

急性心筋梗塞に伴うポンプ失調に対する 亜硝酸剤の応用

高野 照夫* 田中 啓治* 金沢 正邦*
河住 茂* 清野 精彦* 堀川 龍是*

私に、与えられましたテーマは、『救命時のニトログリセリンの応用』です。本シンポジウムでは、日本医科大学CCUにおいて、日常行われている急性心筋梗塞に伴う心不全に対する血管拡張薬の効果、ことに nitroglycerin (NTG), isosorbide dinitrate (ISDN) を中心に述べる。話の内容は、① いろいろな投与法による NTG の効果 ② 各種血管拡張薬の比較、③ 低血圧を伴う心不全、心原性ショックに対する ISDN と、カテコラミンおよび大動脈内バルンポンピングの併用療法の3点である。

① いろいろな投与法による NTG の効果

急性心筋梗塞における心機能は、梗塞の大きさと深い関係にあり、左室心筋の40~50%が壊死に陥ると、心原性ショックが発生し、その死亡率は、80%以上である。したがって、急性心筋梗塞の治療の目標は、心筋壊死範囲をより縮小し、梗塞範囲の拡大を防止することにある。そのためには、中心壊死部と周辺の健全心筋との中間部の境界部、すなわち壊死に陥った心筋の周囲の虚血層を救う

表 1. 血管拡張薬の効果

| |
|--|
| 1) $\dot{M}V\text{O}_2 \downarrow$ — Ischemia \downarrow — Infarct size \downarrow |
| 2) Afterload \downarrow — 心拍出量 \uparrow — 心仕事の改善 |
| 3) Preload \downarrow — 肺うっ血 \downarrow — 呼吸困難 \downarrow |
| 4) 心筋の電氣的安定 \uparrow — 不整脈 \downarrow |

(Millerら¹⁾, 1976)

ことが梗塞範囲を小さくすることになる。

血管拡張薬の効果¹⁾は、表1に示すごとく、第一に心筋酸素消費量を減少させ、虚血を軽減し、梗塞範囲の縮小、第二に後負荷を低下させ、心拍出量を増加、心仕事の改善、第三に前負荷を低下、肺うっ血を軽減させる。また、心筋の電氣的安定を促し、不整脈の出現を減少する。図1に²⁾、各種血管拡張薬の作用部位と、循環動態の変化につ

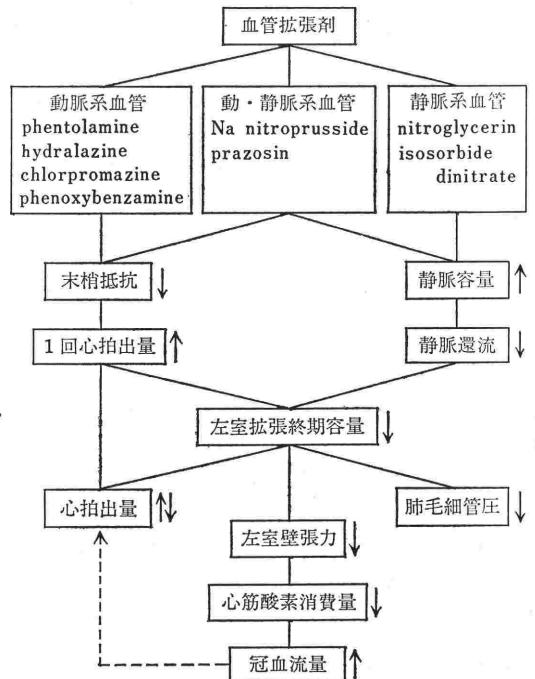


図 1. 各種血管拡張薬の作用部位と血管拡張薬による循環動態の変化

* 日本医科大学集中治療室 (CCU)

いてのシェーマを示す。NTG および ISDN などの亜硝酸剤は、おもに、静脈系の容量血管を拡張させる作用があり、静脈容量を増加し、心臓への静脈還流を減じ、その結果、左室充満圧を低下、肺うっ血を軽減し、心機能を改善するといわれている。血管拡張薬の心血行動態に対する効果についての報告は多いが、末梢循環動態の変化を、直接観察した報告は多くない。よって、図2に示す

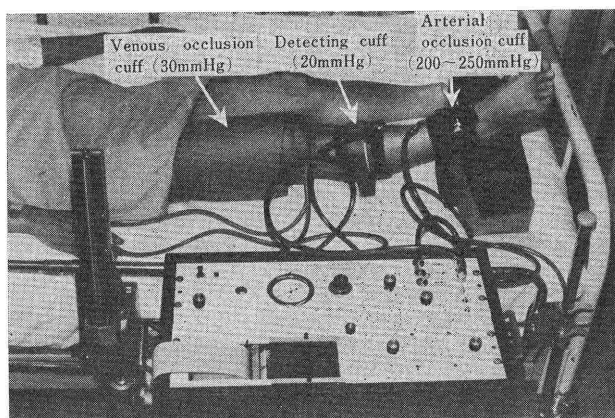


図 2. Pnenmoplethysmograph “Vasograph”

ごとく、Pneumoplethysmograph を用い、各種血管拡張薬の末梢循環動態への影響を調べ、同時

に、Swan-Ganz カテーテル法によって心血行動態に対するの効果も検討した。対象は、発症後48時間以内に、日本医科大学CCUへ収容され、肺毛細管圧(PCWP) 18 mmHg 以上の心不全を伴った急性心筋梗塞83例と、myocardial infarction research unit の診断基準をみたした心原性ショック7例である。

図3に、NTG 舌下投与の成績を示す。上段の静脈側、静脈容量をあらわす下腿静脈容量は、舌下1分後から30分後まで増加傾向にあり、5分後もっとも高値を示した。動脈側、抵抗血管をあらわす下腿血流量は、3分から30分後まで増加し、下腿血管抵抗も、3分から15分まで低下の傾向にあった。下段は、心血行動態の変化で、中心静脈圧と肺毛細管圧に、有意の低下が認められた。1回心仕事係数には、舌下5分と15分後に有意の増加を示したが、心係数、全末梢血管抵抗には有意の変化がなかった。NTG 舌下は静脈側の容量血管を拡張するとともに、動脈側の抵抗血管も拡張し、心機能が改善することがわかった。しかしながら、NTG 舌下は、効果の発現がはやく、その持続時間が15分から30分と短いという欠点がある。

| 投 与 前 |
|------------------------------------|
| 下 腿 血 流 量 (ml/100ml/min) |
| 0.79±0.35 |
| 下 腿 血 管 抵 抗 (mmHg/ml/100ml/min) |
| 155±83 |
| 下 腿 静 脈 容 量 (ml/100ml) |
| 0.46±0.14 |

| 投 与 前 |
|---|
| 心拍数(beats/分) |
| 95±17 |
| 心係数(l/min/m ²) |
| 2.21±0.50 |
| 肺毛細管圧(mmHg) |
| 27.1±4.9 |
| 中心静脈圧(cmH ₂ O) |
| 7.5±2.1 |
| 1回心仕事数(gn·m/beat/m ²) |
| 24.4m5.7 |
| 総末梢血管抵抗(dyne·sec·cm ⁻⁵ /m ²) |
| 2382±579 |

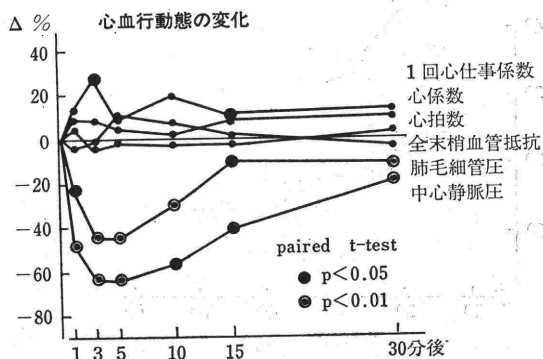
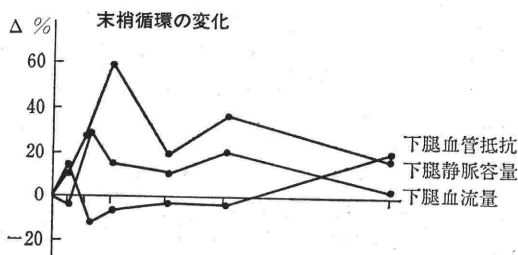


図 3. Nitroglycerin 舌下投与 N = 7

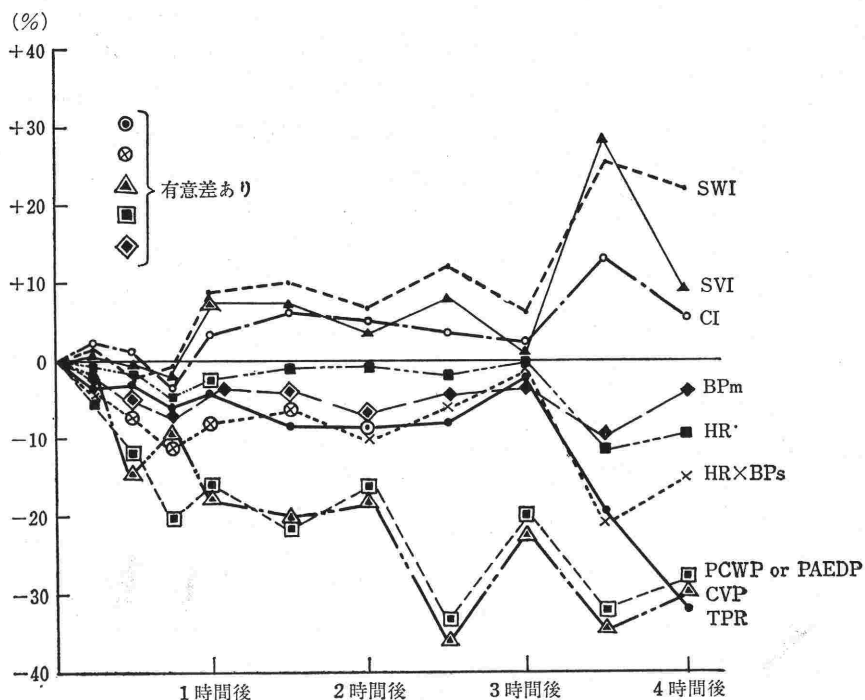


図 4. Nitroglycerin 軟膏塗布効果の経時の変化 (変化率)

ある。これを補うため、最近では nitroglycerin 軟膏 (NGO) や NTG 静注が用いられている。

図 4 に、NGO 心窩部塗布の成績を示す³⁾。もっとも著明に変化したのは肺毛細管圧の下降であり、その変動は30分後からはじまり 240分後まで持続した。中心静脈圧の有意の変化も 4 時間つづいた。平均血圧は塗布後有意に低下、心拍数は60分後有意に増加した。左心機能曲線は図 5 のごと

く、ほとんどの例において矢印は左上方に向かい心機能の改善を示した。

図 6 に、NTG 静注の成績を示す。NTG 静注は $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ からはじめ、20分ごとに、0.1, 0.2, 0.3, $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と増量し、肺毛細管圧が著明に低下したときは投与量を減量または中止した。図は、投与量が $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と肺毛細管圧がもっとも低値を示したときすなわち、最大変化の 2 点をとったさいの循環動態の変化である。上段の下腿静脈容量は、投与量 0.1 および肺毛細管圧が最大変化を示したとき有意に増加した。一方、下腿血流量には増加の、下腿血管抵抗は減少の傾向を示した。下段の中心静脈圧は投与量の $0.1 \mu\text{g}$ および肺毛細管圧が最大変化のときに投与前値に比し有意に低下した。1 回心仕事係数は増加傾向を示すとどまった。以上から、NTG 静注は、静脈側の容量血管をより強く拡張させ、動脈側の抵抗血管にも作用することがわかった。

② 各種血管拡張薬の比較

つぎに、急性心筋梗塞に伴う心不全に対する各種血管拡張薬、ISDN 舌下投与、NGO 心窩部塗布、prazosin 経口投与後の、抵抗血管および容量血管に及ぼす影響を観察し、心行動態との関

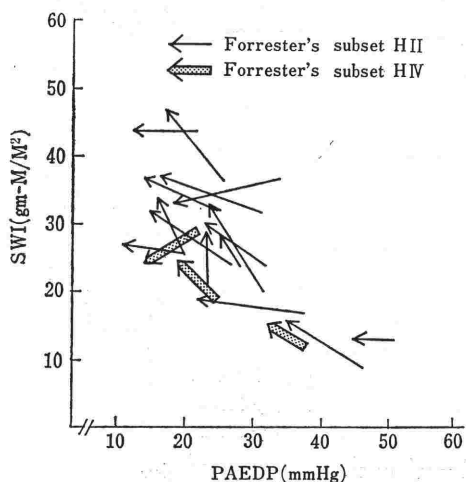


図 5. 急性心筋梗塞に伴う心不全におけるニトログリセリン軟膏の効果 (左心機能曲線)

| 投 与 前 |
|-------------------------------|
| 下腿血流量 (ml/100ml/min) |
| 0.62±0.25 |
| 下腿血管抵抗 (mmHg/ml/100ml/min) |
| 209±143 |
| 下腿静脈容量 (ml/100ml) |
| 0.38±0.13 |

| 投 与 前 |
|------------------------------------|
| 平均血圧(mmHg) |
| 112±11 |
| 心係数(l/min/m ²) |
| 2.48±0.37 |
| 1回心拍出量係数(ml/beat/m ²) |
| 26.5±6.7 |
| 1回心仕事係数(gm·m/beat/m ²) |
| 27.0±6.8 |
| 肺毛細管圧(mmHg) |
| 32.7±16.9 |
| 中心静脈圧(cmH ₂ O) |
| 14.5±5.6 |

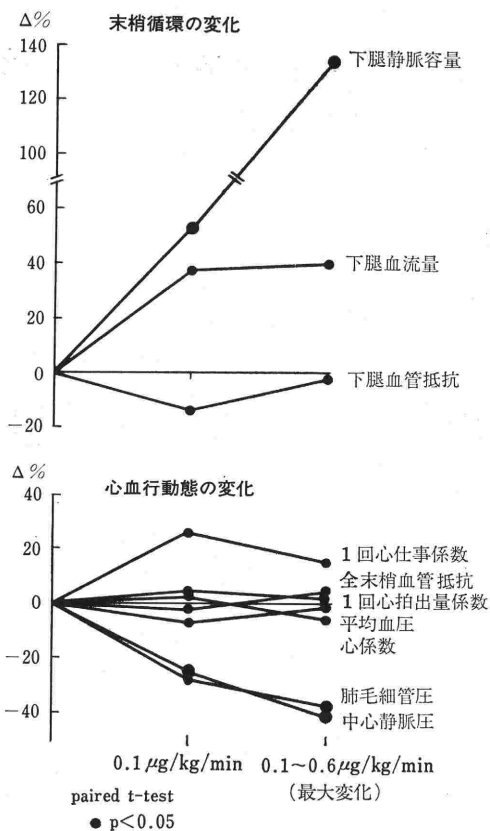


図 6. Nitroglycerin 静注投与 N = 6

係を調べた。

図 7 は、ISDN 舌下投与による循環動態の経時的変化を%変化で示したものである。上段は末梢循環の変化で、下腿血流量は投与後 5~15 分で有意に増加、下腿静脈容量は投与 5~60 分まで有意に増大した。すなわち ISDN により最初抵抗血管が、ついで容量血管が拡張するのが観察された。下段は心行動態の変化で、中心静脈圧と肺毛細管圧は有意に低下した。心係数、1 回心仕事係数、全末梢血管抵抗は有意の変化がなかった。

図 8 に、NGO 心窩部塗布の成績を示す。下腿血管抵抗は塗布後 30~60 分で有意に低下し、下腿静脈容量は、90 分以後に有意に増大した。図下段の中心静脈圧と肺毛細管圧の低下のみならず、平均血圧および全末梢血管抵抗も低下した。

図 9 に、prazosin 経口投与の成績を示す。下腿血管抵抗は投与後 60 分より 180 分まで有意に低下、下腿血流量は投与後 60 分から 240 分まで有意

に増加し、下腿静脈容量も投与後 30 分から 240 分まで有意に増大した。下段に示すごとく、肺毛細管圧は有意に低下、平均血圧および全末梢血管抵抗は有意に低下した。1 回心仕事係数は有意に増加、心係数は増加の傾向を示した。

図 10 は、以上の成績を一覧表にしたものである。黒の矢印は動脈側抵抗血管の変化に関するもの、白の矢印は静脈側容量血管の変化を示す。ISDN 舌下投与では末梢の静脈側容量血管の拡張が主であり、これにより中心静脈圧と肺毛細管圧の低下が起こる。これに対し、prazosin は抵抗血管にも容量血管にも、作用するとされるが、下腿静脈容量の増大とともに、末梢血管抵抗の低下と下腿血流量の増大がみられた。このことより、静脈側容量血管のみならず、動脈側抵抗血管も拡張させることが証明された。それに伴い中心静脈圧、肺毛細管圧および全末梢血管抵抗が低下した。

血管拡張薬が循環動態にどのような影響を与え

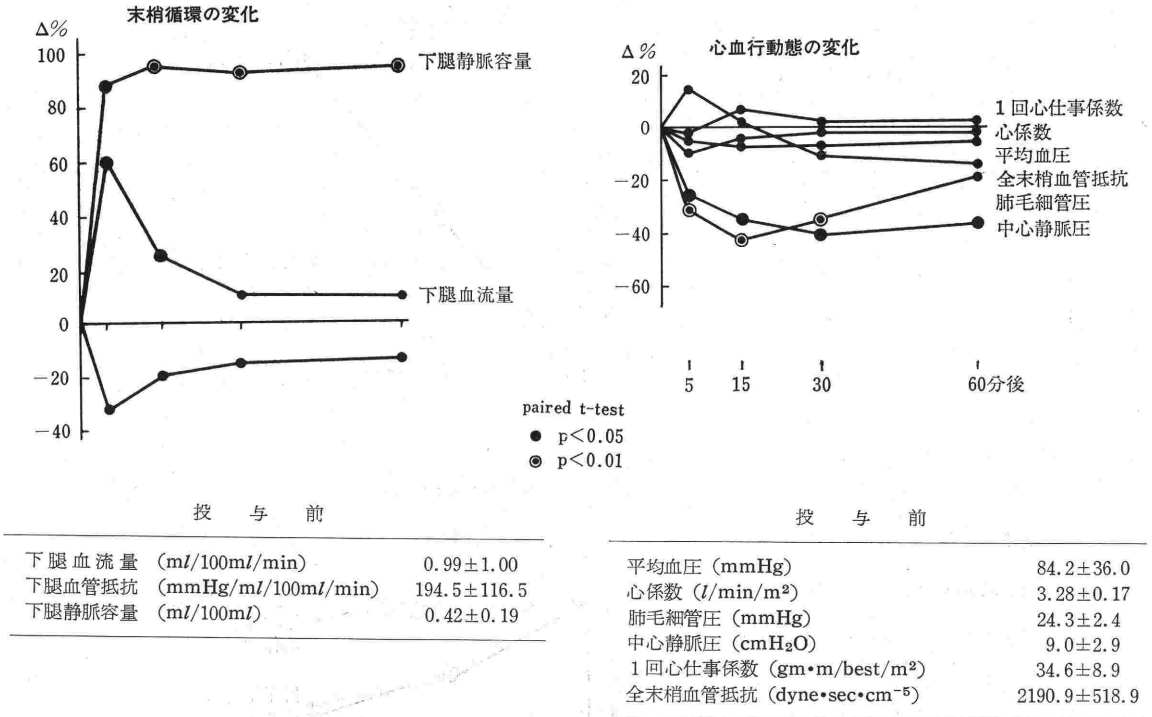


図 7. ISDN 舌下投与 N = 7

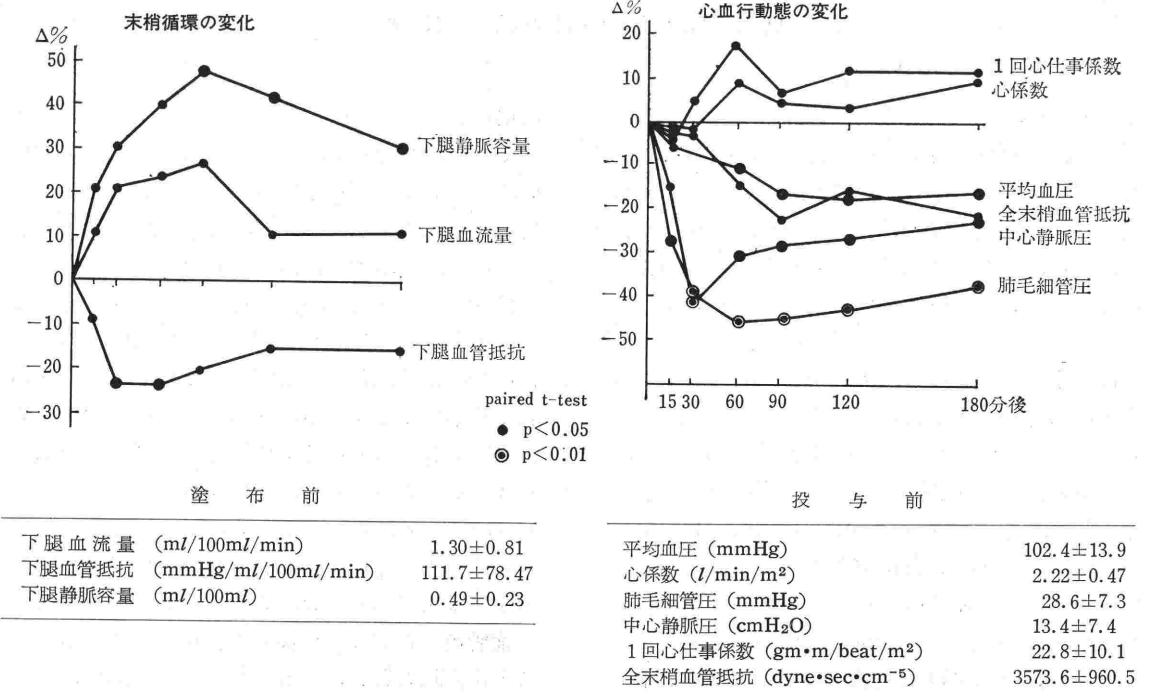


図 8. Nitroglycerin 軟膏塗布 N = 7

| 投 与 前 | |
|-------------------------------|-------------|
| 下腿血流量 (ml/100ml/min) | 0.86±0.41 |
| 下腿血管抵抗 (mmHg/ml/100ml/min) | 164.3±102.9 |
| 下腿静脈容量 (ml/100m) | 0.36±0.31 |

| 投 与 前 | |
|-------------------------------------|-------------|
| 平均血圧(mmHg) | 112.6±19.9 |
| 心係数(l/min/m ²) | 2.36±0.71 |
| 肺毛細管圧(mmHg) | 25.3±2.2 |
| 中心静脈圧(cmH ₂ O) | 8.4±4.1 |
| 1回心仕事係数(gm·m/beat/m ²) | 31.1±16.9 |
| 総末梢血管抵抗(dyne·sec·cm ⁻⁵) | 4065±1991.1 |

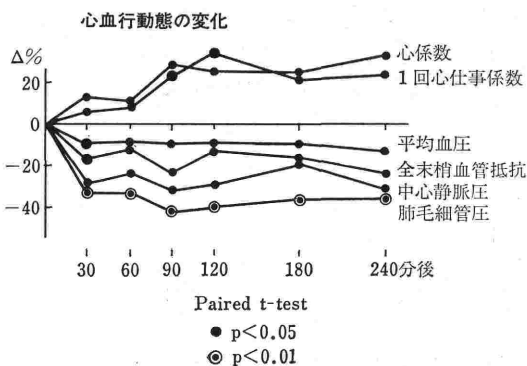
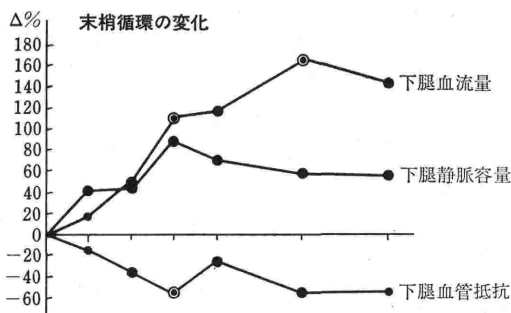


図 9. Prazosin 経口投与 N = 6

表 2. 急性心筋梗塞の末梢循環および心血管動態に対する各種血管拡張剤の作用について

| | Isosorbide Dinitrate 舌下 (N = 7) | Nitroglycerin 軟膏 (N = 7) | Prazosin 経口 (N = 6) |
|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| 下腿血流量* | ↓ (5~15分) | n. s | ↑ (60~240分) |
| 下腿血管抵抗* | n. s | ↓ (30~60分) | ↓ (60~180分) |
| 下腿静脈容量* | ↑ (5~60分) | ↑ (90~180分) | ↑ (30~240分) |
| 平均血圧 | n. s | ↑ (60~180分) | ↑ (30分後) |
| 心拍数 | n. s | n. s | n. s |
| 心係数 | n. s | n. s | n. s |
| 肺毛細管圧 | ↓ (5~30分) | ↓ (30~240分) | ↓ (30~240分) |
| 中心静脈圧 | ↓ (5~60分) | ↓ (15~240分) | n. s |
| 1回心拍出量 | n. s | n. s | n. s |
| 1回心仕事係数 | n. s | n. s | ↑ (90分後) |
| 全末梢血管抵抗 | n. s | ↓ (120~180分) | ↓ (30分後) |
| 肺血管抵抗 | n. s | n. s | n. s |
| Transmyocardial Pressure gradient | n. s | n. s | n. s |

*Venous occlusion pneumoplethysmography による。

るかについては、投与前の循環動態によって異なるといわれている。これに関し、Gold⁴⁾はNTGを、Chatterjee⁵⁾は、phentolamineおよびNa nitroprussideを用いた報告をしている。

図10は、急性心筋梗塞に伴う心不全25例に対す

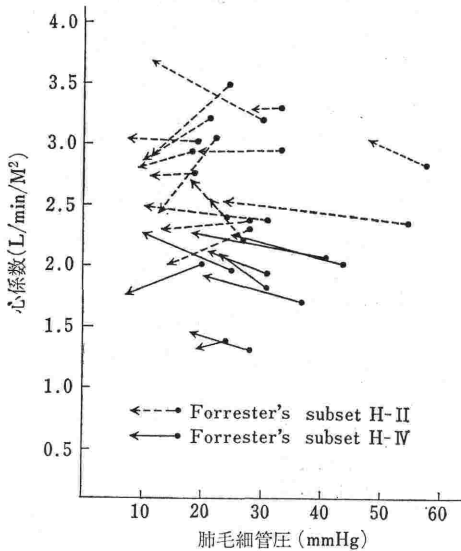


図10. ISDNの左心機能に及ぼす影響
(投与前の値と、投与後にPCWPが最低となったときの値)

るISDNの舌下投与前後の左心機能の変化である⁶⁾。ISDN投与後は全例で肺毛細管圧の低下をきたしたが、投与前肺毛細管圧が高かった例は肺毛細管

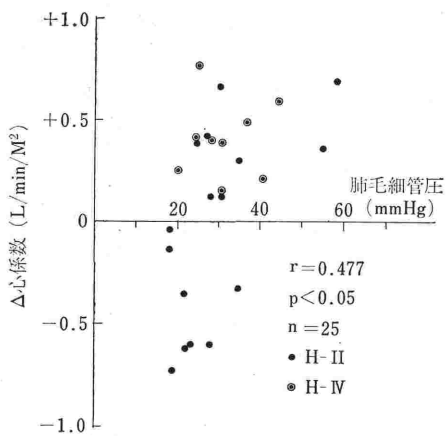


図11. ISDN投与前のPCWPと投与によるCIの変化
(Δ心係数は最大変化時の値)

圧の低下とともに心係数は増大した。一方心係数の面からみると、投与前の心係数が小さい例においては心係数が増加するものが多く、心係数が大きかった例では投与後減少する傾向にあった。著者らもISDN投与前後でこの関係をしらべたが、その結果を図11に掲げる。横軸には投与前の肺毛細管圧を、縦軸に投与後における心係数の最大変化時の値を示す。両者のあいだには相関係数0.477の有意の正の相関を認めた。さらに、左心機能の分析を行ったのが図12である。グラフの横軸にはISDN投与前の肺毛細管圧を、縦軸には投与後の肺毛細管圧をとり、両者の関係をみると、両者のあいだには有意の負の相関を認めた。この

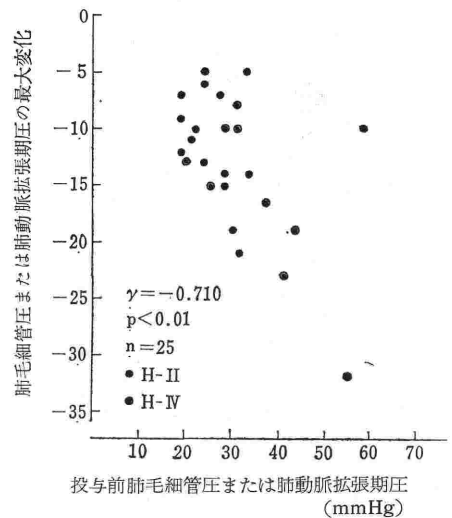


図12. ISDN投与前の肺毛細管圧と投与による肺毛細管圧の変化

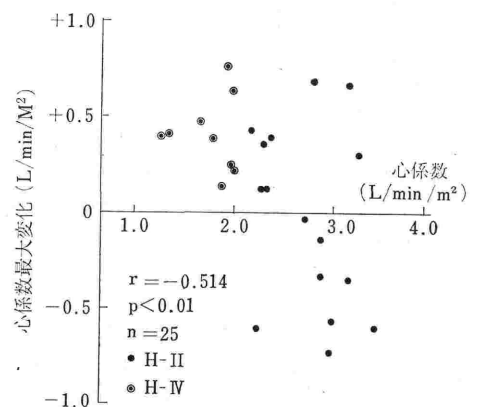


図13. ISDN投与前の心係数と投与による心係数の変化

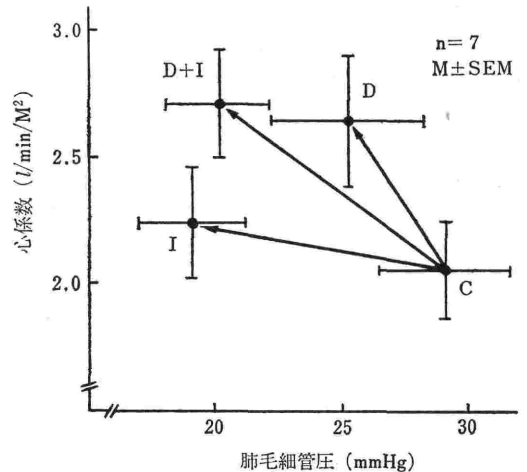
ことは、投与前の肺毛細管圧が高ければ高いほど、投与後肺毛細管圧が低値となることを示した。同様の検討を心係数について行ったのが図13であって、両者のあいだには有意の負の相関があった。すなわち、投与前の心係数が低値のものは投与後より高い値を、投与前高い値にあったものは投与後低い値をとった。

以上から、急性心筋梗塞に伴う心不全においては、血管拡張薬投与前の循環動態の状態によって投与後の薬剤に対する反応が異なることが示された。

③ ISDN とカテコラミンおよび大動脈バルンパンピングの併用療法

低血圧を伴う心不全や心原性ショックに亜硝酸剤を単独で用いることは、きわめてまれである。それゆえ、一般には血管拡張薬とカテコラミンあるいは大動脈内バルンパンピング (IABP) とが併用される。

図14に、dobutamine 3~10 μ g/kg/min点滴静注と ISDN 5~10mg 舌下との併用療法の成績を示す⁷⁾。併用療法で肺毛細管圧は dobutamine



C : control
D : dobutamine (3.7 \pm 0.6 μ g/kg/min)
I : isosorbide dinitrate (7.9 \pm 1.0mg)

図 14. 急性心筋梗塞に伴う心不全に対する dobutamine, isosorbide dinitrate 各単独および併用療法の効果

単独投与よりも著しく低下し心係数は、ISDN 単独より増大し、心機能の改善は、それぞれの単独

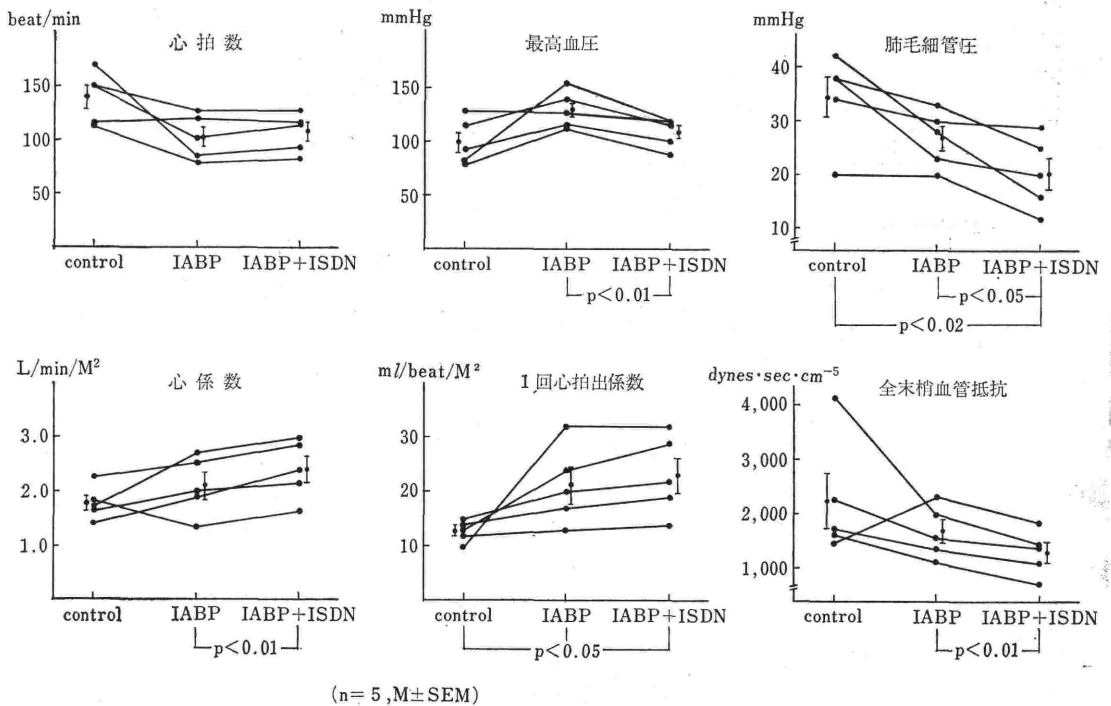


図 15. 急性心筋梗塞による心原性ショックに対する大動脈内バルンパンピング (IABP) および IABP と ISDN との併用

よりも著明であった。

急性心筋梗塞による心原性ショックの死亡率は高く、薬物療法だけでは十分でない場合が少なくない。このような場合、IABPや external counterpulsation などの補助循環が用いられる。IABP は冠動脈血流量を増加させ、左室仕事量を減少させることから心筋酸素消費量を低下し、ひいては、梗塞範囲の拡大を防ぐと考えられる。IABP と ISDN の併用の対象となったのは、IABP 単独による治療にかかわらず、肺毛細管圧が 20 mmHg 以上を示したもので、図15に示すごとく、上段の左側の心拍数、中央の最高血圧は ISDN の併用により低下し、一方右端の肺毛細管圧は IABP 単独では施行前にくらべ低下の傾向を示し、

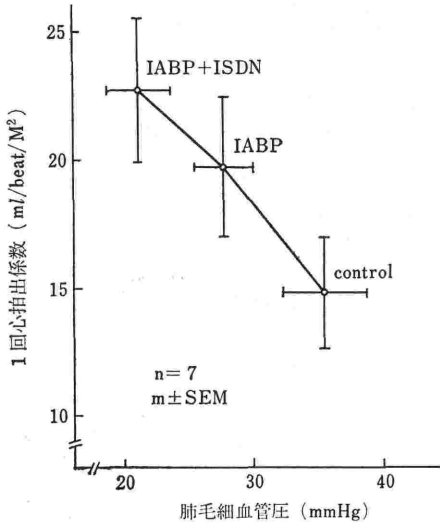


図 16. 急性心筋梗塞における IABP および IABP と ISDN との併用効果 (左心機能曲線)

ISDN 併用によって全例においてさらに低値をとった。図下段の心係数は、ISDN 併用により IABP 単独よりもさらに増加した。1 回心拍出係数もほぼ同様であった。全末梢血管抵抗は、ISDN を併用すると全例でさらに低下した。図16 は、これらのデータに基づいた左心機能曲線の変化で、IABP 単独では IABP 施行前に比し、著しい改善を示したが、さらに IABP に ISDN の併用により IABP 単独よりもさらに改善した⁸⁾。

今後、カテコラミンや IABP と血管拡張薬の併用は、低血圧を伴う心不全、心原性ショックの治療法として期待される。

文 献

- 1) Miller, R. R., Willams, D. O. and DeMaria, A. N.: Congestive heart failure. ed. by Mason, D. T., Yorke Medical Books, New York, p.343, 1976.
- 2) 高野照夫ら：急性心不全. 最新医学 35 : 79, 1980.
- 3) 高野照夫ら：急性心筋梗塞における心不全に対する nitroglycerin 軟膏塗布の血行動態の血行力学的効果. 心 臓 11 : 1206, 1979.
- 4) Gold, H. K. et al.: Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following acute myocardial infarction. *Circulation* 46 : 839, 1972.
- 5) Chatterjee, et al.: Vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Modern Concepts Cardiovascular Dis.* 43 : 119, 1974.
- 6) 高野照夫ら：急性心筋梗塞に伴う心不全に対する isosorbide dinitrate の舌下投与の効果. 心 臓 12 : 408, 1980.
- 7) 高野照夫ら：心筋梗塞—急性期の血管拡張療法とカテコラミン. 治療学 5 : 179, 1980.
- 8) Kimura, E. and Itatsu, H.: Paneldiscussion on diagnostic and therapeutic procedures in acute myocardial infarction. *Jap. Cir. J.* 45 : 561, 1981.