

# 冠不全患者とニトログリセリン

古谷 幸雄\*

## I. はじめに

冠不全患者は、いろいろな危険因子をもった中高年令層にしばしばみられ、臨床的には虚血性心疾患として知られている。冠不全の病態生理や薬物療法は、近年著しい進歩をとげているが、その内科的治療の主体は、冠血管作用薬と末梢血管拡張薬の併用療法である。ところでニトログリセリンは、古典的な薬物であるが、近年その薬理作用が見直され単独でこの併用効果をえられることが知られてきた。また冠不全患者は、われわれ麻酔科医にとっても、手術や麻酔にさいして遭遇することが多く、その対策に難渋している。ところでニトログリセリンは、近年そのような麻酔時に好んで用いられるようになってきた。

本稿では、冠不全患者の病態ならびにニトログリセリンの作用について、現在における考え方を文献的に解説するとともに、麻酔時の臨床応用について、われわれの経験を加えながら解説したい。

## II. 冠不全患者の病態

### 1. 冠循環と心機能

冠血管は、大動脈洞にある左右の冠状動脈より始まり、次第に分枝して心筋を外層より内層に向かい、各層で毛細血管網を形成した後、冠状静脈より冠静脈洞を経て右心房に還流する。冠循環の特徴は、種属や個体により、冠血管の分枝や走行がさまざまであり、また副血行路の発達がまちまちなことである<sup>1,2)</sup>。

冠循環を規定する因子は、冠血流量 (CBF)、冠灌流圧 (CPP)、冠血管抵抗 (CVR) の3つであり、次式により表わされる。

$$CBF = CPP / CVR$$

また冠灌流圧は、大動脈拡張期圧 (ADP) と左室拡張末期圧 (LVEDP) により規定される。

$$CPP = ADP - LVEDP$$

冠循環の特徴は、自動調節能があり一定範囲の CPP の変動に対して CBF を変動させないことと、心筋の収縮期よりも拡張期において CBF が大きな影響を受けることである。

冠不全患者を扱う場合に大切なことは、心筋酸素需給平衡と心機能の関係を考慮することである。心筋酸素消費量 ( $M\dot{V}O_2$ )、冠血流量 (CBF)、動脈血酸素含量 ( $CaO_2$ )、冠静脈血酸素含量 ( $C\dot{s}O_2$ ) のあいだには、Fick の原理より次式が成り立つ。

$$M\dot{V}O_2 = CBF \times CaO_2 - CBF \times C\dot{s}O_2$$

$M\dot{V}O_2$  は  $O_2$  需要、 $CBF \times CaO_2$  は  $O_2$  供給、 $CBF \times C\dot{s}O_2$  は  $O_2$  予備を、それぞれ表わす。正常心では心筋酸素需要よりも心筋酸素供給が大きい、虚血心ではこのバランスが負に傾くのである。

心機能と心筋酸素需給平衡の関係については、大きな相関関係をもったパラメータが数多く知られている。たとえば、心筋酸素需要と相関する項目には、 $M\dot{V}O_2$  のほかに、脈拍血圧積<sup>3)</sup>、TTI<sup>4)</sup>、心仕事量、左室 max dp/dt 等があり、心筋酸素供給と相関する項目には、CBF のほかに、DPTI、冠灌流圧等がある。しかし臨床的に簡単に測定できる項目としては、心電図のほかに、脈拍血圧積、冠灌流圧、DPTI/TTI<sup>5)</sup> くらいのものであろう。

\* 東京女子医科大学麻酔科

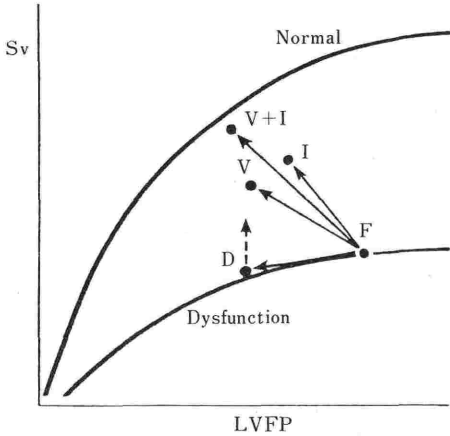


図 1. 左室充満圧 (LVFP) と 1 回拍出量 (SV) の関係を示す Frank-Starling の左室機能曲線

心不全時 (F) の機能低下曲線は、強心剤 (I) あるいは血管拡張剤 (V) の使用により正常曲線に移行し、その効果は薬剤併用 (V+I) の場合に著しい。利尿剤 (D) は一般に拍出量を増加することなく充満圧を減少する。点線は 1 回拍出量が心室機能の改善ともなって増加することを示唆している。

文献 6) より引用。

麻酔中においても、虚血心では心筋の酸素需要を減少し心筋への酸素供給を増加するように対処すべきであり、そのためには、血圧上昇と頻脈を防止し、しかも拡張期血圧と左室機能を保持することが大切である。

心機能を評価する方法としては、Frank-Starling の法則による左室機能曲線が用いられる。図 1 は、Cohn ら<sup>6)</sup> の図を示す。これは、タテ軸に心拍出量 (CO)、心係数 (CI)、または 1 回拍出量 (SV) をとり、ヨコ軸に左室充満圧 (LVFP)、左室拡張末期圧 (LVEDP)、肺毛細血管楔入圧 (PCWP)、または左房圧 (LAP) をとり、その直交座標図から心不全を鑑別したり薬物治療を考察したりするものである。虚血性心疾患の診断にはまず心電図が不可欠であるが、そのほかにわれわれ<sup>7)</sup> のところでは、冠循環と心機能を同時に評価するために、Swan-Ganz カテーテルによる右心内圧測定、熱希釈法による心拍出量測定、Seldinger カテーテルによる左心内圧測定、左室造影、冠動脈造影の順序で諸検査を実施している。

2. 冠不全と心不全

冠不全なる用語の概念は明確でないが、一般には心筋の酸素需給バランスが負の状態になる場合を意味し、主として冠動脈硬化による冠循環障

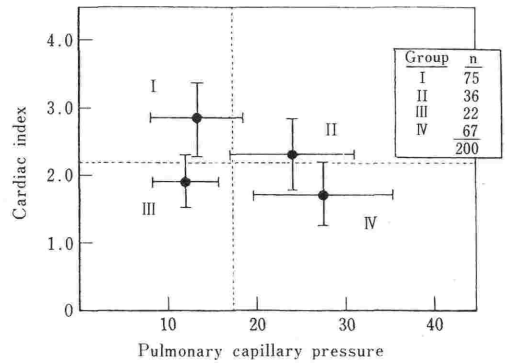


図 2. 急性心筋梗塞 200 例の臨床分類と血行動態

各符号は平均値±標準偏差を表わす。臨床分類は、I 群: 肺うっ血も末梢低灌流状態もみられない群, II 群: 肺うっ血のみみられる群, III 群: 末梢低灌流のみみられる群, IV 群: 肺うっ血と末梢低灌流ともみられる群, となる。血行動態は、心係数 (CI) 2.2 l/min と肺動脈楔入圧 (PCP) 18 mmHg により、4 群に分類される。文献 10) より引用。

害であり、急性および慢性の虚血性心疾患を含んでいる。

虚血性心疾患は、WHO の分類<sup>8)</sup> によれば、労作狭心症、心筋梗塞、中間型、無痛性虚血性心疾患の 4 型に分けられるが、この中間型には、安静狭心症、中間型狭心症、切迫心筋梗塞、不安定狭心症、異型狭心症等いろいろなものが含まれるのである。心筋梗塞は臨床的に重症で心電図上 Q 波が出現するが、中間型は少し軽く発作時に ST 上昇がみられ、労作狭心症はもっとも軽く発作時に ST 下降がみられる。また慢性の虚血性心疾患ではつねに ST 低下が認められ、これは運動負荷により増強する場合が多い。胸痛発作を主訴とする虚血性心疾患の場合には、臨床経過や心電図所見から、早急な鑑別診断を必要とする。

冠不全患者を扱う場合に大切なことは、臨床所見と心電図所見を対比しながら経過を観察することである。心電図は普通の 12 誘導を同時に記録するのが最良であるが、長時間のモニターとしては II 誘導と V<sub>5</sub> 誘導を連続観察するのが便利である。II 誘導は心臓の調律、V<sub>5</sub> 誘導は心筋の虚血を、それぞれもっとも良く表わすからである。もちろん心筋虚血の部位により必要な誘導を選択する必要がある。最近では、麻酔中においても、心筋虚血のモニターとして V<sub>5</sub> を中心に観察することが推奨される<sup>9)</sup>。

心不全は、各種の心疾患と同様に、冠不全患者の終着駅である。心不全の病態を理解するためには、やはり左室機能曲線図が有用である。図2は、Forresterら<sup>10)</sup>の図を示す。心係数 $2.2\text{ l/min/m}^2$ と左室拡張末期圧(LVEDP)12 mmHg または肺毛細血管楔入圧(PCWP)18 mmHgの直交線で4象限を分けると、CIの減少は低心拍出量状態つまり後負荷を意味し、またLVEDPまたはPCWPの上昇は肺うっ血状態つまり前負荷を意味する。重症な冠不全患者では、低心拍出量および肺うっ血の状態に陥っている場合が多い。

### 3. 冠不全患者の対策

冠不全患者の薬物療法としては、各種の冠血管作用薬が用いられる。しかし重症な冠不全患者では心不全を合併している場合が多いので、そのような症例では、従来用いられているジギタリス剤と利尿剤の併用療法のほかに、最近では血管拡張薬療法が脚光を浴びている<sup>6,10-13)</sup>。

冠血管作用薬としては、各種の強心剤、抗不整脈剤、降圧利尿剤、血管拡張剤等が挙げられるが、今日よく用いられるものは次の数種である<sup>1,14)</sup>。

① 亜硝酸薬、② 冠血管拡張薬、③ Ca拮抗薬、④  $\beta$ 遮断薬、⑤ 心筋代謝促進薬。冠血管作用薬の機序は、心筋虚血部の酸素需給を改善することであり、酸素需要の減少と酸素供給の増加を計ることである。亜硝酸薬(ニトログリセリン等)は冠血管平滑筋を弛緩させて冠血流量を増加させるが、それだけでは抗狭心症効果を説明できない。冠血管拡張薬としては、アデノシン増強薬(ジピリダモール等)が心筋アデノシン量を上昇させることにより、またフォスフォ・ジエステレーズ阻害薬(カルボクロメン等)がcyclic AMPの分解を阻止しその蓄積を招くことにより、それぞれ作用するといわれる。Ca拮抗薬(ベラパミル等)は主として $\text{Ca}^{2+}$ の膜透過を抑制して筋収縮を減弱させることにより、心筋の酸素需要を減少する作用を有する。 $\beta$ 遮断薬(プロプラノロール等)は $\beta$ 受容体の作用を遮断することにより、心筋の酸素需要を減少するように働く。心筋代謝促進薬(コエンザイムQ等)は虚血心筋のエネルギー産生障害を改善して組織障害を防止するという。

冠血管作用薬の薬理作用は以上のように非常に複雑であるので、実際に冠不全患者に投薬する場

Drug	Venous	Arterial	MVO <sub>2</sub>	LVEDP	CO
1. Nitrates					
a. Oral, sublingual, or topical	+++	±	↓	↓↓	↔
b. Intravenous	+++	+	↓	↓↓	↔ ↑
2. Nitroprusside	++	+++	↓	↓↓	↑ ↑
3. Phentolamine	+	+++	↓	↓↓	↑ ↑
4. Prazosin	++	+++	↓	↓↓	↑ ↑
5. Hydralazine	+	+++	↓	↓	↑ ↑

図3. 血管拡張薬の作用

種々の血管拡張薬について、静脈拡張(Venous)、動脈拡張(Arterial)、心筋酸素消費量(MVO<sub>2</sub>)、左室拡張末期圧(LVEDP)、心拍出量(CO)の影響を図示した。

文献 15)より引用。

合には、その臨床症状に応じて、いろいろな組み合わせで併用することが多い。とくに亜硝酸薬は、狭心症発作や心筋虚血所見の改善に著効を奏するので、内科的治療のみならず、麻酔中にも最近好んで使われるようになった。

心不全を伴う重症な冠不全患者に対しては、血管拡張薬療法が行われる。その作用機序は前述の左室機能曲線から明快に説明されている。作用機序をKaplan<sup>15)</sup>により説明すると、以下の通りである。① 動脈拡張→平均動脈圧の低下(後負荷の減少)→左室収縮期圧の低下(心仕事量の減少)→左室心筋酸素消費量の減少。② 静脈拡張→末梢静脈血の貯留→心臓への静脈還流量の減少(前負荷の減少)→左室拡張期圧の低下→心筋酸素消費量の減少。③ おそらくは冠血管拡張(冠血流の再分布)→心筋酸素供給の増加。左室機能曲線についてみると、低心拍出量と肺うっ血を示す心不全症例に血管拡張薬を投与した場合には、心拍出量の増加と左室充満圧の低下が同時に認められる<sup>6)</sup>。

血管拡張薬の種類は多いが、大別して $\alpha$ 遮断薬と血管平滑筋弛緩薬からなり、前者は主として細動脈を拡張し、後者は主として細静脈を拡張することが知られている。したがって、フェントラミンは後負荷の減少に有利であり、ニトログリセリンは前負荷の減少に有利であり、またニトロプルシドは前負荷と後負荷の両方の減少に有用である。とくにニトログリセリンは、冠血管拡張作用と末梢血管拡張作用を同時に有するため、臨床応用面が広いと考えられる。図3は、Kaplan<sup>15)</sup>の表を示す。

### III. ニトログリセリンの作用

#### 1. ニトログリセリンの製剤

亜硝酸化合物 nitrites はもっとも古い血管拡張薬である。亜硝酸アミル amyl nitrite およびニトログリセリン glyceryl trinitrate は古くから狭心症の特効薬として用いられていたが、その後ニトロール isosorbide dinitrate が作られるに及び、今日では狭心症の治療薬として、ニトログリセリンまたはニトロールの舌下錠が愛用されるようになった。舌下錠としての薬効持続時間は、ニトログリセリンが30分くらい、ニトロールが2～3時間といわれるが、しかしニトログリセリン軟膏は3～6時間有効であるという<sup>14)</sup>。

ニトログリセリン(以下 GTN と記す)は、舌下法や軟膏塗布法のほかに、最近では静注法が開発されて盛んに使われるようになった<sup>16)</sup>。GTN 点滴静注法はその適用範囲が広く、内科的治療のみならず、手術中および麻酔中の治療にも使いやすいことが知られてきた<sup>17)</sup>。したがって今日では、GTN が急性心筋梗塞まで含めて冠不全患者の治療に使う第一選択の薬物とみなされるようになったのである。

GTN の静注用製剤は、わが国ではまだ市販されていないが、その作り方<sup>18)</sup>は簡単である。ニトログリセリン舌下錠を無菌操作により蒸留水に溶解混和し、マイクロポア・フィルターを用いて除菌し、褐色アンプルに充填したものである。一般には0.5 mg/ml 含有のものが便利である。GTN 点滴静注として使用する場合には、本剤 10 ml を5%糖液 100 ml に混和すれば、輸液 1 ml が 50  $\mu$ g 含有となり、微量点滴装置を用いて臨床使用する場合に手ごろな静注速度になる<sup>15)</sup>。

GTN の薬理作用は比較的緩徐であるため、副作用や毒性を生ずることはほとんどない。まれに認められる副作用は、頭痛やめまいくらいのもので、これは投与を中止すれば消失する<sup>14)</sup>。メトヘモグロビン血症は大量長期投与により発生する可能性が考えられる。しかし実際の臨床でメトヘモグロビンの形成が認められたという報告はない。われわれは、肉眼的にメトヘモグロビン血症を疑わせるような特異なチアノーゼを認めた症例を経験していないが、赤血球中メトヘモグロビン還元

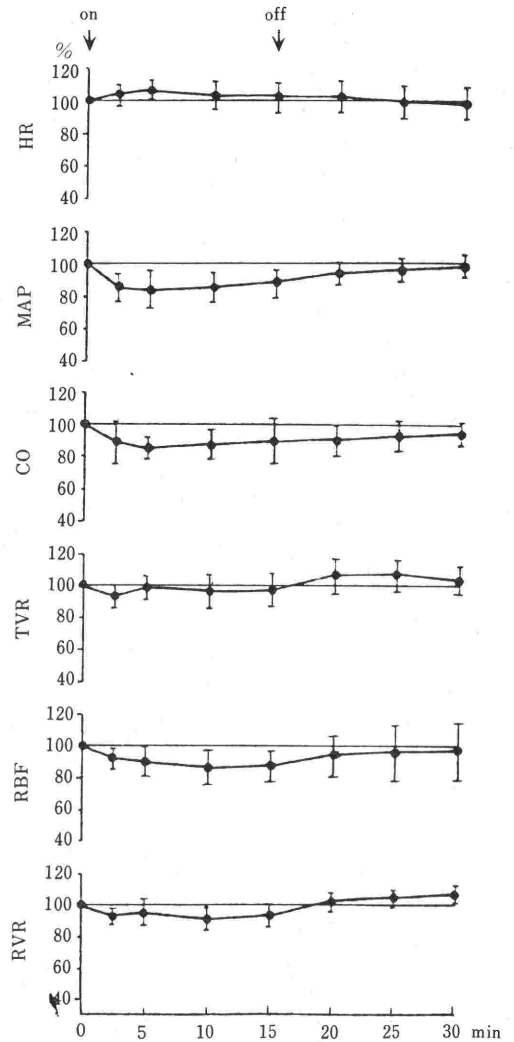


図 4. 正常犬における nitroglycerin 10  $\mu$ g/kg/min の循環系とくに腎循環に及ぼす影響 (n=5, M $\pm$ SD) 低血圧用薬物として、血圧の軽度低下と腎血流量の軽度減少が認められた。浅麻酔の場合には作用が弱いものと考えられる。

酵素活性を測定した結果<sup>19)</sup>でも、また赤血球中ヘモグロビン酸素解離曲線を測定した結果<sup>20)</sup>でも、有意の変化を認めなかった。

#### 2. ニトログリセリンの薬理

GTN の基本的薬理作用は平滑筋を弛緩させることであり、諸種の器官の平滑筋を非特異的に弛緩させるが、とくに血管平滑筋を著明に弛緩させる<sup>14)</sup>。Cohn ら<sup>6)</sup>や Miller ら<sup>11)</sup>によれば、GTN は動脈床より静脈床に強く作用し、いいかえれば

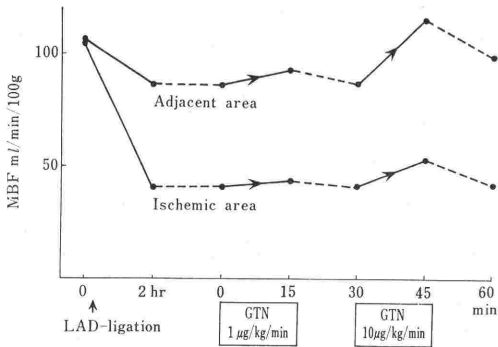


図 5. 実験的心筋梗塞犬における心筋組織血流量に及ぼす nitroglycerin の影響

虚血部および隣接部において、nitroglycerin 1 および 10 µg/kg/min 点滴静注により、心筋組織血流量の明らかな増加が認められ、coronary steal 現象は認められなかった。

前毛細抵抗血管よりも後毛細容血管を強く拡張するという。したがって GTN は正常人では血圧下降作用がきわめて弱いが、心不全患者ではよく反応するとされ、とくに静脈還流量を減少させて前負荷を軽減する作用が特徴的である。GTN の局所循環に及ぼす影響は臓器により異なるが、肺血管、脳血管、腎血管等もそれぞれ弛緩拡張させることが知られている<sup>14)</sup>。図 4 は、われわれ<sup>21)</sup>の正常犬について、GTN の腎循環に及ぼす影響をみたものであるが、大量投与では腎血流量の軽度減少が認められた。しかし冠血管に対する作用は複雑である。心臓に対する直接作用は立証されていないので、頻脈や心臓力学的変化は血管平滑筋に対する二次的な作用であろう。

GTN の冠循環に及ぼす影響については、冠血管拡張作用が明確に証明されているが、その程度や部位は人間や動物の条件によりさまざまである<sup>16, 22, 23)</sup>。GTN は、正常人および冠不全患者で、冠状動脈造影により、大きな冠血管の分枝を選択的に拡張することが確認されている<sup>1)</sup>。しかし冠血流量は、正常人では一過性に増加するに過ぎず、狭心症患者ではほとんど増加しないといわれ<sup>22)</sup>、また coronary steal 現象をみる場合もあるといわれる<sup>23)</sup>。したがって GTN が狭心症に効くのは、冠血流量の増加というよりも、心筋酸素消費量の減少が主因であろう<sup>24, 25)</sup>。しかし一般的には、GTN は虚血心筋の局所血流を改善するといわれ、心筋の外層から内層への交通路を拡げ、心筋組織

血流の I/O 比を上昇し、虚血部冠血流の steal 現象は起こさないとされている<sup>1)</sup>。図 5 は、われわれ<sup>26)</sup>の実験的心筋梗塞犬について、心筋組織血流量に及ぼす GTN の影響をみたものであるが、虚血部の血流増加が明らかに認められた。

GTN を冠不全患者に投与した場合には、以上のごとく、冠血管拡張作用と末梢血管拡張作用が同時に作用して効果を現わすものと考えられる。作用機序を Kaplan<sup>15)</sup>により説明すると、以下の通りである。① 静脈拡張→末梢静脈血の貯留→前負荷の減少→左室拡張期圧の低下→心筋酸素消費量の減少。これは GTN の主要な作用である。② 動脈拡張→後負荷の減少→左室収縮期圧の低下→心筋酸素消費量の減少。これは GTN を大量投与した場合とくに静脈内投与の場合にみられる作用である。③ 冠血管拡張→心内膜下虚血部への冠血流の再分布→心筋酸素供給の増加。これは GTN 独自に認められる作用である。

GTN の薬理作用が投与量や投与方法により異なることは、最近の興味ある知見である。従来用いられている舌下錠や軟膏の少量投与では静脈拡張が主であるが、最近用いられる静注製剤の点滴大量投与では動脈拡張が同時にみられる。一般に、GTN を 1 µg/kg/min 以下の速度で点滴静注すると静脈拡張のみが現われ、1 µg/kg/min 以上の速度で点滴静注すると動脈拡張が同時に現われるという<sup>15)</sup>。したがって冠不全患者の病態により点滴速度を加減することができる。GTN の静脈内投与は、Christensson ら<sup>27)</sup>が 1969 年に報告して以来、よく使用され研究されている。最近では CCU において多くの研究がなされている。Kaplan<sup>15)</sup>によれば、GTN の静脈内投与の利点は、① 調節性が良く、② 効果の消失が早く、③ 麻酔中の患者にも使える、などである。また冠不全患者に用いる血管拡張薬として GTN が望ましい理由は、① 希釈溶液で用いた場合に投与量を調節するのが容易であり、② 著しい血圧下降を起こすことはまれで、③ 心拍数増加は軽く、④ 毒性はなく、⑤ 心筋内の側副血行を増し、⑥ 心内膜下虚血部への冠血流の再分布を促し、しかも intracoronary steal 現象を生じない、などである。

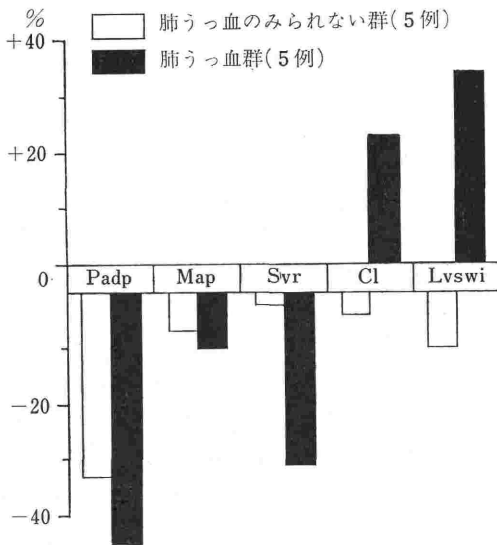


図 6. 急性心筋梗塞症における静注用 nitroglycerin 投与による血行動態諸指標の増減変化率

肺うっ血群では preload(PADP), afterload (SVR, MAP) の軽減とともに心係数 (CI) と 1 回心仕事係数 (LVSWI) は増加, 肺うっ血のない群では preload のみ軽減している。文献<sup>13)</sup>より引用。(東京女子医大心研 CCU)

本来 GTN は狭心症に使われ、急性心筋梗塞には禁忌とされていたが、最近ではむしろ、その場合の心不全の治療に積極的に使われている。Elaherty ら<sup>16)</sup>は GTN を急性心筋梗塞に使用し、心機能の改善とともに、心筋虚血層の縮小化に有効であることを報告した。広江ら<sup>18)</sup>も急性心筋梗塞患者に GTN を用い、とくに肺うっ血を呈する群において左室充満圧の低下と心拍出量の増加がみられたと報告している。図 6 は、広江ら<sup>18)</sup>の成績を示す。このように、最近における人間と動物の研究では、GTN が CPK 値や ST 変化により測定される心筋梗塞部の範囲を縮小したり、循環動態や心機能を改善したりすることに、結論が一致している。

### 3. ニトログリセリンと他薬の比較

冠不全患者に対する血管拡張薬療法として、GTN が第一選択の薬物であることに今日異論はない。しかし他の病因に由来する心不全患者に対しては、いろいろな血管拡張薬が好んで使われるので、それらの特徴を比較することは大切である。  
α遮断薬としては、フェントラミン、フェノキ

シベンザミン、クロールプロマジン、ドロペリドール等があるが、フェントラミンがもっとも良く使われている<sup>14)</sup>。その特徴は細動脈作用型であり、したがって後負荷を除くのに有利であり、心臓弁膜疾患患者などの肺血管抵抗を下げる場合に用いられる。しかし GTN の代わりに冠不全患者に用いるのは、前負荷に作用が弱いいため好ましくないとと思われる。

血管平滑筋弛緩薬としては、ニトロプルシッドが GTN と並んで良く使われている。その特徴は混合作用型であり、細動脈と細静脈の両方に作用して後負荷と前負荷を除くのに有利であり、高血圧発作の治療や低血圧麻酔の目的に用いられる。しかし GTN の代わりに冠不全患者に用いるのは、単にその作用が強く毒性が高いのみでなく、心筋虚血部から血液を steal して梗塞範囲を拡大させる恐れがあるので<sup>28)</sup>、禁忌にすべきと考えられる。

心不全に対する治療薬として、従来は強心剤 (ジギタリス) と利尿剤 (フロセマイド) の併用が行われたが、これに血管拡張薬とくに GTN を併用することが今日普通に行われている。GTN と α 刺激薬の併用について最近報告がみられ、Epstein ら<sup>29)</sup>は GTN とメトキサミンの併用により、また Borer ら<sup>30)</sup>は GTN とフェニルエフリンの併用により、心筋保護と冠灌流圧保持の効果を認めている。その他いろいろな冠血管作用薬と GTN を併用することは、今日むしろ一般的になっているようである。

## IV. 麻酔時の冠不全患者とニトログリセリン

### 1. 心筋虚血と麻酔薬

心筋虚血を伴う冠不全患者の麻酔にさいしては、麻酔薬の心機能に及ぼす影響を最小限にとどめるとともに、心筋酸素需給平衡を正常範囲に保つことが必要である。つまり心筋の酸素需要を減少し心筋への酸素供給を増加することが要点である<sup>31)</sup>。そのさいに麻酔薬と併用してもっとも有効な薬物が GTN である。

そこで、心筋虚血に対するハローセン、モルフィンおよびタラモナル麻酔のそれぞれの特徴について、われわれ<sup>32)</sup>の実験的検討の結論だけを述べると、次の通りである。① 実験的心筋梗塞犬を作り、ハローセン、モルフィン、タラモナル

		Halothane		Morphine (2 mg/kg)	Thalamonal (0.2ml/kg)
		0.5%	1.0%		
Cardiac function	C O	↓	↓↓	→	→
	LAP	↓↓	↓	→	→
	S W	↓	↓↓	→	→
	LVmax dp/dt	↓	↓↓	↓	↓
Myocardial oxygen supply/ demand balance	MAP×HR	↓	↓↓	↓	↓↓
	TTI	↓	↓↓	↓	↓↓
	DPTI	↓	↓↓	→	↓↓
	MBF	↑	↓↓	↓---↑	↓↓---↑

図 7. 心筋虚血に及ぼす麻酔薬の影響 (まとめ)

halothane (0.5%および1%), morphine (2 mg/kg) ならびに Thalamonal (0.2 ml/kg) の実験的心筋梗塞犬における心機能と心筋酸素需給平衡に及ぼす影響を図示した。

の各麻酔薬の影響を比較検討した。② 虚血心の心機能低下に及ぼす影響は、モルフィンとタラモナルで小さく、ハローセンでは濃度に比例して大きいことが知られた。③ 虚血心の酸素需給平衡に及ぼす影響は、モルフィンと0.5%ハローセンで小さく、タラモナルと1%ハローセンでは大きいことが知られた。④ 心筋虚血に対する麻酔薬としては、心機能に及ぼす影響を最小限にとどめるとともに、心筋酸素需給平衡を正常範囲に保つために、モルフィンおよび0.5%ハローセンが優れていることが示唆された。⑤ 心筋虚血に対する麻酔薬の心筋保護作用に関しては、なお検討が必要である。図7は、以上のまとめである。

麻酔薬の心筋保護作用に関しては現在まだ問題が多い。たとえば、Blandら<sup>33)</sup>は0.75%ハローセンが虚血心筋の epicardial ECG で ST 上昇を減少せしめる効果があると報告し、保岡ら<sup>34)</sup>は1~2%ハローセンが虚血心筋の冠灌流圧・冠血流量関係を一定に維持すると述べている。われわれ<sup>35)</sup>が心筋組織血流量を測定した最近の実験成績では、0.5%ハローセンがとくに心筋梗塞隣接部位において心筋保護作用を有することが示唆された。モルフィンは心筋酸素需給に有利に働くけれども、熊沢ら<sup>36)</sup>はBlandらの方法で調べたところ、モルフィンにはハローセンのような心筋保護効果が認められなかったと述べており、われわれも検討中である。

## 2. 冠不全患者の麻酔方法

心筋虚血を伴う冠不全患者の麻酔を考える場合には、冠動脈外科の麻酔管理とそれ以外の一般手術の麻酔管理に大別しなければならない。

冠動脈外科の主体をなすものが大動脈冠動脈吻合術 (A-Cバイパス手術) であることはいうまでもない<sup>37)</sup>。これは現在米国で非常に普及し心臓外科の主流をなしているが、しかしわが国ではまだ数が少なく徐々に増加する傾向がみられる。冠動脈外科の麻酔管理にはいろいろな問題があるが、術前術中術後における GTN の併用はとくに大切である。

そこで、冠動脈外科の麻酔管理の要点について、われわれ<sup>38)</sup>の臨床的検討の結論だけを述べると、次の通りである。① 東京女子医科大学における最近8年間の冠動脈外科手術症例は166例であるが、その大部分が虚血性心疾患に対するA-Cバイパス手術であった。② 冠動脈外科の適応と予後は、主として左室機能検査と左室造影・冠状動脈造影から評価された。③ 冠動脈外科における麻酔管理の実際を自験2症例について示説した。④ 冠動脈外科における麻酔薬の選択に関しては、全身状態良好例にGOF麻酔、心機能低下例にモルフィン麻酔、高血圧症例にNLA麻酔が適応と考えられた。⑤ 冠動脈外科の麻酔管理にさいしては、術前は前投薬と舌下錠に注意し、術中は麻酔導入・維持で血圧変動と不整脈の発生を防止し、術後はICUで血圧上昇と冠不全に対処することが、それぞれ要点である。

冠動脈外科の麻酔としては、やはりハローセン、モルフィン、NLAが用いられる<sup>33-40)</sup>。Kistnerら<sup>41)</sup>によれば、心機能良好なA-Cバイパス症例では、導入にモルフィン、維持にGOFを用いるのが多くのパラメータからみて最良の麻酔であると述べ、はからずもわれわれ<sup>38)</sup>の方法と一致している。冠動脈外科の麻酔管理でもっとも大切なことは、血圧と脈拍の変動をできるだけ防止することであり、それにより狭心症発作を防ぎ心筋虚血所見をも改善することができるのである。麻酔薬だけでこれを制御できない場合には、積極的に血管拡張薬とくにGTNの点滴静注を併用すべきであり、これにより著しい改善が得られる<sup>17)</sup>。

冠不全患者に対する一般手術の麻酔管理は本質的に冠動脈外科の場合と変わりがない。われわれ

東京女子医科大学麻酔学教室

心臓外科麻酔記録

手術室

カルテ番号( ) Page( )

患者名	金 ○ 夫	年齢	44 才	手術	切迫心筋梗塞	手術室	53 年 10 月 19 日
手術	A-C bypass	身長	172	体重	76	血圧	200/120
手術時間		手術時間		手術時間		手術時間	60

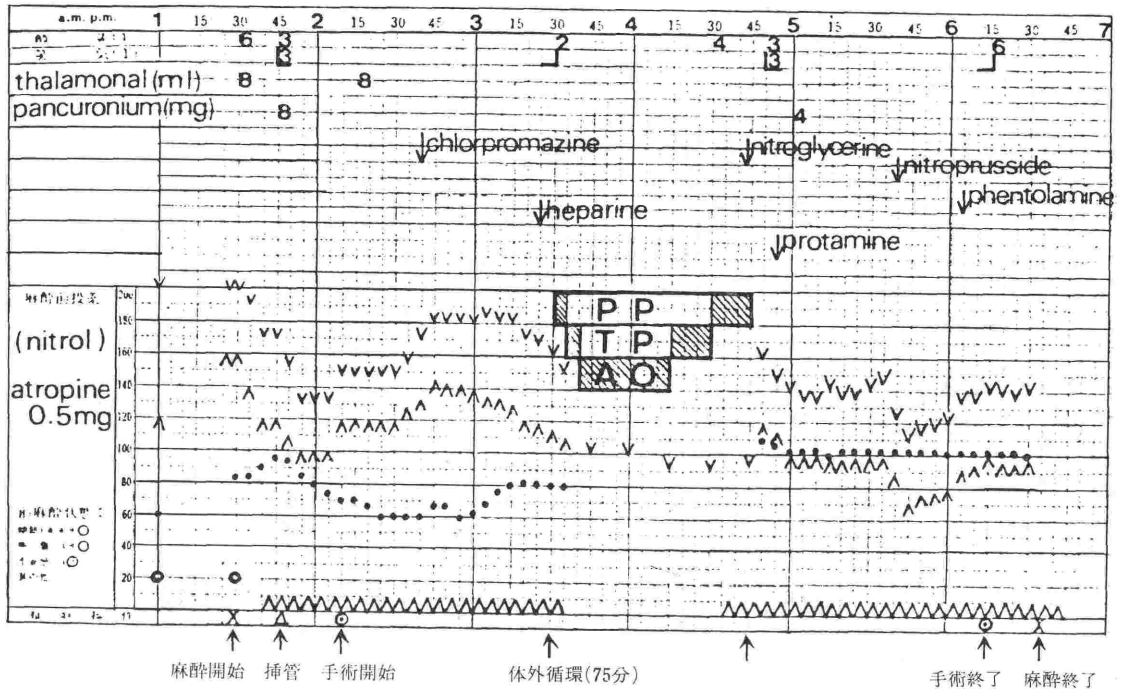


図 8. 44才の男性 切迫心筋梗塞で A-C bypass 手術を施行

高血圧を合併しているために NLA 麻酔を行う。人工心肺離脱後からニトログリセリンを用い、さらにニトロプルシッドとフェンタミンを用い、血圧が安定化して好結果が得られた。

れ<sup>42)</sup>の教室の統計を紹介すると、最近の1年間に取扱った麻酔全症例3,786例について、心臓外科の麻酔症例626例を除いた一般手術の麻酔症例3,160例のうち、心疾患合併症例は170例(約5%)であるが、そのうち明らかな冠不全合併症例は88例(約1/2)を占めていた。この場合の冠不全の診断は、主として既往歴と心電図所見から得られたものである。冠不全患者の麻酔および手術における合併症は意外に少なかったが、これは麻酔管理に慎重を期したためと思われる。また最近では、このような症例に術中 GTN 点滴静注法を併用して好結果を得ている。

### 3. 麻酔薬とニトログリセリンの併用

冠不全患者の麻酔中に GTN 点滴静注法を併用することは、今日ごく一般化した麻酔管理方法になりつつある。本法の適応としては、① 心臓外

科とくに冠動脈外科の麻酔管理、② 冠不全患者の一般外科の麻酔管理、③ 術中心筋虚血発生時の治療、④ 術中高血圧発生時の治療、⑤ 人為的低血圧麻酔、などがあげられる。

心臓外科とくに冠動脈外科の麻酔管理に関してはすでに述べた通りである。まず狭心症発作を予防するという意味では、前投薬と同時に GTN またはニトロールの舌下錠が用いられ、これにより麻酔導入時の狭心症発作がかなり予防できる。麻酔中の GTN 効果は、使用する麻酔薬の種類によりかなり異なるが、いずれにしろ GTN 1~2 μg/kg/min 前後の点滴速度で効果が現われるように、麻酔深度を深くする必要がある。麻酔中の GTN 投与量は報告者により異なり、たとえば、Dunber ら<sup>43)</sup>は開心術後心不全に GTN を 128~32 μg/min で点滴投与して危機を脱したと述べ、



(心外、脳外、消外、一般外、整外、耳、眼、形外、産婦、腎、皮、口外、その他  
手術室(中央、研究所) Page ( )

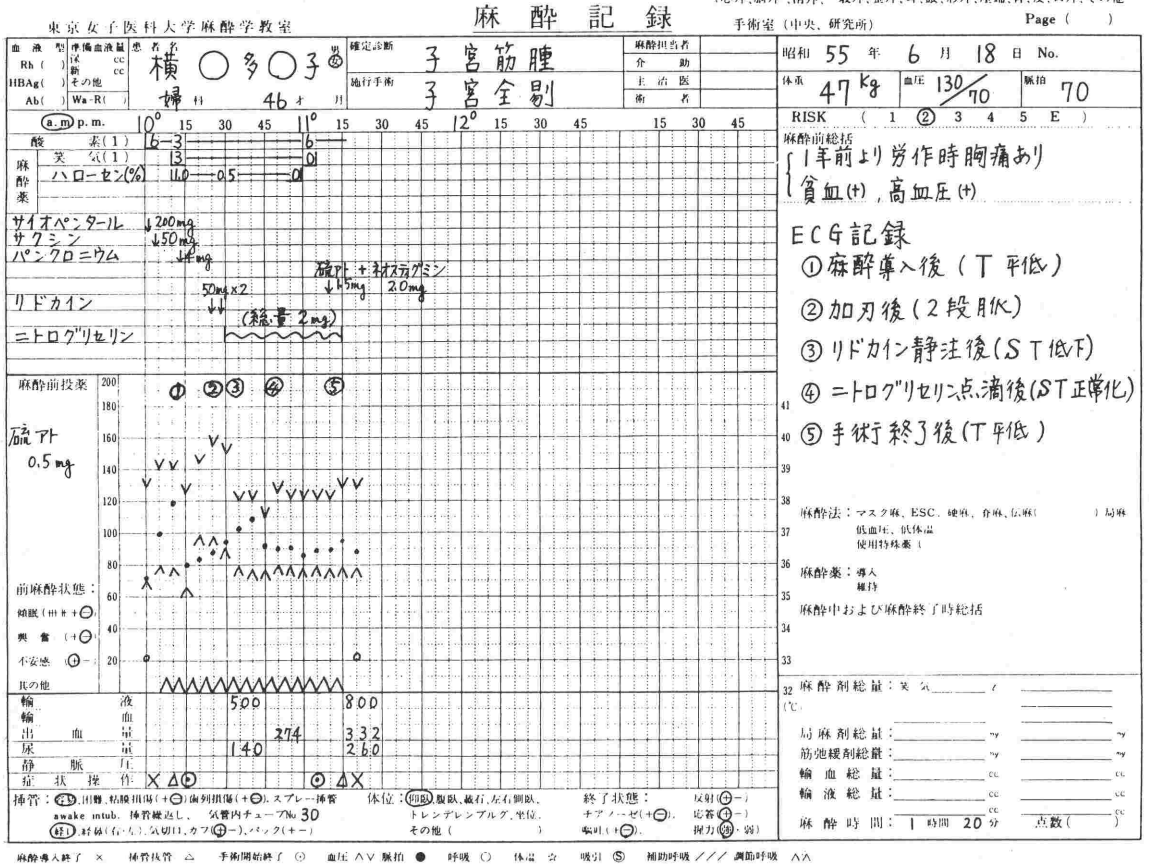


図 9. 46才の女性 子宮筋腫で子宮全摘術を施行

労作時胸痛の既往があるが GOF 麻酔を行う。開腹手術中に心筋虚血発作の二段脈と ST 下降を招来し、リドカイン静注とニトログリセリン点滴投与により、心電図と血圧が安定し、好結果が得られた。

また Kaplan ら<sup>17)</sup>は冠動脈外科手術のモルヒネ麻酔中に GTN を 0.96 μg/kg/min で点滴投与して虚血性変化を好転したと述べている。われわれが A-C バイパス手術中に GTN 点滴静注を併用するのは一般に心筋虚血や高血圧の発生をみた場合である。図 8 は、その 1 例を示したものであるが、人工心肺離脱後から GTN を用い、さらにニトロプルシッドとフェントラミンも使用し、好結果が得られた。

冠不全患者の一般外科の麻酔管理に関してもすでに述べた通りである。われわれは、全身麻酔中の GTN 点滴静注法を今までに少なくとも 200 例以上経験しているが、要するに本法は軽度の低血圧を作るのに適していることが確認された。とくに冠不全患者の麻酔に併用すると、高血圧の治療

と同時に心筋虚血の治療に役立つことが認められている。

そこで、全身麻酔中の GTN 点滴静注による血圧管理について、われわれ<sup>19)</sup>の臨床経験の結論だけを述べると、次の通りである。① GTN 点滴静注法を、第 I 群: 狭心症患者の一般外科手術例、第 II 群: 麻酔薬で調節しにくい高度の血圧上昇例、第 III 群: 鼓室形成術等の人為的低血圧例、の 3 群に対して行った。② 術中血圧上昇を術前血圧の最高値あるいは収縮期血圧 180 mmHg 以下に下降させるために要した GTN 量は、ハロセン麻酔群で 0.10~1.80 μg/kg/min (平均 0.60±0.50 μg/kg/min), NLA 麻酔群で 0.10~1.82 μg/kg/min (平均 0.70±0.60 μg/kg/min) であり、両群の平均値に有意差を認めなかった。③ GTN により

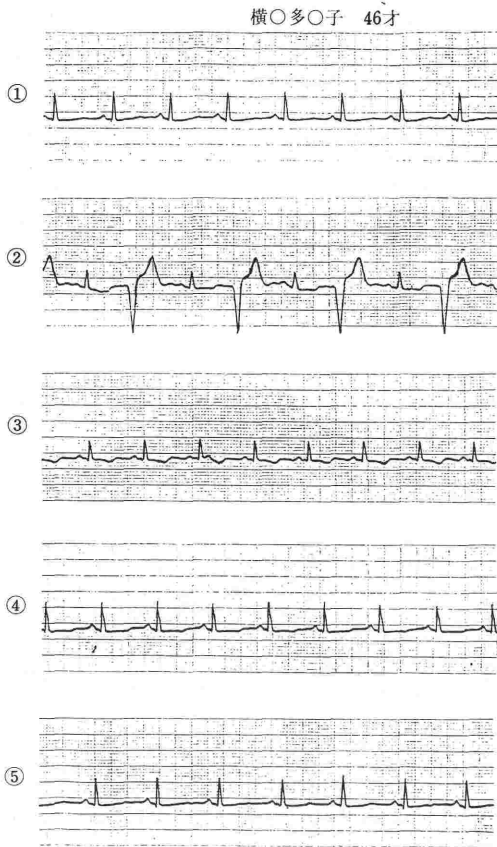


図 10. 図 9 の症例の心電図所見  
ニトログリセリン点滴後に ST 正常化が得られたことを示す。

虚血性心電図所見の好転を認めた症例がみられた。  
④ GTN により低血圧状態が得られない症例が  
みられた。⑤ GTN 使用による副作用はほとん  
ど認められなかった。

術中心筋虚血発生時の治療および術中高血圧発  
生時の治療に関しては、それぞれが単独に行われ  
るのではなくて、同時に行われる場合が多い。心  
筋虚血の改善は、心電図所見とくに V<sub>5</sub> 誘導の  
ST 変化として証明されるものであり、われわれ  
も数多く症例を経験している。図 9 および 10 は、  
その 1 例を示したものであるが、開腹手術中に心  
筋虚血発作の二段脈と ST 下降を招来し、リド  
カイン静注と GTN 点滴投与により、心電図と  
血圧が安定し、好結果が得られた。

人為的低血圧麻酔は、今日脚光を浴びている問  
題である。低血圧麻酔の歴史はかなり古いが<sup>44)</sup>、  
その臨床的意義は近年再認識されるに至った。現

在主として用いられている薬物は、トリメトファン、  
ニトロプルシッド、GTN、ATP などであり、  
われわれ<sup>21)</sup>もこれらを実験的に比較検討したことが  
ある。人為的低血圧の目的で GTN を初めて  
用いた人は Fahmy<sup>45)</sup> であり、彼はそのために  
2 μg/kg/min 以上の比較的用量を用いている。わ  
れわれは GTN による低血圧麻酔を最近愛用し  
ているが、その成績についてはすでに述べた通り  
である<sup>19)</sup>。

### V. おわりに

冠不全患者とニトログリセリンの関係は、従来  
でもかなり密接であったが、冠不全患者の病態と  
ニトログリセリンの作用が詳細に研究されるに及  
び、今日ではさらに重要となってきた。ニトログ  
リセリンに冠血管拡張と末梢血管拡張の両作用を  
有することが確認され、またニトログリセリンの  
点滴静注法が確立されたために、内科的には急性  
心筋梗塞の治療から急性心不全の治療までその適  
応が拡大された。同時に麻酔科的には、冠動脈外  
科の手術中や冠不全患者の一般外科手術中におい  
て、心筋虚血発生の治療や高血圧発生の治療にそ  
の適応が拡大された。ニトログリセリン点滴静注  
のやり方は、1 μg/kg/min 前後から始めるのが普  
通であるが、しかし長時間大量投与しても副作用  
はほとんどみられないのが特徴である。冠不全患  
者における心筋虚血の麻酔管理にさいしては、ニ  
トログリセリンがもっとも安全かつ有効な併用薬  
物と考えられる。

### 文 献

- 1) 岳中典男編：冠状循環。朝倉書店、1978。
- 2) 斎藤隆雄：冠循環。麻酔 21：1338, 1972。
- 3) Sonnenblick, E. H., Ross, J., Braunwald, E.: Oxygen consumption of the heart. Newer concept of its multifactorial determination. *Am. J. Cardiol.* 22: 328, 1968.
- 4) Sarnoff, S. J., Braunwald, E., Welch, G. H., Case, R. B., Stainsky, W. N., Mecruz, R.: Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference the tension-time index. *Am. J. Physiol.* 191: 148, 1958.
- 5) Hoffman, J. I. E., Buckberg, G. D.: The myocardial supply: demand ratio—a critical review. *Am. J. Cardiol.* 41: 327, 1978.

- 6) Cohn, J. N., Francois, J. A.: Vasodilator therapy. *New, Engl. J. Med.* **297**: 27, 1977.
- 7) 遠藤真弘, 小原邦義, 宮田捷信, 細田瑛一, 今野草二: 虚血性心疾患の左室機能. *心臓* **4**: 807, 1972.
- 8) WHO Expert Committee: Arterial hypertension and ischemic heart disease. Preventive aspects. WHO Technical Report Series, No. 231, 1962.
- 9) Kaplan, J. A., King, S. B.: The precordial electrocardiographic lead ( $V_5$ ) in patients who have coronary-artery disease. *Anesthesiology* **45**: 570, 1976.
- 10) Forrester, J. S., Diamond, F. A., Swan, H. J. C.: Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **39**: 137, 1977.
- 11) Miller, R. R., Vismara, L. A., Williams, D. O., Amsterdam, E. A., Mason, D. T.: Pharmacological mechanisms for left ventricular unloading in clinical congestive heart failure. *Circul. Research* **39**: 127, 1976.
- 12) Chatterjee, K., Parmley, W. W.: The role of vasodilator therapy in heart failure. *Progr. Cardiovasc. Dis.* **19**: 301, 1977.
- 13) 広江道昭, 関口守衛: 血管拡張剤療法. *ICU と CCU* **3**: 25, 1979.
- 14) Goodman, L. S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan, NY, 1975.
- 15) Kaplan, J. A.: Cardiac Anesthesia. Grune & Stratton, NY, 1979.
- 16) 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, 1975.
- 17) Kaplan, J. A., Dunbar, R. W., Jones, E. L.: Nitroglycerin infusion during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* **45**: 14, 1976.
- 18) 開沼康博, 関口守衛, 長柄英男, 神原高之, 中島昌道, 遠藤真弘: Nitroglycerin の静注法. *ICU と CCU* **1**: 149, 1977.
- 19) 山村佳江, 川真田美和子, 瀬尾かかね, 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, 1978.
- 20) 中山慶明, 山村佳江, 藤田昌雄: ニトログリセリンのヘモグロビン酸素解離曲線に及ぼす影響. 第27回日本麻酔学会総会(発表), 1980.
- 21) 古谷幸雄, 大江容子, 田中 聡, 長柄光子, 山村佳江, 藤田昌雄: 血管作動性薬物の腎循環に及ぼす影響. (その3) 低血圧用薬物. *麻酔* **28**: 1046, 1979.
- 22) Gorlin, R., Brachfeld, N., Macleod, C., Bopp, P.: Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work. *Circulation* **19**: 705, 1959.
- 23) Goldstein, R. E., Epstein, S. E.: Medical management of patients with angina pectoris. *Progr. Cardiovasc. Dis.* **14**: 360, 1972.
- 24) Mason, D. T., Zelis, R., Amsterdam, E. A.: Actions of the nitrites on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption: significance in the relief of angina pectoris. *Chest* **59**: 296, 1971.
- 25) Greenberg, H., Dwyer, E. M., Jameson, A. G., Pinkernell, B. H.: Effects of nitroglycerin on the major determinants of myocardial oxygen consumption. *Am. J. Cardiol.* **36**: 426, 1975.
- 26) 古谷幸雄: 心筋虚血の組織血流量に及ぼす nitroglycerin の影響. (発表予定), 1980.
- 27) Christensson, B., Nordenfelt, I., Westling, H., White, T.: Haemodynamic effects of nitroglycerin in normal subjects during supine and sitting exercise. *Brit. Heart J.* **31**: 80, 1969.
- 28) Chiariello, M., Gold, H. K., Leinbach, R. C., Davis, M. A., Maroco, P. R.: Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* **54**: 766, 1976.
- 29) Epstein, S. E., Kent, K. M., Goldstein, R. E., Borer, J. S., Redwood, D. R.: Reduction of ischemic injury by nitroglycerin during acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* **292**: 29, 1975.
- 30) Borer, J. S., Redwood, D. R., Levitt, N., Bianchi, C., Vallin, H., Epstein, S. E.: Reduction in myocardial ischemia with nitroglycerin or nitroglycerin plus phenylephrine administered during acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* **293**: 1008, 1975.
- 31) 斎藤隆雄編: 心筋虚血と麻酔. 克誠堂, 1979.
- 32) 古谷幸雄, 田中 聡, 大江容子, 長柄光子, 藤田昌雄: 心筋虚血に対する halothane, morphine および Thalamanal 麻酔の影響. *麻酔* **29**: 442, 1980.
- 33) Bland, J. H., Chir, B., Lowenstein, E.: Halothane induced decrease in experimental ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* **45**: 287, 1976.
- 34) 保岡正治, 小久保荘太郎, 岡崎亀義, 斎藤隆雄: 冠動脈狭窄心に及ぼすハロセンの影響. *麻酔* **27**: 1541, 1978.
- 35) 田中 聡, 古谷幸雄, 大江容子, 長柄光子, 藤田昌雄: 心筋虚血の心筋組織血流量に及ぼす halothane 麻酔の影響. 第27回日本麻酔学会総会(発表), 1980.
- 36) 熊沢光正, 中山雄三, 中川 洵, 池園悦太郎: 心筋虚血に対する各種薬剤の影響. *麻酔* **27**: 1171, 1978.
- 37) Mundth, E. D., Austen, W. G.: Surgical measures for coronary heart disease. *New Engl. J. Med.* **223**: 13, 1975.
- 38) 古谷幸雄, 長柄光子, 田中 聡, 大江容子, 白井希明, 藤田昌雄: 冠動脈外科の麻酔管理の経験. *臨床麻酔* **3**: 1547, 1979.
- 39) 名嘉文子, 大井真知子, 田中 聡, 白井希明, 南孝雄, 古谷幸雄, 藤田昌雄: 心臓手術に対するモルヒネ麻酔. *麻酔* **24**: 699, 1975.
- 40) 岩月尚文: 冠状動脈バイパス手術の麻酔. *臨床麻酔*

- 酔 3: 5, 1679.
- 41) Kistner, J.R., Miller, E.D., Lake, C.L., Ross, W.T.: Indices of myocardial oxygenation during coronary-artery revascularization in man with morphine versus halothane anesthesia. *Anesthesiology* 50: 324, 1979.
- 42) 植村光子, 川上順子, 大江容子, 山村佳江, 古谷幸雄, 藤田昌雄: 心疾患患者の麻酔経験. 臨床麻酔懇話会 6: 4, 1976.
- 43) Dunber, R.W.: Case history number 87: vasodilator treatment of heart failure after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 54: 842, 1975.
- 44) Larson, A.G.: Deliberate hypotension. *Anesthesiology* 25: 682, 1976.
- 45) Fahmy, N.R.: Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiology* 49: 17, 1978.