

## 原著

## ニトログリセリンとニコランジルの各種病態下での心・血管系に対する作用——一般術後症例，A-Cバイパス術症例，冠動脈造影症例——についての比較検討

久場良也\*

## 要 旨

ニトログリセリン (NTG) とニコランジル (SG) の種々の病態下での心・血管系に対する効果を一般術後症例，A-C バイパス術症例，冠動脈造影症例にて比較検討した。

NTG は優れた冠動脈拡張作用を示したが，冠血流量の増加はみられず，用量依存性に前負荷の軽減作用を示した。一方，SG は冠動脈拡張作用において NTG よりも劣るが，体循環に影響を与えることなしに冠血流量の増加，冠動脈拡張作用を示した。以上のことより，NTG は冠動脈攣縮の発作時やうっ血性心不全の症例に有用であり，SG は A-C バイパス術直後の不安定期におけるグラフト流量の維持や冠動脈攣縮の予防に適している。また，低血圧状態においては SG のほうが NTG よりも安全に使用し得るとおもわれた。

## 1. はじめに

狭心症発作は心筋への酸素の需給バランスの不均衡によって発現する。発作の発生機転から，器質的冠動脈狭窄の存在下に心筋酸素消費量の増加が主因を占める型と，冠動脈攣縮による心筋酸素供給の減少が主因を占める型とに大別され，その間にさまざまな移行型が存在すると考えられている。いずれの要因がどの程度関与するかによって，治療薬剤を選択することになる。つまり，労作性

狭心症には心仕事量軽減の目的で主に  $\beta$ -遮断剤が，また安静時狭心症には冠動脈攣縮防止のためにカルシウム拮抗剤が主に使用され，さらに症状などにより亜硝酸剤やその他の冠拡張剤を選択し併用して用いられている。しかしながら， $\beta$ -遮断剤やカルシウム拮抗剤は心拍数の過度の減少や心筋収縮性の低下，刺激伝導障害などの作用を有し，また，ニトログリセリンは血圧下降や心拍数増加などの難点を有している。これらの薬剤の特徴は経静脈的に投与すると強く出やすいので細心の注意が必要である。そのため，うっ血性心不全やショックのように循環血液量の増減，末梢血管の収縮がみられるような状況下での冠拡張剤の投与，また特殊な病態として体外循環の影響や A-C バイパス術直後のグラフト流量の増加を目的としての冠拡張剤投与などでは病態の違いによって抗狭心症薬の選択が必要となる。

これまでにニトログリセリンの血行動態，冠拡張，冠血流量に対する作用について多くの報告がなされている<sup>1-5)</sup>。しかし，本邦で開発された新しい亜硝酸剤であるニコランジルと比較したものは少なく，さらにこれらを病態別に検討したという報告はほとんどみられない<sup>6-9)</sup>。著者はこのような観点から，ニトログリセリンとニコランジルの心・血管系に対する影響の違いを一般術後症例，A-C バイパス術症例，冠動脈造影症例において測定することにより，さらに適切な病態別の薬剤の選択が可能であるかどうかを検討した。

\*鳥取赤十字病院麻酔科

2. 研究内容

第1部 術後患者における検討

1) 目的

心血管系以外の術後患者を対象にニトログリセリン (以下 NTG), ニコランジル (以下 SG) の体循環系に対する影響を検討した。

2) 対象および方法

対象は心血管系, 呼吸器系に異常のない患者で股関節全置換術, 拡大子宮全摘除術をうけた7例である。その平均年齢54.3才 (38~61才) であった。麻酔法は NLA 原法および変法にておこなった。

麻酔覚醒後, 患者の呼吸・循環系が安定した時点での血行動態の測定をまずおこない, これを base line とした。次に薬剤 (NTG 1 μg/kg/分あるいは SG 5 μg/kg/分) を5分間投与し同じく測定を行った。薬剤投与中止後, 血行動態が base line に戻るのを待って, 先に投与した薬剤と同じものを投与速度を各々4倍に増やして (NTG 4 μg/kg/分 あるいは SG 20 μg/kg/分) 5分間投与し血行動態の測定をおこなった。この測定30分後, 血行動態の回復を待ってから再び base line としての測定を行い, 次に別の薬剤の投与と測定を同様に2回繰り返した。薬剤の選択は at random に行った。血行動態の測定は血

圧, 心拍数, 肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 中心静脈圧, 心拍出量, 動・静脈血ガス分析を行い, これらのデータをもとに心拍出量/体表面積から心拍出量係数を,  $\{(平均動脈圧 - 中心静脈圧) / 心拍出量\} \times 80$  の計算式から末梢血管抵抗を,  $\{(平均肺動脈圧 - 肺動脈楔入圧) / 心拍出量\} \times 80$  の計算式から肺血管抵抗などの循環諸量を算出した。統計処理は paired t-検定 ( $p < 0.05$ ) で行った。

3) 結果 (表1)

NTG は 1 μg/kg/分, 5分間投与では triple index (TI) の減少をみたが, 体循環系には有意な変化は与えなかった。NTG 4 μg/kg/分, 5分間投与では平均動脈圧, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 心拍出量係数, 心仕事係数, 左室一回仕事係数, 右室一回仕事係数, rate pressure product (RPP), TI がそれぞれ有意減少し, A-aDO<sub>2</sub> が増加した。末梢血管抵抗, 肺血管抵抗には変化をあたえなかった。SG は 5 μg/kg/分, 20 μg/kg/分 の5分間投与でともに平均動脈圧, 心拍数, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 中心静脈圧, 末梢血管抵抗, 肺血管抵抗に変化をあたえなかった。

4) 小括

心血管系以外の術後患者を対象として, ニトログリセリン, ニコランジルの体循環系に対する影響を検討した。

ニトログリセリンは 4 μg/kg/分 5分間投与で

表1 一般術後症例 (Mean±SD)

\*p<0.05

	NTG 群			SG 群		
	コントロール	1 μg/kg/分 5分後	4 μg/kg/分 5分後	コントロール	5 μg/kg/分 5分後	20 μg/kg/分 5分後
平均動脈圧 (mmHg)	87±18.2	83±17.3	67±15.5	81±14.8	83±12.4	82±14.5
心拍数 (beats/min)	78±8.7	77±10.0	81±10.5	80±10.8	80±11.8	82±11.7
平均肺動脈圧 (mmHg)	14.6±2.3	13.1±1.5	8.7±1.4*	13.9±3.3	14.3±3.1	13.9±2.3
肺動脈楔入圧 (mmHg)	5.9±1.7	5.1±1.5	2.9±1.2*	6.0±1.5	6.4±1.8	5.7±1.5
中心静脈圧 (cmH <sub>2</sub> O)	8.0±3.3	7.6±2.5	6.1±3.2	7.1±2.5	7.4±2.7	7.1±2.4
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	41±27	63±39	80±39*	43±25	42±22	44±23
心拍出量係数 (ml/min/m <sup>2</sup> )	3.9±0.7	3.8±0.6	3.3±0.9	3.9±1.0	4.3±1.0	4.3±1.0
心仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	4.3±1.2	4.0±0.8	2.9±1.0*	3.8±0.6	4.4±0.9	4.3±0.9
一回拍出量係数 (ml/beat/m <sup>2</sup> )	49±6.7	50±7.5	42±12.6	49±9.5	54±8.8	51±7.6
左室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	54±11.4	52±11.2	36±14.9*	48±5.8	55±8.8	52±7.7
右室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	5.8±1.6	5.0±1.7	2.3±1.4*	5.9±2.0	6.7±2.0	6.1±1.1
全末梢血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	1130±386	1085±359	1073±493	1124±567	1013±457	1026±524
肺血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	119±39	108±38	102±52	105±18	98±23	101±26
Rate pressure product	10870±2467	10146±2220	8400±1895*	10574±1646	10818±1980	11004±1701
Triple index	62152±18037	51106±13509*	23155±9293*	64656±20492	71972±26540	64245±21367

前負荷を減少させ、心拍出量、平均動脈圧の低下をみたが、末梢血管抵抗、肺血管抵抗には影響を与えなかった。又、A-aDO<sub>2</sub> は増加した。一方ニコランジルは体循環系にはほとんど影響を与えなかった。

**第2部 A-C バイパス術施行（直後）患者における検討**

**1) 目的**

A-C バイパス術が施行された患者を対象にニトログリセリン（以下 NTG）、ニコランジル（以下 SG）の冠血流量、体循環系に与える影響を検討した。

**2) 対象および方法**

対象は A-C バイパス術直後の患者で、人工心肺離脱後に IABP を行わなかった18症例である。その平均年齢は63才（55～70才）であった。これらを6例ずつ3群に分け、少量投与群は NTG 4 μg/kg/分 と SG 20 μg/kg/分 の組み合わせ、中等量投与群は NTG 10 μg/kg/分 と SG 50 μg/kg/分 の組み合わせ、大量投与群は NTG 20 μg/kg/分 と SG 100 μg/kg/分 の組み合わせとした。麻酔は全例フェンタニール、ジアゼパム、パンクロニウム、笑気でおこなった。また、麻酔

導入前よりジルチアゼム 1～2 μg/kg/分、ニトログリセリン 1～2 μg/kg/分 の持続投与を行い、測定の前30分前に中止し測定終了後に再開した。測定は体外循環終了後に血行動態が安定した時点で行い、少、中、大量投与群ごとに、それぞれ所定された量の薬剤を5分間投与して薬剤投与前後のグラフト流量、血行動態の測定を行った。この測定の30分後、血行動態の回復を待って別の薬剤の投与を行い同様の測定を行った。薬剤の選択は at random に行った。グラフト流量は電磁流量計にて全例同一術者により測定した。血行動態の測定は、血圧、心拍数、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、動・静脈血ガス分析を行い、これらのデータをもとに心拍出量係数、末梢血管抵抗、肺血管抵抗などを算出した。統計処理は paired t-検定 (p<0.05) で行った。

**3) 結果**

少量投与群（表2）では、NTG 4 μg/kg/分 5分間投与、SG 20 μg/kg/分 5分間投与ともに血行動態に対し有意な変化を与えなかったが、グラフト流量に対しては NTG は減少傾向、SG は増加傾向を示した。

中等量投与群（表3）では、NTG 10 μg/kg/分 5分間投与はグラフト流量に影響を与えな

表2 A-C バイパス症例少量投与群 (Mean±SD)

\*p<0.05

	NTG 4 μg/kg/分		SG 20 μg/kg/分	
	投与前	5分間投与後	投与前	5分間投与後
平均動脈圧 (mmHg)	79±10.0	75±8.3	82±6.3	79±5.2
心拍数 (beats/min)	85±8.4	88±12.0	87±10.0	86±8.0
平均肺動脈圧 (mmHg)	16±4.9	15±4.6	18±5.4	16±4.7
肺動脈楔入圧 (mmHg)	10±2.7	8±1.8	11±3.0	10±3.3
中心静脈圧 (cmH <sub>2</sub> O)	10±4.0	9±3.4	10±2.2	9±3.0
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	277±80	280±84	273±106	281±99
心拍出量係数 (ml/min/m <sup>2</sup> )	3.3±1.0	3.2±0.9	3.4±0.8	3.3±0.7
心仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	3.1±0.8	2.9±0.8	3.2±0.6	3.1±0.6
一回拍出量係数 (ml/beat/m <sup>2</sup> )	38±8.3	36±7.3	39±8.0	39±8.4
左室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	36±6.5	32±6.6	37±4.8	36±6.9
右室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	5±3.0	4.1±3.0	6.2±3.3	5.5±2.8
全末梢血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	1170±308	1175±300	1184±335	1179±257
肺血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	102±22	108±26	118±32	102±27
Rate pressure product	10427±2283	10025±1984	10988±2285	10408±1746
Triple index	102731±36834	76780±23486	119244±44650	100506±38860
グラフト流量 (ml/min)	63±22	59±19	69±19	77±20
グラフト流量 (%)	100	94	100	112

ったが、末梢血管抵抗を減少させ、A-aDO<sub>2</sub>を増加させた。一方 SG 50 μg/kg/分 5分間投与は血行動態に変化を与えずにグラフト流量を約27%有意に増加させた。

大量投与群(表4)では、NTG 20 μg/kg/分投与は急速な血圧低下をみたため、収縮期血圧が90 mmHg になった時点で中止した。投与を中止した時点での変化としては、平均動脈圧、平均肺

表3 A-Cバイパス症例中等量投与群 (Mean±SD)

\*p<0.05

	NTG 10 μg/kg/分		SG 50 μg/kg/分	
	投与前	5分間投与後	投与前	5分間投与後
平均動脈圧 (mmHg)	74±12.0	64±23.0	76±15.4	71±20.0
心拍数 (beats/min)	80±8.2	81±5.0	82±4.7	82±6.2
平均肺動脈圧 (mmHg)	14±2.9	14±3.5	16±2.7	16±3.8
肺動脈楔入圧 (mmHg)	8±2.3	8±3.2	9±2.2	9±2.6
中心静脈圧 (cmH <sub>2</sub> O)	14±4.1	13±4.2	15±3.9	15±4.8
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	96±116	161±109*	174±80	183±72
心拍出量係数 (ml/min/m <sup>2</sup> )	3.4±0.3	3.7±0.5	3.8±0.3	4.1±0.5
心仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	3.0±0.5	2.8±1.0	3.4±0.6	3.5±1.2
一回拍出量係数 (ml/beat/m <sup>2</sup> )	43±7.9	46±4.4	46±3.3	50±2.3
左室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	38±7.6	34±12.9	42±9.0	43±12.9
右室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	2.9±2.3	2.8±1.5	3.1±0.9	3.1±1.0
全末梢血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	939±140	729±259*	852±172	720±141
肺血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	92±44	75±34	90±38	82±42
Rate pressure product	8957±1926	8207±2167	9321±1770	8914±2850
Triple index	76509±32740	72345±43496	84638±36790	82374±48154
グラフト流量 (ml/min)	61±30.6	61±27.0	56±21.3	71±26.4*
グラフト流量 (%)	100	102	100	127

表4 A-Cバイパス症例大量投与群 (Mean±SD)

\*p<0.05

	NTG 20 μg/kg/分		SG 100 μg/kg/分	
	投与前	投与中止時	投与前	5分間投与後
平均動脈圧 (mmHg)	78±15.6	64±9.7*	72±8.3	66±8.2*
心拍数 (beats/min)	88±8.2	93±6.5	88±4.1	88±3.9
平均肺動脈圧 (mmHg)	18±4.5	12±3.5*	17±4.4	15±3.7*
肺動脈楔入圧 (mmHg)	9±2.3	6±2.7*	10±3.3	9±3.1*
中心静脈圧 (cmH <sub>2</sub> O)	10±3.0	7±2.3*	11±3.4	11±2.8
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	202±69	263±82*	208±65	213±70
心拍出量係数 (ml/min/m <sup>2</sup> )	3.5±0.5	2.9±0.6*	3.3±0.5	3.3±0.4
心仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	3.1±0.5	2.2±0.4*	2.8±0.4	2.6±0.4
一回拍出量係数 (ml/beat/m <sup>2</sup> )	39±6.0	32±7.2	38±7.3	38±6.4
左室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	35±5.3	24±4.4	32±4.4	30±5.3
右室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	5.2±1.7	2.8±1.4*	4.3±1.5	3.5±1.6*
全末梢血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	1082±340	1091±283	1037±274	933±193
肺血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	122±40	96±33*	110±48	91±31
Rate pressure product	10023±2040	7826±1428*	9288±1129	8611±1219*
Triple index	92601±25985	50423±27206*	89070±32757	73393±28097*
グラフト流量 (ml/min)	80±10	66±11*	84±17	103±28
グラフト流量 (%)	100	83	100	119

動脈圧, 肺動脈楔入圧, 心拍出量係数, 心仕事係数, 一回拍出量係数, 左室一回仕事係数, 右室一回仕事係数, 肺血管抵抗, RPP, TI などが低下し, A-aDo<sub>2</sub> が増加した. そしてグラフト流量も約17%有意の低下を示した. 一方 SG 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与は平均動脈圧, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 右室一回仕事係数, RPP, TI などを有意に低下させた. グラフト流量については増加傾向を示した.

#### 4) 小括

A-C バイパス術を受けた患者を対象にニトログリセリン, ニコランジルの冠血流量, 体循環に与える影響を比較検討した.

本研究では, 麻酔導入前よりジルチアゼム 1~2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ , ニトログリセリン 1~2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の持続投与をおこない, 測定の前30分に中止し測定終了後に再開しており, その影響は必ずしも無視できない. しかし, 全例一応に行われていることや, 測定までに30分以上の時間があることから2薬剤の比較には差し支えないと思われた.

ニトログリセリン, ニコランジルの投与量が比較的少量であることから影響は少ないと思われた.

ニトログリセリンは, 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与では体循環に影響を与えず, グラフト流量の低下傾向を示した. 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与ではグラフト流量には変化は見られず, 末梢血管抵抗の減少, A-aDo<sub>2</sub> の増大が見られた. 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  投与では血圧低下のため, 薬物投与を途中で中止したが, 投与を中止した時点での変化としては約17%のグラフト流量の有意な低下と共に, 平均動脈圧, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 中心静脈圧, 心拍出量係数, 心仕事係数, 一回拍出量係数, 左室一回仕事係数, 右室一回仕事係数, 肺血管抵抗, RPP, TI 等が低下し, A-aDo<sub>2</sub> が増大した.

ニコランジルの投与は, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与では体循環に影響を与えず, グラフト流量も増加傾向を示すにとどまったが, 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与では体循環には影響を与えずにグラフト流量を約27%有意に増加させた. しかし 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与では平均動脈圧, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 右室一回仕事係数, RPP, TI の有意な低下を示し, グラフト流量に対する効果も増加傾向を示すに留まった.

以上の結果をまとめると, ニトログリセリンは

A-C バイパス術後の冠血流量の増加に対しては無効で, 投与量を増加すると平均動脈圧, 前負荷, 心仕事量の低下など体循環に対する影響が強く, 冠血流量もむしろ減少した. 一方ニコランジルの投与は 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  投与では冠血流量の増加作用が少なく, 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  投与が効果的であった. 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  投与では平均動脈圧, 前負荷の低下など体循環に対する作用が強く, 冠血流量の増加作用は少なかった.

### 第3部 狭心症患者の冠動脈造影時における検討

#### 1) 目的

虚血性心疾患の精査を目的として冠動脈造影が予定された患者を対象にニトログリセリン (以下 NTG) とニコランジル (以下 SG) との, エルゴノビン負荷により誘発された冠動脈攣縮に対する拡張作用と体循環に与える影響を比較検討した.

#### 2) 対象および方法

対象は冠動脈攣縮の関与が強く疑われた狭心症患者で, これらのうち冠動脈造影にて, エルゴノビン負荷により冠動脈攣縮が起こっていると判断された20症例である. その平均年齢は55才 (42~70才) であり, NTG 1 mg 投与群 8 例, SG 5 mg 投与群 6 例, 同 10 mg 投与群 6 例であった. 抗狭心症薬は少なくとも12時間以上中止し, 冠動脈造影は Sones 法に従った. 血行動態は右心系の圧測定及び心拍出量は S-G カテーテルを用い, 左心系の圧測定は Sones カテーテルを用いて行った. 測定は, まず安静時に血行動態を測定し, これを base line とした. 次に冠動脈造影を行い冠動脈の状態を把握した後に, エルゴノビン 0.02 から 0.2 mg を患者の状態, 心電図変化を観ながら投与して冠動脈造影を行い, これらを冠動脈造影のコントロールとした. 次に NTG 1 mg あるいは SG 5 mg, 同 10 mg を Sones カテーテルよりバルサルバ洞内に投与し, その5分後に血行動態の測定, 冠動脈造影を行い, これらを base line, コントロールと比較した. 冠動脈径の測定は motion analyzer を用いて10回ずつ繰り返しおこなった. 統計処理は paired t-検定 ( $p < 0.05$ ), マンホイットニーのU検定で行った.

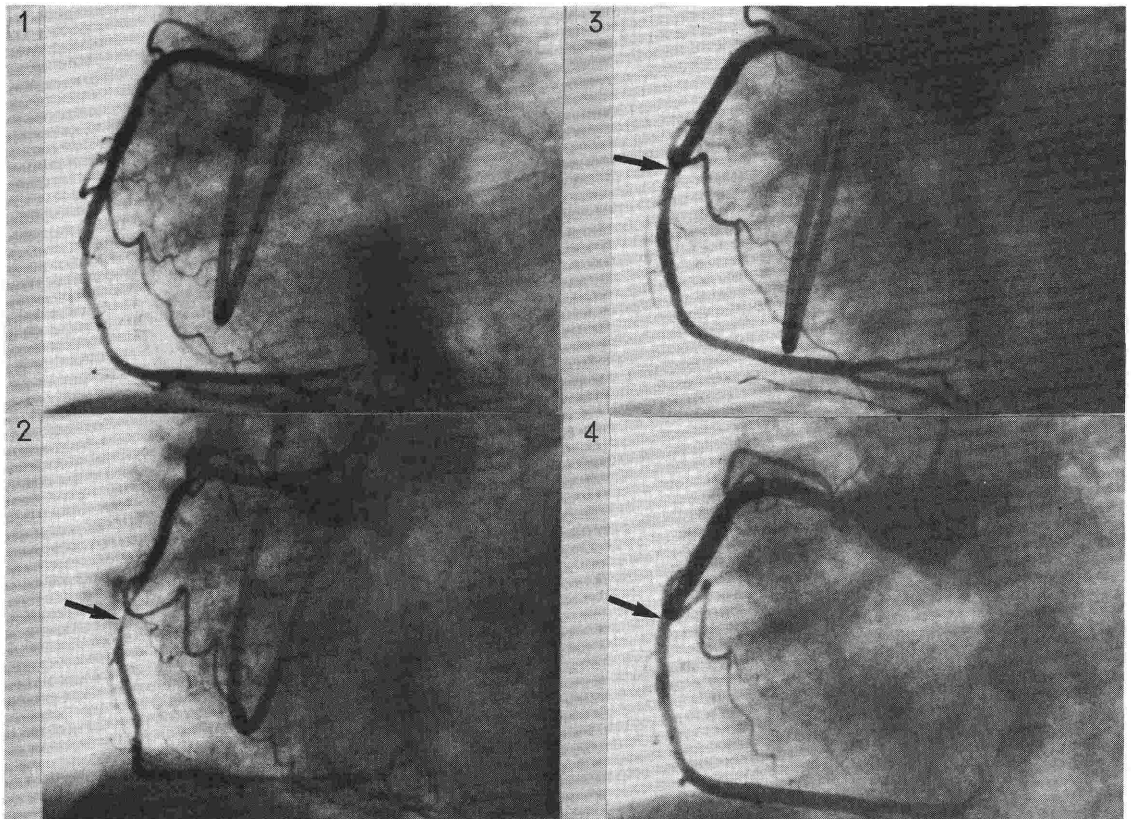
#### 3) 結果 (表5)

NTG 1 mg 投与は体循環にほとんど変化を与

表5 冠動脈造影症例 (Mean±SD)

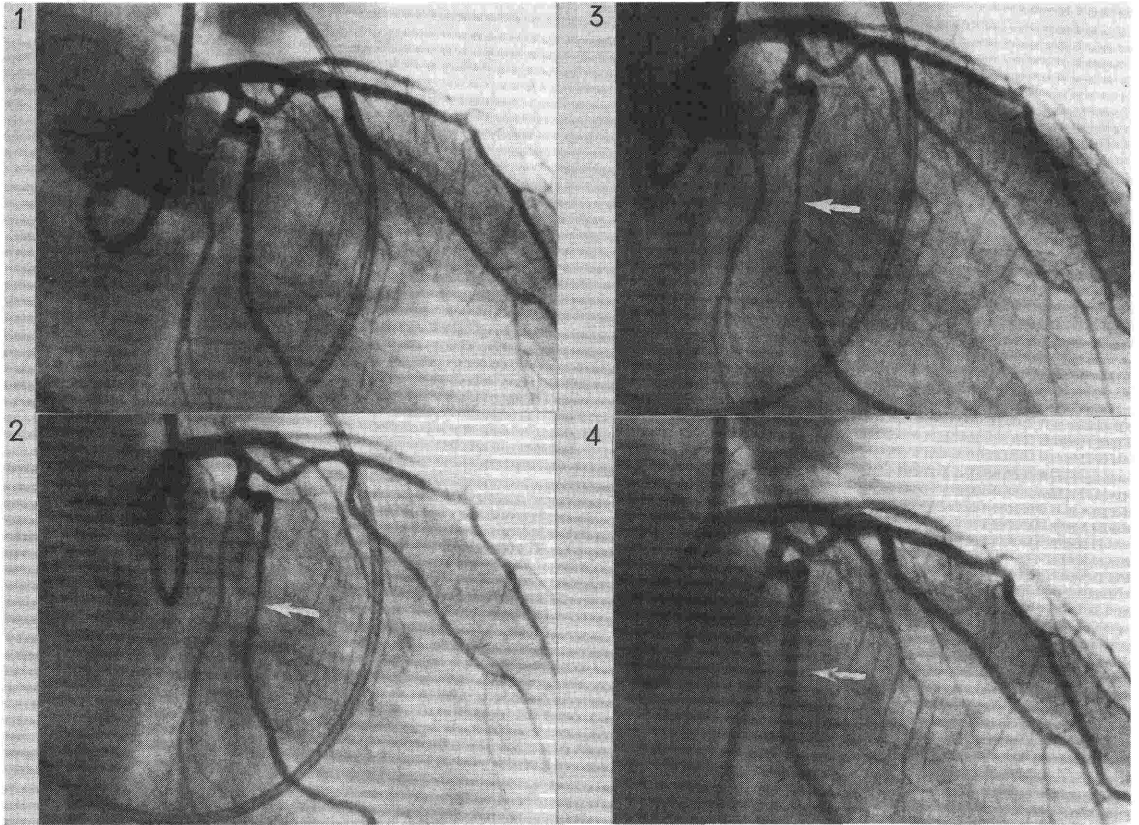
\*p<0.05

	NTG 1 mg		SG 5 mg		SG 10 mg	
	投与前	投与5分後	投与前	投与5分後	投与前	投与5分後
平均動脈圧 (mmHg)	91±9.7	87±8.0	90±6.5	85±7.4	89±10.0	87±8.0
心拍数 (beats/min)	61±6.0	65±5.5	71±14.7	75±15.5	66±12.1	74±12.0
平均肺動脈圧 (mmHg)	13.6±2.7	13.5±2.8	10.2±2.6	16.5±2.6	11.5±2.0	17.8±1.0
肺動脈楔入圧 (mmHg)	6.4±1.6	7.6±2.9	4.3±1.1	11±1.8*	6.3±2.4	11.7±2.6*
中心静脈圧 (cmH <sub>2</sub> O)	4.0±1.4	5.9±2.9	2.5±1.4	6.5±1.9*	4.0±2.1	7.8±2.2*
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	21.0±10.0	28.4±10.0	13.3±7.2	12.8±13.7	12.8±6.5	17.7±11.0
心拍出量係数 (ml/min/m <sup>2</sup> )	2.8±0.5	3.2±0.4	3.0±0.7	3.8±1.0	2.8±0.5	4.0±0.8*
心仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	3.2±0.7	3.5±0.6	3.5±0.9	3.8±0.9	3.2±0.9	4.1±1.0
一回拍出量係数 (ml/beat/m <sup>2</sup> )	45.8±5.9	49.0±5.2	43.0±7.5	50.0±8.3	43.5±7.7	54.0±8.2
左室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	53±8.5	53±7.0	51±11.8	51±11.3	48±8.8	55±8.8
右室一回仕事係数 (gram-meters/m <sup>2</sup> )	6.5±0.9	6.2±1.1	5.2±2.2	8.2±2.6	5.1±1.5	8.8±1.7*
全末梢血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	1501±279	1214±210	1483±357	1088±287	1428±334	970±273
肺血管抵抗 (dynes-sec/cm <sup>-5</sup> )	125±60	90±31	98±23	77±33	84±27	74±38
Rate pressure product	7990±1425	7674±1110	8699±1592	8876±1329	8110±2167	9212±1977
Triple index	50334±12723	60066±28821	37086±9866	96421±16511*	46415±7133	106093±33230*
冠動脈径 (mm)	3.0±1.0	7.4±1.9*	4.8±1.5	5.0±1.7	5.1±0.9	6.8±1.1*
冠動脈径 (%)	100	273	100	115	100	135



1 Control  
 2 Ergonovine 0.05 mg  
 3 Nitroglycerin 1 mg  
 4 Nicorandil 10 mg

図 1



1 Control  
2 Ergonovine 0.15 mg  
3 Nicorandil 5 mg  
4 Nitroglycerin 1 mg

図 2

えずに冠動脈攣縮に対し173%の著明な拡張作用を示した。一方 SG 5 mg, 10 mg 投与共に平均動脈圧, 心拍数に変化を与えなかったが, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 中心静脈圧, TI の有意な上昇を示した。又, SG 10 mg 投与では心拍出量係数, 右室一回仕事係数の有意な上昇を示し, 冠動脈攣縮に対しても35%の有意な冠動脈径の拡張作用を認めたが, 5 mg 投与ではいずれの変化も少なかった。

冠動脈造影所見の代表例を図1～3に示した。

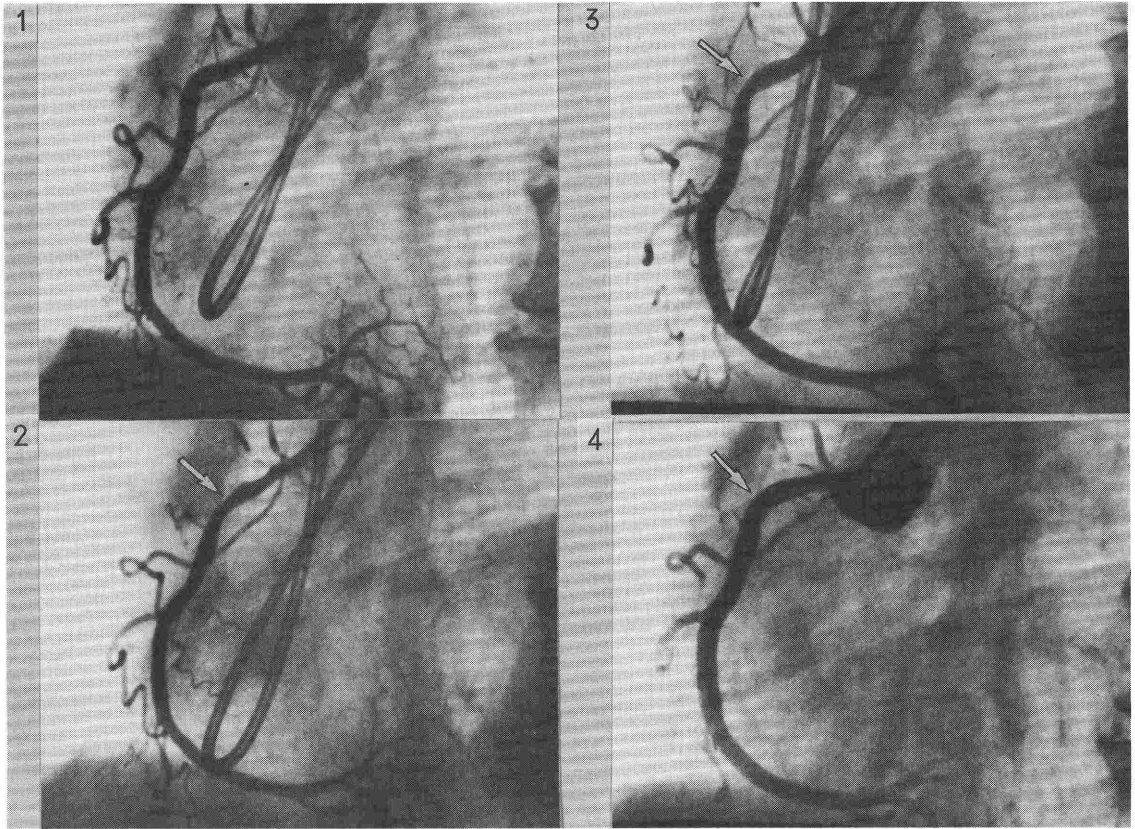
#### 4) 小括

冠動脈造影患者を対象にニトログリセリン, ニコランジルのエルゴノビン負荷により誘発された冠動脈攣縮に対する拡張作用と体循環に与える影響を比較検討した。

ニトログリセリン 1 mg 投与はエルゴノビン負荷により誘発された冠動脈攣縮に対し173%の著明な拡張作用を認めたが, ニコランジル 10 mg

は35%の有意な拡張作用を認めるにとどまった。両薬剤の体循環に対する影響はニトログリセリンは体循環に対してほとんど影響を与えなかったが, ニコランジル (特に 10 mg 投与の場合) は平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 中心静脈圧の上昇, TI の増大, 心拍出量係数, 右室一回仕事係数の増加を認めた。

本研究では, 造影剤の急速注入による容量負荷様作用の影響を除外するために, 造影後に充分時間を置かねばならないが, エルゴノビン負荷により冠動脈攣縮を誘発した場合, 直ちに薬剤投与をおこなわねばならず, その影響を除外することができなかった。そのため両薬剤の血行動態に対する正味の効果を示してはいないと思われるが, 両群に対して同等の負荷がかかっており, 両群, 両薬剤の傾向を知るには充分であろうと思われる。



1 Control  
 2 Ergonovine 0.1 mg  
 3 Nicorandil 10 mg  
 4 Nitroglycerin 1 mg

図 3

### 3. 考 察

ニトログリセリンは1世紀以上にわたって使用されており、 $\beta$ -遮断剤やカルシウム拮抗剤が頻用されるようになった今日でも、なお狭心症に対する重要な治療薬のひとつである。ニトログリセリンの基本的薬理作用は平滑筋を弛緩させることであり、特に血管平滑筋に対する効果が強い。しかしその作用機序については不明な点が多い。血管系の拡張作用は動静脈両側においてみられるが、末梢の容量血管の拡張によるものが主である。このため静脈灌流が減少し、前負荷が軽減される。動脈側では大きな動脈の拡張作用が強く、細動脈等に対する作用は弱い。しかしわずかながらも細動脈を拡張するので、前・後負荷軽減により心筋酸素消費量は減少する。冠動脈に対してもニトログリセリンは太い動脈においてより強く拡張を示し、細い動脈においては作用が弱いとされている。

また心内膜下における太めの側副血管の拡張をおこし、虚血部への血流増加を起す。冠血管の拡張作用は強力であるが、冠血流量は軽度増加あるいは不変とされている<sup>1-4)</sup>。一方ニコランジルはわが国で合成された新しい亜硝酸剤である。本薬剤は *in vitro* において冠動脈平滑筋を弛緩させるが、心筋や消化管の平滑筋弛緩作用はごく弱く、この冠動脈弛緩作用の主体は膜の過分極、 $K^+$  conductance の増加、細胞内  $Ca^{++}$  移動抑制であると考えられている。冠血流に対する作用は、開胸犬を用いた実験では、冠血流量の増加が  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  より用量依存性に認められ、その増加パターンは一峰性であり、この点、他の亜硝酸剤と異なり、むしろカルシウム拮抗剤に似ている。一方全身血圧は不変ないし軽度低下を示すのみで、冠動脈血流増加率/体血圧下降率が犬であるという特徴を有し、心拍数、心拍出量、心収縮力、刺激伝導系にはほとんど影響がなく、静脈灌流もほ



ば不変とされている。冠動脈は太い部位も細い部位も拡張し、心筋酸素消費量はほぼ不変である。また各種冠攣縮モデルにおいて抑制的に作用することも証明されている<sup>10-15)</sup>。以上のようにニコランジルは亜硝酸基を有しながらも心循環系への影響は従来のものと異なっており、新しいカテゴリーの抗狭心症薬といえる。両薬剤の特徴は以上の如くであり、現在、臨床においてはニトログリセリンは労作性狭心症、安静時狭心症、うっ血性心不全等に用いられ、ニコランジルは主に安静時狭心症に用いられ、労作性狭心症にも適応が広がっている<sup>15)</sup>。

しかし、以下のような病態下での薬剤選択については明確にされていない。すなわち、ショック状態やうっ血性心不全のような循環血液量の増減や末梢血管の収縮した状況下での冠拡張剤の投与。さらに、特殊な病態として体外循環の影響がまだ残っていると思われる状態での、A-C バイパス術直後のグラフト流量を増加させる目的としての冠拡張剤の投与等である。

そこで、著者はこれらの病態下でのニトログリセリン、ニコランジルの有用性を比較するため、第1部では両薬剤の血行動態に与える影響を一般術後症例を対象として検討し、第2部ではグラフト流量と血行動態に与える影響を、A-C バイパス術直後の症例を対象として体外循環離脱後に検討した。また、第3部ではエルゴノビン負荷による冠動脈攣縮に対する拡張作用と血行動態に与える影響を冠動脈造影症例を対象として検討した。

ニトログリセリンとニコランジルの冠血流量増加における力価はニトログリセリン1に対しニコランジル1/5～1/10と考えられ、ニコランジル100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上では徐々にその力価は強くなる。また、冠血流量が増加している時間は用量依存性に長くなり、ニトログリセリン 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ニコランジル 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ではニコランジルの方が約2倍長い<sup>14)</sup>。そこで本研究では、第3部の冠動脈造影症例以外は持続投与であるため、ニトログリセリン、ニコランジルの投与量の比率を1:5でおこなった。冠動脈造影症例は一回投与であるためニトログリセリン 1 mg に対しニコランジル 5 mg、10 mg の二つの投与量で検討をおこなった。ニトログリセリンの 10, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与は日常の臨床使用量より多めであった。また、投

与方法が第1部、第2部では静脈内投与、第3部ではバルサルバ洞内投与と異なったことは、薬剤の循環動態に対する効果に多少影響したと思われる<sup>16,17)</sup> が、両薬剤の傾向を知るには問題はないと思われた。

### 1) 血行動態に対する効果

第1部、第2部よりニコランジルは大量投与でないかぎり、血行動態に対する影響は少なく、酸素消費量も不変と思われた。一方ニトログリセリンは用量依存性に前・後負荷を軽減し、特に前負荷に対する影響が強く、大量投与をおこなうと血圧低下、心拍出量低下の危険性がある事がわかった。しかし、第3部では第1部、第2部の結果と異なり、ニトログリセリンでは血行動態に変化はみられず、ニコランジルで前負荷、心拍出量の増加がみられた。これは造影剤の急速注入による容量負荷様作用<sup>18,19)</sup> をニトログリセリンの前負荷軽減作用により抑制することができたためであると思われた。このことから、うっ血性心不全のような循環血液量の増加した病態ではニトログリセリンのほうが有利と思われた。

### 2) 冠血流量に対する効果

抗狭心症薬の理想は、心筋酸素需要を抑制するとともに冠灌流圧を維持しながら冠血管抵抗を低下させるもの、さらに抗冠動脈攣縮作用があることである。但し、冠血管抵抗を下げるだけではSteal現象をおこすため、太い冠動脈を拡張し、側副血行を改善させるものでなくてはならない。同様な事がA-C バイパス術後においても要求される。すなわち体外循環の影響が残るなかで、体外循環の変動を少なくし、冠動脈攣縮の予防と共にグラフト流量を維持することである。A-C バイパス術直後よりのグラフト流量の維持は重要で、グラフトの開存に影響するとされている<sup>20,21)</sup>。第2部においてニトログリセリンはグラフト流量の増加をほとんど示さず、用量依存性に体循環に対する作用が強くなり、前負荷、心拍出量そしてグラフト流量の低下を示した。一方、ニコランジルは50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与で体循環に影響を与えることなくグラフト流量を増加させたが、100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  5分間投与では前・後負荷の低下など体循環に対する作用が強く、冠血流量の増加は少なかった。以上のことよりA-C バイパス術後のグラフト流量の維持にはニコランジルの方が有用

と思われた。また、ニコランジルの至適投与量は 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  前後にあると思われた。

### 3) 冠動脈拡張作用

冠動脈攣縮とは冠動脈造影によって観察しうる程度の太い血管の一部あるいは全体が一過性の異状収縮、血管のトーンスの亢進により冠血流量の低下を来し、そのために心筋虚血を生ずる事をいう。その原因は冠動脈における自律神経系、体液性および血管内膜由来物質の調節作用がなんらかの機転で破綻することにより惹起されると考えられている。また冠動脈攣縮はエルゴノビン、ヒスタミン、 $\alpha$ -アゴニストの負荷により再現できる。このような場合、冠動脈の太い部位の狭窄部を拡張あるいは血管のトーンスを緩めることにより、その狭窄度を減じてその前後の圧較差を減少し、冠血流量の増加を得ることができる。第3部において、ニトログリセリン 1 mg 投与はエルゴノビン負荷により誘発された冠動脈攣縮に対し173%という優れた拡張作用を示したが、ニコランジルは 10 mg 投与で35%の拡張をみるにとどまった。以上のことより冠動脈攣縮の発作に対してはニトログリセリンの方が有用と思われた。

### 4. ま と め

ニトログリセリンは優れた冠拡張作用と前負荷の軽減作用があるため冠動脈攣縮の発作時やうっ血性心不全の症例に有用であると思われた。しかしショックなど循環血液量の減少がある場合や大量投与によっては低血圧の危険性がある。ニコランジルは冠動脈拡張作用においてニトログリセリンよりも劣るが、体循環に影響を与えることなしに冠血流量の増加、冠動脈拡張作用を示す。そのため A-C バイパス症例での術直後の不安定期におけるグラフト流量の維持や冠動脈攣縮の予防に適している。また、ショックなどの低血圧状態でも冠血流量の増加や冠拡張を目的としてニトログリセリンよりも安全に使用し得ると思われた。今後はこのようなデータをもとに狭心症その他の病態別に、 $\beta$ -遮断剤、カルシウム拮抗剤、亜硝酸剤を使いわけ、あるいはそれらを組み合わせる事により、より合理的な治療法を確立する必要がある。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました佐藤 暢教授に深謝致します。また、本研究に

直接御指導を頂いた小田 貢前助教授、本研究に際しニコランジルを提供された中外製薬株式会社に謝意を表します。

本稿の要旨は第7回アジア・オーストラレシア麻酔学会にて発表した。

### 文 献

- 1) Armstrong, P. W., Walker, D. C., Burton, J. R., et al.: Vasodilator therapy in acute myocardial infarction: a comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 52:1118~1122, 1975.
- 2) Chiariello, M., Gold, H. K., Leinback, R. C., et al.: Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* 54:766~773, 1976.
- 3) Mason, D. T., Zelis, R., Amsterdam, E. A.: Action of the nitrates on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption: Significance in the relief of angina pectoris. *Chest* 59:296-305, 1971.
- 4) Kaplan, J. A.: *Cardiac Anesthesia*. Grune & Stratton, New York, 1979.
- 5) Feldman, R. L., Hill, J. A., Conti, J. B., et al.: Analysis of coronary responses to nifedipine alone and in combination with intracoronary nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 105:651~658, 1983.
- 6) 伊藤春樹, 伊藤 宏, 中村 滋, ほか: 急性心筋硬塞症の血行動態に対する SG-75 の効果—NTG との比較—. *臨床薬理* 13:43~44, 1982.
- 7) 稲生哲治: 冠動脈副血路の機能に及ぼす抗狭心症薬の効果—Nitroglycerin と 2-Nicotinamidethyl Nitrate (SG-75) の影響—. *福岡医誌* 72:440~467, 1981.
- 8) 和田寿郎, 遠藤真弘: 冠動脈造影の立場からみた狭心症治療薬. *治療*. 60:69~80, 1978.
- 9) 相沢忠範, 小笠原憲, 藤井諄一, ほか: 虚血性心疾患に対する Nicorandil の臨床的研究—循環動態・冠循環に対する作用ならびに冠拡張効果について. *血管* 6:115~127, 1983.
- 10) 内田康美: 新しいカテゴリーの抗狭心症薬—特に本邦で開発された Sigmart (SG-75) について—. *医学と薬学* 8:1705~1717, 1982.
- 11) Furukawa, K., Itoh, T., Kajiwara, M., et al.: Vasodilating actions of 2-nicotinamidoethyl nitrate on porcine and guinea-pig coronary arteries. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 218:248~259, 1981.
- 12) Nakagawa, Y., Takeda, K., Thukada, T., et al.: Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate on the cardiovascular system. *Jap. Heart J.* 20:881~895, 1979.
- 13) Uchida, Y., Yoshimoto, N., Murao, S.: Effect of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG 75) on coronary circulation. *Jpn. Heart J.* 19:112~124, 1978.
- 14) Mizukami, M., Tomoike, H., Inouh, K., et al.: Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) and/or

- nitroglycerin on systemic hemodynamics and coronary blood flow in conscious dogs. *Drug Res.* **31**:1244~1247, 1981.
- 15) 岸田 浩, 村尾 覚: Nicorandil の異型狭心症に対する臨床的検討—特にホルター心電図による評価—. *最新医学* **40**:2115~2123, 1985.
- 16) 諏訪二郎, 宮沢佑二, 田中 徹, ほか: ニトログリセリンの冠動脈拡張作用および血行動態に対する作用—舌下, 静脈内および冠動脈内投与の比較—. *呼と循* **34**:1087~1091, 1986.
- 17) Hood, W. P., Amende, I., Simon, R., et al.: The effects of intracoronary nitroglycerin on left ventricular systolic and diastolic function in man. *Circulation* **61**:1098~1104, 1980.
- 18) Mullins, C. B., Leshin, S. J., Mierzwiak, D. S., et al.: Changes in left ventricular function produced by injection of contrast media. *Am. Heart J.* **83**:373~381, 1972.
- 19) Brown, A., Epstein, E. J., Coulshed, N., et al.: Haemodynamic changes after angiocardiology. *Brit. Heart J.* **31**:233~245, 1969.
- 20) Walker, J. A., Friedberg, H. D., Flemma, R. J., et al.: Determinants of angiographic patency of aortocoronary vein bypass grafts. *Circulation* **45**, **46:Suppl**:86, 1972.
- 21) 中井義廣: A-C バイパス術のグラフト開存に関する臨床的検討. *日胸外会誌* **31**:1544~1552, 1980.

**Comparative studies on cardiovascular effects of nitroglycerin and nicorandil during non-cardiac surgery, A-C bypass surgery and coronary angiography**

Yoshinari Kuba

Department of Anesthesiology, Tottori Red Cross Hospital  
Tottori 680, Japan

Cardiovascular effects of nitroglycerin and nicorandil were studied in 7 patients for non-cardiac surgery (Part 1), 18 patients for A-C bypass surgery (Part 2) and 20 patients for coronary angiography (Part 3).

In Part 1, hemodynamics were measured in the immediate post operative period. Nitroglycerin, administered at 4  $\mu$ g/kg/min for 5 min, decreased both preload and cardiac output, while nicorandil produced no significant changes in hemodynamics. In Part 2, the graft flow and other hemodynamics were measured after coming off the cardiopulmonary bypass. Nicorandil, administered at 50  $\mu$ g/kg/min for 5 min, significantly increased the graft flow, while nitroglycerin showed no effects. Nitroglycerin, administered at 20  $\mu$ g/kg/min for 2 or 3 min, dramatically decreased both mean arterial pressure and preload. In Part 3, the diameter of the coronary

artery with ergonovine provocation and other hemodynamics were measured, before and after bolus administration of each drug into the valsalva sinus. The diameter of the spastic coronary artery segment increased 35% after nicorandil 10 mg and 170% after nitroglycerin 1 mg administrations, respectively.

Nitroglycerin is beneficial for ischemic heart disease and congestive heart failure, while its large dose may cause hypotension and decrease coronary blood flow. In contrast, nicorandil increases coronary blood flow without affecting systemic hemodynamics, although magnitude of re-dilation of spastic coronary artery by nicorandil is smaller than that of nitroglycerin. It was revealed that nicorandil was more beneficial than nitroglycerin, for the patients under A-C bypass surgery and patients in hypovolemic condition.

**Key words:** systemic hemodynamics, coronary blood flow, coronary artery dilation, nicorandil, nitroglycerin