

原著

冠動脈再建術症例における上行大動脈内ニトログリセリン投与の冠血流量及び血行動態におよぼす影響

五嶋良吉 木下 修* 池垣淳一*
 小川恭一** 鶴田宏昭** 山本信一郎**
 岩井誠三***

要 旨

冠動脈再建術症例で術中ニトログリセリン直接投与による冠血流量及び血行動態への影響を明らかにするために、体外循環からの離脱前に心停止液注入ラインより 1 mg のニトログリセリンを投与した群 6 例（以下投与群）と非投与群 6 例でグラフト部冠血流量と周術期の血圧等の諸パラメータを比較検討した。

投与群と非投与群との間に年齢，体重，身長，術前心係数に有意差なく，グラフト部冠血流量は体外循環からの離脱前の測定で両群間に有意差はなかった。投与群ではグラフト部冠血流量測定直後にニトログリセリンを注入したが，その前後での流量に有意差はなかった。また両群とも閉胸前にグラフト部冠血流量を測定し，両群に有意差を認めず。非投与群の心係数は手術前後で有意の増加を認めなかったが，投与群では有意の増加を認めた。

はじめに

ニトログリセリン（以下 NTG）が狭心症に有効であることは古くから認められているが，その

作用機序については未だ定説をみるに至っていない。姫路循環器病センターにおける冠動脈再建術症例では麻酔開始時より NTG を $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で，大動脈遮断中を除いて持続的に投与しているが，今回 NTG 冠動脈への bolus injection が再建部の冠血流にどのような影響を与えるか，また体外循環終了後の心機能にいかなる影響を与えるかを見るために，部分体外循環中に 1 mg の NTG を心停止液注入ラインより注入し，再建部冠血流量を測定した。

対象及び方法

58年8月から59年12月にかけての左前下行枝（以下 LAD）再建術をおこない，人工心肺（以下 CPB）離脱後 IABP を行なわなかった症例のうち，12例を対象とした。これを2群に分け，1群6例は対照群とし，CPB 離脱前及び胸骨閉鎖前に LAD の再建部冠血流量を日本光電社製電磁流量計 MFV-1200 によって測定した。他の6例では CPB 中の流量測定直後に 1 mg の NTG を大動脈の心停止液注入ラインより注入し再び流量を測定し，NTG 投与群（以下投与群）とした。

両群とも血圧，肺動脈楔入圧，直腸温，鼻咽頭温を併せて測定した。また ICU 入室3時間後に血圧，肺動脈楔入圧，直腸温，心係数，CPK，CK-MB，GOT を測定した。

心拍出量は YHP 社 15055-A を用い，血行動

兵庫県立こども病院麻酔科

*兵庫県立姫路循環器病センター麻酔科

**兵庫県立姫路循環器病センター胸部外科

***神戸大学医学部麻酔科

態のモニターは YHP 社製 78342-A を用いた。麻酔法は 150 μg/kg のフェンタニールを CPB 前に投与し、又 CPB 回路内に 1mg のフェンタニールを加える大量フェンタニール麻酔とし、麻酔導入前に 0.2 μg/kg/min の NTG と 2 μg/kg/min のジルチアゼムの持続投与を開始した。NTG およびジルチアゼムは CPB 開始と同時に投与を中止し、CPB 中復温時に自己心拍が出現した時に投与を再開した。

結 果

対象群と投与群で年齢、身長、体重に有意差はなく(表-1)、体外循環から離脱時の LAD 再建部冠血流量にも有意差がなかった(表-2)。又手術前、後の心係数、帰室3時間後のCPK、CK-MB、GOT、にも有意差はなかったが(表-2、表-3)、胸骨閉鎖前の冠血流量には両者の間で有意差があった(表-2)(non-paired T-test: 有意水準0.05)。

一方 CPB 中と胸骨閉鎖前の LAD 再建部冠血流量は対象群で有意の変化を示さなかったが投与群では有意に増加した(Paired T-test: 有意水準0.05)(表-4)。

考 察

NTG は 1 ~ 3 分の半減期で代謝されて Dinitraet になり、Dinitrate は NTG の 1/10 の力価を有し 2 時間の半減期を有するとされている¹⁾。虚血性心疾患患者の冠動脈再建術においては麻酔導入前にジルチアゼム 2 μg/kg/min, NTG 2.0

μg/kg/min を持続投与し、体外循環開始後自己心拍がでる前の間、両者とも投与を一時中止している。体外循環中 1mg の NTG を bolus injection で投与してから胸骨を閉鎖するまでの時間は約50分であり、人工心肺回路への吸着のために胸骨閉鎖まで影響が残っているとは考えにくい、吸着を無視して NTG 及び Dinitrate をその力価に従って NTG に換算して体内残留量を次の差分方程式に従ってシミュレーションした。

$$\Delta S3 = \log(1/2) \cdot S3 / (60 \cdot H1) + 65D / 60000$$

$$\Delta S2 = \log(1/2)$$

$$\cdot S3 / (60 \cdot H1) + S2 \log(1/2) / (60 \cdot H2)$$

$$\Delta S = \Delta S3 + \Delta S2 / 10$$

ここで ΔS3, ΔS2 はそれぞれ NTG, Dinitrate の 1 秒間で変化する量であり、H1 は NTG の半減期(分)、H2 は Dinitrate の半減期(分)、S3, S2 はそれぞれ NTG, Dinitrate の体内残留量(mg)である。ΔS は Dinitrate を NTG の力価に換算した NTG 量の 1 秒間で変化する量である。

NTG の持続注入開始から bolus injection まで約 15 分を要しておりこれに従って NTG の bolus injection を行った場合と行わなかった場合のシミュレーションの結果を示す(図1)。胸骨閉鎖時の残留量は投与群 0.17 mg に対し非投与群は 0.12 mg であるが広い内表面積を有する送、脱血管への吸着が NTG 投与後速やかに生ずるとし、50%吸着さるとすれば両群の値はさらに接近したものになり投与群 1.2 mg に対し非投与群 1.1 mg になる(図-2)。これはあくまでも仮定であり、ここから結論を導き出せるものではないが、
胸 骨

表 2 体外循環離脱前後の LAD 再建部冠血流と手術前後の CI

	部分体外循環中冠血流量	胸骨閉鎖時冠血流量	手術前 CI	術後 CI
対照群	49.2±14.3	55.0±23.2	2.5±0.7	4.2±1.2
投与群	67.8±36.0	102.0±34.9	2.5±0.5	5.4±1.4
有意差	-	+	-	-

表 1 対 象

	年齢 ± 標準偏差	身長 ± 標準偏差	体重 ± 標準偏差
対照群	55.7±2.7	163.7±4.0	62.3±6.0
投与群	54.5±3.2	164.0±2.9	65.2±7.8
有意差	-	-	-

表 4 部分体外循環中と胸骨閉鎖前の LAD 再建部冠血流量

	部分体外循環中の冠血流量	胸骨閉鎖前冠血流量	有意差
対照群	49.2±14.3	55.0±23.2	-
投与群	67.8±36.0	102.3±34.9	+

表 3 帰室3時間後の CPK, CK-MB, GOT

	CPK	CK-MB	GOT
対照群	659±379	52±33	47±17
投与群	465±147	51±34	43±11
有意差	-	-	-

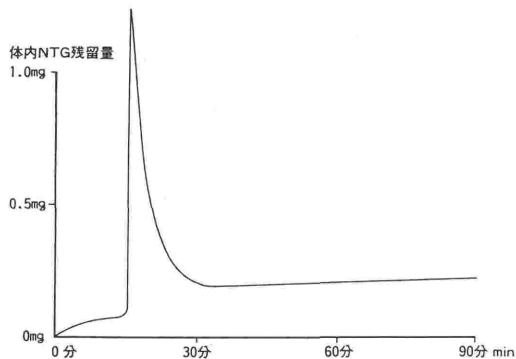
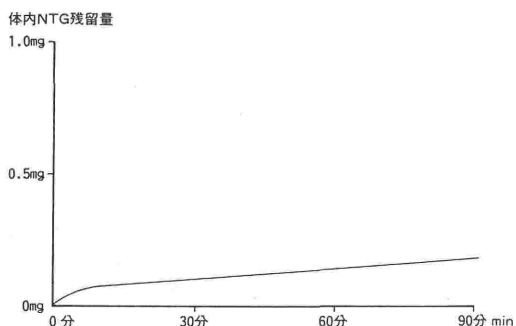
0.2 μ g/kg/minのNTG持続注入と 1mgNTGの急激な注入を組合せたもの0.2 μ g/kg/minのNTG持続注入

図1 回路への吸着を想定しない場合

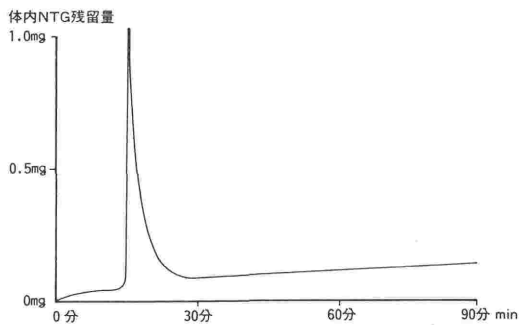
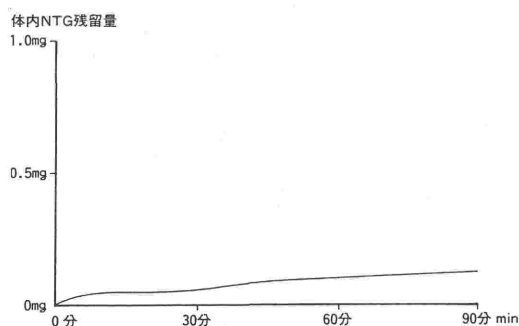
0.2 μ g/kg/minのNTG持続注入と 1mgNTGの急激な注入を組合せたもの0.2 μ g/kg/minのNTG持続注入

図2 回路への吸着を想定した場合

閉鎖時に血圧は対象群と投与群で $107 \pm 20/54 \pm 8$, $112 \pm 15/58 \pm 12$, 肺動脈楔入圧は 15 ± 2 , 14 ± 8 , (以上 mmHg \pm SD) 心拍数は 87 ± 6 , 85 ± 11 と有意差がないことと併せて我々は両群の NTG 残留血中濃度に有意差はないと推定した. そうすると両群間での胸骨閉鎖時に LAD 流量に差がでたことの原因は他に求められるべきである.

一方年齢, 体重, 身長, 術前心係数に有意差がなく, また麻酔方法も一定であることから, 投与群と非投与群の差は主として NTG を bolus で投与したことによると考えられる.

NTG を冠動脈内に 200 μ g ほど投与すると冠血流は改善するが心拍数は有意の変化を示さず²⁾³⁾, 血圧の変動も無視し得る²⁾, との報告があり我々は人工得肺離脱前に同程度の NTG が冠血管内に投与されるために 1 mg を心停止液注入ラインより投与した.

NTG の冠動脈内投与で冠動脈径が一過性に増大するとの報告は多く²⁾⁴⁾⁻⁹⁾, いずれの報告でも冠灌流圧がほぼ一定に保たれており冠血流の増加¹⁰⁾¹¹⁾

が認められている. しかし我々の研究では NTG の bolus injection 直後に LAD 流量が有意に増加しておらず, これは比較的少量の NTG で血圧がやや低下したためと思われる. 一方 NTG を投与して45分後に冠血流量は有意に増加しており, また対照群と比較しても有意の増加が認められている. 我々が今回検討した症例では劇的な変化を示す, いわゆる coronary spasm は1例もみられず, NTG の冠動脈内投与による coronary spasm 寛解⁹⁾¹²⁾, 機序による LAD 流量の増加は考えられない.

NTG は体循環への作用により前負荷及び後負荷を軽減し, 心室壁運動性を改善すると言われており¹³⁾⁻¹⁵⁾, 自己心拍出現以後の NTG 持続注入はこうした体循環への効果をも期待して用いられている. しかし先に述べたように体外循環中に投与した 1 mg の NTG が胸骨閉鎖時に影響を残しているとは考えにくく, bolus injection によって惹起された何らかの作用によって両群間に差が出たと考えざるを得ない.

冠動脈の一部を虚血状態にすると進行性の冠血管収縮がおこるといわれており¹⁶⁾⁻¹⁸⁾, LAD の血管吻合時には LAD 領域が相対的に虚血状態になる。そのために LAD に血管収縮がおこり, 長時間にわたり再建部冠動脈の血流量が増加しにくいという現象が生じていることが否定できない。またこの血管収縮は血管拡張薬によってリバースされ¹⁶⁾; 又 NTG に心筋の側副血行を増加させ心筋の乳酸代謝を改善する¹⁹⁾²⁰⁾ との報告もあり, NTG により虚血性の血管収縮の悪循環が断たれ, LAD 流量が増加したと考えることができよう。

一方帰室後心係数が投与群に於てのみ手術前よりも有意に増加していることについては, 帰室時の心係数に両群間で有意差がないこと及び体外循環終了後のみカテコラミンを使用していること等のために, NTG 投与, 冠動脈再建にのみ CI 増加の原因を求めることはできない。

さらに CPK, CK-MB, GOT は両群に有意差がなく, 体外循環中自己心拍出現後に NTG を心停止液注入ラインから 1 mg bolus injection することが, 体外循環中に心筋のうけた障害に対する保護的作用を有しないことが推察される。

ま と め

人工心肺からの離脱前に NTG を 1 mg 心停止注入ラインより投与することにより, 胸骨閉鎖時に冠血流量が有意に増加した。このとき体内残留 NTG 量は両群で差がないと推定され, NTG 投与による影響は低酸素性冠動脈収縮の解除によると予想される。

参 考 文 献

- 1) Philip Needleman and Eugen M. Jonson: Vasodilators and the treatment of angina: Goodman and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics: Macmillan, 819-833, 1980.
- 2) Robert L. Feldman, J. Danie Marx, Carl J. Pepine, C. Richard Conti: Analysis of Coronary Responses to Various Doses of Intracoronary Nitroglycerin: Circulation 66, No. 2, 1982.
- 3) C. Richard Conti, Robert L. Feldman, Carl J. Pepine, James A. Hill, James B. Conti: Effect of Glyceryl Trinitrate in Coronary and systemic Hemodynamics in Man: The American Journal of Medicine, June 2:7, 1983.
- 4) B. Greg Brown, Edward Bolson, Robert B. Petersen, Cynthia D. Pierce, Harold T. Dodge: The Mechanisms of Nitroglycerin Action: Stenosis Vasodilatation as a Major Component of the Drug Response; Circulation 64, No. 6, 1981.
- 5) M. Bory, A. Egge, P. Sacerdote, M. Benichow, C. Cardella, P. Djiane, A. Serradimigni: Le test a la nitroglycerine injectable au cours de la coronarographie: Arch. Mal. Coeur, 74e annee, No. 6 675-684, 1981.
- 6) W. Schulz, W. V. Anderthen, J. H. C. Reiber, M. Kaltenbach, G. Kober: Active and Passive Coronary Vasodilation After Intracoronary and Sublingual Nitroglycerin: Zeitschrift fur Kardiologie 72, Suppl. 3, 82-86, 1983.
- 7) William S. Weintraub, Satoshi Akizuki, Jai B. Agarwal, Monty M. Bodenheimer, Vidya S. Benka, Richard H Helfant: Variable effects of intracoronary nitroglycerin on myocardial blood flow and segmental shortening according to dose and degree of coronary occlusion: American heart journal, April Vol. 107 No. 4:707-710, 1984.
- 8) Robert L. Feldman, James A. Hill, James B. Conti, C. Richard Conti, Carl J. Pepine: Analysis of coronary responses to nifedipine alone and in combination with intracoronary nitroglycerin in patients with Coronary artery disease: American Heart Journal 105 No. 4:651-658, 1983.
- 9) Lamberto G. Bentivoglio, Andeas Gruntig: Relief by intracoronary glyceryl trinitrate of coronary artery spasm resistant to sublingual route of administration: British Heart Journal 46:581-583, 1981.
- 10) Roger B. Rehr, Jay A. Jackson, Michael D. Winniford, William B. Campbell, David Hillis: Mechanism of Nitroglycerin Induced Coronary Dilation: Lack of Relation to Intracoronary Thromboxane Concentrations: The American Journal of Cardiology. Vol. 54 Nov. 1, 1971, 1984.
- 11) Katsuhiko Noguchi, Hitonobu Tomoike, Hisatsune Ootsubo Kikuo Sakai, Mottomi Nakamura: Difference in Site and Time Course of Coronary Dilating Effects of Tropicamide, Nitroglycerin and Dicyclanil in Anesthetized Dogs: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics: Vol. 219 No. 3 809-814, 1983.
- 12) Carl J. Pepine, Robert L. Feldman, C. Richard Conti: Action of Intracoronary Nitroglycerin in Refractory Coronary Artery Spasm: Circulation 65 No. 2 11-414, 1982.
- 13) M. Patricia Mcewan, Neil D. Berman, John E. Morch, David H. Feiglin, Peter R. Hlanghlin: Effect of Intravenous and Intracoronary Nitroglycerin on left Ventricular Motion and Perfusion in Patients with Coronary Artery Disease: The American Journal of Cardiology 47, Jan 102-108, 1981.
- 14) William P. Mood, Ivo Amende, Rudiger Simon, Paul R. Lichtlen: The effect of Intracoronary Nitroglycerin on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Man: Circulation 61 No. 6 1098-1104, 1980.
- 15) I. Amende, R. Simon, W.P. Hood, P.R. Lichtlen: Effects of Nitroglycerin on Left Ventricular Diastolic Properties in Man: Zeitschrift

- fur Kardiologie 72, Suppl. 362-65, 1983.
- 16) Mark W. Gorman and Harvey V. Sparks: Progressive Coronary Vasoconstriction during Relative Isechemia in Canine Myocardium: Circulation Research 51:411-420, 1983.
 - 17) A. C. Guyton, J. H. M. Clenatham, L. L. Michaelis: Evolution of regional ischcemia distal to a proximal coronary stenosis: Self Propagation of Ischemia: American Journal of Cardiology: 40:381-392, 1977.
 - 18) J. T. Willerson, J. T. Watson, I. Hutton, G. H. Tompleton. D. E. Fixler Reduced myocardial reflow and increased coronary valcular resistance following prolonged myocardial ischemia in the dog: Circulation Research. 36. 771-781, 1975.
 - 19) Stephan E. Froles. R. D. Weisel, D. A. G. Mickle, S. J. Teasdale, A. P. Aylmer, C. T. Chriatakis, M. M. Madonik, J. Ivanov, S. Houle, P. R. McLaughlin, R. J. Baird: A Comparison of Nitroglycerin and Nitroprusside: I. Treatment of Postoperative Hypertension: The Annals of Thoracic Surgery 39 No. 1 53-59, 1985.
 - 20) S. E. Froles, R. D. Weisel, D. A. G. Mickle, S. J. Teasdale, A. P. Aylmer, G. T. Christakis, M. M. Madonik, J. Ivanov, S. Houle, P. R. McLaughlin, R. J. Baird: A Comparison of Nitroglycerin and Nitroprusside: II The Effects of Volume Loading: The Annals of Thoracic Surgery 39 No. 1 61-67, 1985.

Effect of Nitroglycerin Administration through Aortic Root on Coronary Circulation and hemodynamics during Cardiopulmonary Bypass for Aorto-Coronary Bypass

Ryokichi Goto, Osamu Kinoshita*, Junichi Ikegaki*, Kyoichi Ogawa**,
Hiroaki Tsuruta**, Shinichi Yamamoto** and Seizo Iwami***

* Department of Anesthesia, Kobe Children's Hospital Dept.
of Anesth. Himeji Brain and Heart Center

** Dept. of Cardiovascular Surg., Himeji Brain and Heart Center

*** Dept. of Anesth. Kobe Univ. School of Medicine

We have investigated the effect of nitroglycerin (NTG) on coronary circulation, blood pressure and cardiac index during extracorporeal circulation in patients who were subjected to AC bypass.

Twelve patients were divided into 2 groups: 1 mg of NTG was injected bolusly through aortic root in 6 patient prior to cessation from partial cardiopulmonary bypass (NTG-group), and in other 6 patients no NTG was injected (control group). In the both groups left anterior descending coronary (LAD) graft flow was measured and other hemodynamic parameters were recorded. There were no significant difference between two groups in age, body weight, height, preoperative cardiac index and LAD graft flow

measured prior to NTG injection (NTG group) and to cessation from cardiopulmonary bypass. In the NTG group 1 mg of NTG was injected during the measurement of LAD flow, and no significant changes in the flow were observed following the NTG injection. The flow was measured again before the closure of sternal bone in the both groups, however, significant increase in the flow was revealed in the NTG group. Furthermore between pre- and post-operative periods, no significant change in cardiac index in the control group was observed. But on the other hand significant increases in cardiac index were observed by NTG injection at post-operative period.