

氏名 よこやま しげき
横山 茂樹

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第 89 号

学位授与年月日 令和 4 年 9 月 28 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学位論文題目

**Peak Lag Between Plasma Vasopressin and Urine Aquaporin-2
Following Cardiac Surgery**

(心臓手術後の血漿バソプレシンと尿中アクアポリン2の動態ギャップ)

論文審査委員

(主査)	教授	北村	寛
(副査)	教授	田村	了以
(副査)	教授	中川	崇
(副査)	教授	藤井	努
(紹介教員)	教授	芳村	直樹

論 文 要 旨

論 文 題 目

**Peak Lag Between Plasma Vasopressin and Urine Aquaporin-2 Following
Cardiac Surgery**

(心臓手術後の血漿バソプレシンと尿中アクアポリン2の動態ギャップ)

富山大学

外科学（呼吸・循環・総合外科）第一外科

氏 名 横山 茂樹

【背景と目的】

心臓手術後は心停止により引き起こされる微小心筋虚血再灌流障害などにより心不全状態が惹起され、さらには出血や体外循環使用に伴う大量輸液により体液貯留を生じる。手術侵襲は腎機能にも影響を与え一時的に腎機能低下を伴うこともあり、術後の体液管理は循環および呼吸を含む心臓術後管理に極めて重要で患者の予後に影響を与える。2010年12月よりわが国において認可されたvasopressin 2型受容体拮抗薬であるtolvaptanは、腎臓集合管における自由水の再吸収を抑制して尿量を増加させ、体液過多を伴う様々な病態において循環動態を改善し腎機能の維持、QOLの改善をもたらす。最近の研究では、心臓手術周術期にtolvaptanを投与することで、体液過多を補正し、術後の臨床転帰を改善する可能性が報告されている。しかしtolvaptanを投与する至適なタイミングは科学的根拠に乏しく明らかではない。今回、心臓手術後の神経体液性因子である血漿arginine・vasopressin (AVP) と尿中aquaporin-2 (AQP2) および尿浸透圧の推移を調べ、術後に起こる神経体液因子活性化に伴う尿量変化を継時的に観察することで、心臓手術後の利尿期の遷延機序を明らかにするとともに、tolvaptan至適投与時期を検討した。

【対象と方法】

患者選択

2016年9月から2020年3月までに当院で待機的に心臓手術を受けた20例を対象とした。血液維持透析および中等度以上の慢性腎臓病症例（eGFRが50mℓ/分/1.73m²未満）は除外した。倫理委員会の承認を受け、すべての患者から登録前に文書によるインフォームドコンセントを取得した。

データ収集

心臓手術1週間前のコントロール、術中（人工心肺開始後30分あるいはヘパリン投与後30分）、術後6時間、12時間、1週間でRIA2抗体法用い血漿AVP、ELISA法を用いたLSIメディエンス社製キットを用い尿中AQP2濃度および尿浸透圧を測定した。尿量は術後24時間まで1時間毎に精密尿量計にて計測した。

統計解析

連続変数は中央値および四分位値で示した。トレンドは、ベースライン値に対してFriedman検定およびアドホックWilcoxon符号順位検定を用いて評価した。統計解析はSPSS Statistics 22 (SPSS Inc, Armonk, IL, USA)を用いて行い、両側p値<0.05を統計的に有意とした。

【結果】

心臓手術後24時間の1時間あたりの尿量は術後2時間をピークに経時的に減少した($P < 0.05$ by Friedman test)。血漿AVP濃度は術後6時間でその後12時間で減少し、コントロールに戻った。一方、尿中AQP2濃度は心臓手術後、経時的に上昇し、術後12時間でピークを示した。その結果、血漿AVP値のピーク（術後6時間）と尿中AQP2値のピーク（術後12時間）の間に「タイムラグ」が認められた。尿浸透圧は変化を認めずであった。tolvaptanに対する反応性の予測因子と報告されている血漿AVPに対する尿中AQP2の相対値はコントロールとした術前の値では 2.4×10^3 であり、この値は術後6時間で一過性に 0.6×10^3 まで低下し、12時間で回復した(中央値は 3.8×10^3)。


【考察】

心臓手術における侵襲により、血漿AVPが上昇すると腎臓集合管にAQP2が発現し、リン酸化され活性化することで集合管からの水の再吸収が起こり体液貯留を生じるとされている。そのためvasopressin 2型受容体拮抗薬であるtolvaptanの投与は、心臓手術術後の水分貯留の改善に寄与すると考えられ、実際に心臓手術患者においてtolvaptan併用療法は、従来のループ利尿薬併用療法と比較して体液管理に関して臨床転帰を改善すると複数の研究で報告されている。一方で、心臓手術後のtolvaptanの反応機序を示す尿中AQP2や尿浸透圧の変化を詳細に検討した報告はなく、その科学的根拠や至適投与時期については明らかではない。腎臓の集合管機能が保たれている場合、尿中AQP2値は血漿AVP値変動と同調するが、今回の研究では血漿AVP値のピークと尿中AQP2値のピークの間に「タイムラグ」を認めた。また、血漿AVPに対する尿中AQP2の相対値は6時間で一過性に低下し12時間でコントロールまで回復することが確認された。このことからtolvaptanの至適投与時期は術後12時間以降となることが示唆された。このタイムラグのメカニズムは人工心肺使用を含む心臓手術侵襲による腎間質組織の炎症性障害が、腎集合管におけるAQP2の活性化を一過性に抑制した可能性が考えられた。

【結論】

心臓手術後、血漿AVP濃度は術直後から上昇したが、tolvaptanの反応機序を示す尿中AQP2は遅れて上昇し、そのピークにタイムラグが存在した。腎集合管の機能を表す血漿AVPに対する尿中AQP2の相対値も6時間後に一過性に低下し12時間後に正常化した。心臓手術後の利尿期遷延機序は腎臓集合管が障害されることにより起こり、tolvaptan投与は腎臓集合管の炎症が回復する12時間以降に至適となると考えられた。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

報 告 番 号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	横山 茂樹
論文審査委員	職 名 (主査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授	氏 名 北村 寛 田村 了以 中川 崇 藤井 努	
指導 (紹介) 教員	教 授	芳村 直樹	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Peak Lag Between Plasma Vasopressin and Urine Aquaporin-2 Following Cardiac Surgery (心臓手術後の血漿バソプレシンと尿中アクアポリン2の動態ギャップ)			(判定) 合 格
(論文審査の要旨) 【背景と目的】 心臓手術後は心停止により引き起こされる微小心筋虚血再灌流障害などにより心不全状態が惹起され、さらには出血や体外循環使用に伴う大量輸液により体液貯留を生じる。手術侵襲は腎機能にも影響を与え、術後の体液管理は心臓手術後管理に極めて重要である。Vasopressin 2型受容体拮抗薬tolvaptanは、腎集合管における自由水の再吸収を抑制して尿量を増加させ、体液過多を伴う様々な病態において循環動態を改善し、腎機能の維持、Quality of Life (QOL)の改善をもたらす。最近、心臓手術周術期にtolvaptanを投与することで体液過多を補正し、術後転帰を改善する可能性が報告されている。しかし、tolvaptanを投与する至適タイミングは明らかになっていない。本研究では、心臓手術後の神経体液因子活性化に伴う尿量変化を経時的に観察し、tolvaptanの至適投与時期を明らかにすることを目的とした。 【対象と方法】 2016年9月から2020年3月までに富山大学附属病院で待機的に心臓手術を受けた20例を対象とした。血液維持透析および中等度以上の慢性腎臓病患者は除外した。心臓手術1週間前、術中 (人工心肺開始後30分またはヘパリン投与後30分)、術後6時間、12時間、1週間における、血漿arginine vasopressin (AVP)および尿中aquaporin-2 (A			

QP2)をそれぞれRIA2抗体法およびELISA法にて測定し、尿浸透圧も測定した。術後24時間までの時間尿量を精密尿量計にて測定した。本研究は富山大学附属病院倫理審査委員会の承認を取得し、すべての患者から文書によるインフォームドコンセントを得て実施した。

【結果】

心臓手術後24時間の1時間あたりの尿量は、術後2時間をピークに経時的に減少した ($p < 0.05$, Friedman test)。血漿AVP濃度は術後6時間をピークとして、以後減少し、術前レベルに戻った。尿中AQP2濃度は心臓手術後経時的に上昇し、術後12時間でピークを示した。尿浸透圧には経時変化を認めなかった。血漿AVPに対する尿中AQP2の相対値は、術前 2.4×10^3 に対して術後6時間で 0.6×10^3 まで一過性に低下したが、12時間で 3.8×10^3 まで回復した (いずれも中央値)。

【総括】

心臓手術における侵襲により、血漿AVPが上昇すると腎集合管にAQP2が発現しリン酸化することで、集合管から水再吸収が起こり体液貯留を生じるとされる。本研究にて横山氏は、心臓手術後の血漿AVP値と尿中AQP2値のピークにタイムラグがあることを発見した。実際、血漿AVPに対する尿中AQP2の相対値が6時間で一過性に低下し12時間で術前レベルに回復したことから、術後6時間から12時間までの間は腎集合管障害の回復過程にあり、tolvaptanの至適投与時期は術後12時間以降となることが示唆された。

本研究は、心臓手術後における腎集合管機能の経時変化を初めて明らかにした点に新規性がある。また心臓手術後の神経体液性因子である血漿AVP値とtolvaptanの反応指標となる尿中AQP2値のピークにタイムラグがあることを示した点で学術的重要性が高く、心臓手術後のtolvaptanの至適使用方法を提唱する結果が得られたことから臨床的発展性が期待できる。以上より、本審査会は本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。