

主 論 文

Multicenter trial of carperitide in patients with renal dysfunction undergoing cardiovascular surgery

(腎機能障害を有する心臓大血管手術患者に対するカルペリチドの有用性—多施設共同無作為試験—)

Kazuki Hisatomi MD, Kiyoyuki Eishi MD  
for the APEX trial investigators

General Thoracic and Cardiovascular Surgery  
Volume 60, Number 1, 21-30, 2012

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：循環病態制御外科学 江石清行教授)

**【緒言】**

カルペリチドは急性心不全治療薬として広く使用されている。本剤の利尿効果は、糸球体ろ過率の増加と腎髄質直血管拡張による髄質血流増加がもたらすヘンレループ上行脚における水・ナトリウムの受動的再吸収抑制作用などにより発現される。この腎髄質血流増加作用により虚血から腎臓を保護する作用が期待される。心臓手術患者の術後水分・血行動態管理に対する本薬剤の有用性の報告は散見されるものの、術前から腎機能障害を有する待機的心臓大血管手術患者に対するカルペリチドの術中・術後管理における有用性を無作為前向き試験により検討された臨床報告はない。そこで我々は腎機能障害を有する待機的心臓大血管手術患者に対するカルペリチドの腎保護作用について多施設共同無作為前向き試験にて検討を行った。

**【対象】**

待機的心臓大血管手術実施患者で次の基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を対象とした。1) 体外循環実施患者、2) 術前血清クレアチニン (Cr) 値 1.2mg/dL 以上の腎機能障害患者。除外基準：(1) 慢性透析患者(2) 術前 2 週間以内に ACE 阻害薬、ARB を新たに投与した患者(3) 術前 3 日以内に造影剤投与患者(4) 左室駆出率 35%未満の患者(5) 20 歳未満の患者(6) 主治医が不適切と判断した患者。

**【方法】**

10 施設共同無作為割付オープンラベル試験を行った。2005 年 8 月 1 日～2008 年 6 月 30 日に登録された全 88 例を無作為にカルペリチド投与群・非投与 (コントロール)

群に割付けた。それぞれに 3 例の脱落例を認め、安全性解析対象として 41 例ずつを比較検討した。さらに有効性安全性解析対象として、カルペリチド群において IABP 施行の 1 例を除外、コントロール群ではカルペリチド投与 7 例、IABP 施行 3 例、術後 5 時間後死亡 1 例の計 11 例を除外し、カルペリチド投与群 40 例、コントロール群 30 例で比較検討した。カルペリチド投与開始量は 0.01~0.05  $\mu$ g/kg/分、中心用量 0.02  $\mu$ g/kg/分とした。投与期間は手術開始から原則 5 日以上とした。一次評価項目として、術後 3 日目血清 Cr 値を検討し、副次的評価項目として血清 Cr 値、クレアチニンクリアランス (CCr)、1 日尿量、血中尿素窒素 (BUN)、尿中 N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ (NAG)、1 日静注用フロセミド投与量、持続的血液濾過透析 (CHDF) 導入率を検討した。

#### 【結果】

年齢、性別に 2 群間に有意差を認めなかった。術前血清 Cr はカルペリチド群 1.5  $\pm$  0.3mg/dl、コントロール群 1.4  $\pm$  0.2mg/dl であり有意差を認めなかった。術前心機能、術式、体外循環・大動脈遮断時間についても有意差を認めなかった。カルペリチド平均投与量は 0.035  $\pm$  0.037  $\mu$ g/kg/分、平均投与期間は 6.2  $\pm$  3.7 日であった。術後 3 日目の血清 Cr はカルペリチド群 1.38mg/dl、コントロール群 1.72mg/dl でありカルペリチド群で有意に低値であった。術後 3 日目以降もカルペリチド群で有意に低値で、術前から術後 7 日目における推移も 2 群間で有意差を認めた。CCr は術後 2、3 日目にカルペリチド群で有意に高値で、術前から術後 7 日目における推移も 2 群間で有意差を認めた。BUN は術後 2、3、4 日目にカルペリチド群で有意に低値であった。フロセミド投与量は、術中投与量がカルペリチド群で有意に低値であった。術後はカルペリチド群で投与量が少ない傾向を認めた。1 日尿量は 2 群間に有意差を認めなかった。CHDF 導入例はカルペリチド群には認めず、コントロール群に 1 例認めた。

#### 【考察】

心臓大血管手術後患者の 2.4~16%に急性腎不全を発症するといわれ、急性腎不全を発症するとその予後は不良である。術前の腎機能障害は術後急性腎不全発症の危険因子であり、術後急性腎不全発症予防は極めて重要である。

コントロール群のうちカルペリチド投与に至った 7 例は、いずれも術後水分・心不全管理に難渋した症例であった。仮にこの 7 例にカルペリチド投与がなければ、2 群間の差異はさらに顕著なものになったと思われる。術後 3 日目の血清 Cr、また CCr や BUN もカルペリチド投与群で有意に低値を示した。フロセミド術中投与量はカルペリチド群において有意に低量であった。尿量は両群で有意差を認めなかったが、コントロール群における尿量はフロセミド投与によるものと考えられる。過剰なフロセミド投与は低 K 血症を誘発し不整脈の原因となりうる。カルペリチド投与による血圧低下が腎での酸素消費量を増やし腎虚血をきたすという報告があるが、今回カルペリチドの投与量は少量であり、血圧低下が問題となることはなかった。術前より腎機能障害を有する患者に対して手術開始時よりカルペリチドを持続投与することで術後腎機能低下を予防し、より安全に手術を施行できる。(1999 文字)