

7. 冠状動脈造影法からみたいいわゆる Ca 拮抗剤 (slow channel inhibitor) の検討

遠藤真弘*

I. はじめに

近年、選択的冠状動脈造影法 (以下CAG) の普及や冠状動脈 spasm 誘発法の開発により、虚血性心疾患の病態解明には急速な進歩がみられ、各種虚血性心疾患の発症機序解明へ向けての多数の研究がなされるようになってきている。治療面においても、いわゆる Ca 拮抗剤等の登場により、冠拡張剤に対する考え方も変化し、一段と進歩したといえる。しかし薬効機序に関しては未だ不明な点も多く、今後の研究がまたれる。本稿では nifedipine, diltiazem について CAG よりえられた知見から、その薬効機序の一部を述べたい。

II. 薬効機序の判定の背景

冠拡張剤と呼ばれるものは β -遮断剤のように抗狭心作用を示しても冠拡張剤と呼ばない。また、isoproterenol 等は全冠血流量を増加させるが、必ずしも冠循環に好結果をえられないことから冠拡張剤と呼んでいない。

冠拡張剤および抗狭心症剤の薬効機序を考えるのにいくつかの条件がある。

- (1) 正常心に対する反応か、虚血心に対する反応か。
- (2) 狭心発作中に対する反応か、非発作中に対する反応か。
- (3) 狭心発作を寛解させる作用と予防作用の違い。

(4) 心筋梗塞の急性期に対する反応と慢性期に対する反応。

(5) 原因別、すなわち器質的冠狭窄が主原因によるものか、spasm 等の機能的冠狭窄によるものが主原因の場合かの違い。

(6) 冠拡張作用が異常緊張を正常に復する、non-passive なレベルまでの拡張作用か、さらに正常以上にまで拡げる passive な作用か。

(7) 冠拡張剤投与時の心機能、血圧等の条件の違い。

(8) 実験動物とヒトとの違い。

以上のごとく、個々の症例において投与される冠拡張剤の薬効機序はそのときの個々の症例の条件を考慮したうえで検討すべきである。

著者ら¹⁾は単に一時点のみでなく、刻々と変化する冠血管の様態を“dynamic” coronary angiography でとらえる方法を提唱した。

この方法²⁾で種々の冠拡張剤を臨床レベルで検討し、三の所見をえたので報告する。

III. Nitroglycerin (以下 TNG) と比較して

もっとも普遍的な薬剤としての TNG の薬効機序と比較して考えると分かり易い。

すでに 100 年以上の前に Heberden より記載されている TNG を初めとする亜硝酸剤は現在でも狭心発作に対し、もっとも切れ味のある薬剤として用いられている。

TNG の薬効機序は大きく分けて：① 冠拡張作用による虚血部心筋の冠血流量の増加による心筋酸素供給の増加、② 心仕事量等の低下による

* 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所外科

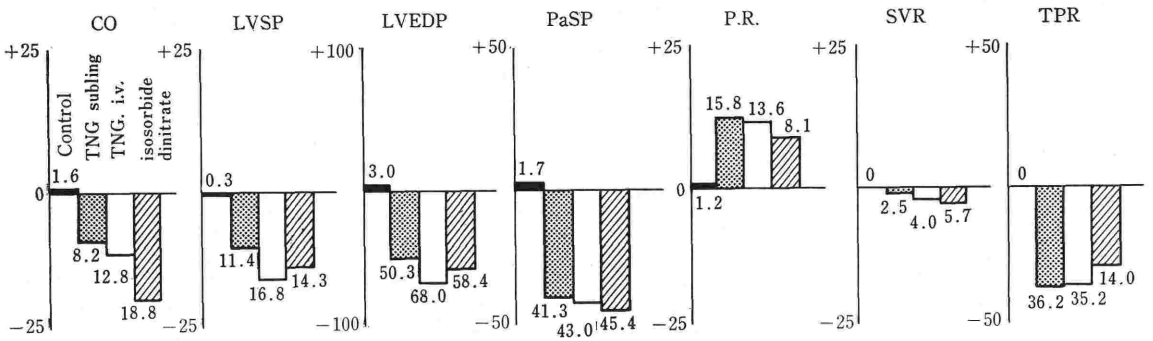


図 1. 亜硝酸剤による血行動態の変化

心筋酸素需要の減少, ③ 冠血流の再分配, 等で説明されている。

著者らは TNG の舌下・静注について検討した。結果は図 1 のごとく, 心拍出量 (CO) の低下, 左室収縮期圧 (LVSP) の低下, 左室拡張終期圧 (LVEDP) の著しい低下, 肺動脈収縮期圧 (PaSP) の著しい低下, 心拍数 (P.R.) の上昇, 全身血管抵抗 (SVR) のわずかの減少, 全肺抵抗 (TPR) の減少を示した。

1. 動脈系に対する作用

体動脈血管床の弛緩作用があるために血圧が低下する。血圧の低下は後負荷の低下を意味し, 心筋酸素需要を低下させる。体血管に対する作用は舌下のようにゆっくり吸収させるのに比し, 静注の方がより効果的といわれている。しかし著者らのごとく, 点滴静注した場合は舌下法との差は少ない。収縮期圧, 平均血圧, 脈圧が低下させ反射的に心拍数の上昇をもたらす。

2. 静脈系に対する作用

舌下で与えると動脈系により静脈系に強く働き心臓の前負荷 (拡張終期容量の減少) を著明に減少し, 心室は小さくなり拍出量は減少し心筋酸素消費量が減じる。

3. 心臓への作用

心臓への帰来が減少するために右室, 左室の容量は減少し, 左室収縮期圧および左室拡張終期圧が低下する。そこで収縮期壁張力の減少が生じ心筋酸素消費量が減じる。血圧低下による反射的な心拍数の増加が生じるマイナス面もあるが, 心拍出量の減少による駆出時間の短縮により心筋酸素消費量とよく平行するといわれる triple product (駆出時間×血圧×心拍数) を測定すると TNG を投与すると低下するという。

著者ら³⁾ は労作狭心症と異型狭心症とを対比しつつ triple product を発作中および TNG 投与後について測定した。

図 2 は異型狭心症の自然発作前後の血圧および心電図の経過を示したものである。

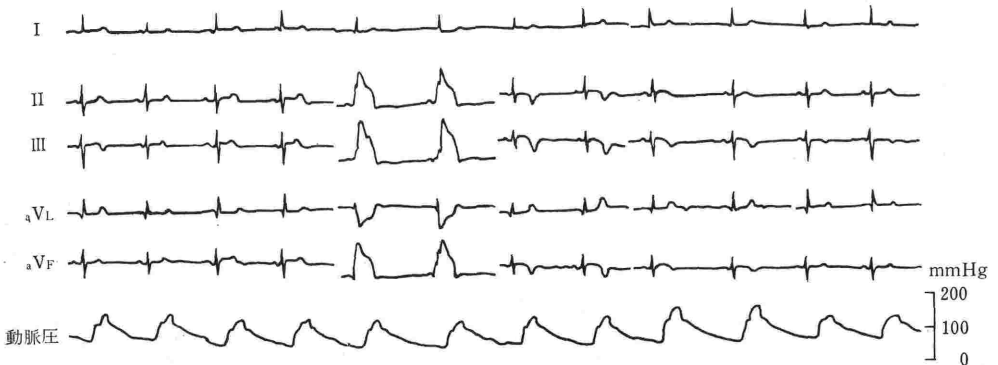


図 2.

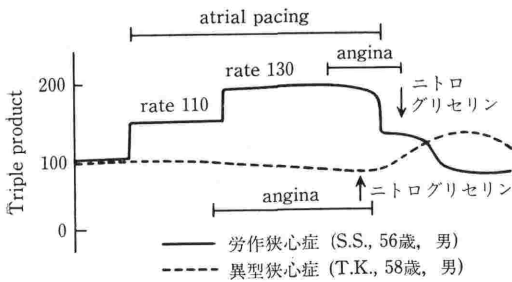


図 3. 異型狭心症と労作狭心症の狭心発作時の triple product の変化

異型狭心症は自然発作，労作狭心症は atrial pacing (rate 110で1分，130で2分)により誘発されたものである。

図 3は労作狭心症に対し，atrial pacing により発作が誘発される経過と異型狭心症の自然発作の経過の triple product を経時的に測定したものである。これをみると異型狭心症の発作の誘因は triple product の変化によるものでなく，すなわち心筋酸素消費量の増加のためでないことが想定できる。裏をかえせばなんらかの原因によって生じる冠血流の途絶あるいは著しい減少等で起きたと考えざるをえない。そして TNG の投与後，異型狭心症の発作が緩解する経過も興味深い。すな

わち，図 4のごとく，発作が緩解するとともに triple product はかえって急上昇する例も少なくない。

これに反し，労作狭心症の発作に TNG を投与すると，著明に triple product が低下する。

4. 冠血流の再分布

正常心の心筋組織酸素分圧を測定してみると心外膜層に比べ心内膜層はより低値にある。RI による microsphere 法による虚血心の心筋局所血流の実験的研究によれば TNG の投与後には心内膜下層の血流が比較的増加が認められるという。

TNG の薬効をおもに血行動態から説明しようとする学派と，冠拡張作用で説明しようとする学派がある。

血行動態より説明しようとする学派は臨床例において冠血流が必ずしも増加しないと報告している⁵⁾。そして岳中ら⁶⁾は虚血性心疾患の硬化性冠血管は拡張の余備力が残されていないと述べている。Preload, afterload の軽減により心筋酸素消費量を軽減しこれにより狭心発作が消失すると説明している。

これに対する反論もある。冠血流量は確かに冠

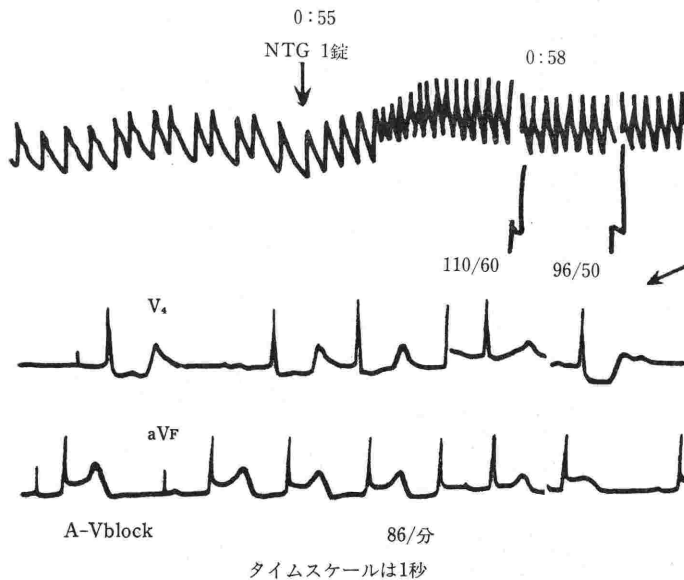


図 4. 異型狭心症の症例 (S.S., 56歳)におけるニトログリセリン効果
発作はニトログリセリンで消失するが，ニトログリセリンによって血圧は上昇し，triple product はかえって著しく増加する。

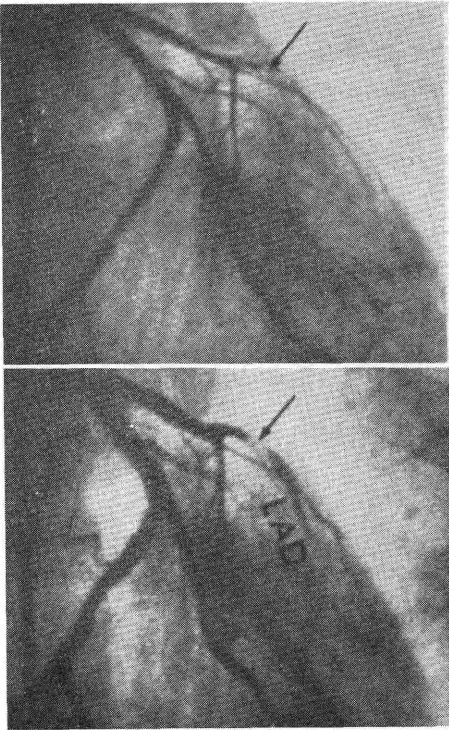


図 5. 切迫梗塞例

Nitroglycerin 静注後, 前下行枝の完全閉塞がやや緩解し, 末梢例が delayed filling 現象を認めるが造影される.

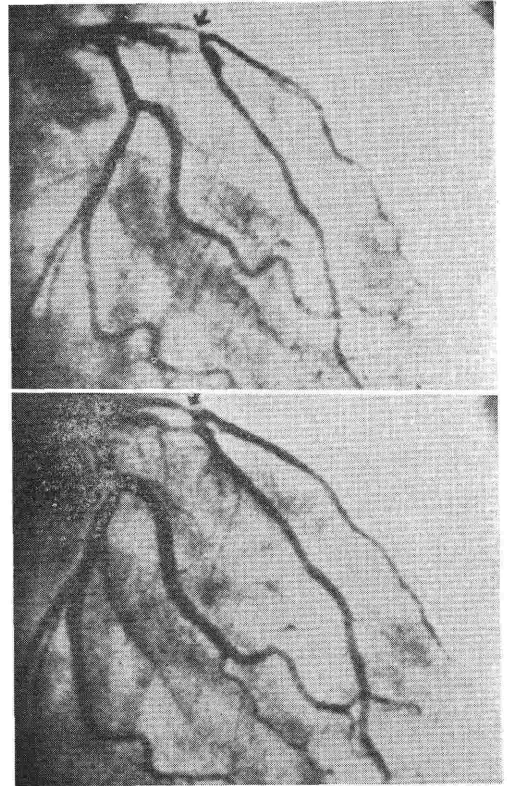


図 6. Nitroglycerin 舌下後, 冠拡張作用を認める. 矢印のごとく硬化性病変部の狭窄部自体も拡張している.

静脈洞の total の流量としては増加しないかもしれないが, 図5のごとく, unstable angina の発作中, TNG を舌下させ, 発作がとれたとき, 前下行枝の subtotal の閉塞による delayed filling 現象が TNG により狭窄はあるものの, delayed filling 現象が消失し, 前下行枝領域の虚血部そのものの局所血流は増加したと考えたい.

図6は労作狭心症の1例であるが, TNG の舌下により, 冠動脈全体が拡張すると同時に狭窄部そのものも拡張する症例もある.

図7は心筋梗塞で死亡した例の組織像であるが, 硬化性狭窄部の断面をみると, 全周のほとんどが著しい石灰化を有し, 強度の狭窄部を形成しているが, ごく一部はほぼ正常に近く, 薬物の拡張性を残すと思われる例もある.

図8は狭窄度と血流量との関係を示すが, 75%程度までの狭窄ではほとんど血流量は低下しない. 85%以上の狭窄から急速に血流量は低下する. すなわち, 95%の狭窄が薬物でわずか10~5%程度

の狭窄が減少すれば, 理論的には血流量は著しく上昇する. そこで TNG の作用機序に冠拡張性を無視できない. もちろん, coronary spasm が主因で生じる異型狭心症への主要な薬効機序は spasm の開除, すなわち冠拡張性を無視しえない.

IV. いわゆる Ca 拮抗剤

前述の冠拡張剤の代表である TNG と対比しつつ, いわゆる Ca 拮抗剤の薬効を検討してみた.

1. 研究方法

薬剤を以下の方法で検討した.

検討項目は投薬前後の, (1) 主幹冠状動脈の太さ(直径比), (2) 血行動態の比較, (3) 備考……とくに投薬前後の臨床症状および合併症.

主幹冠状動脈の拡張性は左冠状動脈前下行枝と回旋枝の近位部と中間部の四点を加算平均し求めた. また, 直径から予想断面積を求めた(図9).

血行動態は右心系圧測定および拍出量を Swan-

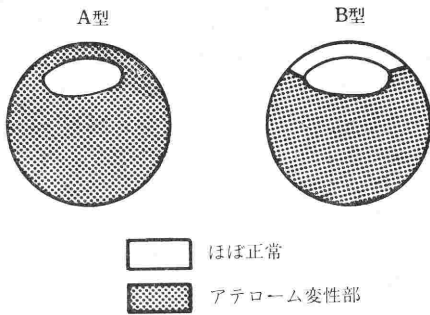
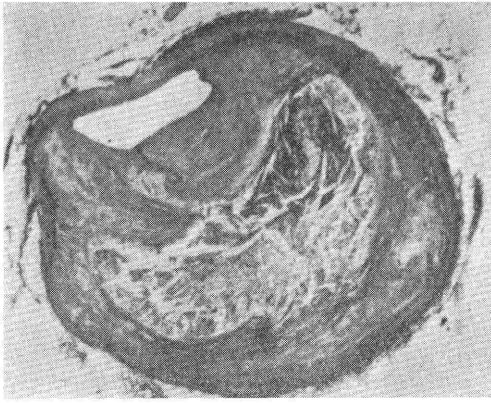


図 7. A型：ほぼ全周にわたりアテローム変性が及び正常部分がないもの（左側）
B型：一部はほぼ正常部分であり，冠拡張剤による拡張性が温存されていると思われるもの（右側）

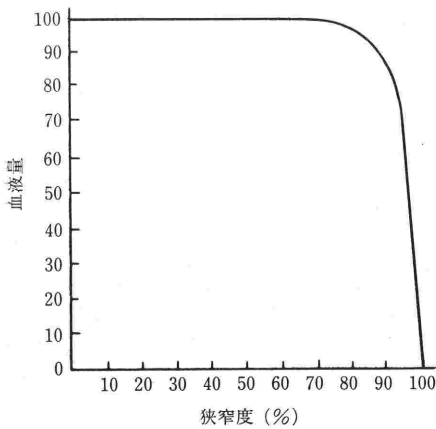


図 8. 狭窄度と血液量との関係 (May らによる)

Ganz floating catheter により測定し，左心系圧測定を Cordis社 pig teil catheter で測定した。

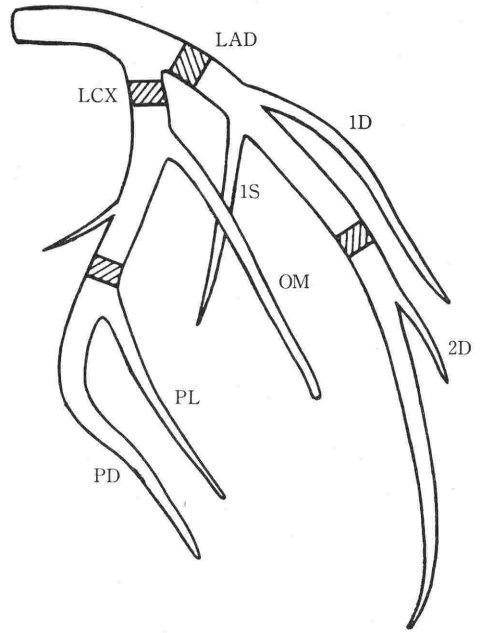


図 9. 前下行枝と回旋枝の近位部と中間部との直径を 4 カ所，加算平均して冠拡張性を求めた。

なお，冠状動脈造影法は Judkins 法に従った。

測定順序は表 1 に示すごとくに施行した。すなわち，初めに左冠状動脈造影を 5~6 ml の urografin 76 で造影し，これをコントロールとし，この影響が少なくなる 10 分後に圧測定，心拍出量を測定し，薬物投与し，再び血行動態および冠状動脈造影所見を検討した。左室造影は最後に施行し，左室造影所見は冠状動脈造影および薬物投与の影響が無視しえないので，本研究より検討を除いた。なお，全症例とも少なくとも 12 時間前より全薬物の投与を中止した。

表 1. 研究方法

投薬前	左冠状動脈造影	比較検討
10分間放置		
投薬前	血行動態測定	比較検討
	(心拍出量, 左室収縮期圧, 左室拡張終期圧, 右房圧, 肺動脈圧, 心拍数, 全身血管抵抗, 全肺抵抗)	
薬物投与		
投薬後	血行動態測定	
投薬後	左冠状動脈造影	比較検討
	右冠状動脈造影	
	左室造影	

a) 薬剤無投与群 (コントロール) 狭心症 3 例, 心筋梗塞 2 例, 計 5 例に対し, 最初に左冠状動脈造影に使用する造影剤の影響をみるために表 1 に従い冠状動脈の太さおよび血行動態への影響をみた。

b) Nifedipine 異型狭心症 2 例, 労作狭心症 3 例, 心筋梗塞 3 例の計 8 例に対し, 0.6mg を 5 分かけて, 静注した。

c) Diltizem 異型狭心症 1 例, 労作狭心症 5 例, 心筋梗塞 2 例の計 8 例について, 20mg を 5 分かけて静注し, 10 分後に測定した。

2. 結果

a) 薬剤無投与群

冠状動脈拡張性

直径比は不変, 予想断面積も不変

血行動態

図10のごとく, 心拍出量の変化率は 1.6% ↑ (以下上昇または増加を意味する). 左室収縮期圧 (LVSP) は 0.3% ↓ (以下下降または減少を意味する), 左室拡張終期圧 (LVEDP) は 3% ↑, 肺動脈収縮期圧 (PaSP) は 1.7% ↑, 心拍数 (RP) は 1.2% ↑, 全身血管抵抗 (SVR) は 0.4% ↑, 全肺抵抗 (TPR) は 0.2% ↑.

以上のごとく, 有意な変化は認められなかった。

備考: 初回の 1 回のみの冠状動脈造影の影響は 10 分後にはほとんど無視した。

b) Nifedipine 投与群

冠状動脈の拡張性

異型狭心症を除く 6 例の平均は直径比で 8.9% の拡張性を示した. 予想断面積は 18.5% の上昇を示した。

なお異型狭心症の狭心発作中に投与したのは 2 例で, 2 例とも発作中は spasm により完全閉塞であったものが, nifedipine 0.6mg の投与により spasm は緩解した. 発作は消失した. さらに TNG を投与したところ, 冠動脈の拡張はより passive に拡張した (図11).

図12は心筋梗塞例で 0.6mg 静注したところ, 明らかに冠状動脈の主幹部は拡張した。

血行動態の変動: 異型狭心症の 2 例を除く 6 例の平均は C.O. 23.8% ↑, LVSP 9.8% ↓, LVEDP 4% ↓, PaSP 3.8% ↓, P.R. 14.5% ↑, SVR 14% ↓, TPR 17% ↓, R.P.P. 3.3% ↑ を示した。

c) Diltiazem

冠状動脈の拡張性

8 例の平均は直径比で 12.5% ↑ を認めた. これから算出される予想断面積では 26.6% ↑ と比較的冠拡張性は強い. 図13は狭心症例でコントロールに比べ diltiazem を 20mg 投与したところ明らかに主幹部の拡張性を認める。

血行動態の変動: 投与前に比し, C.O. 1.2% ↓, LVSP 5.1% ↓, LVEDP 1.3% ↓, PaSP 2.7% ↓, P.R. 5.3% ↓, SVR 5% ↓, TPR 1.1% ↓.

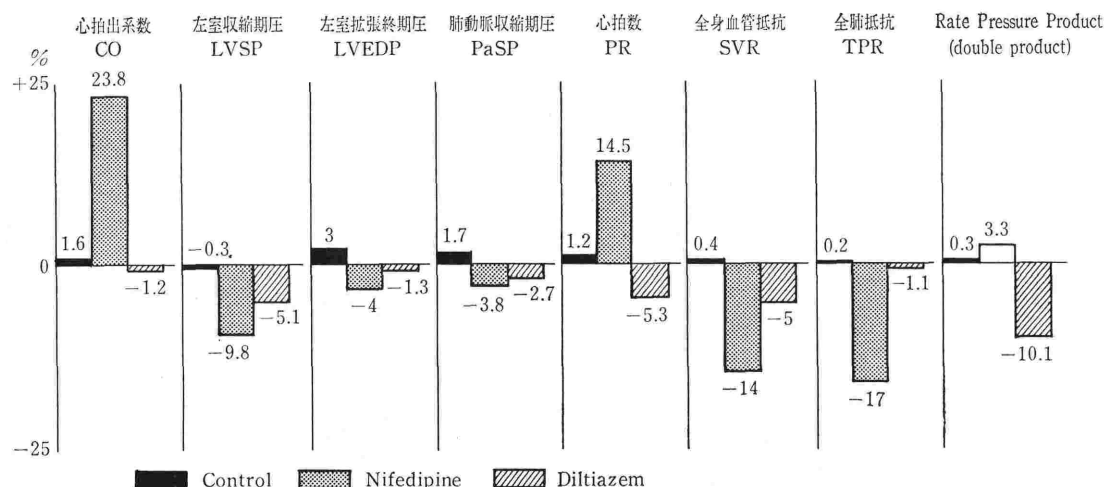


図 10.

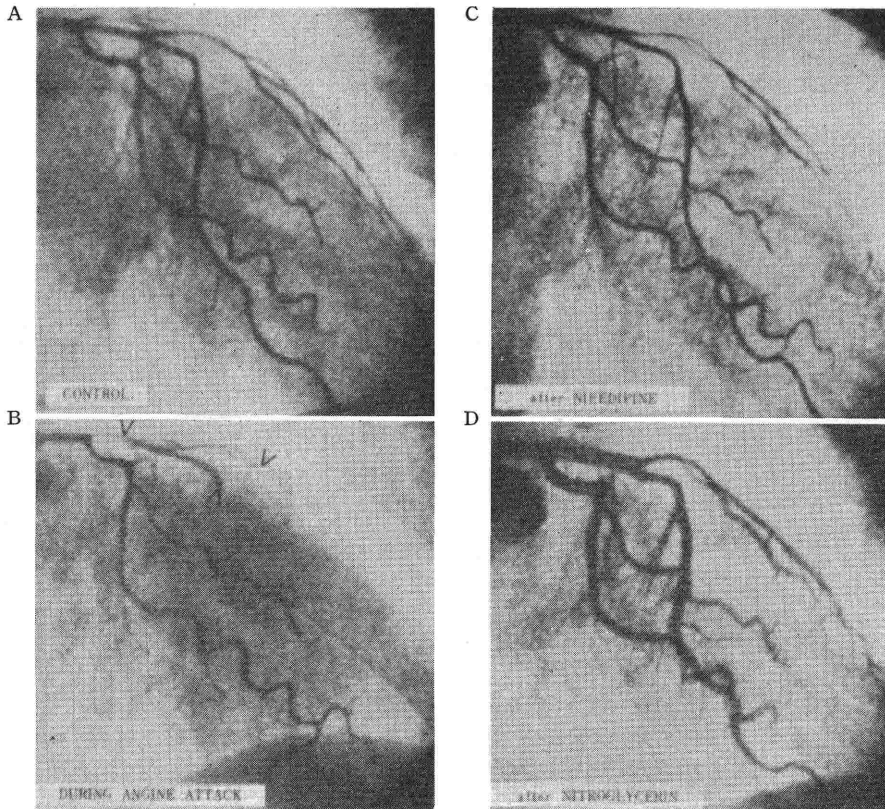


図 11.

R. P. P 10.1%↓を示した。

備考：8例の全例に徐脈をきたし、3例に刺激伝導障害(1度のA-V block, RBBB, LBBB)をきたした。

V. 考 察

今井ら⁷⁾は各種冠拡張の拡張性を動物実験にて冠状動脈の主幹部とそれ以下の細小血管に分けそれぞれの血管抵抗を特殊なトランスジューサーを使用し測定した。その結果、TNGは主幹部の抵抗を著しく低下し、すなわち著しい拡張を起こさせる。これに対し、dipyridamoleは細小血管抵抗を低下せしめる。Nifedipineもほとんど主幹部の拡張性をみないと報告した。

しかし、著者らのヒトでの臨床的検討ではnifedipineの主幹部冠動脈への拡張性はTNGに比べ弱いものの、冠拡張作用を示す。とくに異型狭心症の発作に対し、抗spasm作用により発作を消失させる。Diltiazemは冠状動脈の主幹部への拡

張性は比較的強い。

いわゆるCa拮抗剤の薬効機序は種々論ぜられている。そのひとつとしてnegative inotropic作用、negative chronotropic作用が働き心筋酸素消費量の軽減をはかるとする考えがある。

心筋酸素消費量と平行するといわれるRate Pressure Product (RPP = 収縮期血圧×心拍数)を測定してみるとdiltiazemは平均10.1%↓を示したが、nifedipineは3.3%↑を示した。RPPよりはさらに心筋酸素消費量を平行するといわれるtriple productを測定してみると両者ともコントロール時より減少している。

いわゆるCa拮抗剤は、(1)心筋細胞、(2)冠血管、(3)刺激伝導系、(4)末梢血管の4つに分けて考える必要がある。

各種のいわゆるCa拮抗剤が上記の4つの作用のうち、なにか強いかにより、临床上、もっとも重要なことである。

心筋細胞に働きnegative inotropic作用を示し、

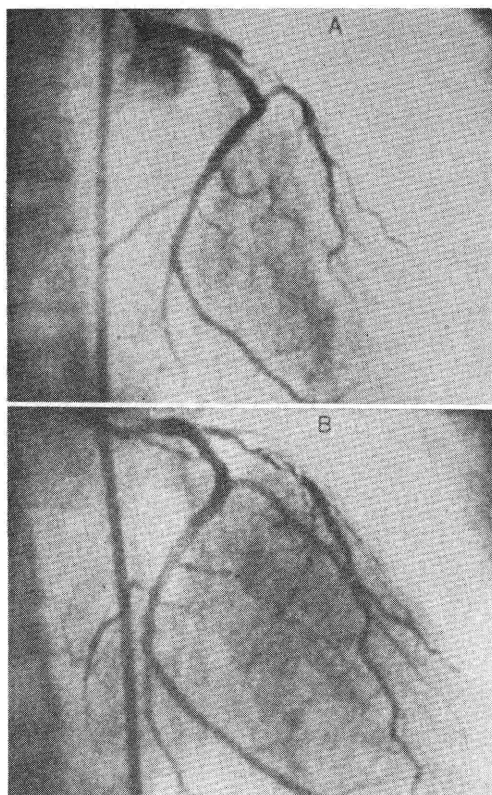


図 12.

A : Control B : Nifedipine 0.6mg iv

心筋酸素消費量を低下させる可能性がある。冠血管に働けば、血管平滑筋の弛緩作用を示し、冠血管を拡張させる可能性がある。これは臨床的に著者は証明した。

刺激伝導系に対しては、いわゆる Ca 拮抗剤の膜電位変動が関与している可能性を否定できない。本剤が虚血心筋で見られる不整脈発生の原因を阻止できるかどうか注目されている。今井⁸⁾によれば Ca^{++} が電荷の担体となって発生する異常電気現象 (slow response) を直接抑制するのみならず $[Ca]_i$ を減少させ、Na-Ca exchange を介しての間接効果からの二面より抗不整脈作用が期待される。

しかし、著者の臨床における diltiazem の投与では徐脈を生ぜしめ、確かに心筋酸素消費には一役かっているが、著者の投与方法では 8 例中、3 例に一過性の刺激伝導障害 (I 度の A-V block, 左脚ブロック, 結節調律, 右脚ブロック等の多種の不整脈) を生じた。临床上、通常量の digitalis

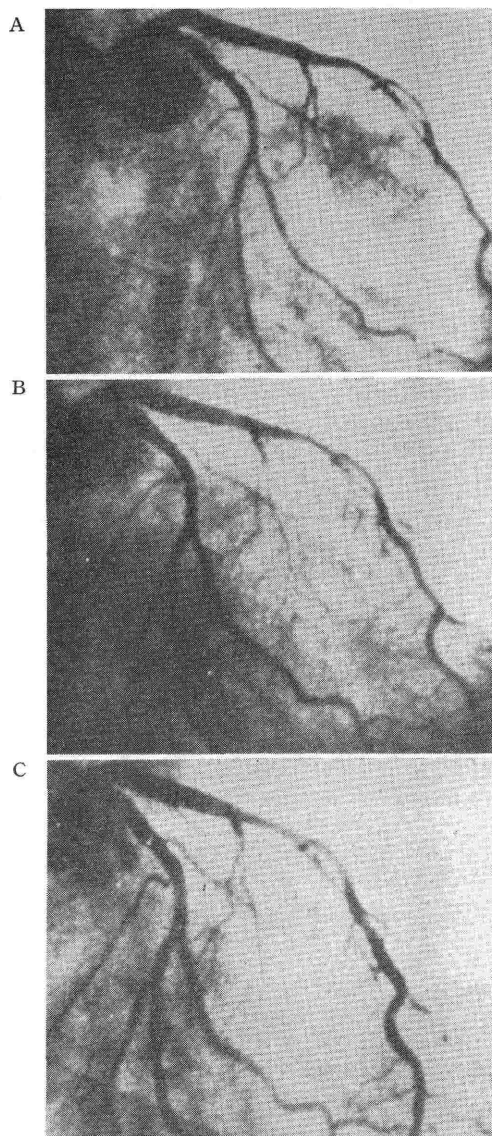


図 13.

A : Control. B : Diltiazem C : Nitroglycerin

剤と通常量の diltiazem を併用すると、I 度の A-V block を併発することが経験されており、本剤の使用上、注意を要する。

Nifedipine にせよ、diltiazem にせよ、临床上、異型狭心症に発作の予防には著明な効果を示し、その薬効は抗 spasm 作用であることが実証されつつある。

冠状動脈造影上、spasm に対し、TNG は抜群

の効果を示し、より specificity と sensitivity を示す。この効果は前述したごとく、TNG の冠拡張作用が異常緊張を正常レベルまでに復する non-passive な作用以上に、さらに passive に拡張する強力な作用がある。

これに対し、nifedipine は異型狭心症の発作中 spasm により完全閉塞を 0.6mg の静注により緩解し、他の部分もやや拡張するにとどまり、non-passive な作用がみられる。その後 TNG を投与すると、その拡張作用は nifedipine に比し、著しい。

通常、異型狭心症に投与する経口投与量は 30~60mg/日であり、この量の血中濃度と、1 回に静注する 0.6mg はけって少ない量ではない。

異型狭心症の発作が頻発している時期には、非発作時でも冠状動脈は spastic で、全体的に狭い。これが、通常量の nifedipine あるいは diltiazem を投与後に再び造影すると、冠状動脈は明らかに拡張をし、太い。本症に対しては血行動態の変化から本剤の薬効機序を説明しにくい。

本症の発作を直接、緩解させるには TNG は第一選択であるが、発作を予防させる第一選択は nifedipine, diltiazem 等のいわゆる Ca 拮抗剤が優る。これは当然、作用持続時間に関係する。

ここで、nifedipine や diltiazem の抗 spasm 作用や冠拡張作用は冠状動脈の平滑筋に直接作用するものか、あるいはなんらかのホルモン、体液性機構を二次的に変化させて、作用するものかは、現在のところ不明である。

今井⁸⁾によれば、いわゆる Ca 拮抗剤が neurohypophysis からの oxytocin や vasopressin の遊離を特異的に抑制し、Langerhans 島の β -細胞か

らのインシュリンの遊離も特異的に抑制するという。

また、泰江⁹⁾は hyperventilation による alkalosis が spasm を誘発すると報告したが、これらの体液性変化を Ca 拮抗剤がどのように作用するのかは不明である。

一方、ヒトでは冠動脈の spasm を誘発する ergonovine, methacholine 等は実験犬ではほとんどみられない。そこで、薬物による冠動脈への拡張作用や spasm 誘発等の薬理作用を考えると、実験動物による成果が、そのままヒトでも同様な結果が出るとはかぎらないことを、銘記する必要がある。

文 献

- 1) 遠藤真弘, 今野草二, 笠貫 宏, 広沢弘七郎, 細田 瑛一: 狭心症における "dynamic" angiography. 臨床成人病 5:1148, 1975.
- 2) 遠藤真弘, 関口守衛, 堀江俊伸, 和田寿郎: 冠拡張剤. ICU と CCU 2:641, 1978.
- 3) 遠藤真弘, 細田 瑛一, 井上康夫, 土師一夫, 宮田捷信, 関口守衛, 林 久恵, 今野草二: 狭心症の血行動態. 内科 35:410, 1975.
- 4) Becker, L. C.: *Circulation Res.* 28:263, 1971.
- 5) Gorlin, R.: *Circulation* 19:705, 1959.
- 6) 岳中典男: 血液と脈管 2:693, 1971.
- 7) 今井昭一: Ist International Nifedipine Symposium, Tokyo, 23, 1975.
- 8) 今井昭一: カルシウム拮抗薬. 臨床と研究 56:3140, 1979.
- 9) Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A.: Circadian variation of exercise capacity in patients with variant angina: role of exercise induced coronary arterial spasm. *Circulation* 59:938, 1979.