

原 著

ニトログリセリン静脈内持続投与の
循環動態血小板機能への影響

藤 田 喜 久*

要 約

麻酔患者10名を対象として手術侵襲のない条件下で NTG の持続静脈内投与 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$) による循環動態の変化を調べ、NTG の循環動態、血小板機能への作用がプロスタグランジン合成阻害剤であるインドメサシンの投与により影響を受けるか否かを検討した。循環動態の変化は、投与開始後5分で著明で、15分以降の循環動態の変動は緩徐であった。この変化は NTG の血清濃度の推移と平行していた。NTG 投与による循環動態の変化はインドメサシン投与群、インドメサシン非投与群でほぼ同様であった。また NTG 投与による血小板機能にも抑制効果を認めなかった。このことから、NTG の末梢血管拡張作用にプロスタサイクリンが関与している可能性は少ないことが結論された。

はじめに

血管拡張薬ニトログリセリン（以下 NTG と略す。）の循環動態の変化に関する従来の研究は主に虚血性心疾患、心不全患者で行われるか、もしくは低血圧麻酔薬としての効果を確かめるために手術中に行われており、心疾患を有しない患者においてかつ外科的侵襲の加わっていない条件下で NTG の持続投与による循環動態の変動を詳細に調べた報告は少ない。

一方、NTG の作用機序については、Ca イオン efflux 説、 α -ブロッカー説、プロスタグランジン合成刺激説などがある¹⁾。この内、プロスタグ

ランディン合成刺激説については、1) *in vitro* での研究より NTG はプロスタグランジン産生を刺激することが確かめられていること²⁾、2) プロスタサイクリンが生体内で血管内被細胞にて産生、遊離されて、強い血管平滑筋弛緩作用、血小板機能抑制作用を持つこと、3) 冠血流の調節にプロスタサイクリンが比較的大きな役割を演じていること^{3,4)} より、NTG の薬理作用を一元的に説明するものとして興味がある。

このことから、われわれは1) 心疾患を有しない患者を対象として手術侵襲のない条件下で NTG の持続静脈内投与による循環動態の変化を観察し、2) NTG の循環動態の作用がプロスタグランジン合成阻害であるインドメサシンの投与により影響を受けるか否かを検討すると共に、3) NTG 投与により血小板機能が抑制されるかどうかを研究した。

対象患者と方法

済生会松阪病院手術室において全身麻酔下に手術を受けた整形外科、泌尿器科の患者で術前検査で著変を認めない患者10名を対象とした。すなわち、A群(6名)をコントロール群とし、B群(4名)では、麻酔導入前1時間前にプロスタグランジン合成阻害を目的としてインドメサシン(50 mg)を直腸内に投与した。A群症例の年齢は 59 ± 2 歳、体重 59 ± 5 kg、身長 162 ± 7 cm で、B群症例では各々 66 ± 4 歳、 53 ± 2 kg、 159 ± 5 cm であった。両群間のこれらの背景因子に差を認めなかった。

麻酔前投薬として麻酔導入前1時間前に、硫酸アトロピン 0.5 mg, hydroxydine 50 mg を筋注

*川崎医科大学麻酔科

した。麻酔導入は、フェンタニル 50 μg 、ディアゼパム 10 mg、アルクロニウム 20 mg、チオペンタール 100 mg を静注して行い、気管内挿管後、笑気-酸素 ($F_{\text{I}O_2}=0.4$) を使用し、機械的に調節呼吸を行った。

麻酔導入の後に、直接動脈圧測定、NTG 血清濃度測定のための採血を目的として撓骨動脈にカニューレーションを行った。右内頸静脈よりスワンガンツカテーテル (ポリウレタン) を挿入し、肺動脈内に留置した。その後、計測を終るまでの約 40 分間、換気条件を一定に保ち、外科的刺激を極力少なかった。

NTG 溶液 (ミリスロール[®]) を 20 ml 注射器にとり小児用延長チューブ (テルモ社製、長さ 30 cm、内容量 0.5 ml) を介して持続注入ポンプ (テルモ社製) にて 1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ の速度で静脈内に 30 分間持続投与した。

NTG 投与前、投与開始後 5、10、15、20、25、30 分で、循環動態の測定と採血を行った。採取した血液は、冷却遠沈により血清分離を行い凍結保存し、後日ガスクロマトグラフィー法⁵⁾ により血清 NTG 濃度を測定した。心拍出量は、熱希釈法により 0°C、5% 糖液を 5 ml を注入し、3 回の平均値より求め、心係数を計算した。全血管抵抗、一回左心仕事量については、心拍出量、平均動脈圧、中心静脈圧脈拍数より計算した。

NTG 投与前、持続投与終了後にスワンガンツカテーテルより採血を行い TEG 諸値、PT、APTT、血小板凝集能、血小板粘着能 (Schwarzman 法) を測定した。A 群 1 名では、全項目で凝血、血小板機能の測定が行えなかったために比較対象から除外した。

2 群間の比較には unpaired-T test により、同一群内での比較は paired-T test により行い、 $p < 0.05$ の危険率で有意差ありとした。測定値及び計算値は全て平均土標準誤差で示した。

結 果

1. 循環動態の変化 (図 1)

平均動脈圧は、A、B 群で共に各々 NTG 投与開始前のコントロール値 87 \pm 15 mmHg、99 \pm 32 mmHg から、5 分後には 77 \pm 21 mmHg、76 \pm 35 mmHg へと有意に低下した。その後は動脈圧はほとんど変化することなく経過した。肺動脈楔入圧も動脈圧と同様に A、B 群でそれぞれ共に NTG 投与によりコントロール値 6.2 \pm 3.5

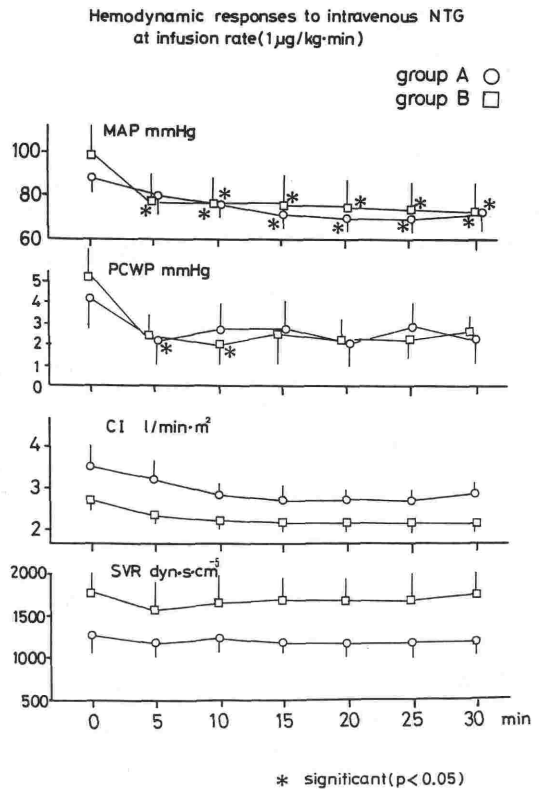


図 1 平均血圧、肺動脈楔入圧は有意に低下した。両群間に有意な差は、なかった。

mmHg、5.3 \pm 3.3 mmHg から、5 分後には 4.2 \pm 3.0 mmHg、2.4 \pm 1.9 mmHg へと低下し、その後はそのまま安定していた。全血管抵抗は低下したがその変化は動脈圧の変化に比べ緩徐であった。左室一回仕事量と肺動脈楔入圧はいずれも投与開始後 10 分以内に著明に減少しその後の変化は少なかった。この両者の変化は図 2 に示すごとく互いに平行していた。

2. NTG 血清濃度の推移

NTG の平均血清濃度の推移は、投与開始後 5、10、15、20、25、30 分で各々 18.1 \pm 4.6、18.3 \pm 4.8、29.0 \pm 9.8、30.2 \pm 14.7、31.0 \pm 12.6、36.5 \pm 17.4 ng/ml であって個体差がみとめられた。NTG の血清濃度は投与開始後、急速に増加し 15 分でほぼ平衡に達した。

3. 凝固能、血小板機能 (表 1)

凝血的検査、血小板機能の結果を表 1 に示した。凝血的検査では、NTG 投与後 A 群、B 群それぞれで PT は 11.6 \pm 0.4 秒、11.7 \pm 0.5 秒、ATPT は 32.3 \pm 5.1 秒、34.4 \pm 3.0 秒で両群間に

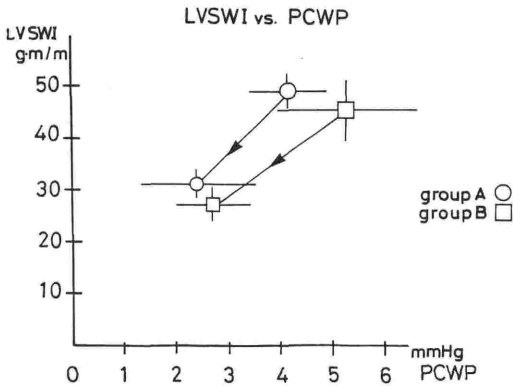


図2 NTG 投与開始直前, 開始後30分後の変化を示す。投与前値と比較して, 30分後で, LVSWI, PCWP のいずれも有意に低下した。

表1 NTG 静脈内持続投与前後の凝固能, 血小板機能

	A 群	B 群
PT (秒)		
前	11.5 ± 0.4	11.6 ± 0.4
後	11.6 ± 0.4	11.7 ± 0.5
APTT (秒)		
前	30.5 ± 2.1	32.2 ± 2.4
後	32.3 ± 5.1	34.4 ± 3.0
Fibrinogen (mg/dl)		
前	392 ± 145	283 ± 36
後	369 ± 135	277 ± 53
TEG		
γ (min)		
前	13.0 ± 2.9	14.2 ± 4.3
後	14.0 ± 4.6	16.5 ± 6.2
γ+k (min)		
前	19.8 ± 6.3	20.3 ± 4.5
後	19.5 ± 5.5	24.5 ± 4.9
max (min)		
前	47.4 ± 8.3	40.8 ± 4.9
後	50.0 ± 11.6	40.8 ± 4.2
血小板数 (10 ⁴ mm ⁻³)		
前	25.0 ± 8.7	18.3 ± 5.8
後	25.1 ± 8.7	18.9 ± 6.0
血小板凝集能		
ADP (2 × 10 ⁻⁶ M)		
前	52.0 ± 26.0	30.8 ± 4.3
後	40.8 ± 14.6	30.0 ± 6.7
Coll. (3 g/dl)		
前	59.8 ± 20.9	24.9 ± 4.0*
後	57.0 ± 18.6	26.0 ± 2.8*
血小板粘着能 (ガラス球法) %		
前	56.0 ± 15.0	70.3 ± 7.1
後	69.0 ± 23.0	68.0 ± 2.9

* : A群に比べ有意差有り (p<0.05)

TEG: Thromboelastgram

有意差を認めなかった。血小板凝集能 (Collagen凝集) は, B群24.3 ± 4.0%でA群の59.8 ± 20.9%に比べ有意に低かった。NTG 投与前後の比較では血小板凝集能, 粘着能のいずれにもA, B群で変化を認めなかった。

考 察

1. NTG 静脈内投与時の循環動態の変化

NTG投与開始後の循環動態の経時的な変化は, 投与開始後5分以内に著しく, 15分以降では著変を示さなかった。平均動脈圧と, 肺動脈楔入圧は平行して低下したが, 全血管抵抗は殆ど変化しなかった。このことは, NTG (1 μg/kg・min) は, 主に容量血管である静脈系の拡張をきたし, 前負荷の減少として作用している。そして抵抗血管の拡張による後負荷減少作用は, 比較的少なくこれらのことは, 従来報告と一致している¹⁾。一回左心仕事量と肺動脈楔入圧の関係を示した左心機能曲線では NTG 投与により等力作動曲線を移動し, NTG は心筋そのものの収縮力に作用せず, 心に対する前負荷の減少により左心仕事量軽減をきたすことが認められた。

一般に薬物を静脈内へ持続注入する時の血清濃度の増加速度は, その薬物の半減期 (t_{1/2β}) に関係しており, 血清濃度は半減期の3倍で, C₁^{SS} (steady state serum concentration) の87%に達する⁶⁾。NTG について考えると NTG の半減期は, 諸家の報告より, 1-5分と言われており^{1,7)}。持続注入では投与開始後15分以内に C₁^{SS} の約90%に達すると考えられている。本研究においても, 血清 NTG 濃度は投与開始後15分以内の増加が著しく, その後の血清濃度の増加は緩徐で, これまでの NTG の bolus injection による pharmacokinetics の研究結果とほぼ一致していた。循環動態の変化も, NTG 投与開始後5分間で著しく, 15分以降は著変が少なかったことより, 血清 NTG 濃度は循環動態の変化に強く影響を及ぼしていると考えられる。

対象患者の体格, 健康状態にも差が認められず, かつ NTG の投与速度を一定にした (1 μg/kg・min) にもかかわらず, NTG 血清濃度は患者間で著しいバラツキが見られた。この原因としては 1) NTG の塩化ビニールチューブへの吸着等により注入速度が一定でなかったこと, 2)

NTG の分布体積の個人差が大きいことの可能性が考えられた。本研究の NTG 血清濃度は Wei ら⁸⁾ が NTG を 37.5-175 $\mu\text{g}/\text{min}$ の速度で静脈内投与し 1.6 \pm 0.4 ng/ml の平均血清濃度をえているのに比較しかなり高値であり、NTG のチューブへの吸着による可能性は少ないものと思われる。従って NTG の血清濃度に個人差が見られた原因として患者間での NTG の分布体積が大きく異なることが示唆された。

2. NTG の作用に及ぼすインドメサシンの影響

インドメサシンは、cyclo-oxygenase を抑制し、プロスタグランジン合成を阻害することから、プロスタグランジンの生体への関与を調べるためにはしばしばインドメサシンの投与が応用されている。本研究では、インドメサシンを麻酔導入1時間前に直腸内に投与したが、インドメサシンの bioavailability が極めて高いために、インドメサシン血清濃度は、NTG 投与時には生体内でのプロスタグランジン産生を70-80%阻害するとされている 1 ng/ml 以上⁹⁾ と達していたものと予想される。

しかるに、インドメサシンによる前処置を行ったB群においても、インドメサシン投与を行っていないA群とほぼ同じ程度の血圧低下、肺動脈楔入圧、左心仕事量の減少を認め、NTG の循環動態への作用はインドメサシンによる前処置により影響がほとんどないことが示された。プロスタサイクリンは生体内で産生されたのち貯留されることなく直ちに効果を発現することから、今回の研究にて認められた事実は、NTG が、生体内でのプロスタサイクリン産生促進作用を有していない事を示しているであろう。

3. NTG と血小板機能

NTG による循環制御の問題点として、NTG 投与により血小板機能が抑制され出血時間が延長することが *in vitro* の研究より示唆されてきた。しかし本研究によりA、Bいずれの群においても血小板機能(血小板凝集能、血小板粘着能)がNTG 投与により抑制されることのないことが示された。今回の研究では NTG 持続投与30分後の NTG 血清濃度は 36.5 \pm 17.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、これは *in vitro* では、血小板機能を抑制するに十分と言われている濃度であり、今回 NTG 投与を

受けた症例で血小板機能が抑制されなかったことは従来の *in vitro* の研究結果と必ずしも一致しない。この原因の一つとして、NTG の投与時間が30分と短かったことも考えられるが十分な解答を引き出すには至っていない。Lichtenthal¹⁰⁾ からも、麻酔中の患者で NTG 投与中の出血傾向について検討し、血小板凝集能には抑制がなく、軽度の出血時間の延長があると報告している。彼らは、その原因として、血管拡張により止血により大きな凝血塊の形成が必要となったためであると結論している。これらのことより *in vitro* の研究で言われている NTG による血小板機能抑制作用は、少なくとも臨床使用上は、ほとんど問題とならないものと思われる。

NTG 静脈内投与により血小板機能の抑制を認めなかったことも、NTG によりプロスタサイクリンの産生が起っていないことを示唆するものであろう。

ま と め

1. NTG の静脈内持続投与開始後の循環動態の変化は投与開始後5分で著明で、15分以降の循環動態の変動は緩徐であった。NTG の血清濃度もほぼ同様の变化を示した。

2. コントロール群、インドメサシン投与群で NTG 投与によりほぼ同様な循環動態の変化を示し、NTG 投与前後で血小板機能の抑制を認めなかったことから、NTG の作用機序としてプロスタサイクリンが関与している可能性は、少なくとも投与開始30分以内では否定される。

3. 少なくとも今回用いた量の NTG 投与により血小板機能の抑制、凝固能へ影響は、認められなかった。

謝 辞

本研究の凝血学検査、血小板機能検査を実施頂いた済生会板病院血液検査科、堤検査室長はじめ血液検査科の皆様へ感謝します。御校閲を賜った、高折益彦教授に謹んで深謝します。

参 考 文 献

- 1) E.M. Sorkin, R.N. Borden and J.A. Romankiewitz: Intravenous Glyceryl Trinitrate (Nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*

- 27:45-80, 1980.
- 2) Jawahara Mehta, Paulette Mehta, Nancy Ostrowski: Effects of nitroglycerine on human vascular prostacyclin and thromboxen A2 generation. *J. Lab. Clin. Med.* **102**:116-125, 1983.
 - 3) Philip Needleman, Gabor Kaley: Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *N Engl. J. Med.* **298**:1122-1128, 1978.
 - 4) Peter L. Friedman, Edward J. Brown, Stephen Gunther et al.: Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with coronary-artery disease. *N Engl. J. Med.* **305**:1171-1175, 1981.
 - 5) Hiroshi Miyazaki, Masataka Ishibashi, Yutaka Hashimoto et al.: Simultaneous determination of glyceryl trinitrate and its principal metabolites, 1, 2- and 1, 3-glyceryl dinitrate, in plasma by gas chromatography-negative ion chemical J. Gaschromatography **239**:277-286, 1982.
 - 6) David Greenblatt, Jan Koch-Weber: Drug therapy, *Clinical Pharmacokinetics* (second of two parts). *N Engl. J. Med.* **293**:964-969, 1975.
 - 7) Paul W. Armstrong Joyce A. Armstrong, Gerald S. Marks: Pharmacokinetic-hemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation* **62**:160-166, 1980.
 - 8) Janne Y. Wei, Philip R. Reid: Quantitative determination of trinitroglycerin in human plasma. *Circulation* **59**:588-592, 1979.
 - 9) Stewart A. Metz: Anti-inflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthesis in man. *Med. Clin. North. Amer* **65**:713-757, 1981.
 - 10) Peter R. Lichtenthal, Ennio C Rossi, Gerlinde Louis, et al: Dose-related prolongation of the bleeding time by intravenous nitroglycerin. *Anesth Analg* **64**:30-33, 1985.

Effects of intravenous Nitroglycerin on hemodynamics and platelet function.

Yoshihisa Fujita

Dept. of Anesthesiology, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-01

The hemodynamic effects of intravenous infusion of Nitroglycerin (NTG, $1 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{min}$) were investigated in ten patients under condition of no surgical stimulation, and the hypothesis that NTG exerts its effects through stimulation of prostaglandin synthesis was tested. The marked change of hemodynamic parameters was observed at five minutes after the beginning of the infusion.

After 15 minutes there were no significant

hemodynamic changes. These hemodynamic changes seemed to related to the plasma NTG levels. Pretreatment with indomethacin (50 mg) failed to inhibit the hemodynamic changes by NTG infusion. Platelet aggregation and adhesion were not affected by NTG infusion. These results suggest that NTG does not induce its effects in vivo by stimulation of prostaglandin synthesis.