

原著

硝酸イソソルビド静脈内投与による血行動態および血液酸素化に対する効果

—開心術後急性期における検討—

小坂井 嘉夫* 鬼頭 義次*
藤井 尚文* 池田 光則*

要 旨

成人開心術後数時間の血行動態が安定した時期に、硝酸イソソルビド (ISDN) を $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続静脈内投与を行い、投与前、投与開始後2時間、投与中止後2時間の血行動態の変化から ISDN 持続静注の効果の検討を行った。ISDN 投与中の動脈圧、左房圧、肺動脈圧、右房圧、SVRI, PVRI, LSVWI, および RVSWI は、ISDN を投与しない時期に比し、いずれも有意に低値を示した。心拍出量は有意の変化を示さなかった。ISDN 投与中の動脈血酸素分圧は ISDN を投与しない時期に比し、有意の低値を示したが動脈血炭酸ガス分圧は有意の変化を示さなかった。これらの結果より、末梢血管拡張療法として、ISDN 持続静脈内投与は両心の前負荷および後負荷の軽減作用が認められ、有用であると考えられた。

はじめに

心不全の治療薬として近年血管拡張剤が臨床応用され、その血行動態の改善効果が認められている¹⁾²⁾。従来抗狭心症薬として使用されてきた硝酸イソソルビド (ISDN) の血管拡張効果も、心不全の治療に有効であるとする報告が見られる²⁾³⁾⁴⁾。しかし、心臓手術後の急性期における ISDN の

効果についての報告は未だ見られない。

今回、我々は心臓手術後の急性期に ISDN を持続静脈内投与を行い、その血行動態および動脈血ガスに対する効果について知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は、愛媛県立中央病院心臓外科にて、体外循環を用いて心臓手術を行った22例である。男13例、女9例、年齢は33歳から71歳で平均は52.7歳であった。疾患は、狭心症および心筋梗塞12例(2本バイパス術9例、3本バイパス術3例)、リウマチ性弁膜症8例(弁置換術3例、弁形成術5例)および心房中隔欠損症2例(パッチ閉鎖術2例)である。

方法は ISDN 注 (エーザイ株式会社製) を持続注入器で $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脈内投与し、投与前、投与開始2時間後、投与停止2時間後において、動脈圧、左房圧、肺動脈圧、右房圧、心拍出量、動脈血ガスを測定した。心拍出量測定には Edward 社製、9520A cardiac output computer を用いた。AC バイパスを行った症例は冠循環改善の目的で検査前より ISDN を投与していたので、ISDN 停止後2時間を ISDN 投与前とし、再投与による効果を検討した。

ISDN 静脈内投与は、術後数時間経過観察し血行動態が安定した時期に施行した。7例において第一回検査後10~20時間後に第二回検査を施行し

*愛媛県立中央病院心臓血管外科

たので、検査件数は29件であった。そのうち Forester subset H-1 25件, H-2 が4件であった。

カテコラミン投与中の症例は検査時にカテコラミンの増域は行わなかった。

呼吸条件は、術後12時間以内の13例中12例は挿管による人工呼吸、1例は酸素マスクによる自発呼吸であった。術後12時間以上の16例は全て酸素マスクによる自発呼吸であった。

なお以上の測定値および計算値の有意差検定はそれぞれにおける paired T-test で行った。また、この治験に先立って被験者の同意を得た。

結 果

平均動脈圧は ISDN 投与前 86.3 ± 15.2 mmHg から投与中 78.1 ± 12.1 mmHg と有意の低下を認めた ($p < 0.01$)。ISDN 停止後は 81.7 ± 10.9 mmHg と投与中に比し、有意の動脈圧上昇を認めた ($p < 0.02$)。(図1-A)

平均左房圧は ISDN 投与前 13.4 ± 3.7 mmHg から投与中 10.8 ± 3.8 mmHg と有意の低下を認めた ($p < 0.001$)。ISDN 停止後は 12.6 ± 3.7 mmHg と投与中に比し、有意の左房圧上昇を認めた ($p < 0.001$)。(図1-B)

平均肺動脈圧は ISDN 投与前 24.8 ± 8.7 mmHg から投与中 21.1 ± 9.1 mmHg と有意の低下を認めた ($p < 0.001$)。ISDN 停止後は 23.7 ± 9.6 mmHg と投与中に比し、有意の肺動脈圧上昇を認めた ($p < 0.01$)。(図1-C)

平均右房圧は ISDN 投与前 10.8 ± 4.0 mmHg から投与中 9.3 ± 4.2 mmHg と有意の低下を認めた ($p < 0.02$)。ISDN 停止後は 10.0 ± 4.5 mmHg と投与中に比し、有意の動脈圧上昇を認められなかった。(図1-D)

心係数 (CI) は ISDN 投与前 3.61 ± 0.77 L/min/m², 投与中 3.71 ± 0.72 L/min/m², ISDN 停止後 3.62 ± 0.72 L/min/m² と三者に有意な変化は認められなかった。(図1-E)

体血管抵抗係数 (SVRI) は ISDN 投与前 1754 ± 605 dynes·sec·cm⁻⁵·m² から投与中 1544 ± 438 dynes·sec·cm⁻⁵·m² と有意の減少を認めた ($p < 0.01$)。ISDN 停止後は 1651 ± 447 dynes·sec·cm⁻⁵·m² と投与中に比し、有意の SVRI の増加を認めた ($p < 0.05$)。(図1-F)

肺血管抵抗係数 (PVRI) は ISDN 投与前

268 ± 203 dynes·sec·cm⁻⁵·m² から投与中 224 ± 173 dynes·sec·cm⁻⁵·m² と有意の減少を認めた ($p < 0.01$)。ISDN 停止後は 250 ± 191 dynes·sec·cm⁻⁵·m² と投与中に比し、有意の PVRI の増加を認めた ($p < 0.05$)。(図1-G)

左室仕事係数 (LVSWI) は ISDN 投与前 38.6 ± 10.4 g·m/m² から投与中 36.0 ± 9.0 g·m/m² と有意の減少を認めた ($p < 0.02$) が、ISDN 停止後は 36.1 ± 8.6 g·m/m² と投与中に比し、LVSWI は有意の変化を認めなかった。(図1-H)

右室仕事係数 (RVSWI) は ISDN 投与前 7.5 ± 4.2 g·m/m² から投与中 6.4 ± 4.4 g·m/m² と有意の減少を認めた ($p < 0.05$) が、ISDN 停止後は 36.1 ± 8.6 g·m/m² と投与中に比し、RVSWI は有意の変化を認めなかった。(図1-I)

動脈血酸素分圧 (PO₂) は ISDN 投与前 148.6 ± 36.2 mmHg から投与中 130.2 ± 28.0 mmHg と有意の低下を認めた ($p < 0.001$)。ISDN 停止後は 154.3 ± 42.8 mmHg と投与中に比し、有意の PO₂ の増加を認めた ($p < 0.02$)。(図2-A)

動脈血炭酸ガス分圧 (PCO₂) は ISDN 投与前 37.4 ± 5.5 mmHg から投与中 36.7 ± 4.5 mmHg, 停止後 36.9 ± 5.4 mmHg と三者に有意の変化を認めなかった。(図2-B)

考 案

体外循環下に施行する心臓手術後急性期は、術前から心不全があるのに加えて、anoxic arrest 等による直接的侵襲および循環血液量のアンバランス等による間接的侵襲から心不全状態にあることが多い。この治療には、カテコラミン等による強心剤の投与、輸血や利尿剤による前負荷の至適な調整がある。しかし、近年 unloading therapy としての血管拡張剤療法も行われるようになってきた⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。内科的な心不全は、Forrester subset H-2, H-4 が多いが、心臓手術後は一般に hypovolemia の状態にあり¹¹⁾、H-3 の心不全が多い。従って、術後の心不全改善には十分な前負荷を与え、且つ後負荷を減少させる血管拡張剤が望ましい。ニトロ化合物の血管拡張剤は、主に静脈容量血管系に作用し、前負荷の軽減が強く、後負荷の軽減には適さない。このことより冠動脈疾患以外には殆ど用いられない。近年、静脈用のニト

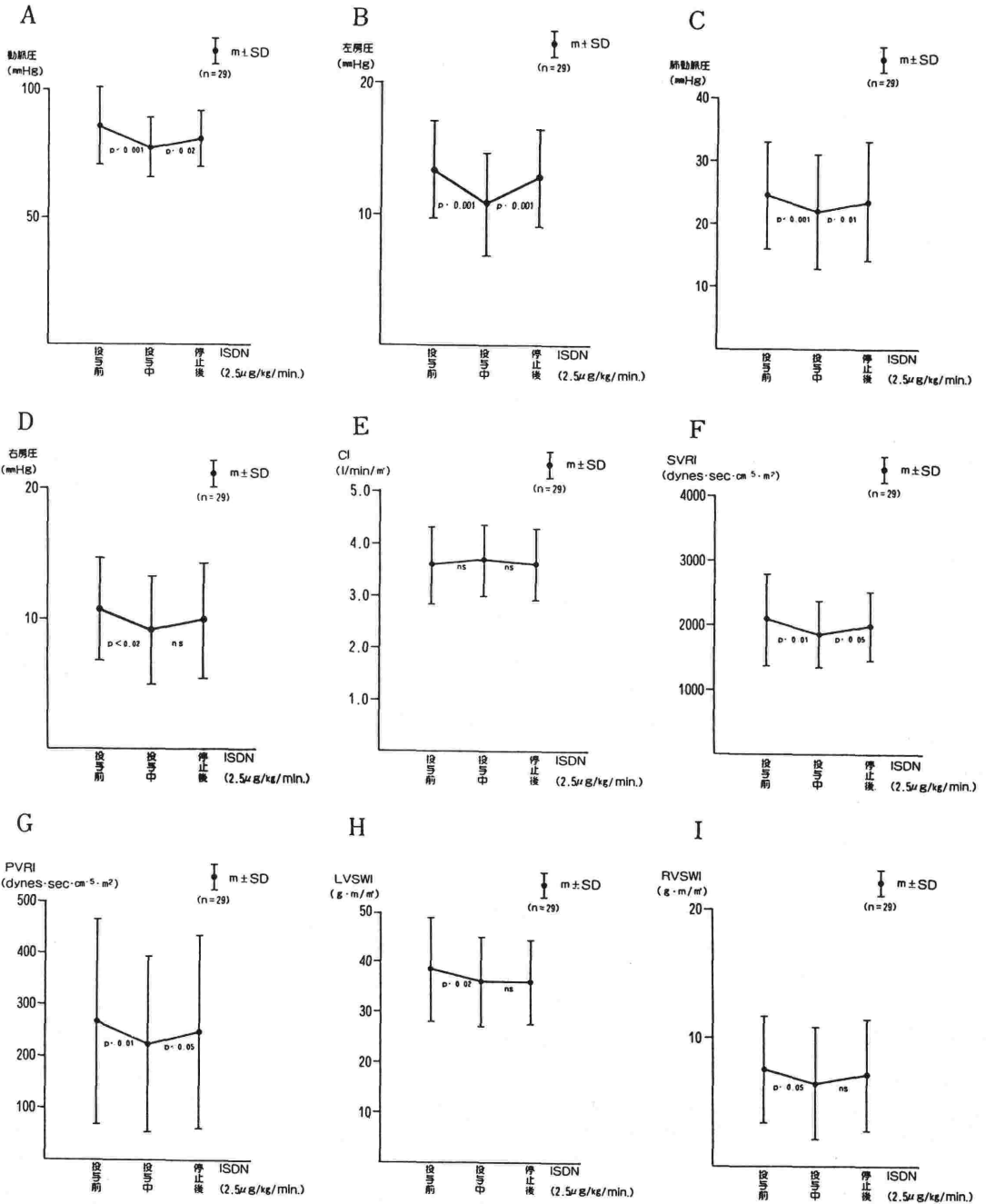


図1 硝酸イソソルビド静脈内投与による血行動態指標の変動

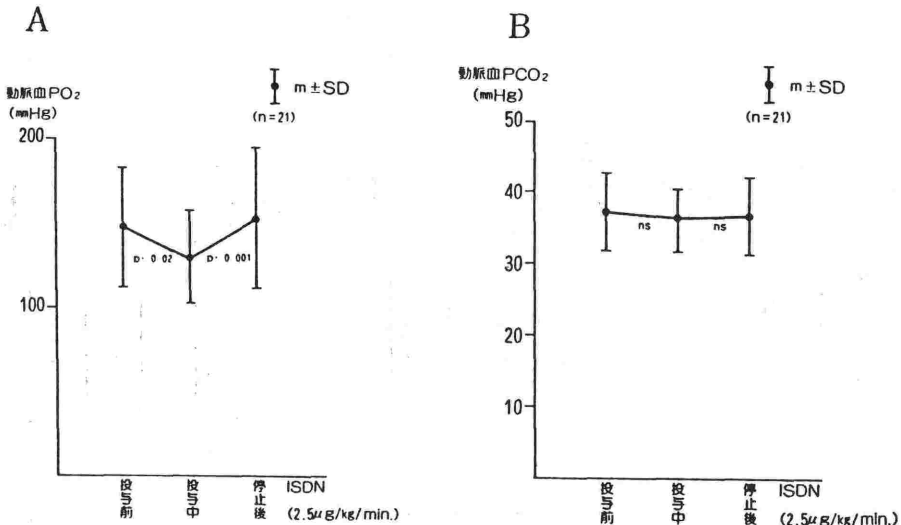


図2 硝酸イソソルビド静脈内投与による動脈血酸素・炭酸ガス分圧の変動

ロ化合物が開発され、心筋酸素供給の増大およびバイパス流量増加によるバイパス閉塞の予防の目的で、AC バイパス術後にニトロ化合物投与が静脈注射で容易に可能となった。今回ニトロ化合物の ISDN (E-0291-002) 術後急性期の血行動態に対する効果が不明なので、これを明らかにせんとした。

左心房および右心房は、ISDN 投与により 19.4% および 13.7% の低下を認め、ISDN 停止後左心房は 17.3% の上昇を認め、右心房は有意ではないが 7.5% の上昇を認めた。諸家の報告⁵⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾と一致して前負荷軽減作用があると考えられる。

CI は諸家の報告にも認められるように有意の増減はなかった。

大動脈圧および SVRI は、ISDN 投与により 9.5% および 12.0% の低下を認め、ISDN 停止後は 4.6% および 7.0% の上昇を認めた。これは ISDN にも動脈の抵抗血管を拡張させる効果があることを示す。内科的研究においては、このような効果が少ないとする報告が多いが、いずれも鬱血性心不全に対して投与されており、今回の研究の場合は、殆ど Forrester subset H-1 なので抵抗血管拡張作用が顕著になったと考える。このことは実験犬の ISDN 投与時にも認められている¹⁵⁾。

肺動脈圧および PVRI は、ISDN 投与により 14.8% および 16.5% の減少が認められたが、ISDN 停止後は 12.1% および 11.4% の上昇を認め

た。このことは内科的研究報告でも認められるように肺血管拡張作用もあると考えられる⁵⁾。

LVSWI 及び RVSWI は、ISDN 投与により 6.6% および 14.4% の低下を認められたが、ISDN 停止後有意の増減は認められなかった。ISDN 停止後 2 時間目で諸指標を測定しているが、ISDN の半減期が約 2 時間であるため、ISDN の効果の残存も一因と考える。

動脈血ガスにおいて、PO₂ は ISDN 投与により 12.3% の減少を認め、ISDN 停止後は 18.5% の増加を認めた。これはニトログリセリンと同様に肺血管拡張作用に伴う肺胞換気-血流不均衡によるものと考えられる¹⁶⁾¹⁷⁾。酸素吸入下において臨床的には重篤な副作用となるものではなかったが、注意深い観察を要するものと考えられる。

結 語

心臓手術後急性期において、22例29回の ISDN 静注 (2.8 μg/kg/min-2 時間) の投与による急性効果を検討し以下の結果を得た。

- 1) 有意の前負荷および後負荷軽減作用を認めた。
- 2) 有意の左室および右室の仕事量低下を認めた。
- 3) 副作用として動脈血 PO₂ の有意の低下を認めたが、臨床的には容認できるものであった。

文 献

- 1) Gold, H. K., Leinback, R. C. and Sanders, C. A.: Use of sublingual nitroglycerin in congestive heart failure following myocardial infarction. *Circulation*, **46**:839, 1972.
- 2) Cohn, J. N., Franciosa, J. A.: Vasodilator therapy of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.*, **297**:27, 1977.
- 3) Mantle, J. A., Russell, R. O., Moraski, R. E. and Rackley, C. E.: Isosorbide dinitrate for the relief of severe heart failure after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **37**:263, 1976.
- 4) Joseph, A. F., Esteban, M., Jay, N. C., Ernest, J. and Anastacia, F.: Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation*, **53**:233, 1976.
- 5) 牧野克俊, 西川英郎, 中野越, 竹沢英郎, 森本美典, 小寺 崇, 金丸正泰: 鬱血性心不全における ISDN 静注並びに経口投与の急性効果. *臨床と研究*, **61**: 2744, 1984.
- 6) Stinson, E. B., Holloway, E. L., Derby, G., Oyer, P. E., Hollingsworth, J., Griep, R. B., Harrison, D. C.: Comparative hemodynamic responses to chlorpromazine, nitroprusside, nitroglycerin and trimethaphan immediately after open-heart operations. *Circulation* **51**, 25:Suppl. 1:26, 1975.
- 7) Forrester, J. S., daLuz, P. L., Chatterjee, K: Peripheral vasodilator in low cardiac output states. *Surg. Clin. North. Am.* **55**:531, 1975.
- 8) 公文啓二, 田中一彦: 開心術後の末梢血管拡張療法. Phentolamin と静注用 Nitroglycerin の比較. *循環制御*, **2**: 35, 1981.
- 9) 調 亟治, 釘宮敏定, 英場英介, 葉玉哲生, 賀来清彦, 黒岩正行, 福島建一, 高木正剛, 内田雄三, 牟田博夫, 津田暢夫: 開心術後 low output syndrome の治療—ノルアド・POB 併用療法の検討一. *日胸外会誌*, **26**: 121, 1978.
- 10) 坂本 徹: 開心術における unloading therapy に関する臨床的研究. *日胸外会誌*, **27**: 14, 1979.
- 11) 岡 良積, 宮本 巍, 清水幸宏, 小澤正澄, 飯岡荘吾, 大橋博和, 富田悦朗, 前田信証, 小川信行, 吉田哲人, 北井公二, 岩岡 聡: 開心術後の血管拡張剤療法としての hydralazine 持続静注法. *日胸外会誌*, **31**: 161, 1983.
- 12) Kouchoukos, N. T., Karp, R. B.: Management of the postoperative cardiovascular surgical patients. *Am. Heart J.* **92**:513, 1976.
- 13) 大原秀人, 竹田三喜夫, 五十嵐俊二: 実験的急性うっ血性心不全に対する isosorbide dinitrate (ISDN) 静脈内投与の改善作用. *日薬理誌*, **82**: 343, 1983.
- 14) 野元城弘, 中村 貢, 川添康郎, 原田正気, 益田典幸, 鳥居弘行, 田中弘介: ISDN 点滴療法が奏効した不安定狭心症の一例. *臨床と研究*, **61**: 297, 1984.
- 15) 中津忠則, 富松宏文, 佐藤 登, 松岡 優, 上田秀信, 宮尾益英, 湯浅安人: 心室中隔欠損作成犬における硝酸イソソルビド静注の血行動態に及ぼす影響. *呼吸と循環*, **31**: 1111, 1983.
- 16) Mookherjee, S., Fulherhan, D., Warner, R. A., Vardan, S. and Obeid, A. I.: Effects of sublingual nitroglycerin on resting pulmonary gas exchange and hemodynamic in man. *Circulation*, **57**:106, 1978.
- 17) 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素化および血行動態に対する影響. *呼吸と循環*, **31**: 425, 1983.

**Acute Effects of Isosorbide Dinitrate on Hemodynamics
Immediately after Open-heart Surgery**

Yoshio Kosakai, Yoshitsugu Kitou, Naofumi Fujii
and Mitsunori Ikeda

Department of Cardiovascular Surgery Ehime Prefectural Central Hospital

Adult patients received isosorbide dinitrate (ISDN) at a dose of $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ by intravenous administration when their hemodynamic condition was stabilized several hours after open-heart surgery, and the changes in their hemodynamic parameters were determined 2 hours after the start of intravenous administration and 2 hours after drug discontinuation in order to evaluate drug effects in open-heart surgery patients after intravenous administration. Arterial pressure, left atrial pressure, pulmonary arterial pressure, right atrial pressure, SVRI, PVRI, LVSWI, and

RVSWI were significantly decreased after dose administration, compared to pre-drug values, but there was no significant change in cardiac output. Arterial partial pressure of O_2 during dose administration was significantly lower than before dose administration, while arterial partial pressure of CO_2 showed no significant change after dose administration. Considering that ISDN reduces pre- and after-load of both ventricles after intravenous administration, our results suggest that this drug provides a useful therapeutic for peripheral vasodilation.