

原 著

A-C Bypass 術後の末梢血管拡張療法

—ニトログリセリンとニカルジピンの血行動態面からの比較検討—

山本文雄*	小原邦義*	川副浩平*
公文啓二**	田中一彦**	平田隆彦**
加瀬川均*	藤井尚文*	小坂井嘉夫*
賀来克彦*	鬼頭義次*	中島伸之*
藤田毅*		

要 旨

体外循環下 A-C bypass 術後症例に対し、静注用ニトログリセリンを10例に、静注用ニカルジピンを8例に投与し、術後急性期の血行動態に対する効果の比較検討を行なった。

投与前値を control 値とし、これら薬剤投与で4～5時間後、なるべく同じ左房圧を維持すべく輸液を行ない検討したところ、両薬剤共に、後負荷軽減作用を有し Cardiac index についてはニトログリセリン群は 3.12 ± 0.53 から 3.47 ± 0.43 l/min/m² と上昇したのに対しニカルジピン群は 2.84 ± 0.84 から 3.46 ± 0.81 l/min/m² と上昇、両群有意な増加を示したがニカルジピンに著しいことが判明した。以上よりニカルジピンもニトログリセリン同様安全に後負荷軽減療法に應用できる薬剤であることが示唆された。

はじめに

近年、血管拡張薬による After load の軽減療法が注目され¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、術後の不全心に対して応用され、開心術後の成績向上に寄与していることは諸家の認めるところである。一方、冠動脈血行再建術後の薬物治療として、我々の施設では、ニトログリセリン (NTG) 静注療法を採用し、一般的

に A-C bypass 術後の患者に投与し、安定した血行動態を得ているものの、重症例においては、時折、NTG に起因すると思われる動脈血ガス分析値に悪化所見が認められるため、長期連用は慎重に進めるべきことが指摘⁵⁾されている。しかしながら、一方では冠血流量を適確に増加させ得る静注用冠拡張剤は少なく、新しいタイプの冠拡張剤の開発が望まれている。

冠動脈の収縮、弛緩のメカニズムの主たる因子は、Ca-イオンに依存していることが指摘されており、又 massive な Ca-イオンの、冠血管への作用は、coronary spasms を誘発させ得ることから、Ca-blocker⁶⁾⁷⁾ が近年注目されてきた。理論的にこの Ca-blocker は、末梢血管抵抗を低下させるのみならず、冠血流量を増加させるはずであるが、その構造式の違い、投与量により、主たる作用が異なることが指摘⁸⁾されている。そこで、我々は血管拡張作用が著しく、しかも、心機能低下をきたしにくいニカルジピン (YC-93 山之内製薬) を A-C bypass 術後に投与し、その血行動態をニトログリセリン投与症例と比較検討したので報告する。

対象及び方法

1984年10月より1984年12月までに行なわれた A-C bypass 症例のうち、カテコラミン及び、IABP を用いず、NTG (0.1～0.3 μg/kg/min) のみで管理された症例10例を対照とし、1985年1月

*国立循環器病センター 心臓外科

**国立循環器病センター ICU

表1 対象症例

Case Number	Preoperative diagnosis	Number of bypass graft	ECC time (min)	Aortic clamp time (min)	
NTG群	1. 56y ♂	AP	2 (LAD, RCA)	176	86
	2. 58y ♂	AP, OMI	2 (LAD, RCA)	183	87
	3. 47y ♂	AP, OMI	2 (LAD, Dx)	119	65
	4. 56y ♀	AP	1 (LAD)	72	27
	5. 50y ♂	AP	1 (PL)	104	49
	6. 50y ♂	AP, OMI	2 (LAD, RCA)	117	63
	7. 56y ♂	AP, OMI	1 (LAD)	120	65
	8. 47y ♂	AP, OMI	2 (LAD, OM)	139	74
	9. 61y ♂	AP	2 (LAD, RCA)	195	100
	10. 62y ♂	AP, OMI	2 (LAD, Dx)	195	85
		1.7±0.5	142±43	70±21	
YC群	1. 50y ♂	AP	1 (LAD)	140	63
	2. 59y ♂	AP, OMI	2 (RCA, Dx)	200	70
	3. 56y ♂	AP, OMI	2 (LAD, RCA)	127	56
	4. 60y ♂	AP, OMI, AMI	3 (LAD, RCA, Dx)	186	101
	5. 51y ♂	AP, OMI	3 (LAD, RCA, PL)	177	90
	6. 49y ♂	AP	1 (LAD)	92	38
	7. 65y ♂	AP, OMI	2 (LAD, PL)	194	93
	8. 71y ♂	AP, Hyperlipidemia	2 (LAD, Dx)	133	61
		22.0±0.8	156±39	72±22	

AP:Angina Pectoris

OMI:Old myocardial infarction

AMI:Acute myocardial infarction

～2月の間に行なわれた同様の症例8例を、YC-93 (0.01～0.03 μg/kg/min) のみで管理し、比較検討した。術前診断, bypass 本数, ECC 時間, 大動脈遮断時間を表1に示すが, NTG 群10例の年齢は47才から62才まで, 平均55.2才, 男9例, 女1例であった。

YC 群の年齢は49才から71才まで平均57.6才, 男8例, 女0例であった。体外循環時間及び大動脈遮断時間は NTG 群142±43分, 70.1±21.3分であり, YC 群156±39分, 71.5±21.5分とほとんど差はなかった。ICU 入室後はほとんどの症例で順調に経過し, 一般病棟に退室したものの YC 群 case 2 は Cholesterin shower embolism を合併し, 術後2日目に死亡した(高カリ→心停止)。この症例以外の平均挿管時間は NTG 群16±3時間, YC 群17±5時間と差を認めることはできなかった。data は, ICU 入室後血行動態に安定した時期(入室後2時間以降)より, NTG 又は, YC-93 を開始し, 4～5時間後の血行動

態を投与前の値と比較した。尚, これら薬剤の投与開始後, vasodilating effect による左房圧の低下は volume load により是正し, なるべく左房圧を変動させない条件を維持すべく努めた。血行動態的指標は, 平均動脈圧 (ABP) 平均肺動脈圧 (PAP) を Stathem P23 ID transducer を用いて測定, 平均右房圧の代わりに中心静脈圧を水柱により測定し代用した。同時に, 心拍出量 (CO) を Edwards cardiac output computer model 9520 を用いた熱希釈法により測定した。

心係数 (CI), 1回拍出係数 (SI), 全末梢血管抵抗係数 (SVRI), 全肺動脈抵抗係数 (PARI), 左室仕事係数 (LVS WI), 右室仕事係数 (RVS WI), を以下に示す公式により算出した。

$$CI (l/min/m^2) = \frac{CO}{BSA}$$

BSA (cm²): 体表面積

$$SI (ml/beat/m^2) = \frac{CI}{HR}$$

HR (beat): 心拍数

$$\begin{aligned} \text{SVRI} (\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2) &= \frac{\overline{\text{ABP}} - \overline{\text{RAP}}}{\text{CO}} \times 79.92 \times \text{BSA} \\ \text{PARI} (\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2) &= \frac{\overline{\text{PAP}} - \overline{\text{LAP}}}{\text{CO}} \times 79.92 \times \text{BSA} \\ \text{LVS\text{WI}} (\text{g}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{beat}) &= (\overline{\text{ABP}} - \overline{\text{LAP}}) \times \text{SI} \times 0.0136 \\ \text{RVS\text{WI}} (\text{g}\cdot\text{m}/\text{m}^2/\text{beat}) &= (\overline{\text{PAP}} - \overline{\text{RAP}}) \times \text{SI} \times 0.0136 \end{aligned}$$

結 果

1) $\overline{\text{LAP}}$ の推移: 表 2, に示した如く NTG 群 YC 群共にそれぞれ $5.2 \pm 1.5 \rightarrow 6.6 \pm 2.0$ mmHg, $7.5 \pm 2.4 \rightarrow 6.3 \pm 2.7$ mmHg と有意な差を認めず, ほぼ一定の $\overline{\text{LAP}}$ が薬剤投与後 volumeload により維持されていることがみとめられた。尚, NTG 群の前値が YC 群の前直に比し低い傾向が認められたが, 有意差は認められなかった。

2) $\overline{\text{ABP}}$ の推移: 表 2, に示す如く両群共に低下傾向を認めたが, 有意な変動を示さなかった。

3) $\overline{\text{CVP}}$ の推移: 表 2, に示す如くであるが NTG 群では上昇傾向, YC 群では, 下降傾向を示すものの有意な変化ではなく, 又 NTG 群の前値が YC 群の前値より低い傾向にあるがこれらの値に有意差を認めなかった。

4) $\overline{\text{PAP}}$ の推移: 表 2, に示した如く, 両群共に著しい推移を示さなかった。

5) Cardiac Index の推移: 表 2, 図 1 に示し

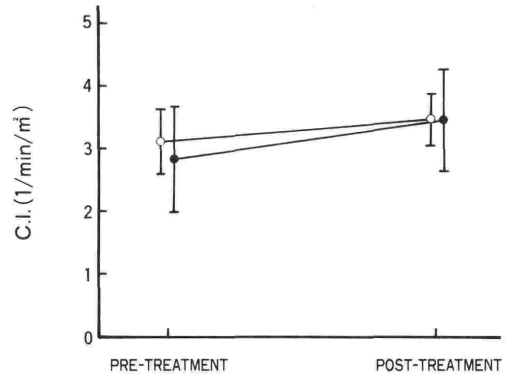


Figure 1. The change of cardiac index after drug treatment
○-○ NTG ●-● YC-93

た如く NTG 群では 3.12 ± 0.53 l/min/m² から 3.47 ± 0.43 l/min/m² と 10% の増加を示したのに対し, YC 群では, 2.84 ± 0.84 l/min/m² から 3.46 ± 0.81 l/min/m² と 20% 増加し, YC 群の増加傾向が大であった。

以上の直接測定された各指標値を前述の公式にあてはめて求めた血行動態的の各指標について検討を加えてみる。

6) SVRI の推移 (表 2, 図 2) : NTG 群では, 2556 ± 473 から 2088 ± 285 dyne·sec·cm⁻⁵·m² と 18% (p < 0.05) 低下したのに対し, YC 群のそれは 2980 ± 1063 から 1675 ± 666 dyne·sec·cm⁻⁵·m² と 44% の低下を示したが, 有意差を認めることはできなかった (0.05 < p < 0.10)。

表 2 循環動態の指標

	NTG		YC-93	
	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
LA	5.2 ± 1.5 (10)	NS 6.6 ± 2.0 (10)	7.5 ± 2.4 (8)	NS 6.3 ± 2.7 (8)
ABT	102.6 ± 11.6 (10)	NS 99 ± 12.7 (10)	105.6 ± 18.6 (8)	NS 90.9 ± 12.9 (8)
CVP	6.9 ± 2.0 (10)	NS 7.3 ± 2.5 (10)	8.2 ± 2.6 (8)	NS 7.4 ± 2.4 (8)
PAP	16.0 ± 5.5 (9)	NS 15.3 ± 5.8 (9)	15.8 ± 2.3 (7)	NS 13.9 ± 3.7 (7)
C. I.	3.12 ± 0.53 (9)	NS 3.47 ± 0.43 (9)	2.84 ± 0.84 (7)	p < 0.05 3.46 ± 0.81 (7)
SVRI	2556 ± 473 (9)	p < 0.05 2088 ± 285 (9)	2980 ± 1063 (7)	NS 1675 ± 666 (7)
PVRI	286 ± 190 (9)	p < 0.05 197 ± 158 (9)	254 ± 98 (7)	NS 196 ± 61 (7)
S. I.	34.5 ± 7.2 (9)	NS 37.8 ± 5.6 (9)	31.1 ± 12.6 (7)	NS 36.9 ± 12.1 (7)
H. R.	92.2 ± 8.1 (10)	NS 97.2 ± 9.6 (10)	94 ± 15.9 (8)	NS 93.8 ± 15.1 (5)
LVS\text{WI}	46.3 ± 13.1 (9)	NS 45.0 ± 8.7 (9)	39.8 ± 15.3 (7)	NS 38.4 ± 19 (7)
RVS\text{WI}	4.6 ± 2.6 (9)	NS 4.6 ± 3.3 (9)	4.1 ± 1.5 (7)	NS 4.4 ± 2.8 (7)
			mean ± S. D.	

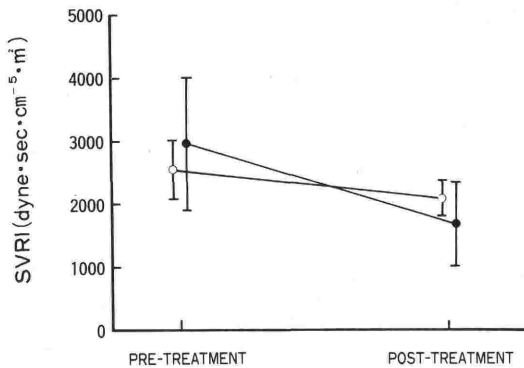


Figure 2. Systemic vascular resistance index
○-○ NTG ●-● YC-93

7) RVRI の推移 (表 2) : NTG 群においては, 286 ± 190 から 197 ± 158 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ と 31% 低下したのに対し, YC 群では, 254 ± 98 から 196 ± 61 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ と 23% 低下し, NTG 群において有意 ($p < 0.05$) な低下傾向を認めた。

8) SI の推移 (表 2) : 両群共に軽度増加傾向を認めるが, 著しい変化は認めなかった。

9) 心拍数 (H. R.) (表 2) : NTG 群は, 92.2 ± 8.1 から 97.2 ± 9.6 beats/min と増加傾向であるのに対し YC 群のそれは 94 ± 15.9 から 93.8 ± 15.1 beats/min とほとんど変化しなかった。

10) LVSWI の推移 (表 2) : NTG 群は 46.3 ± 13.1 から 45.0 ± 8.7 $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2 / \text{beats}$, YC 群は 39.8 ± 15.3 から 38.4 ± 19 $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2 / \text{beats}$ と変化したものの, ほとんど有意な変動を示さなかった。

11) RVSWI の推移 (表 2) : NTG 群の平均値の推移は, 4.6 ± 2.6 から 4.6 ± 3.3 $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2 / \text{beats}$ とほとんど変化を示さず, YC 群も同様, 4.1 ± 1.5 から 4.4 ± 2.8 $\text{g} \cdot \text{m} / \text{m}^2 / \text{beats}$ と変化を示さなかった。

考 察

近年, 開心術後の左室機能低下症例に対して, 末梢血管拡張療法が導入され, 術後の低心拍出量症候群の発生頻度が減少したことは諸家の認めるところであろう。しかしながら冠動脈閉塞疾患に対する A-C bypass 術後症例では, 一般開心術の合併症以外に, 心筋梗塞発生の危険性は極めて高

く, こういった観点からは, 末梢血管拡張作用に冠動脈拡張作用を併有する薬剤は都合の良い薬剤であることは疑いない。我々の施設では, A-C bypass 術後症例に対して, 冠血流増加を目的として通常, ニトログリセリン静注療法を施行し, さらに, 後負荷軽減療法を要する場合には, 動脈抵抗血管系の拡張作用の強いフェントラミンを併用する方針をとってきた。しかし, ニトログリセリンの長期連用例, 大量注入例において, 動脈血ガス分析値に悪化所見を認め, この原因が肺内シャントの増加⁴⁾にあることが指摘され, この薬剤にかわる冠血管拡張剤の開発が望まれていた。

そこで, 我々は, Ca 拮抗剤のひとつ, ニカルジピンに注目し, これをニトログリセリンとの比較検討を試みた。本薬は, 細胞内の Ca 流入を減少せしめ, 様々な薬理作用を有するが, その作用発現は, 投与量と多に関連することは疑いはない。我々は, 諸家の報告に認められる量と比較すると非常に少ない量を用いているが, これはあくまでも negative inotropic effect をきたさず, かつ, 末梢血管拡張作用を発現する濃度を用いたわけである。事実, 開心術後症例に対する予備研究において, 効果発現量が, $0.01 \sim 0.03 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ であることを確認したことはいうまでもない。そこで, まず, 後負荷軽減作用の効果は薬剤の量にも影響されるのはいうまでもないが, 我々の選択した量でのニトログリセリンでは, 前回の報告と同様, 軽度であり, 一方, ニカルジピンの末梢血管抵抗低下作用も統計的有意差こそ認められなかったが NTG と同様の効果を得ることができると判断している。しかしながら薬剤投与後の CI の増加は, 容量負荷及び薬物効果によって得られたものであるが, ニカルジピンの方が明らかに多く, これが両薬剤の後負荷軽減作用の相違を反映したものであると思われる。この時の左房圧は, 急速な volume 負荷により投与前値を維持すべく努めたが, 今回は, この補液量に関する検索を行っていないため, 静脈容量増大, 作用の違いが検討されていないものの, 両薬剤に著しい差があった様な印象はなかった。その他の血行動態的諸指標は, 両薬剤共似た様な推移を示しており, 今回の我々のデータから, 両薬剤の作用に著しい差を求め得なかった。そもそも, ニトログリセリンの作用機序に関して諸説はあるものの, 細胞内の

Ca 流入の抑制, 細胞内 Ca 貯蔵器官からの流出抑制, 細胞外への Ca 流出促進など, Ca 流入流出を control⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ することにより得られている。一方ニカルジピンの作用も同様であるが, これは主として, 活動電位第 2 相の Ca-inward current をブロックすることにより流入を抑制し, さらに Ca 貯蔵器官からの Ca の放出を抑制することにより血管拡張作用を示すわけで, 最終的には細胞内 Ca 動態を規定することによりその効果を示すという点では大差ない様である。今後, これらの量で, 真に両薬剤が冠血管拡張作用し, 本当に冠血流量を増加させ得るかどうか更なる検討を試みるつもりである。

ま と め

体外循環下 A-C bypass 術後症例に対し静注用ニトログリセリンと静注用ニカルジピンを投与し, 術後急性期の血行動態に対する効果の比較検討を行なった。両薬剤共に, 後負荷軽減作用を有するが, その作用は, ニカルジピンに強く, 術後不全心に対し有用な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Kaplan, J. A.: Nitroglycerin infusion during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* 45:14-21, 1976.
- 2) Kaplan, J. A.: Vasodilator therapy during coronary artery surgery: Comparison of nitroglycerin and nitroprusside. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 77:301-309, 1979.
- 3) Kaplan, J. A.: Vasodilator therapy after cardiac surgery: A review of the efficacy and toxicity of nitroglycerin and nitroprusside. *Can. Anaesth. Soc. J.* 27:254-259, 1980.
- 4) 公文啓二, 田中一彦: 開心術後の末梢血管拡張療法—Phentolamine と静注用 Nitroglycerin の比較。循環制御 2(1): 35-42, 1981.
- 5) 公文啓二, 田中一彦, 岸本康郎, 磯部文隆, 高原善治, 藤田 毅: ニトログリセリン静脈内投与による血液酸化及び血行動態に対する影響。呼吸と循環 31(4): 425-430, 1983.
- 6) 中山真一: 冠及び脳血管収縮の特異性。木村栄一, 平 則夫著: カルシウム拮抗薬. p. 34-42, 1983. 医薬ジャーナル社.
- 7) 樋渡正夫, 阿部圭志, 吉永 馨: 高血圧症の治療薬としての拮抗薬。木村栄一, 平 則夫著: カルシウム拮抗薬. p. 202-219, 1983. 医薬ジャーナル社.
- 8) 平 則夫: Ca 拮抗薬のプロフィル。木村栄一, 平 則夫著: カルシウム拮抗薬. p. 13-30, 1983. 医薬ジャーナル社.
- 9) Ito, Y.: Actions nitroglycerin on the membrane and mechanical properties of smooth muscles of the porcine coronary artery. *Br. J. Pharmac.* 70:197-204, 1980.
- 10) Ito, Y.: Nitroglycerine and Catecholamine actions on smooth muscle cells on the canine coronary artery. *J. Physiol.* 309:171-184, 1980.
- 11) Gagnon, G.: Studies on the mechanism of action of various vasodilators. *Br. J. Pharmac.* 70:219-227, 1980.

Abstract

Fumio Yamamoto, Kuniyoshi Ohara, Kohei Kawazoe

Keiji Kumon, Kazuhiko Tanaka, Takahiko Hirata
Hitoshi Kasegawa, Naofumi Fujii, Yoshio Kosakai
Katsuhiko Kaku, Yoshitsugu Kitoh, Nobuyuki Nakajima
and Tsuyoshi Fujita

Department of Cardiovascular Surgery National Cardiovascular Center
5-7-1, Fujishiro-dai, Suita city 565 Osaka, Japan

A comparative study was performed on the hemodynamic effect of Nitroglycerin and Nicardipine in these patients who received A-C bypass surgery. All the studies were undertaken in the early postoperative period following bypass procedure. The dosages administered were ranged between 0.1 to 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ with Nitroglycerin and 0.01 to 0.03

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ with Nicardipine. Both drugs were proved to be effective decreasing systemic vascular resistance markedly and increasing cardiac output as well. Our data suggests that Nicardipine is as safe and beneficial as Nitroglycerin is and recommend to be used for the unloading therapy for failing heart after cardiac surgery.

Key Words: Unloading Therapy, Ca-antagonist, Nicardipine, Nitroglycerin, A-C bypass