

## 開心術後の末梢血管拡張療法

— Phentolamine と静注用 Nitroglycerin の比較 —

公文啓二\* 田中一彦\*

### 要 旨

成人開心術後症例を対象に静脈内投与および長期連用が可能な末梢血管拡張剤である phentolamine と静注用 nitroglycerin の血行動態に対する効果の比較検討を行った。ABP, LAP, RAP, および PAP は、両者の投与によりいずれも有意に低下した。しかし、phentolamine 投与では、SVR I は有意に低下、SI および CI は有意に増加し、動脈抵抗血管拡張による後負荷の著明な軽減が認められた。一方、nitroglycerin 投与では、後負荷軽減ではほとんどなく SVRI は不変で、SI および CI はむしろ減少した。心室仕事量は、phentolamine では増加し、nitroglycerin では静脈容量血管系の拡張による前負荷軽減作用を反映して LVSWI および RVSWI は減少した。また nitroglycerin 投与による血液酸素化の悪化や、投与中止によりすべての圧データの上昇や SVRI の上昇等の rebound 現象が認められた。これらの結果より、開心術後の LOS に対する末梢血管拡張療法としては、前負荷軽減を期待する場合には静注用 nitroglycerin、後負荷軽減を期待する場合には phentolamine の選択が適切であろう。

### はじめに

近年、種々の原因による左室機能低下の治療として末梢血管拡張療法が注目をあび、幾多の研究がなされ臨床的にも広く用いられてきている<sup>1-4)</sup>。

開心術後の低心拍出量症候群 (LOS) においても、その治療の原則は、① 容量負荷、② 末梢血管拡張剤、③ 強心剤、④ 補助循環、の順で<sup>5)</sup>、末梢血管拡張療法は必要不可欠のものとなっている。しかしながら、末梢血管拡張剤には多くの種類があり、その作用機序もそれぞれ異なるため、病態に合致した適切な末梢血管拡張剤を選択し使用しなければならない。さらに、開心術後においては、静脈内投与が可能で、長期間連用しても安全性の高い薬剤が望ましい。

今回、静脈内投与が可能で調節性がよい phentolamine および静注用 nitroglycerin を選択し、開心術後症例を対象に、その血行動態に対する効果を比較検討した。

### 対象および方法

対象は、成人開心術後症例で、phentolamine 投与10例 (Ph 群)、静注用 nitroglycerin 投与10例 (NTG 群) である。Ph 群の年齢は33~68 (平均48.0歳)、体重は39~63 (平均49.8) kg、体表面積は1.36~1.73 (平均1.5)m<sup>2</sup> である。NTG 群の年齢は33~65 (平均45.4) 歳、体重は41~72 (平均55.8) kg、体表面積は1.39~1.87 (平均1.60)m<sup>2</sup> である。疾患は、両群とも全例、後天性弁疾患で、弁形成または置換術後症例である。

血行動態の安定した術後1日目に、Ph 群では phentolamine 4 μg/kg/min の持続静脈内投与を行い、投与前に control (C) および投与開始30分後 (Ph) に血行動態の測定を施行した。NTG 群は、control (C) として血行動態の測定および血液ガス分析の測定後 nitroglycerin 10 μg/kg/

\* 国立循環器病センター ICU

min の持続静脈内投与を開始し 30 分後 (NTG 1.0) に測定, さらに nitroglycerin の投与を中止し 1 時間後に同様の測定 (RC) を施行した. 血行動態は, 平均動脈圧 ( $\overline{ABP}$ ), 平均左房圧 ( $\overline{LAP}$ ), 平均右房圧 ( $\overline{RAP}$ ), 平均肺動脈圧 ( $\overline{PAP}$ ) を statham P23 ID transducer を用いて測定し, 同時に心拍出量 (CO) を, Edwards cardiac output computer model 9520 を用いて熱希釈法により測定した. 心係数 (CI), 1 回拍出係数 (SI), 全末梢血管抵抗係数 (SVRI), 全肺動脈抵抗係数 (PARI), 左室仕事係数 (LVSWI), 右室仕事係数 (RVSWI) を以下に示す標準式により算出した.

$$CI(l/min/m^2) = \frac{CO}{BSA} \quad BSA(m^2) : \text{体表面積}$$

$$SI(ml/beat/m^2) = \frac{CI}{HR} \quad HR(beat) : \text{心拍数}$$

$$SVRI(dyne \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^2) = \frac{\overline{ABP} - \overline{RAP}}{CO} \times 79.92 \times BSA$$

$$PARI(dyne \cdot sec \cdot cm^{-5} \cdot m^2) = \frac{\overline{PAP} - \overline{LAP}}{CO} \times 79.92 \times BSA$$

$$LVSWI(g \cdot m/m^2/beat)$$

$$RVSWI(g \cdot m/m^2/beat) = (\overline{ABP} - \overline{LAP}) \times SI \times 0.0136$$

$$= (\overline{PAP} - \overline{RAP}) \times SI \times 0.0136$$

NTG 群の血液ガス分析は, 吸入酸素濃度 100 %, 呼気終末圧 0 cmH<sub>2</sub>O, 吸入換気量一定の機械的人工呼吸下で行った. 動脈血 (a) および混合静脈血 (v) の酸素分圧 (PO<sub>2</sub>), 炭酸ガス分圧 (Pco<sub>2</sub>), 酸素飽和度 (So<sub>2</sub>) を ABL-2 Radiometer を用いて測定し, 肺胞-動脈血酸素分圧較差 (A-a DO<sub>2</sub>), シャント率 (Qs/Qt) を以下の式により算出した.

$$A - aDO_2(Torr) = PAO_2 - PaO_2,$$

$$PAO_2 = PB - (PH_2O + PaCO_2)$$

$$PAO_2 = \text{肺胞血酸素分圧}$$

$$PB = \text{大気圧} \div 760 \text{mmHg}$$

$$PH_2O = \text{飽和水蒸気圧} \div 47 \text{mmHg}$$

$$Qs/Qt(\%) = \frac{Cc'o_2 - Cao_2}{Cc'o_2 - CvO_2} \times 100$$

$$Cc'o_2 : \text{肺毛細管血酸素含量}$$

$$Cao_2 : \text{動脈血酸素含量}$$

$$CvO_2 : \text{混合静脈血酸素含量}$$

$$CO_2 = 1.39 \times Hb \times So_2 + 0.0003 \times PO_2$$

測定中は, 輸液, 輸血類は一定の注入速度に保

表 1. Phentolamine 投与および静注用 nitroglycerin 投与による血行動態の変化

	Control	Phentolamine	Control	Nitroglycerin
$\overline{ABP}$ (Torr)	89.6 ± 3.6	78.5 ± 2.9*	79.4 ± 3.6	72.6 ± 3.2**
$\overline{LAP}$ (Torr)	10.7 ± 1.2	8.3 ± 1.2**	8.7 ± 0.9	7.4 ± 0.7**
$\overline{RAP}$ (Torr)	9.0 ± 0.6	7.7 ± 0.7**	7.2 ± 0.7	5.3 ± 0.7**
$\overline{PAP}$ (Torr)	21.5 ± 1.8	18.6 ± 1.4*	17.3 ± 2.0	14.5 ± 1.6*
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.1 ± 0.1	2.7 ± 0.1**	3.0 ± 0.3	2.8 ± 0.3
SI (ml/beat/m <sup>2</sup> )	21.3 ± 1.2	26.1 ± 1.8**	30.6 ± 2.8	28.6 ± 2.3
SVRI (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	3238 ± 285	2187 ± 154*	1944 ± 179	1913 ± 180
PARI (dyne·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	396 ± 52	311 ± 38	255 ± 65	216 ± 49*
LVSWI (gm·m/m <sup>2</sup> /beat)	22.5 ± 1.3	24.6 ± 1.6	29.9 ± 4.1	25.8 ± 3.1*
RVSWI (gm·m/m <sup>2</sup> /beat)	3.5 ± 0.4	3.9 ± 0.7	4.1 ± 0.8	3.4 ± 0.8*

Phentolamine 4 μg/kg/min  
Nitroglycerin 1 μg/kg/min

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01

Mean ± SEM

ち、強心剤や他の末梢血管拡張剤および利尿剤等の投与は控えた。

研究成績の有意差検定は paired t test により行い、 $p < 0.05$  を有意な変化とした。

結 果

**Phentolamine 投与群**  $\overline{ABP}$ ,  $\overline{LAP}$ ,  $\overline{RAP}$  および  $\overline{PAP}$  は phentolamine 投与によりいずれも有意に低下した(表1, 図1)。CI および SI は phentolamine 投与により有意に増加, SVRI は有意に低下し, PARI は軽度の低下で有意差は認められなかった(表1, 図2)。LWSWI, および RWSWI は、有意ではないが増加傾向であった(表

1, 図3)。

**Nitroglycerin 投与群**  $\overline{ABP}$ ,  $\overline{LAP}$ ,  $\overline{RAP}$  および  $\overline{PAP}$  は NTG 1.0 でいずれも有意に低下し, RC では C よりも上昇傾向であった(表1, 図4)。CI および SI は, NTG 1.0 で有意ではないが低下し, RC でも C より低値を示した(表1, 図5)。SVRI は NTG 1.0 では C と差はなく, RC では C よりも上昇した(表1, 図5)。PARI は NTG 1.0 で有意に低下し, RC ではほぼ C と同値であった(表1, 図5)。LWSWI および RWSWI はいずれも NTG 1.0 で有意に減少した(表1, 図6)。

$\text{PaO}_2$  は NTG 1.0 で有意に低下し RC では C

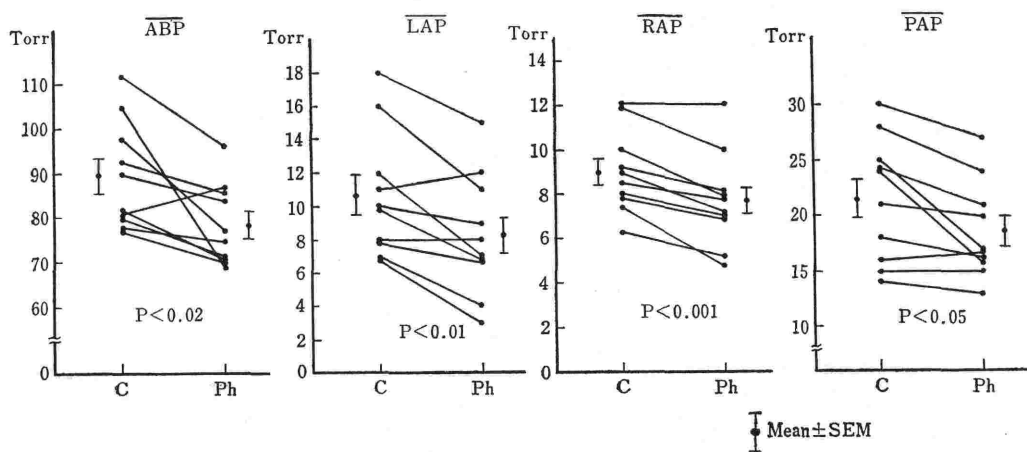


図1. Phentolamine 投与による  $\overline{ABP}$ ,  $\overline{LAP}$ ,  $\overline{RAP}$  および  $\overline{PAP}$  の変化

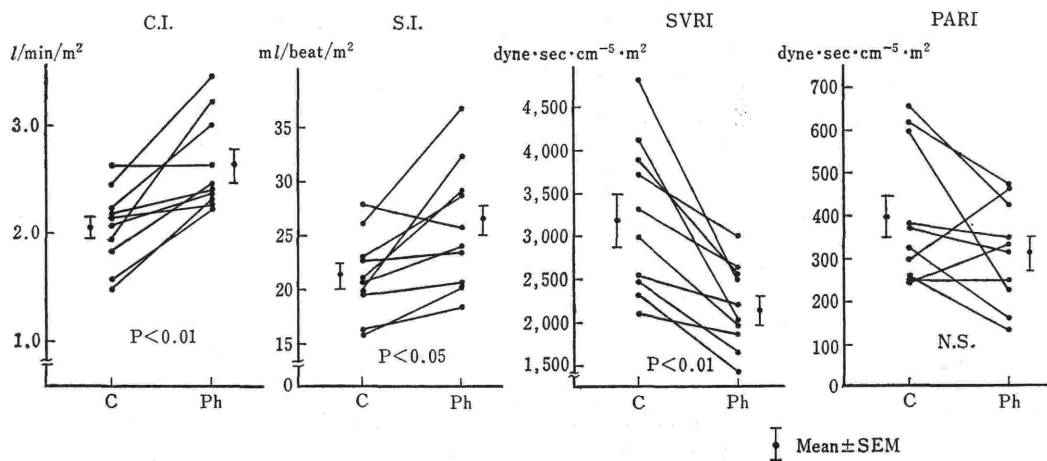


図2. Phentolamin 投与による CI, SI, SVRI および PARI

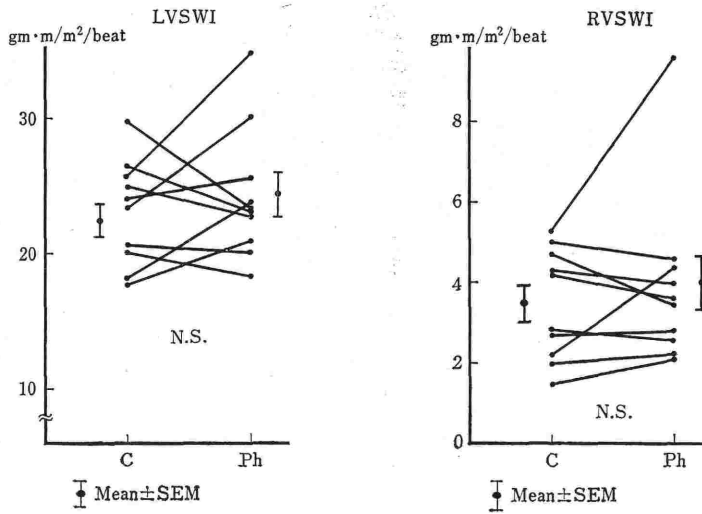
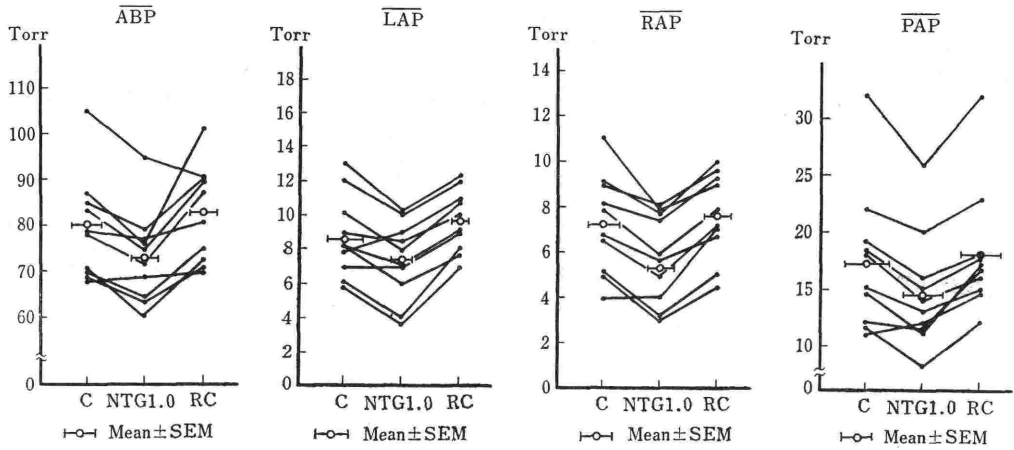


図 3. Phentolamine 投与による LVSWI および RVSWI の変化



4. 静注用 nitroglycerin 投与による  $\overline{ABP}$ ,  $\overline{LAP}$ ,  $\overline{RAP}$  および  $\overline{PAP}$  の変化

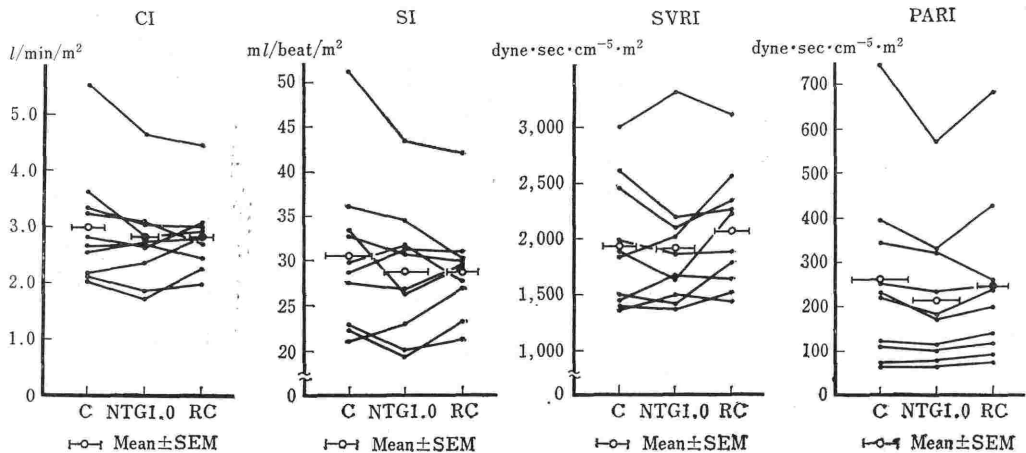


図 5. 静注用 nitroglycerin 投与による CI, SI, SVRI および PARI の変化

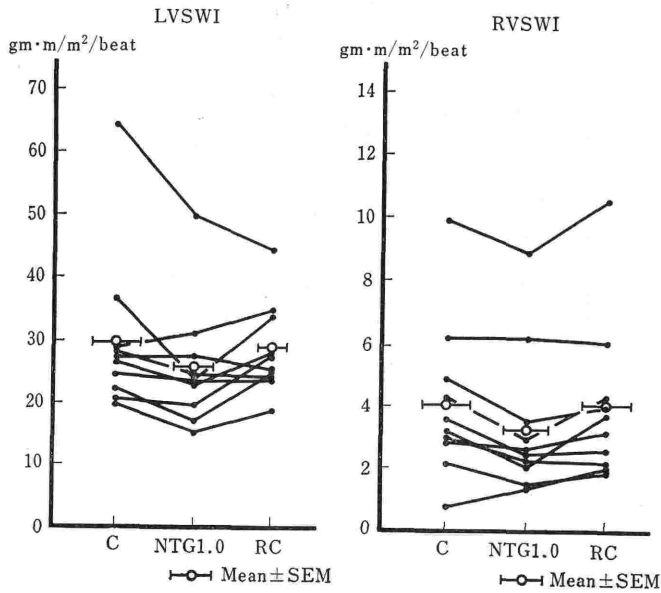
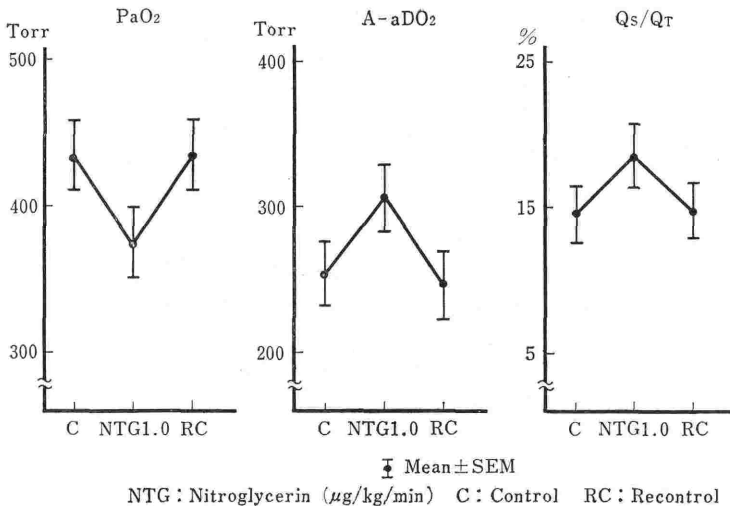


図 6. 静注用 nitroglycerin 投与による LVSWI および RVSWI の変化



NTG: Nitroglycerin ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) C: Control RC: Recontrol

図 7. 静注用 nitroglycerin 投与による血液酸化への影響

まで回復した (図 7).  $A-a\text{DO}_2$  も NTG 1.0 で有意に拡大し RC では C とほぼ同値であった (図 7).  $Q_s/Q_t$  も NTG 1.0 で有意に増加し RC では C と差は認められなかった (図 7).

**Phentolamine 群と Nitroglycerin 群の比較** 図 8 は phentolamine 投与と nitroglycerin 投与による血行動態のそれぞれの control に対する百分率変化を比較した図である. 圧データは両群ともいずれも有意に低下したが, CI および SI は phentolamine 投与により増加した

のに対し, nitroglycerin 投与では減少した (表 1, 図 8). SVRI は phentolamine 投与では有意に減少し, nitroglycerin 投与では不変であった (表 1, 図 8). LVSWI および RVSWI は phentolamine 投与で増加し, nitroglycerin 投与では有意に減少した (表 1, 図 8). 図 9 は, 同様に心機能の変化を比較した図であるが, phentolamine 投与では左上方に, nitroglycerin 投与では左下方に傾斜する傾向であった.

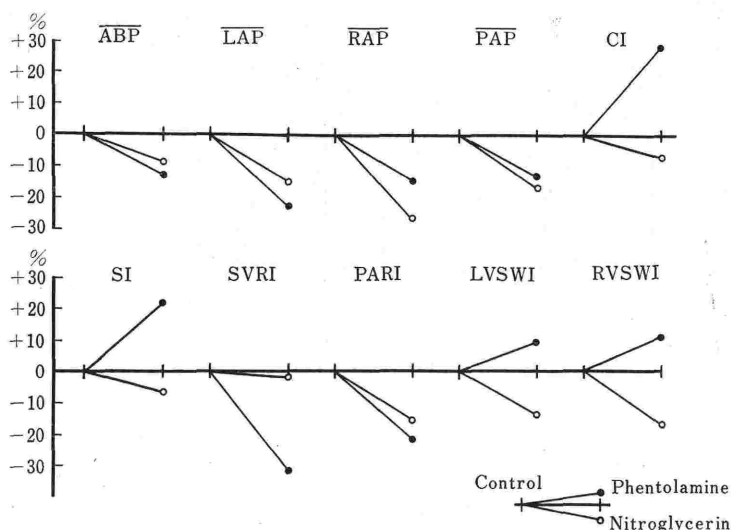


図 8. Phentolamine および静注用 Nitroglycerin 投与による血行動態の百分率変化の比較

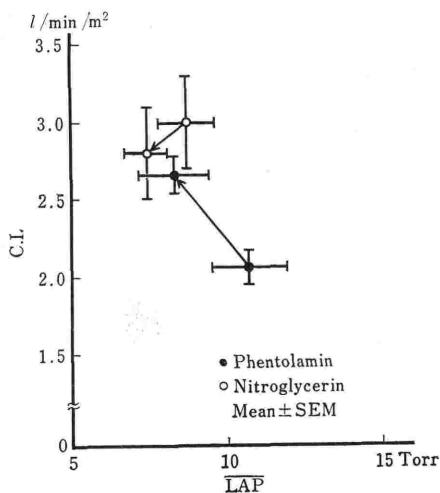


図 9. Phentolamine と静注用 Nitroglycerin の心機能に対する効果の比較

考 察

左室機能の低下した症例では、反射性体血管収縮により心室への負荷が増加し心拍出量はさらに減少する<sup>1,2)</sup>。開心術後においても、術前よりの心不全、手術侵襲、体外循環中の心停止等の影響で左室機能は低下し、さらに低体温、循環血液量の不足等によって末梢血管は収縮し後負荷が増大し低心拍出量状態に拍車がかかる。また冠動脈病変を有する症例や大動脈-冠動脈 (A-C) パイパス術後症例では LOS に加え、心筋硬塞併発の危

険性はきわめて高い。かかる病態に対して、適正な容量負荷および陽力変性作用を有する薬剤の投与を行うとともに適切な末梢血管拡張剤を与えることは、心機能の改善にきわめて有利である。一般に、末梢血管拡張療法目的は二つある。ひとつは動脈抵抗血管系を拡張し左室後負荷を軽減することによって1回拍出量の増加、心筋壁張力の軽減および心筋収縮力の増大を得ることである<sup>1~4,6)</sup>。一方は、静脈容量血管系を拡張し血液の末梢貯留をきたし静脈還流を減ずることによって、心筋拡張末期張力、前負荷を軽減し心筋酸素消費量の減少を得ることである<sup>4,7,8)</sup>。主として動脈抵抗血管系を拡張する薬剤としては phentolamine, phenoxymethamine, hydralazine, hexamethonium, angiotension-converting enzyme inhibitor 等があり、静脈容量血管系を拡張するものは nitroglycerin やその他のニトロ化合物があり、両方を拡張する薬剤としては, sodium nitroprusside, trimethaphan, chlorpromazine, prostaglandin E<sub>1</sub> 等がある<sup>4,6,9~11)</sup>。開心術後においては、長期連用する機会が多く、また病態が急変するために、毒性が少なく調節性のよい静脈内投与可能な薬剤を選択する必要がある。Hydralazine, hexamethonium, phenoxymethamine, および静注用 nitroglycerin 以外のニトロ化合物等は調節性の点で難点がある。Sodium

nitrobrusside は、一時的な負荷軽減治療薬としては有用であるが<sup>3,12)</sup>、長期連用によりシアン中毒の危険性が高い<sup>12)</sup>。Trimethaphan および chlorpromazine も長期連用するには問題が多い。Prostaglandin E<sub>1</sub> および angiotensin converting enzyme inhibitor は有用な薬剤であると思われるが未だ一般的でなく今後の課題であろう。今回の研究に用いた phentolamine と静注用 nitroglycerin は、いずれも静脈内投与および長期連用が可能な薬剤である。本研究における両者の血行動態に対する効果は、圧データに関しては同様で、 $\overline{ABP}$ ,  $\overline{LAP}$ ,  $\overline{RAP}$  および  $\overline{PAP}$  の著明な低下が認められた(表1, 図1, 4, 8)。しかしながら phentolamine 投与では SVRI は有意に低下し, SI および CI は著明に増加した(表1, 図2, 8)。これは phentolamine による動脈抵抗血管系の拡張を反映したものである。一方 nitroglycerin 投与では SVRI は不変で SI および CI は減少した(表1, 図5, 8)。これは血液の末梢貯留による有効循環血液量の減少を反映したものであろう。両者のこれらの相違は、Mason の報告<sup>3)</sup>とよく一致している。心機能は phentolamine 投与により左上方に傾斜し, nitroglycerin 投与では左下方に傾斜する傾向で(図9)、開心術後の LOS に対して後負荷軽減の目的で使用する場合には phentolamine がより推奨され得る。Nitroglycerin 投与では静脈還流量の減少を反映して、 $\overline{RAP}$  の著明な低下(表1, 図4, 8), RVSWI および LVSWI の有意な減少が認められた(表1, 図5, 8)。Phentolamine 投与では、LVSWI および RVSWI は増加傾向で(表1, 図3, 8)、また coronary steal 現象をきたし虚血部位の拡大を生ずることが知られている。A-C バイパス術後症例等で、前負荷の軽減および心筋酸素消費量の減少を目的とする場合には nitroglycerin が推奨される。しかしながら、図7に示すように nitroglycerin 投与により血液酸素化の著明な悪化が認められた。これは肺胞低換気部への血流増加による肺内シャントの増加が原因とされている<sup>14)</sup>。同様の変化は、phentolamine 投与でも報告されているが、nitroglycerin がより著明である。Nitroglycerin 投与により、冠血管の拡張および心筋酸素消費量の減少は得られ

るが、血圧の低下、心拍出量の低下および血液酸素化の悪化等、心筋の酸素供給に関しては注意を要する。LOS を合併した A-C バイパス術後症例に対して、われわれは少量の nitroglycerin と少量の phentolamine の同時投与を行い、冠血流の維持および心拍出量の増加に努め、良好な成績を得ている。今後、このような2種類の末梢血管拡張剤併用療法が必要な場合もあろう。

Nitroglycerin 投与中止後  $\overline{ABP}$ ,  $\overline{LAP}$ ,  $\overline{RAP}$ , および SVRI はすべて control より高値を示したが(図4, 5)、これは nitroglycerin の rebound 現象による体血管の収縮を反映したものと推定される<sup>13)</sup>。かかる現象が冠動脈にも発生する危険度は高く、nitroglycerin の急激な投与中止はきわめて危険であろう。

## ま と め

成人開心術後症例を対象に phentolamine と静注用 nitroglycerin の血行動態に対する効果の比較検討を行った。Phentolamine の後負荷軽減作用および静注用 nitroglycerin の前負荷軽減作用は著明であった。開心術後症例において、後負荷軽減を目的とする場合は phentolamine がよりよく、A-C バイパス術後症例等で前負荷軽減を目的とする場合には静注用 nitroglycerin がより効果を期待し得る。

静注用 nitroglycerin 投与により、血液酸素化の悪化や rebound 現象が認められた。

## 文 献

- 1) Cohn, J. N., Franciosa, J. A.: Vasodilator therapy of cardiac failure I. *N. Engl. J. Med.* **297**: 27, 1977.
- 2) Chon, J. N., Franciosa, J. A.: Vasodilator therapy of cardiac failure II. *N. Engl. J. Med.* **297**: 254, 1977.
- 3) Mason, D. T.: Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. *Am. J. Med.* **65**: 106, 1978.
- 4) Lakier, J. B., Khaja, F., Stein, P. D.: Rationale and use of vasodilators in the management of congestive heart failure. *Am. Heart. J.* **97**: 519, 1979.
- 5) 国立循環器病センター ICU 編: ICU メモ. 中外

医学社, 東京.

- 6) Chatterjee, K., Parmley, W. W.: The role of vasodilator therapy in heart failure. *Progr. Cardiovasc. Dis.* **19**: 301, 1977.
- 7) Swan, H. J. C., Forrester, J. S., Danzing, R., Allen, H. N.: Power failure in acute myocardial infarction. *Progr. Cardiovasc. Dis.* **12**: 568, 568, 1970.
- 8) Kaplan, J. A., Dumber, R. W., Jones, E. L.: Nitroglycerin infusion during coronary artery surgery. *Anesthesiology* **45**: 14, 1976.
- 9) Miller, R. R., Awan, N. A., Mason, D. T.: Afterload reduction in the management of congestive heart failure following acute myocardial infarction. *Adv. Cardiol.* **23**: 173, 1978.
- 10) Davis, R., Ribner, H. S., Keung, E., Sonnenblick, E. H., Lajamtel, T. H.: Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral, inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *N. Engl. J. Med.* **301**: 117, 1979.
- 11) Carlson, L. A., Ekelund, L. G., Oro, L.: Circulatory and respiratory effects of different doses of prostaglandin E<sub>1</sub> in man. *Acta Physiol. Scand.* **75**: 161, 1969.
- 12) Palmer, R. F., Lasseter, K. C.: Sodium nitroprusside. *N. Engl. J. Med.* **292**: 294, 1975.
- 13) McGregor, M., Fam, W. M.: Regulation of coronary blood flow. *Bull. NY. Acad. Med.* **42**: 940, 1966.
- 14) 公文啓二, 田中一彦, 岸本康郎, 江郷洋一, 小林百合雄, 高原善治, 菊池利夫, 藤田毅: ニトログリセリン静脈内投与による血液素酸化および血行動態に対する影響。(投稿中)
- 15) Majid, P. A., Sharma, B., Taylor, S. H.: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* **2**: 710, 1971.

Vasodilator therapy for low cardiac output syndrome after open heart surgery  
a comparative study on the hemodynamic effects of  
phentolamine and intravenous nitroglycerin

Keiji Kumon, M. D., Kazuhiko Tanaka, M. D.

National Cardiovascular Center Dept. of ICU, 5-125 Fujishirodai Suita Osaka 565 Japan

Key Words ; Vasodilator, LOS, Phentolamine, Nitroglycerin

A comparative study on the hemodynamic effects of vasodilator drugs of phentolamine and nitroglycerin which are capable of intravenous as well as long term administration were carried out on those patients who received open heart surgery.  $\overline{ABP}$ ,  $\overline{LAP}$ ,  $\overline{RAP}$  and  $\overline{PAP}$  values showed significant decrease in both groups. However in phentolamine administration, SVRI was significantly decreased, SI and CI were significantly increased due to decrease of after-load accelerated by the dilatation of arteriolar-resistance vessels were observed. Contrarily in nitroglycerin administration, there was no apparent decrease of after-load, SVRI did not change, SI and CI were rather decreased. The ventricular working volume was increased in phentola-

mine group, decreased in LVSWI and RVSWI in nitroglycerin group which were reflected by the reduction of pre-load due to the dilation of venous capillary beds. Also nitroglycerin group, the reduction of blood oxygenation and the rebound phenomenon such as increase of all the pressure values and SVRI by the cessation of administration were observed. These results are concluding that proper management of vasodilator therapy for low cardiac output syndrome after open heart surgery will be intravenous administration of nitroglycerin when the reduction of pre-load is expecting, while usage of phentolamine is preferred when reduction of after-load is expecting.