

後負荷軽減操作による循環応答 —高血圧症と陳旧性心筋梗塞症—

岩坂 壽二 斧山 英毅 橋本 英世
山内 知 吉岡 廣 杉浦 哲朗
一番ヶ瀬 順 酒井 章 塩田 登志也

要 旨

高血圧症、心筋梗塞症に心房細動を伴った症例 (n=20) に Prostagrandin E₁ 製剤である OP 1206・α・CD を 30μg 経口投与し、それにより後負荷軽減操作を加え、各病態での循環応答の差異を検討した。循環動態はインピーダンス法により1回心拍出量、収縮期時間相を求め、先行心周期より心機能曲線を想定した。高血圧症群は心拍出量曲線の上方への移動、拡張期体血圧の低下とともに PEP が短縮し、ET は不変であった。心筋梗塞症では後負荷軽減は前負荷軽減をも導いたため PEP は相殺的に不変、ET は延長した。両者の合併例では PEP 短縮、ET 延長という結果をえた。すなわち後負荷軽減操作を加えることにより各病態での反応特異性を明らかにした。

1. はじめに

血管拡張剤療法が心不全の治療手段として注目をあび、詳細な研究が盛んに行われ¹⁻⁷⁾、最近では実地臨床上也広く用いられるようになった。われわれも種々の血管拡張剤につきその血行動態に及

ぼす影響について検討してきた⁸⁻¹⁴⁾。その際よく議論の的になった問題のひとつに前負荷軽減を主作用とするたとえばニトログリセリンで結果として後負荷をも軽減した成績、その逆に後負荷軽減を主作用とする薬剤であったかも静脈容量血管系をも拡張させた成績の解釈があった。そこで、これら反応の差異を明らかにするため、心房細動例を用い、変動する心周期を利用し、非観血的に心拍出量曲線、収縮時間相の曲線を作製し、Prostagrandin E₁ 製剤を投与することにより後負荷軽減操作を加え、高血圧症、陳旧性心筋梗塞症およびその両者を合併する症例での投与前後の変化を求め、各病態における循環応答について検討した。

2. 対 象

心房細動例は高血圧症に合併するもの10例、陳旧性心筋梗塞症に合併するもの4例、高血圧症を伴う陳旧性心筋梗塞症に合併するもの4例、Evans, Swann らによって名付けられた“lone atrial fibrillation”と考えられる2例、計20例である。

*関西医科大学第2内科

3. 方 法

後負荷軽減操作は Prostaglandine E₁ 製剤として新たに開発された経口剤 OP 1206 を投与することにより行った¹⁰。投与量は 30 μ g を 1 回投与した。

1 回拍出量 (Stroke volume, SV), 収縮時間相の測定, 算出はインピーダンス法により, 既報のごとく行った^{15 16}。Impedance cardiography は日本光電社製 AI600G, ED600G を用い, 記録器は Siemens Elema 社製 mingograph 804A を用い 100mm/sec の紙送り速度で行った。

記録は30分間の安静臥床後を薬物投与前とし,

つぎに投与後 1 時間の 2 回行い, それぞれ 1 度に 12 から 13 心拍, 半呼気停止状態にて記録, これを 5 回繰り返した。そして投与前, 投与後それぞれ 50 心拍について先行 R-R 時間 (preceding cycle length; PCL), それに対応する SV, 駆出時間 (ejection time; ET), 前駆出時間 (preejection period; PEP) を測定した (図 1)。

つぎに PCL を横軸に, SV を縦軸にとり, 種々の PCL に対応する SV を座標上にプロットし, 心拍出量曲線を作製した。また同様に横軸に PCL, 縦軸に ET, PEP をおのおのと, PCL-ET 曲線, PCL-PEP 曲線を作製し, 投与前後での変化の比較に供した。

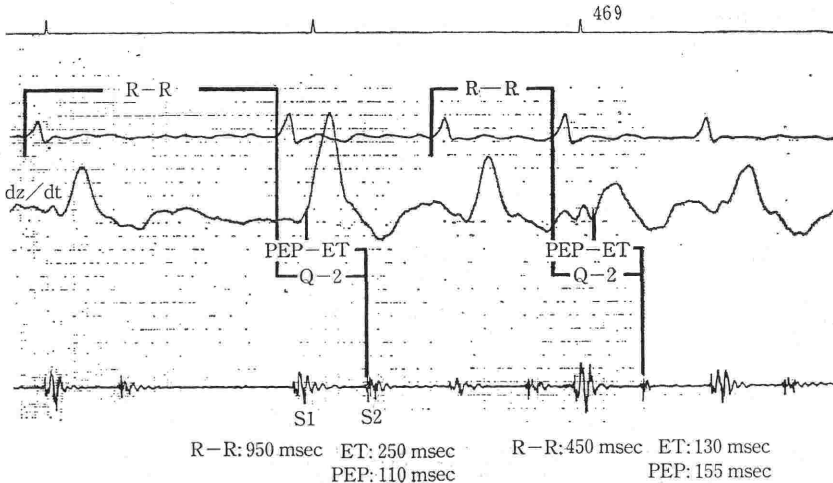


図 1. 心房細動例での Impedance Cardiogram

先行心周期の長短で dz/dt 波の波高, 駆出時間 (ET), 前駆出時間 (PEP) が大きく変動している。

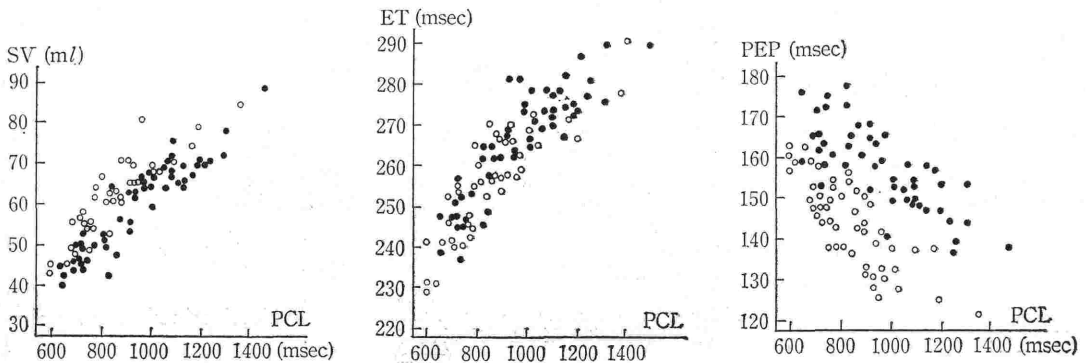


図 2. 高血圧症に心房細動を伴った例での後負荷軽減操作による循環応答

60歳 男性 PGE₁ 製剤 OP1206 を 30 μ g 投与する。血圧値は投与前 164/104mmHg から投与後 142/88mmHg へと降圧した。

●: 投与前 ○: 投与後

4. 成績

OP 1206 を投与し、血圧値が収縮期 10mmHg, および拡張期 5 mmHg 以上の降圧を認め、かつ心拍出量曲線が投与前に比較して上方に移動した例を後負荷軽減操作が加わったとした。

OP 1206 を投与し、有意な降圧を認めず心拍出量曲線が不変にとどまった例は20例中6例であった。その内訳は高血圧症例10例中2例、高血圧と陳旧性心筋梗塞の両方を併せた症例4例中1例、陳旧性心筋梗塞4例中1例と lone atrial fibrillation の2例であった。

OP 1206 を投与することにより後負荷軽減操作が十分行われたと考えられる症例は20例中16例であった。まず代表的パターンを呈示する。

60歳, 男性, 高血圧症に心房細動を伴った例である (図2)。

血圧値は投与前 164/104mmHg から投与後142/88mmHg へと降圧した。心拍出量曲線は投与前に比較して明らかに上方に移動している。これに対して PCL-ET 曲線は投与前後もほとんど変化していない。しかし、PCL-PEP 曲線は投与前に比較して投与後大きく下方に移動した。すなわち、本例では種々の PCL において投与後 SV は増加し、PEP は短縮し、ET は不変であった。

77歳, 男性, 高血圧症と陳旧性心筋梗塞症に心房細動を合併した例である (図3)。

血圧値は 164/92mmHg から投与後 142/84mm Hg へと降圧した。心拍出量曲線は投与前に比較して明らかに上方に移動している。PCL-ET 曲線は投与後、大きく上方に移動し、また PCL-PEP 曲線も投与後、明らかに下方に移動している。すなわち、本例では種々の PCL において投与後 SV は増加し、ET は延長、PEP は短縮を示した。

61歳, 男性, 陳旧性心筋梗塞症に心房細動

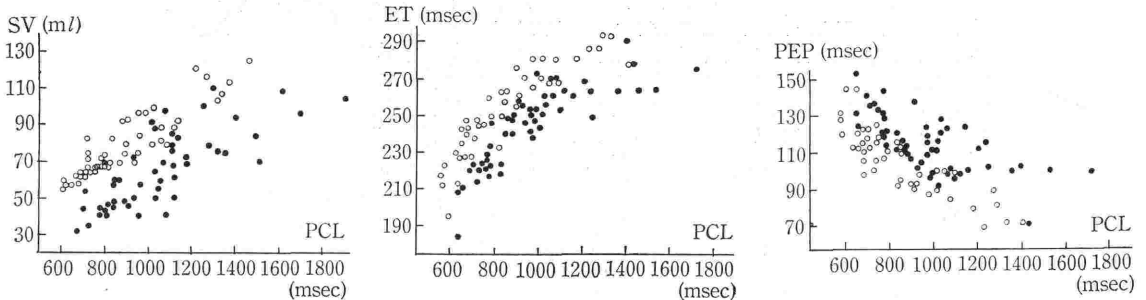


図3. 高血圧症と陳旧性心筋梗塞症の合併例での後負荷軽減操作による循環応答
77歳 男性 血圧値は投与前 164/92mmHg から投与後 142/84mmHg へと降圧した。
● : 投与前 ○ : 投与後

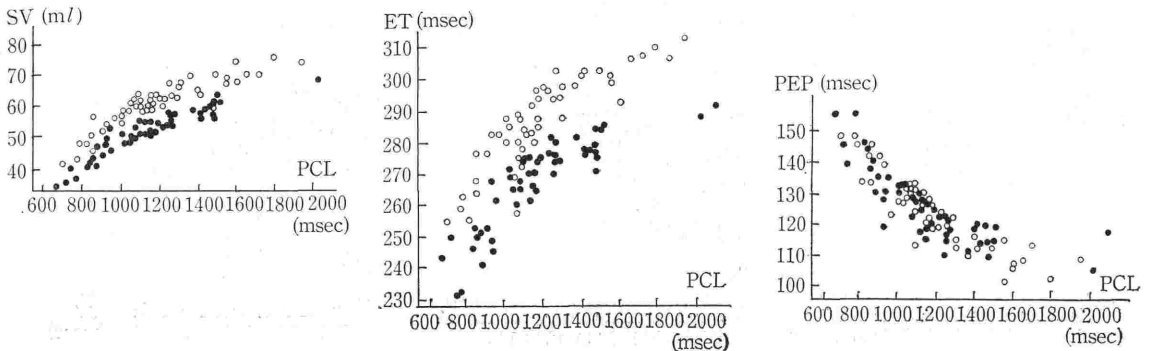


図4. 陳旧性心筋梗塞症での後負荷軽減操作による循環応答
61歳 男性 血圧値は投与前 142/80mmHg から投与後 126/74mmHg へと降圧した。
● : 投与前 ○ : 投与後

を合併した例である (図4)。

血圧値は 142/80mmHg から投与後 126/74mmHg へと降圧した。心拍出量曲線は投与前に比較して明らかに上方に移動している。PCL-ET 曲線も明らかに上方に移動している。これに対して PCL-PEP 曲線は、わずかに下方に移動するのみ

対して ET は延長, PEP は短縮を示す反応形態は高血圧症と陳旧性心筋梗塞症を合併した症例 4 例中 3 例に認められ他の病態には認められなかった。

最後に PCL-ET 曲線は投与後, 上方に移動するものの PCL-PEP 曲線はほとんど変化しな

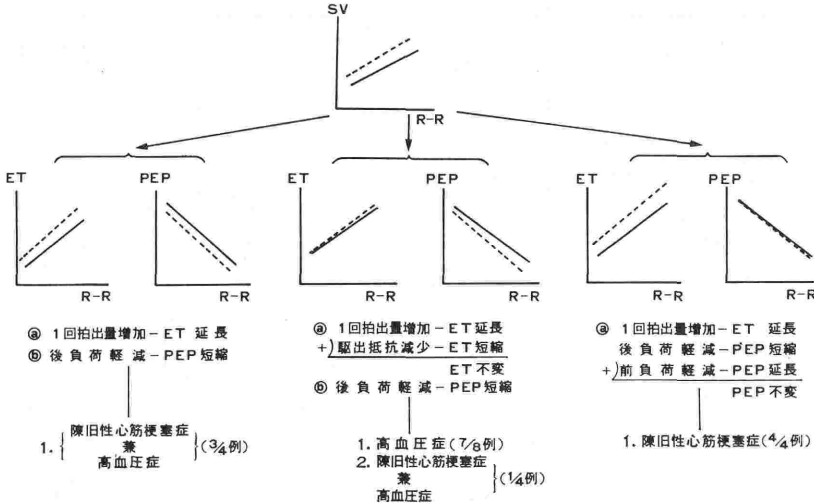


図5. 後負荷軽減操作による各病態における循環応答の差異

20例中16例(高血圧症8例, 高血圧症に陳旧性心筋梗塞を合併した4例, 陳旧性心筋梗塞4例)で心拍出量曲線が投与後, 上方に移動した。

実線は投与前, 破線は投与後を示す。

であった。すなわち, 本例では種々の PCL において投与後 SV は増加し, ET は延長, PEP はほぼ不変であった。

以上代表例に示すごとき各病態における STI の変化をまとめる (図5)。

まず心拍出量曲線が投与後, 上方に移動した16例の内訳は高血圧症8例, 高血圧症に陳旧性心筋梗塞を合併した4例, 陳旧性心筋梗塞症のみの例4例である。

これらの症例のうち PCL-PEP 曲線が投与後, 下方に移動, すなわち, PCL に対して PEP が短縮し, PCL-ET 曲線はほぼ不変にとどまるという反応形態は高血圧症に圧倒的に多く, 8例中7例に認められた。また高血圧症と陳旧性心筋梗塞症を伴った1例にみられた。

つぎに PCL-ET 曲線が投与後, 上方に移動し, PCL-PEP 曲線も下方に移動, すなわち, PCL に

い, すなわち, PCL に対して ET が延長を示すのみで PEP は不変という反応形態があった。これは陳旧性心筋梗塞症の4例すべてがこの反応を示し, 他の病態には認められなかった。

5. 考 察

1) Prostaglandine E₁ 製剤 OP 1206 の血行動態に及ぼす影響

Prostaglandine E₁ が静脈内投与あるいは動脈内投与により強力な血管拡張作用を示すとの報告は数多い¹⁷⁻²¹⁾。今回, 本研究で用いた OP 1206・α・CD はその経口剤として新たに開発されたものである。OP 1206 の血行動態に及ぼす影響に関して, 教室の橋本らにより高血圧症, 心不全例を対象として臨床的検討がなされ, 血圧降下, 心拍出量増加, 全末梢血管抵抗減少が主たる血行動態への影響であり, 後負荷軽減を主作用とする血管拡張剤であるとしている^{10,11,13)}。本研究では後負

荷軽減操作を加え、かつ頻拍効果が少ない点より OP 1206 を使用した。

2) 先行心周期 (PCL) と SV, ET, PEP が描く心機能曲線について

心房細動例による PCL と STI より心機能曲線を想定し、臨床的検討に使用した研究は稲垣ら²²⁾、松村ら²³⁾により報告され、その妥当性も証明されている。われわれは非観血的にかつ連続的に SV, STI を測定する方法である impedance cardiography を用い、心房細動例を対象に種々変動する PCL に対応する SV, ET, PEP を座標軸上にプロットし、心機能曲線を想定した。つぎにこれら 3 種の曲線を分析することにより、すなわち、PCL-SV 曲線の OP 1206 投与による上方への移動が PCL-ET 曲線の変化を主として示しているのか、あるいは PCL-PEP 曲線の変化をきたしているのかを検討することにより、OP 1206 のもつ血行動態への影響、また病態による反応特異性を明らかにすることができると考えた。しかしながら STI はさまざまな因子の影響を受ける^{24~29)}。ET に影響を与える因子としては心拍数、心拍出量、心筋収縮力、駆出抵抗などがある。PEP に影響する因子は左室拡張末期圧、大動脈拡張期圧、左室初期張力、心筋収縮力などがあげられている。本研究では OP 1206 が心筋収縮力に直接作用を及ぼす薬剤ではないという成績^{10,13)}から PCL-ET 曲線に影響するのは主として SV と駆出抵抗の変化にあると考えた。また PCL-PEP 曲線については左室拡張末期圧、大動脈拡張期圧、左室初期張力すなわち後負荷と前負荷の変化がもっとも強く影響すると考えた。

3) 各病態における後負荷軽減操作による循環応答の差異 (図 5)

後負荷軽減操作を行うことによる循環応答の反応形態を模式的に示すと図 5 のとおりになる。後負荷軽減操作は降圧と心拍出量曲線の上方への移動を示した群で加えられたと考えた。この際、PCL-PEP 曲線のみが下方に移動し、PCL-ET 曲線は不変という反応形態は高血圧症のもっとも特徴的な反応様式であった。この反応は高血圧症で後負荷が投与前過大であったため、投与後、拡張期血圧の低下に示される後負荷軽減が PEP 短縮をもたらす、かつ前負荷は制限されていない状態

にあるため PEP 延長という要因は加わらなかったと考えられる。また心拍出量曲線の上方への移動が示すごとく、SV が増加するすなわち ET 延長を導く因子と、高血圧という駆出抵抗が過大であった状態から後負荷軽減により著しく駆出抵抗を減少する、すなわち ET 短縮という 2 つの要因が相殺的に作用し、その結果、ET は不変にとどまったものと考えた。

これに対して高血圧症と陳旧性心筋梗塞症を伴った例での代表的反応形態は PCL-ET 曲線の上方への移動、PCL-PEP 曲線の下方への移動であった。すなわち、ET 延長と PEP 短縮であった。ET 延長の要因は後負荷軽減操作による駆出抵抗減少に示される ET 短縮の因子よりも心筋梗塞症の存在下、高血圧症のみの群よりも SV 増加による ET 延長という因子が上回ったためと考えられる。PEP 短縮については後負荷軽減による因子が第一義的に作用したのと考えた。

以上、上記 2 つの病態では高血圧症という後負荷が、過剰である病態が投与前、主たる血行動態上の背景であると考え³⁰⁾。投与後、血圧低下とくに拡張期血圧の低下に示される後負荷軽減により PEP は短縮を示し、ET に関しては駆出抵抗と SV のいずれの変化が勝るかにより決定されると考えた。

つぎに陳旧性心筋梗塞症のみの例では PCL-ET 曲線は上方へ移動する。しかし PCL-PEP 曲線はほぼ不変であった。すなわち ET 延長、PEP 不変という反応形態が全例に認められた。この反応形態は陳旧性心筋梗塞症という潜在的であるにしろ心ポンプ機能不全が存在すると考えられる症例では、前 2 者が高血圧症を加味していたため後負荷が主として過剰であったのに対し、この群では酒井ら¹¹⁾、山内ら¹²⁾、吉岡ら¹⁴⁾の報告にもみられるごとく後負荷もさることながら前負荷も過剰な状態にあると考えられる。この点より、PEP は後負荷軽減による短縮という要因と、OP 1206 によりもたらされた後負荷軽減が循環能の改善とともに結果的には前負荷も軽減せしめたものと考えられ、前負荷軽減は PEP を短縮させるため、相殺的に 2 つの要因が作用し PEP は不変にとどまったものと考えられる。ET については高血圧状態でもなく駆出抵抗がこの群では高くなかったこ

とも加味され、SV 増加すなわち、ET 延長という要因のみが前面に描出されたものと考えた。

6. 結 語

(1) Prostaglandin E_1 製剤である OP 1206 $-\alpha \cdot CD$ 30 μ g を投与し、後負荷軽減操作を加え、心房細動に高血圧症あるいは陳旧性心筋梗塞症およびその両者を併せた症例での循環応答につき検討した。

(2) 心ポンプ機能の判定には PCL とそれに対応する SV, ET, PEP を impedance cardiography により測定算出し、心機能曲線を想定した。

(3) 高血圧症 8 例中 7 例で後負荷軽減に伴い PEP は短縮、駆出抵抗減少、SV 増加が相殺的に働いて ET は不変であった。陳旧性心筋梗塞症の全例において後負荷軽減操作は制限を受けていた前負荷の軽減をも導き PEP 不変、SV 増加が駆出抵抗減少を上回り ET 延長という結果をえた。高血圧症と陳旧性心筋梗塞を合併した群では PEP 短縮、ET 延長という前 2 者を加算したとき結果となった。

(4) 心房細動例を用い、種々の PCL に対する SV, STI により描かれるそれぞれの曲線は心ポンプ機能を知るうえで有用である。

文 献

- Majid, P. A., Sharma, B., Taylor, S. H. : Phen-tolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* 2 : 719~723, 1971.
- Cohn, J. N., Franciosa, J. A. : Vasodilator therapy of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.* 297 : 254~258, 1977.
- Chatterjee, K., Parmley, W. W. : The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog. Cardio-vasc. Dis.* 19 : 301~325, 1977.
- Stone, J. G., Hoar, P. F., Faltas, A. M., Johnson, L. L., Edie, R. N., Bowman, F. O., Malm, J. R. : Comparison of intraoperative nitroprusside unloading in mitral and aortic regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78 : 103~109, 1979.
- 木全心一, 高橋早苗, 広江道昭, 長村好章, 鈴木章子, 松村研二, 松本直行, 広沢弘七郎 : 心不全の血管拡張剤療法. 呼と循 26 : 863~872, 1978.
- 広江道昭, 関口守衛, 川守田英男, 青崎正彦, 辰村好章, 岳 マチ子, 広沢弘七郎, 遠藤真弘, 中島昌道 : 急性心筋梗塞症における血行動態とニトログリセリン静注法による vasodilator 療法. 心 臓 11 : 494~500, 1979.
- 河村剛史, 小柳 仁, 橋本明政 : 重症心疾患に対する開心術後管理——血管拡張剤の適応について——. 心 臓 10 : 155~163, 1978.
- 吉岡 廣, 岩坂壽二, 瀬尾一郎, 斧山英毅, 山内知, 一番ヶ瀬順, 橋本英世, 酒井 章, 塩田登志也 : ニトログリセリン軟膏による 循環動態の変化——RI アンジオによる検討——. *ICUとCCU* 4 : 1059~1068, 1980.
- 山内 知, 岩坂壽二, 斧山英毅, 橋本英世, 吉岡 廣, 一番ヶ瀬順, 東 伸郎, 村田秀穂, 酒井 章, 塩田登志也 : ニフェジピンの急性隆圧効果と循環動態. 臨床と研究 58 : 220~224, 1981.
- 橋本英世, 岩坂壽二, 斧山英毅, 吉岡 廣, 山内知, 村田秀穂, 城山喜八郎, 酒井 章, 塩田登志也 : Prostaglandin E_1 誘導体の血行動態におよぼす影響. 日本臨床生理学会誌 11 : 21~24, 1981.
- 酒井 章, 岩坂壽二, 斧山英毅, 橋本英世, 瀬尾一郎, 吉岡 廣, 山内 知, 一番ヶ瀬順, 村田秀穂, 城山喜八郎 : 陳旧性心筋梗塞患者に対する末梢血管拡張薬の効果, 厚生省循環器病研究委託費による心疾患のリハビリテーションシステム開発に関する研究. 昭和55年度業績集, 114~121, 1981.
- 山内 知, 岩坂壽二, 斧山英毅, 酒井 章, 塩田登志也 : 急性心筋梗塞症におけるニフェジピンの効果. 関西医大誌 (投稿中).
- 橋本英世, 岩坂壽二, 斧山英毅, 酒井 章, 塩田登志也 : 血管拡張剤の臨床的研究. 関西医大誌 (投稿中).
- 吉岡 廣, 岩坂壽二, 斧山英毅, 酒井 章, 塩田登志也 : ニトログリセリン軟膏とニフェジピンの比較検討——RI アンジオによる検討——. 関西医大誌 (投稿中).
- 酒井 章, 岩坂壽二, 津田信幸, 塩田登志也, 斎藤宗靖, 本原征一郎, 平川顯名, 河合忠一 : Impedance cardiography による心拍出量算出法の評価. 医用電子と生体工学 15 : 139~141, 1977.
- Sakai, A., Iwasaka, T., Tsuda, N., Shiota, T., Saito, M., Motohara, A., Kawai, C. : Evaluation of the significance of stroke volume determination by impedance cardiography, 2^o Congres International d' Impedance Bio-Electrique, Organise a I initiative de C. Fourcade, Lyon, France, Les16~19 juin 1976. Centre European De Promotion Medicale.
- Dusting, G. J., Moncada, S., Vane, J. R. : Prostaglandins, Their Intermediates and Precursors : Cardio-vascular Actions and Regulatory Rules in Normal and Abnormal Circulatory Systems. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 21 : 405~430, 1979.
- 三島好雄 : プロスタグランディンとその周辺, PGE₁ の臨床, 総論. 現代医療 12 : 929~936, 1980.
- 三船順一郎 : プロスタグランディンとその周辺, PGE₁ の臨床, 心不全. 現代医療 12 : 937~950, 1980.
- Nakano, J., McCurdy, J. R. : Cardiovascular effects of prostaglandin E_1 . *J. Pharmac. Exper. Therapeutics* 156 : 538~547, 1967.
- Maxucell, G. M. : The effect of prostaglandin E_1 upon the general and coronary haemodynamics and metabolism of the intact dog. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 31 : 162~168, 1967.
- 稲垣義明, 増田善昭 : 心機関, 臨床成人病 7 : 1645~1651, 1977.

- 23) 森 久恒, 村松 準, 角張雄二, 上嶋十郎, 矢端章夫, 加藤陽一, 重広世紀子, 川畑和人, 吉田 照, 木川田隆一: 末梢血管拡張剤の Starling 曲線におよぼす効果——心房細動例についての検討——. 脈波 **10**: 34~37, 1980.
- 24) 稲垣義明, 斉藤俊弘, 宿谷正毅: Systolic time interval (STI). 臨床成人病 **8**: 617~624, 1978.
- 25) Weissler, A. M., Harris, W. S., Schoenfeld, C. D.: Bedside techniques for the evaluation of ventricular function in man. *Am. J. Cardiol.* **23**: 577~583, 1969.
- 26) Talley, R. C., Meger, J. F., McNay, J. L.: Evaluation of the preejection period as an estimate of myocardial contractility indogs. *Am. J. Cardiol.* **27**: 384~391, 1971.
- 27) 稲垣義明, 増田義昭: 心機図で何がわかるか. 治療 **61**: 1047~1058, 1979.
- 28) 沢山俊民: 心臓の診かたと心機図. 金芳堂, 東京, 1972.
- 29) 竹内 正, 東 健彦, 稲垣義明: 循環——病態生理と診断・治療. 文光堂, 東京, p.234~256, 1980.
- 30) 岩坂壽二: 本態性高血圧症の循環動態——等尺性握力負荷法による研究——. 関西医大誌 **29**: 262~276, 1977.