

急性心筋梗塞に対する血管拡張薬療法

木全 心一* 広沢 弘七郎*

急性心筋梗塞に対して血管拡張薬療法を用いるとき、3つのねらいをもっている。

1) 肺動脈圧が上昇し、左心不全症状があるとき、血管拡張薬を用いて肺動脈圧を下げ、左心不全症状の改善をねらって用いる。

2) 心拍出量が減少し、心原性ショックとなったとき、catecholamineを用いて血行動態をおちつけた後に、心臓への負荷軽減と心拍出量の増加をねらい血管拡張薬を併用する。

3) 血圧の高い症例に対して、心筋酸素需要の軽減、冠動脈拡張を促進し、心筋梗塞巣の拡大を防止し、自由壁破裂の予防をかねて収縮期血圧を120mm Hg くらいに下げる。

どの目的で血管拡張薬を用いるかにより、使用薬剤も同一ではなく、チェックする点も異なるのでおのおのについて説明する。

1. 基礎理論

血管拡張薬療法と一括されているが、多くの薬がこのなかに含まれている。その多くは降圧薬、冠動脈拡張薬として開発されたものを、血管拡張薬としての効果をねらって用いているといえる。共通していることは、末梢血管を拡張する作用をもっているが、心筋の収縮増強とか脈拍を増加さすといった刺激作用の少ない薬が主である。

末梢血管の拡張のとき、動脈側と静脈側とで拡張の度合いが薬によって異なる。静脈側の拡大の強い isosorbide dinitrate などでは、静脈にプールされる血液量が多くなり、したがって心臓への

静脈還流量が減少し、これに伴って肺動脈圧の低下が認められる。したがって、左心不全に有効である。

一方、動脈側の拡大が主である nifedipine などでは、後負荷の軽減と同時に、心拍出量の増加が認められる。以前は、前負荷の増大とともに心拍出量が増加する Frank-Starling の法則がおもに注目されていた。しかし、佐川らにより、後負荷が増大するにつれて心拍出量が減少することが指摘され、関心がよせられ、血管拡張薬療法が生

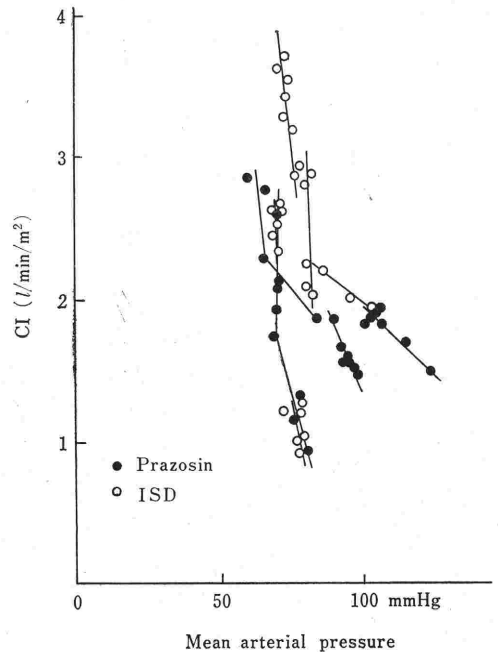


図 1. 重病心不全例で平均動脈圧を血管拡張薬を用いて下げたときの心係数の変化¹⁾

* 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所内科

表 1. 血管拡張薬を用いたときの冠血流量と心筋虚血の変化²⁾

薬 剤	例数	冠血流量 (ml/min. 100g)	動静脈酸 素分圧差	酸素消費量 (ml/min. 100g)	乳酸 撰取量	局 所 血流量	ΣST	NST	ST
Phentolamine Nitroprusside	19	135→120	10.7→10.2	14.5→12.0	21→16				
Nitroglycerin (iv)	14	66→57		7.7→6.5					
Nitroprusside	10					35→27	4.4→5.7		
Phentolamine	8					89.3→117			
Nitroprusside	12						41.7→28.6	20.3→14.6	1.62→1.21
Nitroglycerin (iv)	15					68.7→52.1			
Nitroglycerin (Subling)	11						37.9→30.1	18.1→14.4	1.7→1.4

み出されるものになった。

後負荷として、大動脈 impedance を用いるべきだが、その主体をなしている平均動脈圧を用いて症例で検討したのが図1である。Isosorbide dinitrate, prazosin の2種類の薬剤でみているが、平均動脈圧が下降するほど心係数の増加するのが認められる。心拍数の増加がないので、1回拍出係数の増加が同時に認められる。平均動脈圧を70mmHg くらいまで下げると、心係数の増加が著明となるのが認められる。Cohn がいうように、正常の心室では後負荷による影響はかなり平均動脈圧が上昇したところでしか出てこない。しかし、われわれの取り扱った重度の心不全例では、後負荷の影響がとくに強く出るし、しかも平均動脈圧がかなり低いところでその効果が出ると考えられる。

冠血流量は自動調節機能のため、冠動脈灌流圧が変わってもあまり変わらないが、平均動脈圧が50mmHg を割ると急激に低下する。急性心筋梗塞は、冠動脈の狭窄、閉塞で生じるので、冠動脈灌流圧の低下は望ましくないと考えられる。血管拡張薬を用いたときの冠血流量を実測した仕事で見ると全く低下している。しかし、虚血の程度を心電図のSTの変化などでみているが、改善しており、これはつぎに述べる心筋酸素需要の低下の方がより強いためと考えられている²⁾。

心筋酸素需要を規定しているおもな因子は、心室の収縮性、心室壁の張力、心拍数である。血管拡張薬を用いても、心室の収縮性、心拍数もほと

んど変わらない。左室壁にかかる張力は、左室内圧と半径の積に比例する。血管拡張薬は、平均動脈圧を下げるので左室内圧は低下し、静脈還流量が減少するので半径が低下する。この両者の作用で、心筋酸素需要は低下すると考えられる。冠血流量の低下で著明でない限り、心筋酸素需要を低下さず血管拡張薬は、梗塞巣の拡大を防止する作用をもっていると考えられる。自由壁の破裂は、梗塞巣の大きさ、左室壁の厚さも重要であるが、左室内圧の上昇も原因のひとつと考えられ、入院後収縮期圧で120mmHg くらいに下げることが多くなってきている。この治療によって、急性心筋梗塞の死因のなかで急性期ポンプ失調について多い左室自由壁の破裂による死亡率が下がってきていると考えられる。

2. 主な血管拡張薬

どこまで血管拡張薬と定義するかは不明だが、降圧薬、冠動脈拡張薬のかなりの部分を含めることも可能である。ここでは、現在広く用いられているおもなもののみを紹介する。

Isosorbide dinitrate 代表的な冠動脈拡張薬であるが、血管拡張薬としても用いられている。静脈側の拡張がより強く、このため肺動脈圧がよく下がる³⁾。効果は、投与後15分くらいで発現するが、30分くらいを peak として、2時間くらいで効果がなくなる。慢性心疾患の心不全では、体内水分量が多いので、10mg を内服させし、血圧が著明に低下することはまずない。しかし、急性

表 2. おもな血管拡張薬の特長と治療法

薬品名	投与経路	効果発現までの時間	前負荷	後負荷	投与開始量	維持量	前考
Nitroprusside	I V	きわめて早い	↓↓	↓↓	20 μ g/min	25~150 μ g/min	遮未輸光入
Nitroglycerin	I V	非常に早い	↓↓	↓↓	10 μ g/min	10~75 μ g/min	自家製冠血流量
Phentolamine	I V	非常に早い	↓↓	↓↓	10 μ g/min	30~100 μ g/min	
Isosorbide dinitrate	P O	早い	↓↓	↓	5~10mg	10mg (4~12回)	抗狭心剤左心不全時
Prazosin	P O	遅い	↓↓	↓↓	1~2mg	2mg (2~4回)	長期使用可
Nifedipine	P O	比較的早い	→	↓	10mg	10 μ g (4回)	
Chlorpromazine	I M (or iv)	比較的早い	↓	↓	2.5mg (IV) 5~10mg (IM)	5~10mg(2回)	鎮静作用
Nitroglycerin-Ointment	P C	比較的早い	↓↓	↓↓	2%NTG 12.5mg	12.5 μ g (4回)	

心筋梗塞例のなかには、体内水分量が正常か、更に1~2日食事、水分もとらずにいたため水分量が減少している例も少なくない。水分が減少している例では血圧低下を著明にきたす例があり注意を要する。血圧が低めで、体動とか、利尿剤を用いて利尿がついたとき血圧が下がる例は、脱水のことが多く、用いない方が安全である。一般には、5mgを内服させ、安全なら、10mgを使用することをすすめる。

Prazosin 降圧剤であるが、後負荷、前負荷ともに長時間に渡って下げる強力な血管拡張薬でもある⁴⁾。効果が最大となるのが3時間で、6時間以上効いている。急性心筋梗塞に対しては発現が少しおそすぎ、長時間血圧低下をきたす危険があり、使用には注意を要する。心室中隔穿孔には有効なことが多い。慢性心疾患の重症心不全には2mgの経口で行くが、急性心筋梗塞には1mg経口ではじめた方が安全である。

Nifedipine 広く用いられている冠血管拡張剤であるが、後負荷を下げる血管拡張薬として用いられる。1時間くらいで最大となり、6時間くらい効いている。10mgを経口で用いる。症例によって有効な例と無効な例がある。後負荷を下げるので、心室中隔穿孔などにも用いられる。

Nitroglycerin-ointment 継皮的に用いるので、もつとも安全な血管拡張薬といえる⁵⁾。最初は、油紙に1inchだけ出して効果をみ、効果

が不足なら2inchを用いる。急性心筋梗塞の初期6時間くらいまでは、血圧の低下する例があるが、このときはすぐふきとり、両下肢を上げると血圧は戻ることが多い。4~6時間有効である。

Phentolamine 急性期は、効果がすぐ発現し、血圧が下がり出したらすぐ切れるという意味で、点滴で用いるのが便利である。とくに、心原性ショックにcatecholamineと併用するときには、主として点滴で血管拡張薬を用いる。点滴のなかで入手容易なのはphentolamineで広く用いられる。われわれは100mgを100mlに溶かし、微量点滴セットで、5~10滴/分(60滴が1ml)くらいを自動注入ポンプを用いて点滴している。使い易い薬であるが、症例において頻脈となることがあるので注意を要する。

Nitroglycerin 未だ試用品の段階であるが入手できる。冠血管の拡張作用もあり、急性心筋梗塞に用いるのには良い点滴薬である。問題は、合成樹脂に吸着されてしまう点で、ガラスの容器に短いビニールチューブをつないだ特製のセットを用いなくてはならない。5~10mgを100mlに溶かし、微量点滴セットで10滴/分くらいが適当である。

3. 使用方法

対象とする病態で使用方法が異なるので分けて説明する。

1) 左心不全 湿性ラ音の聴取範囲が全肺野

の1/2以下で、胸部 Xp でうっ血所見くらいなら、利尿剤と血管拡張薬の組み合わせで良いことが多い。血圧、心拍数を30分おきにチェックしながら用いる。中心静脈圧で 5cmH₂O 以下のときは、体内水分量が少ないことがあり、注意して用いなくてはならない。より安全に用いるのには Swan-Ganz 熱希釈カテーテルでモニターするのが良い。肺動脈拡張期圧が 15mmHg 以下のときは、血管拡張薬使用開始後、血圧の低下、心拍出量の減少がみられたら、投与を中止する方が安全である。

Nitroglycerin, phentolamine のどちらかの点滴投与、nitroglycerin-ointment の使用が一般的である。Isosorbide dinitrate 10mg の2~3時間おきの経口投与に、nifedipine 10mg を6時間おきの経口投与を組み合わせるのも良い。

湿性ラ音が全肺野に及び、胸部 Xp で肺水腫所見を呈するときは、重症な左心不全である。利尿剤のみでは不十分で、dopamine, dobutamine を用い、血圧を安定させたりえて、血管拡張薬を併用する。Nitroglycerin か phentolamine の点滴静注が良い。あまり長期間用いようとせず、病態が好転したら、catecholamine, 血管拡張薬を減量しだす。ただし、減量してから30分くらいは注意深く、血圧などをみておかないと、病態が悪化することがあるので注意を要する。日中、多くの医師、看護婦のいるときに、一定のプログラムに従って減量する。

減量開始とともに、digitalis 剤、利尿剤の経口投与を開始し、順次におきかえる。

2) 心原性ショック⁶⁾ 心原性ショックの診断基準のうけ方で死亡率は非常に異なる。まず、急性心筋梗塞の初期にみられる primary shock は、atropine sulfate, carnigen の静注で大部分はよくなるので心原性ショックからは除かなくてはならない。体液量の不足によって生ずる hypovolemic shock も輸液でよくなるので心原性ショックよりはずさなくてはならない。もうひとつ、不整脈に由来するショックがあるが実際の症例でみると、心原性ショックと分離しにくい。心原性ショックになるような症例では、重症な不整脈を併発し易いし、また不整脈を契機にショックに落ち入ってしまうからである。しかし、梗塞巣の小さい

症例でも不整脈に起因するショックを起こすことがあるので、すべての症例を心原性ショックとすると、心室の収縮性の低下した症例とは、予後、治療からは異質の症例が混入してしまう。そこで、完全房室ブロックになり徐脈のためにショック症状となつたが、一時的心ペースメーカーを挿入したら病態がよくなる症例は心原性ショックから除くことにする。完全房室ブロックで他に心疾患のない例では心拍数が30拍/分となつても、心室の収縮性がよいのでショックにならないことが多いことからみて、急性心筋梗塞では心室の収縮性の低下が加わってショックになることは明らかとは考えるが、統計より除いた方が良く考える。また、心室頻拍、心室細動、などでショックになつても、xylocain, 電気的除細動器の使用などですぐにショックより回復する例も心原性ショックから除くことにしている。このようにして、心室のポンプ機能の低下による例のみを心原性ショックとすると、現在でも非常に予後のよくない病態である。

つぎに述べる右室梗塞を除いて、他の心原性ショックの症例の程度を、どのように分類するかがつぎに問題となる。まず、末梢皮膚温が下がり、冷汗をかくという末梢循環不全症状に注目する必要がある。急性心筋梗塞で急性期に入院してくる症例は、とくに胸痛を伴っている時期は、程度の差こそあれ手足がつかない。しかし、入院して4~5時間たち、酸素吸入、鎮静剤の使用といった一般的療法が奏効した時点で、これらの症状はなくなってくる。この時期をすぎても良くならない例は、血圧、心拍数、時間尿などが一般のショックの基準にあてはまらなくても pre-shock として、十分な注意と加療が必要である。この時期なら dopamine, dobutamine を 3~6 μg/kg/min くらい使用しながら、血管拡張薬を用いると、大部分の症例は良くなる⁷⁾。血管拡張薬としては、経口剤、経皮剤、点滴静注薬のどれでも良い。急性期は、diazepam 2~10mg の静注などでうとうとするくらいまで意識をおとすことがあるが、このことができる症例なら chlorpromazine 5mg を筋注するのも良い。

このような時期に加療し、重症な心原性ショックにしないことが治療上大切であるが、梗塞巣の大きな例では、治療にもかかわらず病態が悪化する

る。このとき注目するものは、血圧、時間尿、心拍数である。血圧は収縮期血圧が 110mmHg 以下、90mmHg 以下、70mmHg 以下と下がるに従って予後は急激に悪化する。時間尿も 30ml/hr 以下、10ml/hr 以下と少なくなるにつれて予後は悪い。心拍数は、100拍/分以上、120拍/分以上と増えるほど予後が良くない。このほか、ショックの結果でもあり、さらに心室の収縮性の低下をもたらす血液ガスの PO_2 の低下、pH の低下、BE の変化なども重要な指標になる。

収縮期血圧が 70mmHg を割るような症例では、norepinephrine の点滴がなされる。これで血圧が 90mmHg 以上となり安定してくれば dopamine, dobutamine 5~15 μ g/kg/min を併用しながら、norepinephrine を減量してゆく。切りかえはじめた時期より血管拡張薬の併用を行う。多くは nitroglycerin, phentolamine といった点滴静注薬を用いるが、nitroglycerin ointment, isosorbide dinitrate, nifedipine といった経口薬も用いることができる。さらに病態の安定が確認できれば、catecholamine, 血管拡張薬を同時に減量してゆく。この間、1ml/kg/hr 以上の時間尿を維持していないと、クレアチニン、尿素窒素の上昇がみられるので、利尿剤を用い、急激に水分のプラス、バランスを生じないようにしながら補液をしてゆく。この方法で奏効しない症例には IABP を用いてゆくと、その効果にも限界がある。

3) 右室梗塞 同じ心原性ショックの症例のなかでも、右室梗塞を分けてゆく必要がある。右室のみの梗塞はほとんどなく、なんらかの程度の左室の梗塞を伴っている。右室枝を出すより上で右冠動脈が閉塞すると、右室の自由壁の収縮性は低下する。超音波診断、RI による右室造影でみると、後下壁梗塞の 1/3 で右室の収縮性の低下がみられるが、その多くは 1週間くらいすぎると収縮性を回復してくる。

左室の収縮性が低下すると、前負荷を上げて、すなわち左室への静脈還流量を増加し、左室拡張末期圧を上げて、心拍出量を維持しようとする。この左室の静脈還流量を維持しているのが右室であり、右室の収縮性の低下により、左室からの心拍出量の低下がもたらされる。症例によって、左室と右室の低拍出に対してはたす割合の程度は異

なっており、どこから右室梗塞と診断するか、未だ意見の一致をみていない。しかし、肺動脈楔入部圧があまり上昇してなく、正常範囲なのに、右室の拡張末期圧、平均右房圧が上昇している例は、右室のポンプ機能の低下が、低拍出状態をきたす主因とみなすことができるので、血行動態的に右室梗塞とみなして良いと考える。

この病態では、前負荷を下げることは即心拍出量を下げることになるので、前負荷低下をもたらす血管拡張薬は用いてはならないことになる。それよりか、dopamine, dobutamine を用いて心室の収縮性をあげ、肺動脈楔入部圧が上昇すぎない程度まで、輸液をしてゆくことが良い。

4) 心室中隔穿孔、僧帽弁腱索、乳頭筋断裂 心室中隔穿孔は前壁梗塞に多く、梗塞となった心室中隔にはじめは亀裂を生じ、時間とともに大きくなり 2~4 週間たつと内形の穿孔となる。この間に徐々に短絡量が増加し、胸うっ血の程度が増加する。手術する立場からは、梗塞巣が硬くなり縫合不全を生じない 3~4 週目に手術するのが望ましい。この間の内科療法として、後負荷を下げる nitroprusside, phentolamine, nifedipine などを用いて短絡量を減らす努力をし、肺うっ血がより強くなる時点より dopamine, dobutamine を用い、これに対応できなくなった時点より IABP を用いる。Catecholamine, IABP も長期間用いるといろいろの問題が出てくるので、手術までの全スケジュールを考えながら、最適の時期に用いる工夫が必要である。

僧帽弁腱索、乳頭筋の断裂は後壁梗塞に多くみられる。生ずる逆流の程度により、病態の進行、対処の仕方も異なってくる。できれば梗塞後 3~4 週間に人工弁置換するのが望まれるが、この間の治療は基本的には心室中隔穿孔と同じである。そこまで内科的に対応できなければ、risk は大きくても早期に外科的療法へふみきる。

文 献

- 1) 木全心一ほか：不全心と後負荷。進歩する心臓研究 1 : 35, 1980.
- 2) 木全心一ほか：血管拡張薬。医学のあゆみ 113 : D-11, 1980.
- 3) 長村好章ほか：うっ血性心不全に対する血管拡張剤療法——isosorbide dinitrate 経口投与による血行

- 力学的変化. 呼吸と循環 **26**: 677, 1978.
- 4) 赤松知光ほか: 重症心不全に対する prazosin による血管拡張剤療法. 呼吸と循環 **27**: 991, 1979.
 - 5) 広江道昭ほか: 急性心不全に対するニトログリセリン軟膏療法. 日本医事新報 **2835**: 25, 1978.
 - 6) 木全心一ほか: 心原性ショック. 日本臨牀 **38**: 1937, 1980.
 - 7) 中居賢司ほか: 重症うっ血型心筋症に対する血管拡張剤, β -受容体刺激剤の併用療法. 呼吸と循環 **26**: 1003, 1978.