

心臓麻酔と Nitroglycerin

奥村 福一郎 岸 義彦*

I. はじめに

最近の心臓手術に対する麻酔管理の中で、新しく導入された方法のひとつに、術中 vasodilator 使用による患者管理がある。近年、冠動脈疾患に対する外科的治療症例が増加し、これらの患者の術中管理に vasodilator は重要な位置を占め、冠疾患のみならず弁疾患、術中急性心不全等にも積極的に使用されている。

Nitroglycerin (TNG) は古くから狭心症に対して使用された歴史をもつが、最近とくに静注法の開発とともに投与量のコントロールも容易になり、さしたる副作用もないことから、麻酔中の使用も盛んになってきた。TNG は心内効果のみならず、心外効果をももち、多くの関心を集めている。

本項では TNG の心血管に対する作用、心臓手術に対する使用方法および効果について、最近の報告をまとめてみたい。

II. Vasodilator therapy

麻酔中に vasodilator を用いて人為的に低血圧を招来せしめ、大出血に対処したり手術操作を容易ならしめる低血圧麻酔は20年以上も前から試みられていた。

しかし vasodilator の薬理学的概念の変化はこの薬剤を血圧降下の目的のみでなく、心臓の負荷を除き、組織での循環を改善する目的で用いることに発展させ、心不全の治療にまで応用するよう

になった¹⁻³⁾。

Vasodilator に期待する作用としては、直接前負荷を軽減させる利尿剤や、心収縮力を増加させるカテコールアミン類とは異なり、血管抵抗を減少させることにより心室への容量または圧負荷を軽減させ、そのため壁張力が減少し、心筋の仕事量、酸素消費量が減少すること、また冠動脈拡張、側副血行路の血流増加や、血流再分布により心筋への酸素供給を増加させることなど多くの因子が関係し、その結果心機能の改善をはかることにある。

現在用いられる vasodilator を表1に示す。

心臓麻酔における vasodilator の適応としてはまず冠動脈手術が挙げられる^{4,5)}。冠動脈手術時の心筋梗塞発生率は5~40%といわれ⁶⁾、また一般手術時でも患者の高令化に伴い、術中術後の心筋梗塞は増加しつつある。このような患者の麻酔時には、心筋の酸素供給を減少させる因子、すな

表 1. 麻酔中に使用する Vasodilator

Site of action	Vasodilator
1) CNS (Sympathetic inhibition)	Halothane
2) Ganglion bloker	Trimethaphan
3) Alpha-blocker	Phentolamine
	Chlorpromazine
	Droperidol
	Phenoxybenzamine
4) Direct action on vessels	
a) Act mainly on arterioles	Hydralazine Prostaglandin E ₁ Diazoxide
b) Act mainly on both arterioles and venules	Sodium nitroprusside
c) Act mainly on venules	Nitroglycerin

* 国立循環器病センター麻酔科

表 2. Indication⁹⁾ for vasodilator during cardiac anesthesia

- | |
|---------------------------------------|
| A. Ischemic heart disease |
| 1) Decrease O ₂ supply |
| 2) Increase O ₂ demand |
| B. Heart failure |
| 1) Mitral or aortic regurgitation |
| 2) Unloading to heart |
| 3) Low output syndrome after ECC |
| C. Prophylactic use for heart failure |
| 1) Mitral stenosis |
| 2) Hypertension |
| 3) Pulmonary hypertension |

わち hypoxia, 高血圧, 不整脈等を避けるのは当然であるが, 酸素需要を増加させる因子, すなわち afterload や preload による壁張力の増加, 心筋収縮力および心拍数の増加等の現象を避けることも重要である. 次いで弁疾患, とくに僧帽弁⁷⁾や大動脈弁閉鎖不全症¹⁾において vasodilator により afterload を減少させることにより心機能の改善が大いに期待できる. その他人工心肺離脱後の low output syndrome (LOS)⁸⁾, 重症心疾患患者の術中心不全治療にも vasodilator は適応となる(表 2).

しかし vasodilator は種類により動脈側, 静脈側等作用部位に相違があり, 薬品により同じ心疾患でも異なった効果をもたらす. それぞれの vasodilator の特徴により適応を決定することが大切である.

III. TNG

1. TNG の物理的性質

TNG (C₃H₅(ONO₂)₃) は 1846 年 Sobrero により合成され, 1867 年にはすでに狭心症の治療に用いられている⁹⁾.

TNG は急速加熱, 衝撃により爆発する危険を有し, ダイナマイトの原料でもある. 水に可溶 (1.25 mg/ml), エタノールにも可溶 (1 g/4 g エタノール) で中性溶剤中では安定である. わずかに揮発性で蒸気圧は 20°C で 0.00026 torr である. 飽和蒸気は 0.33 ppm で皮膚や肺からも吸収されるので爆薬工場での従業員の中毒が問題となり得る¹⁰⁾.

2. TNG の吸収

TNG は舌下粘膜から容易に吸収されるため経

口よりはるかに有効である. 経口投与では消化管より吸収されるが肝での分解が早いので active form で循環系へ到達しない¹¹⁾. TNG は皮膚表面からも吸収され, 2%軟膏として臨床的にも利用されている^{12,13)}.

Blumenthal ら¹⁴⁾は舌下, 経口, 経皮による TNG 投与時のプラズマ中濃度を測定しているが, 6.5 mg のカプセル経口投与と, 16 mg 含有軟膏の皮膚塗布とで, 投与後 20~60 分でほぼ同じ 0.2~0.3 ng/ml の濃度であった. 0.3 mg 舌下投与では 3 分後で 1 ng/ml, 16 分後には零になっていた. deRosayro は平均動脈圧を 30%低下させる TNG を雌ヒツジに静注し, gas-liquid chromatography によりプラズマ中濃度を測定し, 5.3 ± 1.6 ng/ml の値を得ている¹⁵⁾. 人間での TNG 静注時のプラズマ中濃度としては 37.5~175 μg/min の注入速度で最高 1.6 ± 0.4 ng/ml であり¹⁶⁾, 他の報告もこれに近い値を示している.

3. TNG の分解

TNG の生体内代謝経路については Needleman らの一連の研究に詳しい^{17,18,46)}.

TNG は肝で glutathione-organic nitrate reductase により 1・3 および 1・2 glyceryl dinitrate (GDN), glyceryl mononitrate (GMN), 亜硝酸イオン (NO₂⁻) に分解される^{17,46)}. これらの分解物はすぐに前記酵素系により分解されるので, 分解産物個々の薬理作用は議論の多いところであるが, これらの分解産物も弱い血管拡張作用を有すると考えられている. GDN, GMN は水溶性で比較的早く腎より排泄されるが, 亜硝酸イオンについては不明な点が多い. TNG は lipid に融けるが組織には沈着せず, ほとんどの水溶性の分解物は 24 時間以内に尿中に排泄される¹⁸⁾. プラズマ中の TNG の half-life は約 1~2 分といわれている.

¹⁴C でラベルした TNG のラットにおける代謝, クリアランスおよび排泄の様子を図 1 に示す⁴⁶⁾.

4. TNG の心血管系への作用

亜硝酸化合物の基本的な薬理作用は平滑筋の弛緩作用である. この作用は亜硝酸イオンによるものと考えられるが, その細胞レベルでの作用機序については不明な点が多い. 血管系の弛緩作用は,

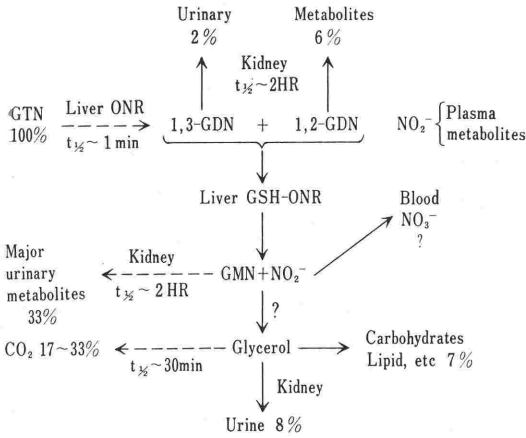


図 1. Schematic representation of the *in vivo* metabolism, clearance, and excretion of glyceryl nitrates following the administration of ¹⁴C-TNG to rats. The percentage indicates the fractions of the original ¹⁴C-radioactivity administered as TNG. T ¹/₂ indicates half-life.

(文献⁴⁶⁾より著者の許可を得て転載)

動静脈両側においてみられるが、全体としての反応は、末梢の容量血管の弛緩によるものである。このため末梢に pooling が生じ、静脈還流が減少し、前負荷が軽減される。またわずかながら細動脈も拡張するので後負荷も軽減する¹⁹⁾。すなわち前後両負荷軽減により心筋酸素消費量を減少させる。

TNG は直接冠動脈に作用してこれを拡張し、冠血流量を増加させる²⁰⁾。しかし TNG による血圧低下により冠血流量も減少するが、その程度は血圧低下の程度による。冠拡張は少なくとも動脈硬化のない冠動脈で認められるが、硬化のある血管でも同様であるかどうか疑わしい。TNG 使用により健全な血管がより拡張し、虚血部の血流が減少する steal 現象の恐れもある²¹⁾。しかし TNG は比較的太い健全な冠動脈に作用し、側副血行路を改善し、心内膜/心外膜の血流比を増加させ、虚血部の血流を増加させると考えられている²¹⁻²³⁾。

5. TNG の臨床効果

麻酔中における TNG の適応としては前述のごとく、冠動脈手術等における心筋酸素消費の抑制および酸素供給の増加の目的での使用、人工心肺離脱後の LOS、心不全時の unloading、術中の高血圧、肺高血圧および低血圧麻酔などがある。

1) 心不全 Gold ら²⁴⁾は心筋梗塞後肺水腫を伴う重症左心不全の患者に TNG を舌下投与し、動脈圧の若干の低下、肺動脈楔入圧 (PCWP)、末梢血管抵抗の低下、心拍出量の増加を認め、著効した例を報告している。しかし左室拡張終期圧 (LVEDP) の著明に上昇していない例では TNG 投与により、LVEDP の低下が大きく、前負荷の減少のため心拍数の増加を示し、心拍出量は低下または不変、末梢血管抵抗も不変であるという²⁴⁻²⁷⁾。

Chatterjee ら¹⁾は TNG 投与により、LVEDP が 15 mmHg 以上の症例では 1 回拍出量 (SV) の増加がみられるが、それ以下の症例では減少すると報告している。他の血管拡張剤の心不全に対する効果と比較すると TNG は動脈圧降下作用は同様であるが、LVEDP を sodium nitroprusside (SNP) や phentolamine (PH) よりも強力に低下させ、心拍出量を増加させず、末梢血管抵抗は減少させなかった。SNP や PH では心拍出量は増加し、末梢血管抵抗も有意に減少させている²⁷⁾。

TNG は afterload よりも preload 軽減に働き、場合によっては LVEDP が低下しすぎ、心拍出量低下をきたす恐れがあるため、心不全に対する治療に用いる場合は投与前の循環動態に十分注意し、適応を決定する必要がある。

2) 冠動脈疾患および心筋梗塞 狭心症や心筋梗塞に対して TNG 投与により心電図上の改善の報告は多い^{12,28-30)}。TNG は静脈拡張により左室拡張終期容積 (LVEDV) を減少させ、左室の壁張力を減少させることによって心筋酸素消費量を低下させる³¹⁾。虚血心に対する TNG の効果は SNP と異なるようで Chiariello ら²⁸⁾はイヌの左前下行枝を結紮し、TNG と SNP を投与し、その効果を報告している。すなわち TNG, SNP 投与により循環動態は同様の変化を示したが、心電図の ST 変化は TNG 投与により改善したが、SNP により悪化した。また虚血領域では TNG により血流の増加をみたが、SNP では減じ、SNP では coronary steal 現象を認めているが、TNG ではこの現象を認めていない。これらの違いは TNG は比較的太い conductance vessel に作用し、小さい resistance vessel にはほとんど作用しないため、perfusion pressure が低下しても虚

表 3. TNG 投与による MR, MS, AR 患者の循環動態の変化

	HR	mAP	PCWP	mPAP	CVP	CI	SI	SVR	PVR	LVSWI	RVSWI
	beats/min	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	l/min/m ²	ml/m ²	dynes· sec/cm ⁵	dynes· sec/cm ⁵	g·m/m ²	g·m/m ²
MR Group (n=4)											
Cont-Mean	71	79	16	24	8.0	2.36	33.3	1639	178	27.9	6.9
±SD	5	14	6	9	3.4	0.41	10.3	665	93	5.5	1.7
TNG-Mean	76	76	13	21	3.4	2.57	33.9	1397	165	28.6	6.2
±SD	2	12	6	7	2.3	0.54	6.2	585	74	3.9	3.0
MS Group (n=4)											
Cont-Mean	86	78	16	24	7.8	2.18	27.2	1749	189	24.3	5.7
±SD	20	8	7	9	2.5	0.46	10.0	236	84	13.5	1.6
TNG-Mean	97	82	13	19	5.8	2.21	24.5	1872	144	23.6	4.4
±SD	27	11	6	7	2.0	0.34	8.6	633	39	12.8	1.9
AR Group (n=4)											
Cont-Mean	73	78	17	25	6.7	2.82	37.5	1376	138	30.9	10.0
±SD	17	5	9	9	2.3	1.19	8.7	502	23	6.0	7.8
TNG-Mean	80	74	13	20	5.1	2.75	34.6	1369	103	27.6	7.2
±SD	33	7	4	4	2.6	1.11	9.8	516	51	5.5	3.7

血部位へ血流の再分布が生じ血流が増加することにあるらしい^{28,31)}。

SNP は perfusion pressure の低下または resistance vessel の拡張により coronary steal を生じる^{25,28)}。

冠動脈疾患において虚血部位への側副血行路の病的、生理的役割は十分に解明されていない。しかし側副血行路からの血流は虚血部位への血液供給に重要な役割を果たし、TNG 投与によりこの血流量は増加する^{32,33)}。

冠動脈の攣縮は心筋梗塞、狭心症、異型狭心症になんらかの役割を果たすといわれている。TNG は Ca 拮抗剤より劣るが、抗攣縮作用がある^{68,69)}。

冠動脈疾患の患者ではしばしば左室壁の運動の異常を合併する。McAnulty ら³⁴⁾は12人の左室壁の運動の異常のある患者に TNG 0.4 mg を舌下投与し、7人に改善を認め同時に ejection fraction (EF) の改善もみている。Helfant ら³⁵⁾は左室壁の運動異常のある患者で TNG の投与時の効果とそれらの患者の冠動脈バイパス作成後の運動異常部の動きを比較している。そして TNG により改善を認めた患者にはバイパス後にも改善をみている。このように TNG により左室壁の動きの異常が可逆的なものかどうか、すなわち収縮能力が残存しているかどうか、判定できると思われる。

TNG は動物実験にて心室細動の閾値を上昇させ、ヒトでは心筋梗塞後の心室性期外収縮を減少

させる³⁶⁾。

3) 高血圧 モルフィン使用による後天性弁疾患や冠動脈バイパス手術の麻酔経過において、高血圧がしばしば生じる。虚血性心疾患では高血圧は左心室の壁張力を増加させ、心筋酸素消費量を増加させる。

Kaplan ら⁴⁵⁾は冠動脈バイパス中の高血圧に対して、TNG による unloading の報告を行っているが、血圧を正常範囲に戻すのに平均 0.96 μg/kg/min の TNG を必要とし、心係数 (CI)、1 回拍出係数 (SI) および心拍数には有意の変化はなかった。心筋酸素消費量の指標である rate pressure product (RPP), triple index (TI) および tension time index (TTI) は TNG 投与により有意に降下した。また心電図の ST 上昇は TNG により10例中8例に改善がみられ、myocardial oxygen supply/demand の比を示す endocardial viability ratio (EVR) は有意に増加した。ちなみに SNP では心筋酸素需要は TNG と同様減少したが、冠灌流圧は TNG より低下し、10例中3例に心電図の悪化を示した⁵⁾。

Kaplan ら³⁷⁾は冠動脈バイパスにおける TNG 投与の適応として、

- ① 収縮期圧が術前最高値より20%以上に上昇したとき、
- ② PCWP が 18 mmHg 以上、
- ③ RPP > 12,000,

④ $TI > 150,000$,

⑤ 心電図上 ST の虚血性変化,

などを挙げている。

4) 弁疾患 僧帽弁閉鎖不全症(MR)では血圧上昇により逆流量が増加, PCWP 上昇, forward output (FCO) が減少する. Sniderman ら⁷⁾は MR の患者に TNG 0.6 mg を舌下投与 LVEDVI, 逆流量および EF の減少を認め, FCO および forward stroke volume (FSV) は不変であったと述べている. EF の減少は左房への逆流が減少したため, TNG は僧帽弁逆流を減少させ, 心臓の大きさを減少させるとしている. MR に対する SNP の投与では, LVEDV, LVESV, 逆流量の減少, FCO, FSV, EF の増加をきたし TNG より有利な結果を示している^{38,39)}.

われわれの MR に対する TNG 投与では, PCWP, 肺動脈圧 (PAP), CVP は下降傾向を示し, CI, SI は 1 例に 46% の増加をみたが, 3 例はほとんど変化しなかった (表 3).

僧帽弁狭窄症 (MS) に対する TNG の効果は LVEDP, SI, mitral valve gradient および PAP の下降を認めているが, CI はほとんど変化しなかった. TNG は静脈系の拡張により, 右心系の負荷, 肺うっ血の治療に有効としている⁴⁰⁾. SNP の MS に対する効果としては, LVEDP, PAP の下降をきたし, CI, mitral valve gradient には変化を認めていない⁴¹⁾. MS に対して SNP と TNG との循環動態への影響の差は MR ほど著明でない. 一般に MS に対して血管拡張剤を投与しても, LVEDP が高くない限り, CI の増加は期待できない.

われわれの MS に対する TNG 投与例では, 心拍数は増加傾向を, PCWP, PAP は下降を示し, SI, CI にはあまり変化を認めなかった. また RVSWI は下降の傾向を示した (表 3).

大動脈弁閉鎖不全症 (AR) に TNG を用いた報告はないが, Delius ら⁴²⁾は amyl nitrate を投与し, LVEDP の減少, FSV の増加等循環動態の改善を認めている. SNP 投与では, regurgitant fraction, LVEDP, PAP の減少と EF, FSV の増加を示したが総心拍出量にはほとんど変化がなかった⁴³⁾.

われわれの AR に対する TNG 投与例では,

PAP, PCWP, CVP, 肺血管抵抗の低下を認めたが, CI, SI にはほとんど影響はなかった (表 3).

5) 開心術後の低心拍出量症候群 開心術後における TNG 使用に関しては, Stinson らが TNG, chlorpromazine, SNP, trimetaphan の四者を比較している⁴⁴⁾. TNG 投与により左房圧, PAP, 動脈圧, SI, CI の下降を示したが, 末梢血管抵抗や心拍数にはほとんど変化を認めていない. Chlorpromazine では心拍数は増加したが, SI はほとんど変化なく結果として CI は増加した. また左房圧, 末梢血管抵抗は下降した. SNP では心拍数のわずかな増加, 左房圧の低下, 末梢血管抵抗の減少を認めた. SI は SNP のみが増加させ, CI の増加も認められた. Trimetaphan では SI, CI の減少がみられた.

TNG は主として静脈側に作用するため, 開心術中, 術後における投与では LVEDP が非常に高く, CI の低下している症例では状態の改善がみられるが³⁸⁾, LVEDP が正常またはわずかな上昇をみる例では逆に CI, SI が減少する. しかし肺高血圧が著明であり, そのために右室拡張終期容積の増加をきたし, 心室中隔の左への移行により心拍出量の低下をきたしている症例や, 肺高血圧症があり, 手術によるストレスのため, さらに肺動脈圧の上昇をきたす恐れのある症例では, TNG 投与により症状の改善が期待できる.

6) TNG の投与方法 TNG の投与方法としては舌下²⁴⁾, 軟膏^{12,13)}, 筋注⁴⁵⁾および静注法^{5,47)}があるが, 心臓麻酔中は静注法が調節性に富み確実である.

Cottrell ら⁴⁷⁾は 150 mmHg 以上の高血圧, 左心不全, 心電図上の虚血心に対して 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の量で静注投与開始している. Kaplan らも 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し平均 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で効果を得ている³⁷⁾. 心臓手術に対する TNG 投与は, だいたい他の報告もこの程度の投与量であり⁴⁴⁾, われわれも 0.2~1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で静注している. しかし老人で 17.6 $\mu\text{g}/\text{min}$ の少量にても低血圧, 徐脈の報告があり⁴⁸⁾, 心臓手術中の投与は嚴重な注意のもとに行うべきである.

7) TNG 注射液の調製 一般には TNG 錠剤を 5% glucose 液²⁵⁾または生理食塩水^{4,49)}にて溶解し, millipore filter で濾過, 遮光アンプルに保

存し、8~24時間以内に使用しているものが多い。しかし錠剤からの抽出方法には、抽出過程で TNG 含量が減少するため、抽出液の TNG 定量が必要であること、およびこの操作が非常に複雑であること、また TNG は生理食塩水や5% glucose 液中で不安定であり、長期保存ができないことなどの問題点がある。長期保存を可能にするため、硝酸、硫酸、グリセリンを直接反応させ、4% TNG エタノール溶液を保存原液とする方法もある^{50,51)}。

われわれのセンター薬剤科では錠剤からエーテルにて TNG を抽出し、減圧、蒸留水にて0.04% 溶液に希釈、millipore filter にて濾過、10 ml 褐色バイアルビンにて保存している⁵²⁾。調整した0.04% TNG 10 ml 溶液は含量を定量し、pyrogen test, 異物検査, 無菌試験を行い使用期限は3ヵ月としている。

8) TNG の麻酔経過への影響 麻酔中もっとも問題となる点は過量による循環血液量減少であろう。とくに麻酔中に使用する麻酔薬との相乗作用により血圧降下の作用が強化される恐れがある。したがって投与にさいしては適応症の決定、循環系の細心のモニターおよび熟練した麻酔医による管理が重要である。

TNG は pentobarbital の睡眠時間を延長させる。これは microsomal oxidase 阻害のためであると、TNG それ自身が麻酔薬の biotransformation の阻害剤である恐れを示唆する報告もある⁴⁷⁾。

1モルの TNG が分解されると等量の inorganic nitrate ion が生じるが、nitrate ion は酸化ヘモグロビンを methemoglobin に変換する。現在まで TNG 投与により methemoglobin 血症が生じ hypoxia を招来したという報告はなく、negative の結果のみである^{53,54)}。また TNG 投与時の赤血球 methemoglobin 還元酵素活性にも変化がなかったという⁵⁴⁾。しかし動物実験では TNG がウサギで methemoglobin を増加させることが報告されている⁵⁵⁾。臨床上 TNG 静注により methemoglobin 形成による oxygen transport の障害が生じる恐れは、まずないと考えられるが、methemoglobin reductase 欠損症や先天性 methemoglobin 血症の患者では注意が必要であ

らう。

筋弛緩剤との関係では TNG 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静注時に pancronium bromide の筋神経遮断効果が32%、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で94%延長するという報告があり、SCC や dTc では延長しないという⁵⁶⁾。この理由は不明であるが興味ある現象である。

Vasodilator とくに SNP 使用により ventilation/perfusion ratio に変化をきたし、 PaO_2 が低下するという報告がみられるが^{60,61)}、TNG についても舌下投与により PaO_2 の低下を認めた報告がある^{57~59)}。その原因として換気不十分な部分の血管拡張、PAP 低下により肺の換気不十分な部位の perfusion が良くなる可能性や心拍出量低下によることなどを挙げている。われわれは現在まで麻酔中の TNG 使用により極端な PaO_2 の低下を経験していないが、慢性閉塞肺疾患を合併した患者等では TNG 使用にさいし、術中の PaO_2 に一応留意すべきであろう。

TNG の頭蓋内圧に及ぼす影響については Gagnon らは0.08% TNG 液を鼻粘膜から投与し、頭蓋内圧の上昇を認め⁶²⁾、またネコを用いての TNG による低血圧麻酔にても脳内圧の上昇を認めている⁶³⁾。しかし54例の脳外科患者での TNG 静注経験では、cerebrovascular autoregulation は保持され、脳圧上昇も認めていない報告もある⁶⁴⁾。

Nitrate は眼圧を上昇させるという警告⁶⁵⁾もあるが、glaucoma の患者に安全に使用したという報告もある⁶⁶⁾。

Fahmy ら⁴⁹⁾は低血圧麻酔に TNG と SNP を用い出血量を比較しているが、TNG 使用による方法が SNP 使用時より出血量が少ないことを報告している。Allen ら⁶⁷⁾は TNG と SNP の血小板凝集阻害について調べ、SNP が TNG より強く、ADP および epinephrine induced platelet aggregation を阻害することを発見し、出血量の差と一致するとしている。

IV. おわりに

以上のごとく TNG は心内効果および心外効果により心機能の改善に寄与する。すなわち心内効果としては冠動脈の側副血行路を拡張し、血流の再分布により心虚血部への血流を増加し、また

壁張力低下による虚血部への血流の改善も考えられる。

心外効果としては静脈拡張により左室に対する preload の軽減による肺うっ血の改善, および心仕事量の低下による心筋酸素消費量の減少, またわずかではあるが afterload 軽減による心負荷の減少などが関与し, 心機能の改善が期待できる。

心臓麻酔中の使用としては狭心症, 心筋梗塞のある患者, 冠動脈バイパス手術, 左心不全, 弁疾患とくに MR, AR の患者で LVEDP の上昇を伴うもの, 肺高血圧症および術中の高血圧の予防または治療, 大血管動脈瘤に対する低血圧麻酔が適応となる。投与量としては $0.2 \sim 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を静注し十分な効果を得ている。

副作用としては過量による低血圧以外大きな問題となるものはないが, 使用にさいしては適応の慎重な決定と循環系の注意深いモニターが必要である。

なお TNG に関する文献は膨大なものがあるため最近の報告を中心に挙げた。先人の数々の業績は各文献から参照されたい。

文 献

- 1) Chatterjee, K., Parmley, W. W.: The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **19**: 301~325, 1977.
- 2) Cohn, J. N., Franciosa, J. A.: Vasodilator therapy of cardiac failure. I. *N. Engl. J. Med.* **297**: 27~31, 1977.
- 3) Cohn, J. N., Franciosa, J. A.: Vasodilator therapy of cardiac failure. II. *N. Engl. J. Med.* **297**: 254~258, 1977.
- 4) Kaplan, J. A., Dunbar, R. W., Jones, E. L.: Nitroglycerin infusion during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* **45**: 14~21, 1976.
- 5) Kaplan, J. A., Jones, E. L.: Vasodilator therapy during coronary artery surgery: Comparison of nitroglycerin and nitroprusside. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77**: 301~309, 1979.
- 6) Mundth, E. D., Austen, W. G.: Surgical measures for coronary heart disease (in three parts). *N. Engl. J. Med.* **293**: 13~19 (Part I); **293**: 75~80 (Part II); **293**: 124~130 (Part III), 1975.
- 7) Sniderman, A. D., Marpole, D. G. T., Palmer, W. H., Fallen, E. L.: Response of the left ventricle to nitroglycerin in patients with and without mitral regurgitation. *Br. Heart J.* **36**: 357~361, 1974.
- 8) Dunbar, R. W.: Vasodilator treatment of heart failure after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* **54**: 842~845, 1975.
- 9) Stetson, J. B.: Intravenous nitroglycerin: A review. *Int. Anesthesiol. Clin.* **16**: 261~298, 1978.
- 10) In the Merck Index, 8th ed., ed. by P. G. Stecher. Merck and CO., Inc. N. J., p. 739, 1968.
- 11) Needleman, P., Lang, S., Johnson, Jr. E. M.: Organic nitrates; relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **181**: 489~497, 1972.
- 12) Reichek, N., Goldstein, R. E., Redwood, D. R., Epstein, S.: Sustained effect of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. *Circulation* **50**: 348~352, 1974.
- 13) Armstrong, P. W., Mathew, M. T., Boroomand, K.: Nitroglycerin ointment in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **38**: 474~478, 1976.
- 14) Blumenthal, H. P., Fung, H. O., McNiff, E. F., Yap, S. K.: Plasma nitroglycerin levels after sublingual, oral and topical administration. *Brit. J. Clin. Pharm.* **4**: 241~242, 1977.
- 15) deRosayro, M., Nahrwold M. L., Hill, A. B., Tait, A. R., Taylor, M. D., Kirsh, M. M.: Nitroglycerin: Plasma levels and effects in pregnant ewes. *Anesthesiology* **51**: 312, 1979.
- 16) Wei, J. Y., Reid, P. R.: Quantitative determination of trinitroglycerin in human plasma. *Circulation* **59**: 588~592, 1979.
- 17) Needleman, P., Hunter, Jr. F. E.: The transformation of glyceryl trinitrate and other nitrates by glutathione-organic nitrate reductase. *Mol. Pharmacol.* **1**: 77~86, 1965.
- 18) Needleman, P., Blehm, D. J., Harkey, A. B., Johnson, A. B.: The metabolic pathway in the degradation of glyceryl trinitrate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **179**: 347~353, 1971.
- 19) Cohn, P. F., Gorlin, R.: Physiologic and clinical actions of nitroglycerin. *Med. Clin. N. Amer.* **58**: 407~415, 1974.
- 20) Melville, K. I., Gillis, R. A., Sekelj, P.: Coronary flow, blood pressure, and heart rate dose-response changes after nitroglycerin administration. *Canad. J. Phys. Pharm.* **43**: 9~18, 1965.
- 21) Farn, W. H., McGeeger, M. C. R.: Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res.* **15**: 355~365, 1964.
- 22) Capurro, N., Kent, K. M., Epstein, S. E.: Effects of intracoronary and intravenous nitroglycerin on coronary collateral function. *J. Pharm. Exp. Ther.* **199**: 262~268, 1976.
- 23) Capurro, N., Kent, K. M., Smith, H. J., Aamodt, R., Epstein, S. E.: Acute coronary occlusion: prolonged increase in collateral flow following brief administration of nitroglycerin and methoxamine. *Am. J. Cardiol.* **39**: 679~683, 1977.

- 24) Gold, H. K., Leinbach, R. C., Sanders, C. A.: Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following myocardial infarction. *Circulation* 46: 839~845, 1972.
- 25) Armstrong, P. W., Walker, D. C., Burton, J. R., Parker, J. O.: Vasodilator therapy in acute myocardial infarction: a comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 52: 1118~1122, 1975.
- 26) Williams, D. O., Amsterdam, E. A., Mason, D. T.: Hemodynamic effects of nitroglycerin in acute myocardial infarction: Decrease in ventricular preload at the expense of cardiac output. *Circulation* 51: 421~427, 1975.
- 27) Miller, R. R., Vismara, L. A., Williams, D. O., Amsterdam, E. A., Mason, D. T.: Pharmacological mechanism for left ventricular unloading in clinical congestive heart failure: Differential effects of nitroprusside, phenolamine and nitroglycerin on cardiac function and peripheral circulation. *Circ. Res.* 39: 127~133, 1976.
- 28) Chiariello, M., Gold, H. K., Leinbach, R. C., Davis, M. A., Maroko, P. R.: Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 766~773, 1976.
- 29) Awan, N. A., Amsterdam, E. A., Vera, Z., Mason, D. T.: Clinical effects of nitroglycerin on extent of ischemic injury in acute myocardial infarction assessed by precordial ST segment mapping. *Circulation* 51, 52: II-154, 1975.
- 30) Flaherty, J. T., Reid, P. R., Kelly, D. T., Taylor, D. R., Weisfeldt, M. L., Pitt, B.: Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 51: 132~139, 1975.
- 31) DeMaria, A. N., Vismara, L. A., Auditore, K., Amsterdam, E. A., Zelis, R., Mason, D. T.: Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. *Am. J. Med.* 57: 754~760, 1974.
- 32) Cohn, P. F., Maddox, D., Holman, B. L., Markis, J. E., Adams, D. F., See, J. R.: Effect of sublingually administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 32: 672~678, 1977.
- 33) Goldstein, R. E., Stinson, E. B., Scherer, J. L., Seninger, P. R., Grehl, T. M., Epstein, S. E.: Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. *Circulation* 49: 298~308, 1974.
- 34) McAnulty, J. H., Hattenhauer, M. T., Rösch, J., Kloster, F. E., Rahimtoola, S. H.: Improvement in left ventricular wall motion following nitroglycerin. *Circulation* 51: 140~145, 1975.
- 35) Helfant, R. H., Pine, R., Meister, S. G., Feldman, M. S., Trout, R. G., Banka, V. S.: Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with post coronary bypass ventriculography. *Circulation* 50: 108~113, 1974.
- 36) Dashkoff, N., Roland, J. A., Varghese, P. J., Pitt, B.: Effect of nitroglycerin on ventricular fibrillation threshold of nonischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.* 38: 184~188, 1976.
- 37) Waller, J. L., Kaplan, J. A., Jones, E. L.: Anesthesia for coronary revascularization. ed. Kaplan, J. A., in *Cardiac Anesthesia*. Grune and Stratton, New York, p. 241~280, 1979.
- 38) Chatterjee, K., Parmley, W. W., Swan, H. J. C., Berman, G., Forrester, J., Marcus, H. S.: Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus. *Circulation* 48: 648~690, 1973.
- 39) Goodman, D. J., Rossen, R. M., Holloway, E. L., Alderman, E. L., Harrison, D. C.: Effect of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation. *Circulation* 50: 1025~1032, 1974.
- 40) Rothbaum, D. A., Dillon, J. C., Feigenbaum, H.: The effect of nitroglycerin upon pulmonary and left atrial pressures in patients with mitral stenosis. *Am. Heart J.* 91: 156~162, 1976.
- 41) Bolen, J. L., Lopes, M. G., Harrison, D. C., Alderman, E. L.: Analysis of left ventricular function in response to afterload changes in patients with mitral stenosis. *Circulation* 52: 894~900, 1975.
- 42) Delius, W., Enghoff E.: Studies of the central and peripheral hemodynamic effects of amyl nitrate in patients with aortic insufficiency. *Circulation* 42: 787~796, 1970.
- 43) Bolen, J. L., Alderman, E. L.: Hemodynamic consequences of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 53: 879~883, 1976.
- 44) Stinson, E. B., Holloway, E. L., Oyer, P. E., Hollingsworth, J., Griep, R. B., Harrison, D. C.: Comparative hemodynamic responses to chlorpromazine, nitroprusside, nitroglycerin and trimethaphan immediately after open-heart operations. *Circulation* 51, 52: I-26~33, 1975.
- 45) Viljoen, J. F.: Anesthesia for internal mammary implant surgery. *Anesthesia* 23: 515~520, 1968.
- 46) Needleman, P.: Organic nitrate metabolism. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 16: 81~93, 1976.
- 47) Cottrell, J. E., Turndorf, H. J.: Intravenous nitroglycerin. *Am. Heart J.* 96: 550~553, 1978.
- 48) Come, P. C., Pitt, B.: Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 624~628, 1976.
- 49) Fahmy, N. R.: Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiology* 49: 17~20, 1978.
- 50) Dean, T. W., Baun, D. C.: Preparation and standardization of nitroglycerin injection. *Am.*

- J. Hosp. Pharm.* **32**: 1036~1038, 1975.
- 51) 小田 貢, 越智元郎, 上村浩一, 斉藤憲輝, 鈴木正典, 田中 彰, 青野 允, 村上淑子: 静注用ニトログリセリン原液の製造法の紹介とその臨床使用の経験. *臨床麻酔* **4**: 179~183, 1980.
- 52) 前川孝史, 小森勝也, 伊奈秀和, 稲田哲祝, 近藤正躬, 中井 剛, 真崎博昭, 石正 力, 平盛勝彦: 静注用 Nitroglycerin の調製と安定性について. 日本薬学会 第99年会発表. 札幌, 1979.
- 53) 山村佳江, 川真田美和子, 瀬尾かがね, 古谷幸雄, 藤田昌雄: 全身麻酔中のニトログリセリン点滴静注による血圧管理について. *麻酔* **27**: 151~157, 1978.
- 54) 山村佳江, 長柄光子, 藤田昌雄: ニトログリセリン静注時の血中メトヘモグロビン値および赤血球メトヘモグロビン還元酵素活性値. *麻酔* **29**: 558~565, 1980.
- 55) Furuno, J., Sugawara, N.: A comparative study on the capacity of forming methemoglobin among three nitric esters. *Act. Crim. Japon* **43**: 49~53, 1977.
- 56) Glisson, S. N., El-Etr, A. A., Lim, R.: Prolongation of pancronium-induced neuromuscular blockade by intravenous infusion of nitroglycerin. *Anesthesiology* **51**: 47~49, 1979.
- 57) Kochukoshy, K. N., Chick, T. W., Jenne, J. W.: The effect of nitroglycerin in gas exchange on chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Res. Dis.* **111**: 177~183, 1975.
- 58) Kopman, E. A., Weygandt, G. R., Bauer, S., Ferguson, T. B.: Arterial hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. *Am. Heart J.* **96**: 444~447, 1978.
- 59) Mookherjee, S., Fuleihan, D., Warner, R. A., Vardan, S., Obeid, A. I.: Effects of sublingual nitroglycerin on resting pulmonary gas exchange and hemodynamics in man. *Circulation* **57**: 106~110, 1978.
- 60) Stone, J. G., Khambatta, H. J., Matteo, R. S.: Pulmonary shunting during anesthesia with deliberate hypotension. *Anesthesiology* **45**: 508~515, 1976.
- 61) Colley, P. S., Cheney, F. W.: Sodium nitroprusside increases \dot{Q}_s/\dot{Q}_t in dogs with regional atelectasis. *Anesthesiology* **47**: 338~341, 1977.
- 62) Gagnon, R. L., Marsh, M. L., Smith, R. W., Shapiro, H. M.: Intracranial hypertension caused by nitroglycerin. *Anesthesiologist* **51**: 86~87, 1979.
- 63) Rogers, M. C., Hamburger, C., Owen, K., Epstein, M. H.: Intracranial pressure in the cat during nitroglycerin-induced hypotension. *Anesthesiology* **51**: 227~229, 1979.
- 64) Chestnut, J. S., Albin, M. S., Gonzalez-Abola, E., Maroon, J. C.: Clinical evaluation of intravenous nitroglycerin for neurosurgery. *J. Neurosurg.* **48**: 704~711, 1978.
- 65) Reichek, N.: Long-acting nitrates in the treatment of angina pectoris. *JAMA* **236**: 1399~1402, 1976.
- 66) Whitworth, C. G., Grant, W. M.: Use of nitrite and nitrate vasodilators by glaucomatous patients. *Arch. Ophthalm.* **71**: 492~496, 1964.
- 67) Allen, F. B., Gerson, J. L., Davey, F. R.: Platelet inhibition by nitroprusside and nitroglycerin. *Anesthesiology* **51**: S75, 1979.
- 68) Hillis, L. D., Braunwald, E.: Coronary-artery spasm. *N. Engl. J. Med.* **299**: 695~702, 1978.
- 69) Heupler, F. A.: Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms. *Am. J. cardiol.* **45**: 873~881, 1980.