

## 冠循環、心機能に対するニトログリセリンの作用

今井 昭一\*

ニトログリセリンは、今日でも、なお狭心症に対するもっとも重要な治療薬のひとつであるが、最近では、急性心筋梗塞や、うっ血性心不全、さらには、高血圧の治療薬としても、用いられている。ニトログリセリンの応用が、このように広がったのは、狭心症に対する効果の研究から、臨床効果は、主として末梢循環に対する作用の結果であることが、明らかとなってきたためである。

狭心症に対するニトログリセリンの効果は、主として、心筋酸素需要の減少によるものと、考えられている。なぜなら、狭心症発作はニトログリセリン投与の有無に関わりなく、triple productが、一定の値に達したところで起こることが、Amsterdamら(1974)によって、示されているからである。周知のごとくtriple productというのは、systolic blood pressure×heart rate×systolic ejection period (SEP)で、算出される値であり、心筋酸素需要の指標として、認められているものである。図1にその成績を示す。ニトログリセリン投与により、同じ運動に対する酸素需要は、小さくなること、この図から明らかである。図2には、比較のためβ遮断薬の作用を示す。ニトログリセリンの作用が、β遮断薬のそれとほぼ同じであることが、これらの図から明らかである。

それでは、ニトログリセリンにより、なぜ心筋酸素需要の低下が起こるのか、その機序として、今日大方の研究者は、ニトログリセリンの末梢循環に対する作用を考えている。

Ganz and Marcus (1972)によれば、狭心症

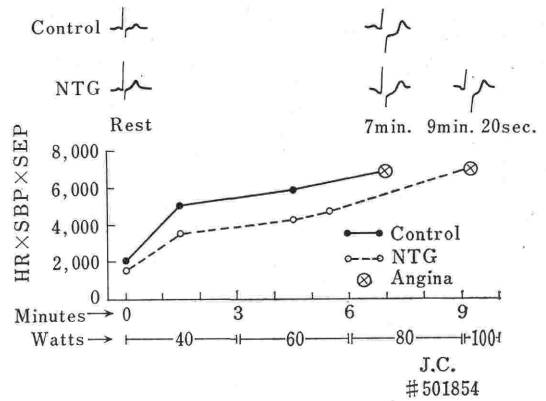


図1. 冠疾患のヒトに bicycle ergometer による運動を負荷し、狭心症発作の発現と triple product との関係調べた実験

ニトログリセリンによって triple product が減少している。虚血性の ST 低下 (V<sub>5</sub> 誘導) の出現もより激しい運動をさせるまで起こらなかった。

NTG: ニトログリセリン舌下適用。

(Amsterdam ら, 1974)

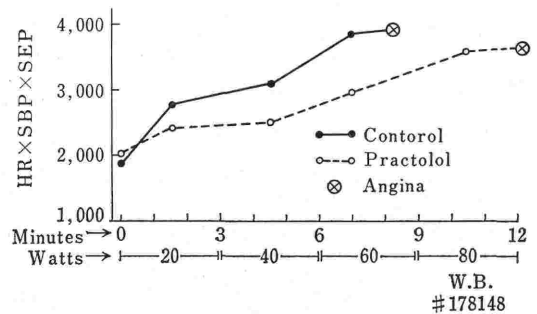


図2. 図1と同様の実験。心臓選択性のβ-遮断薬プラクトロール(静注)の効果

(Amsterdamら, 1974)

のヒトに pacing を課することによって惹き起こされる発作は、ニトログリセリンを冠動脈内に投

\* 新潟大学医学部薬理学教室

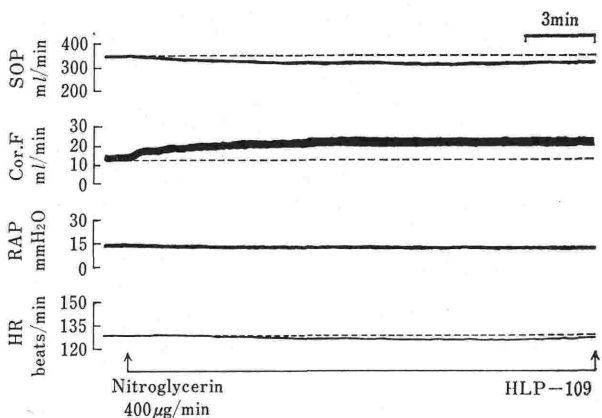


図 3. イヌ心肺標本に対するニトログリセリンの作用  
 SOP : systemic cardiac output Cor. F : coronary  
 sinus outflow RAP : right atrial pressure  
 H. R. : heart rate

与しても、抑止されぬが（冠血流量は、25例中14例で増加するにも拘わらず）ニトログリセリンを静注すれば、抑止することができるという（この場合血圧が下がるので、冠血流量は、かえって減少する）。事実、ニトログリセリンには、心臓に対する

直接の作用は、ほとんどない。図3は、イヌ心肺標本に対するニトログリセリンの効果につき検討した、われわれの研究室での実験成績のひとつであるが、心拍数、右心房圧、心拍出量には、ほとんど変化が認められていない。

そこで、ニトログリセリンの末梢循環に対する作用であるが、これについては、最近無麻酔のイヌで、詳細な研究がなされており、従来、麻酔動物でえられた成績とは、異なる点があるように思われるので、以下無麻酔のイヌを用いた Vatner ら(1978)の実験成績を中心に、多少の解説を試みてみたい。

図4は、無麻酔のイヌに、ニトログリセリン1.2mgを、舌下投与した成績である。平均動脈圧の低下と、心拍数の増加と、が認められる。心拍出量は、一過性に増加するが、まもなく減少に移行するので、末梢血管抵抗の低下は、最初の数分にとどまり、以後は、むしろ上昇する。心臓の仕事は低下する。図5は、心臓に対する作用を、

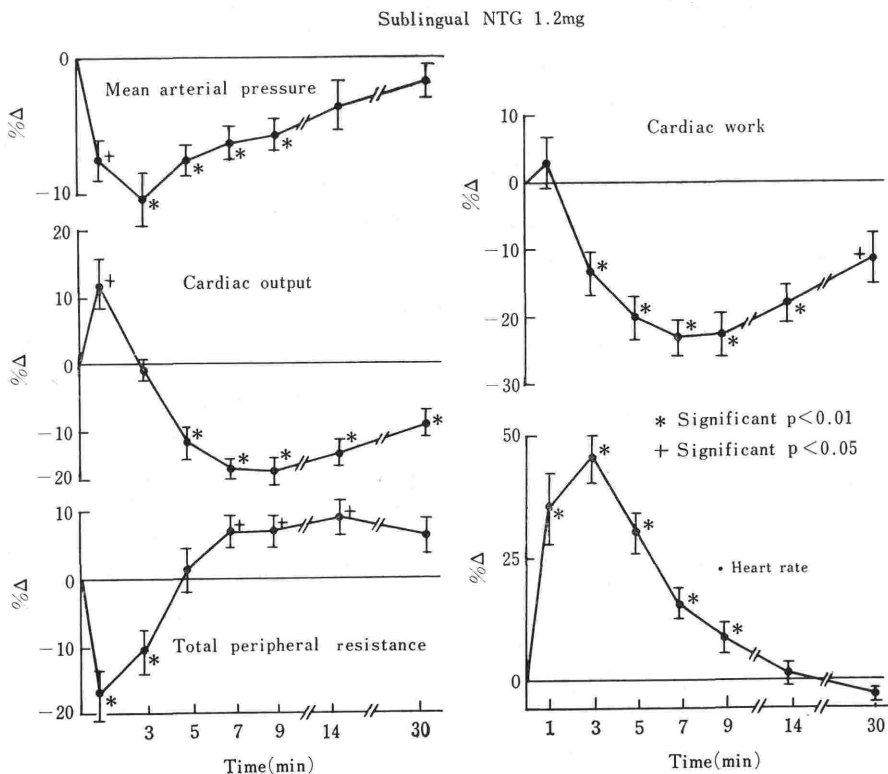


図 4. 無麻酔のイヌにニトログリセリン1.2mgを舌下適用したときに認められる循環動態の変化 (Vatner ら, 1978)

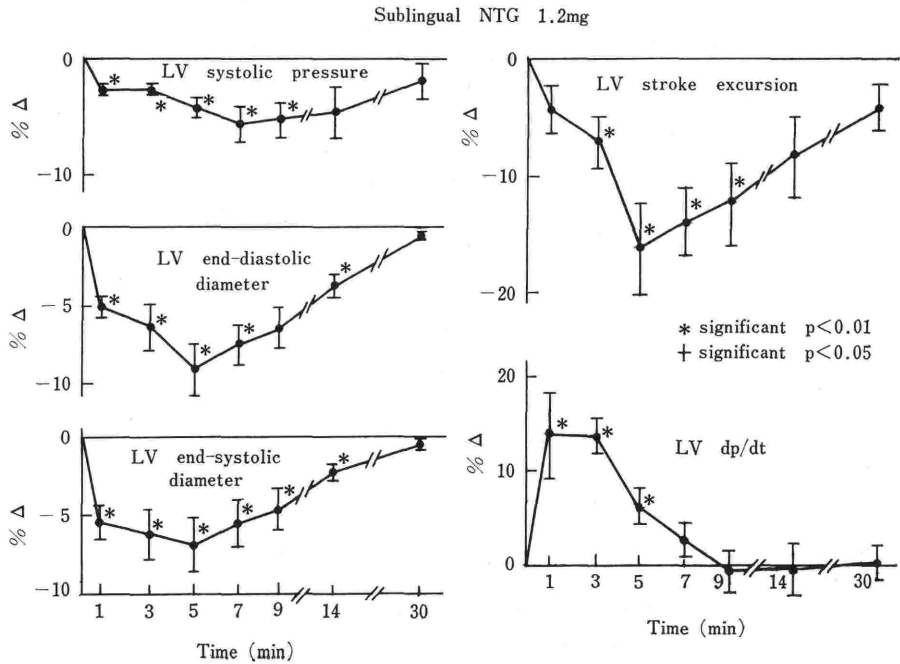


図 5. 無麻酔のイヌにニトログリセリン1.2mgを舌下適用したときにみられる心機能の変化 (Vatner ら, 1978)

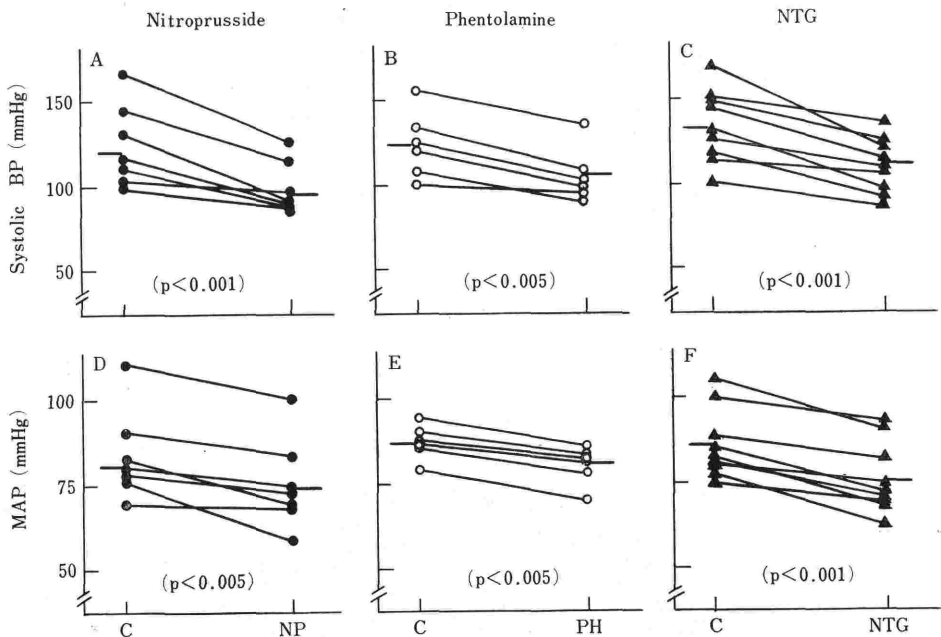


図 6. 慢性冠症患のヒトにニトログリセリン0.4mgを舌下適用した場合にみられる血圧の変化  
 C: 対照 NP: ニトロプルシドソーダ PH: フェントラミン NTG: ニトログリセリン  
 Systolic BP: 収縮期血圧 MAP: 平均動脈圧

(Miller ら, 1976)

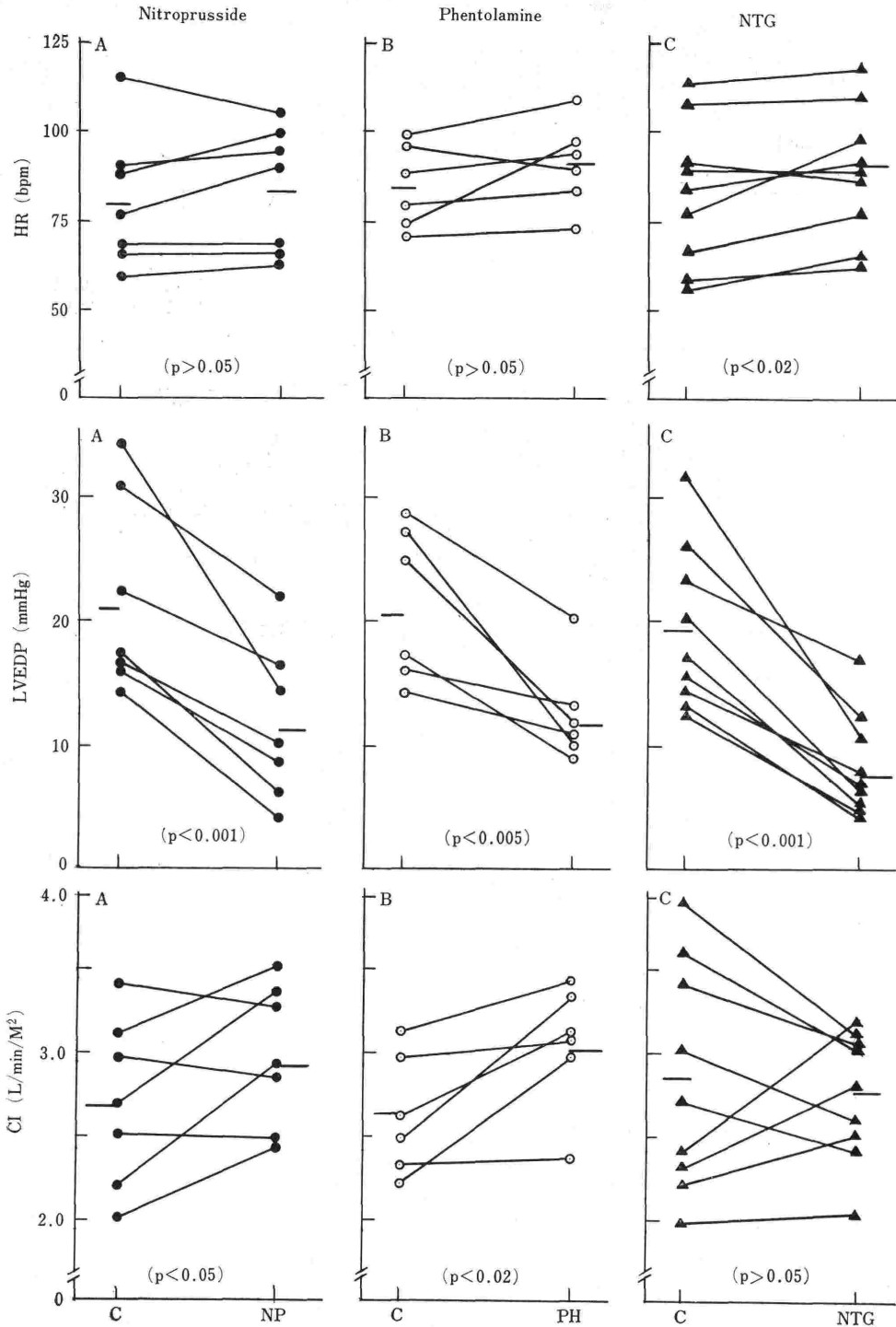


図 7. 慢性冠疾患のヒトにニトログリセリン0.4mgを舌下適用した場合の心機能の変化  
 H.R.: 心拍数 LVEDP: 左心室拡張終期圧 CI: 心係数 (薬物の略号は図6に同じ)

(Miller ら, 1976)

より詳細に示すものであるが、左心室の収縮期圧、収縮および拡張終期の直径の減少と、左室  $dp/dt$  の増大とが認められる。図には載っていないが、拡張終期圧についても、低下が記載されている。

最近は、ニトログリセリンの静注も行われるので、ニトログリセリンを静注した場合の作用は、どうかというと、これは、舌下投与の場合と定性的にはほぼ同じであるが、血圧下降に対する反射性的変化が、より著明で（心拍数増加、 $dp/dt$  増大）、そのため心仕事量の低下は、舌下適用時にくらべると弱いという。

このように、多彩な変化が現われるが、それらを通覧して、いえることは、静脈系に対する作用 > 動脈系に対する作用ということである。たとえば、舌下適用時の変化でみると、左心室拡張終期圧の低下は、最大44%（5分）に達するが、平均動脈圧の低下は10%（3分）であり、変化の持続も、14分と9分というように前者の方が長い。

以上が、健常動物の心臓循環系に対する、ニトログリセリンの作用であるが、ニトログリセリンによる治療の対象となる疾病をもったヒトに対しても、ニトログリセリンは、ほぼ同様に作用すると考えてよい。図6は、うっ血性心不全を伴う慢性冠疾患のヒトに、ニトログリセリンを、0.4 mg 舌下適用した場合の心臓循環系の変化につき研究した、Miller ら(1976)の成績であるが、動脈圧の低下、左心室拡張終期圧の著明な低下、心拍数の増加が認められる。心係数 cardiac index は、ほとんど変化しない（低下の傾向）。健常のイヌで、えられた成績と比較すると、動脈圧の低下、心拍数の増大が弱いこと、心拍出量が減少傾向を示すこと、などが目につくが、Millerらの成績は、左心室拡張終期圧の低下が、最大となる投与後、5～10分の1点での成績であり、同じ時点で、イヌの成績を対比させてみれば、血圧低下、心拍数増加、いずれも、ピークを過ぎた時点であるし、心拍出量については、すでに減少に移行した時点であって、その点も考慮に入れば、作用はほぼ同じであると思われる。左心室拡張終期圧の低下は、ヒトでより大であるが、これも、投与前の値がイヌでは10mmHg、ヒトでは19mmHgであることを、考えれば納得がゆく。彼らは、また

前腕血管抵抗と静脈緊張に対するニトログリセリンの作用についても、検討を試みているが、その成績をみるとヒトでも、静脈系に対する作用が、動脈系に対する作用を、上まわっている（図8）。

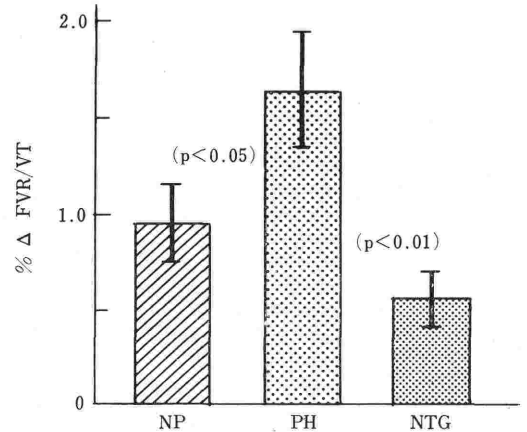


図8. ニトロプルシド(NP)、フェントラミン(PH)およびニトログリセリン(NTG)による慢性冠疾患のヒト前腕血管抵抗(FVR)および静脈緊張(VT)の変化

FVT/VT が1であるということは細動脈および静脈をほぼ同じ程度に拡張させることを意味する。

(Miller, 1976)

イヌおよびヒトでえられたこれらの成績から、ニトログリセリンの臨床効果の基礎となる循環系の変化としては、①静脈系の拡張による静脈還流量の減少と、その結果としての左心室拡張終期圧の低下……前負荷の減少、②動脈系の拡張による血圧下降……後負荷の減少、とくに前者が重要と考えられる。前負荷、後負荷の減少により心臓の仕事量が減少するから、その酸素需要は低下し、酸素供給と酸素需要とのあいだのバラ

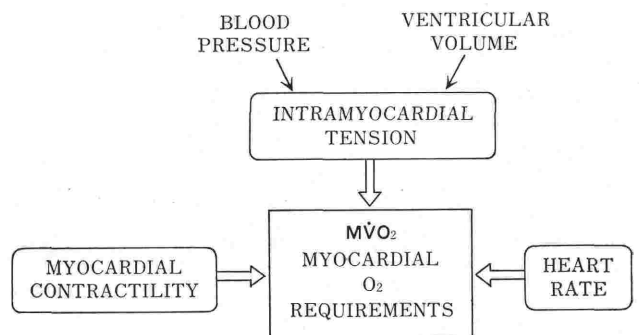


図9. 心筋酸素需要に影響を与える因子

ンスが、回復するわけである。これが、今日一般の見解であるが、著者は、ニトログリセリンの作用として、とくに重要視されている前負荷の減少が、臨床効果を説明するに十分な酸素需要の低下を起しうるか、否かについて、多少疑問をもっている。心筋の酸素需要を増大させる因子は、図9に示すとおりであるが、この図から明らかなように、心筋の酸素需要に直接関与するのは、左心室の径であって容積ではない。ところが、静脈還流量が減少しても、心室径に対しては、 $\frac{1}{2}$  乗でしか利てこないはずであり（事実、Vatnerらの成績で、左心室拡張終期径の減少は、最大でも-10%（5分）にとどまっている）、ニトログリセリンによる preload の減少が、世間一般に考えられているほど、酸素需要の減少という点で、大きな意味をもつとは考えられないのではないかというのが、著者の疑問である。ニトログリセリンの臨床効果の基礎が酸素需要の減少にあることは疑えないとしても、もう少し理に合った説明が欲しい

いというのが、著者の偽らざる気持である。

最後に、ニトログリセリンの薬理作用について、是非触れておかねばならぬ事実がひとつある。それは、この物質が、冠動脈の太い部分を著明に、拡張させるという事実である。この作用は、いわゆる、カルシウム拮抗薬には、認められぬ作用であり、ニトログリセリンによる平滑筋弛緩の機序を考える場合に、きわめて重要な作用である。図10に、冠動脈の太い部分に対するニトログリセリンの作用につき、loop angiometer を用いて研究した、われわれの研究室での実験成績の1例を示す。ニトログリセリンによる細動脈拡張の結果、起こる血流増加は、一過性であるが、太い冠動脈の拡張は、より持続性である。冠動脈の太い部分に、このような拡張が起これば、心臓内血流分布が変化し、虚血部位への血流が、選択的に増加する可能性がある。最初に述べたように、ニトログリセリンの臨床効果を、心臓に対する作用で説明する立場には、Ganz and Marcus の強力な反証があ

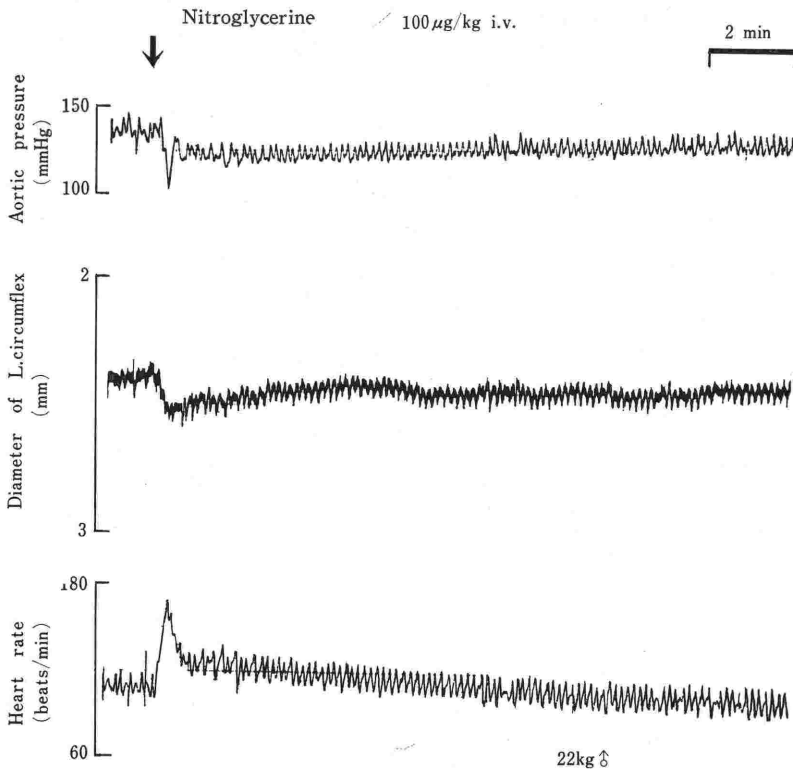


図 10. 冠動脈の太い部分=左冠動脈回旋枝 (L. circumflex)に対するニトログリセリンの拡張作用

るが, 著者自身は, なおその考えを棄て切れずにいる. ことほどさように, 太い冠動脈に対する, ニトログリセリンの作用は, 印象的なのである.

#### 文 献

- 1) Amsterdam, E. A., Hughes, J. L. III, DeMaria, A. N., Zelis, R. and Mason, D. T.: Indirect assessment of myocardial oxygen consumption in the evaluation of mechanisms and therapy of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 33 : 737, 1974.
- 2) Ganz, W. and Marcus, H. S.: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* 46 : 880, 1972.
- 3) Miller, R. R., Vismara, L. A., Williams, D. O., Amsterdam, E. A. and Mason, D. T.: Pharmacological mechanisms for left ventricular unloading in clinical congestive heart failure. *Circulation Res.* 39 : 127, 1976.
- 4) Vatner, S. F., Pagani, M., Rutherford, J. D., Millard, R. W. and Manders, W. T.: Effects of nitroglycerin on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 234 : H244, 1978.