肺血漿流量は、ヘマトクリット値より計算で求めた。さらに、肺クリアランス量と大動脈遮断時間、 $AM_{PA}$  または  $AM_{LA}$  と循環動態パラメータ (体血圧、中心静脈圧、肺動脈圧、心拍数、心拍出量) に相関関係があるか検討した。統計学的解析は、3ポイント間での比較は、一元配置分散分析、Student-Newman-Keuls 検定を使用し、各ポイントでの  $AM_{PA}$  と  $AM_{LA}$  の比較および人工心肺前と人工心肺後の肺クリアランス量の比較は、paired t または unpaired t 検定を使用した。相関関係は、ピアソンの相関係数で評価した。 $P < 0.05$  を有意差ありとした。データは平均±標準誤差で示す。

pulmonary gradient は、人工心肺前において、成熟型 AM は、約 30%、中間型 AM は約 20%であった (血漿濃度が減少した)。しかし、人工心肺中肺虚血再灌流後では、これら両タイプの AM とも変化はなかった。人工心肺後では、中間型は依然として変化がみられなかったが、成熟型 AM は、人工心肺前と同様に約 30%であった (血漿濃度が減少した)。肺クリアランス量は、中間型 AM は人工心肺前後で変化なかったが、成熟型 AM において人工心肺前後で有意に増加していた ( $1.26 \pm 0.32$  nmol/min to  $14.4 \pm 2.82$  nmol/min、 $p < 0.05$ )。両タイプの AM の肺クリアランス量とも大動脈遮断時間と相関はなかった。また、 $AM_{PA}$  または  $AM_{LA}$  と各循環動態パラメータとも相関はなかった。

#### [ 総 括 ]

以上の結果により、人工心肺中は、成熟型および中間型 AM ともに一時的に肺クリアランスが障害されるが、人工心肺後では、中間型 AM は肺クリアランスの障害が遷延するものの、成熟型 AM 肺クリアランスは人工心肺前より増強されると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

アドレノメデュリン (AM) は、1993 年に申請者研究グループにより発見されたペプチドである。多様な整理活性を持っていることが明らかにされ、AM が身体に存在しなければヒトは生存できないことが判明している。心臓血管疾患に対する外科治療のひとつである心臓手術では、人工心肺使用が必須である。申請者グループは、人工心肺により血中 AM が著明に増加することをすでに明らかにしているが、身体のどこでクリアランスされるのかについては不明であった。本研究により、申請者は、人工心肺を使用した心臓手術では、AM は肺によりクリアランスされることを解明した。さらに、人工心肺中は、一時的に AM 肺クリアランスが障害されるが、人工心肺後では、AM 肺クリアランスは人工心肺前より増強されることを発見した。本研究から得られた新しい知見により、将来の AM 治療薬開発に大きく貢献するものと期待される。以上の功績は、学位の授与に値すると考えられる。