

原 著

# うっ血性心不全に対するニトログリセリン注射剤 （ミリスロール注）の観血的モニターによる効果 と非観血的モニターによる効果と比較研究

城 忠文\*1 土井内 純治\*1 水野 裕雄\*2  
西山 誠一\*2 日和田 邦男\*3 関谷 達人\*3  
福山 尚哉\*4 荃田 仁志\*5 浦岡 忠夫\*6  
加藤 市次郎\*7 伊藤 武俊\*8 菅 拓也\*8  
高田 泰治\*9 越智 隆明\*10 高杉 健太\*11  
清水 明德\*11

## 要 旨

うっ血性心不全32例に対し、非観血的モニター下で nitroglycerin 注射剤が安全かつ有効に使用可能であるか、観血的モニターとの比較により検討した。観血的モニターである RA, PASP, PADP, PCWP は投与開始15分後より速やかに減少し、その効果は24時間後も持続したのに対し、非観血的モニターである呼吸困難、肺ラ音、四肢冷感、チアノーゼの改善率は経時的、特に6時間以降で高まる傾向にあった。一方血圧に関してはSBP, DBP はともに有意差はなく、過度の血圧低下を示したものはなかった。

また、効果判定では有用以上が68.8%であり、

\*1 愛媛県立中央病院循環器内科

\*2 国立療養所愛媛病院内科

\*3 愛媛大学第2内科

\*4 松山赤十字病院循環器センター

\*5 宇和島社会保険病院内科

\*6 喜多医師会病院内科

\*7 市立八幡浜病院内科

\*8 県立今治病院内科

\*9 西条中央病院内科

\*10 済生会西条病院内科

\*11 住友別子病院内科

血圧が軽度低下する投与量で nitroglycerin 注を投与した場合、経時的に現れる非観血的モニターの効果を指標として有効かつ安全に使用することが可能であることが示唆された。

## 緒 言

急性循環不全のポンプ失調に対し、血管拡張療法としての nitroglycerin 静注法が有力な手段であることはすでに認められている<sup>1)-5)</sup>。しかしこれらはいずれも血行動態モニター下で評価したものであり、このような疾患の患者が必ずしも観血的血行動態をモニターできる設備の整った施設に運ばれるとは限らない。また、非観血的モニター下で nitroglycerin 静注法が有効かつ安全に使用できるかどうかを検討された報告もなく、緊急時に即、観血的血行動態モニターの対応ができない施設にとって必ずしも使いやすい療法とは言えなかった。今回われわれは、愛媛県内の11施設による共同研究によって、nitroglycerin 注射剤（ミリスロール注）のうっ血性心不全に対する有用性を、非観血的モニター下で有効かつ安全に使用できるかどうかを確認するため、観血的モニターとの相関、とくに時間的な経過を検討した。

## 対象および方法

### 1. 対 象

昭和63年6月より平成1年12月までに治療を受けた急性心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症などの基礎疾患を有するうっ血性心不全患者で, 可能な限り Swan-Ganz カテーテルによる観血的血行動態モニターを実施することとし, 肺動脈拡張期圧または肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以上の症例とした。ただし, 血行動態モニタリングが実施できない場合は肺ラ音, III音ギャロップ等の自他覚所見でうっ血性心不全の確認を行った。

## 2. 使用薬剤および投与方法・投与量

1 アンブル中 nitroglycerin 5 mg を含有する 10 ml の注射剤 (ミリスロール注: 日本化薬株式会社製) を使用し, 薬剤は原液または 5% グルコース溶液などで 2 倍から最高 10 倍まで適宜希釈し, 持続注入ポンプおよび nitroglycerin 非吸着性輸液セットを使用して静脈内に投与した。

初期投与量は 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  以上とし, 循環動態をモニターしながら適宜調節し適量を維持投与した。

## 3. 併用薬剤および前治療薬剤

原則として本試験の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤は使用禁止とした。ただし, 病態の悪化等の理由によりどうしても併用が必要な時は 6 ~ 12 時間の検査終了後とし, その旨調査票に記載することとした。

利尿剤に関しては併用を認め, 併用した場合は薬剤名を記載することとした。

病状によるカテコールアミン (dopamine) および digitalis の併用は, 試験薬剤投与期間中, 用法・用量の変更がなければ認めることとした。

## 4. 観察項目・観察時間

### ① 観血的モニター

Swan-Ganz カテーテルが可能な症例については観血的モニターの指標 [平均右房圧 (RAP), 肺動脈収縮期圧 (PASP), 肺動脈拡張期圧 (PADP), 肺動脈楔入圧 (PAWP), 心拍出量 (CO), 心係数 (CI)] を試験開始前, 試験開始後 15 分, 1 時間後, 6 ~ 12 時間後, 24 時間後およびそれ以降適宜に観察した。

### ② 非観血的モニター

自覚症状 [呼吸困難, 狭心痛], 他覚症状 [III音ギャロップ, 肺ラ音, 四肢冷感, チアノーゼ, 上室性不整脈, 心室性不整脈], 収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), 心拍数 (HR) を試験

Table 1 Patient Characteristics

Sex	Male	21
	Female	11
Age	~ 39	3
	40 ~ 49	0
	50 ~ 59	6
	60 ~ 69	8
	70 ~ 79	10
	80 ~	5
	(mean)	66.0)
Diagnosis	AMI	17
	VD	6
	CM	3
	Others	6
Severity	Severe	20
	Moderate	10
	Mild	2
Other Drugs	None	4
	Diuretics	19
	Catecholamines	12
	Nitrates	6
	Ca-Antagonists	7
Nitroglycerin		
Starting Dose (Mean $\pm$ S.E.)	0.37 $\pm$ 0.07 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	
Maintenance Dose (Mean $\pm$ S.E.)	0.71 $\pm$ 0.16 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	

開始前, 試験開始後 1 時間以内, 6 ~ 12 時間後, 24 時間後およびそれ以降適宜に観察した。

## 5. 効果判定

① 全般改善度 (有効性): 自他覚症状および血行動態の変化を総合して 5 段階評価 (非常に有効, 有効, やや有効, 無効, 悪化) を行った。

② 安全性 (副作用): 投与期間全般にわたる副作用を, 副作用なし, 副作用有りの場合は軽度, 中等度, 重篤の 4 段階で評価を行った。

③ 総合判定 (有用性): 有効性と安全性を総合的に判断して 5 段階評価 (非常に有用, 有用, やや有用, 無用, 禁使用) を行った。

## 6. データの解析

nitroglycerin 投与前値に対する血行動態指標については Student の *t*-検定, PAWP の変化率に対する背景因子については重回帰分析を用いて解析した。

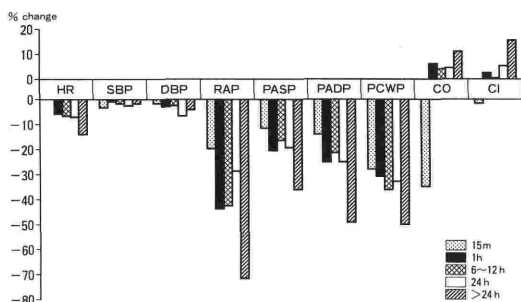
## 結 果

### 1. 症例の構成と背景因子

登録症例は 32 例 (男性 21 例, 女性 11 例), 年齢

**Table 2** Hemodynamic Parameters (paired T-test)

	before	15m	n	p-Value	before	1 h	n	p-Value	before	6~12h	n	p-Value	before	24 h	n	p-Value	before	>24 h	n	p-Value
HR					100.62	96.88	6	NS	101.86	96.44	29	<0.05	102.00	95.48	28	<0.05	101.05	87.70	20	<0.05
SBP	123.29	120.59	17	NS	126.11	124.26	27	NS	126.20	121.52	25	NS	125.46	121.04	25	NS	130.17	122.67	18	NS
DBP	77.53	75.18	17	NS	77.15	74.69	26	NS	78.24	74.32	25	NS	77.75	72.17	25	NS	78.33	73.11	18	NS
RAP	13.86	10.43	7	<0.01	14.38	7.00	8	<0.01	13.43	7.43	7	<0.05	13.67	9.33	7	NS	15.80	3.60	5	<0.01
PASP	51.77	43.47	13	<0.01	53.00	39.47	15	<0.01	51.53	41.88	17	<0.01	51.35	40.96	18	<0.01	49.30	32.00	10	<0.01
PADP	24.69	20.92	13	<0.05	24.07	18.07	15	<0.01	24.71	19.59	17	<0.01	25.23	18.86	18	<0.01	23.50	12.50	10	<0.01
PCWP	2.56	2.62	12	<0.01	28.93	18.36	14	<0.01	27.33	17.73	15	<0.01	25.85	18.85	14	<0.05	25.25	13.00	8	<0.05
CO	2.56	5.54	4	NS	3.86	4.00	12	NS	3.98	4.16	14	NS	3.91	4.19	16	NS	3.99	4.45	10	NS
CI	2.12	5.34	4	NS	2.57	2.64	11	NS	2.52	2.58	13	NS	2.53	2.71	15	NS	2.63	2.96	10	NS

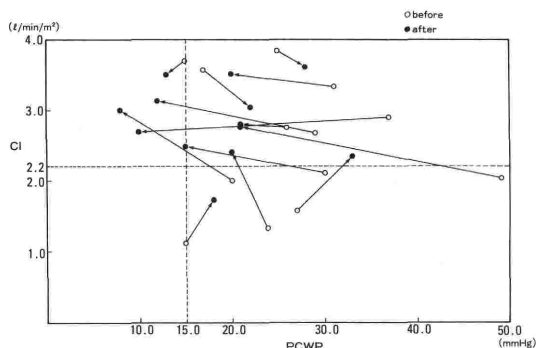


**Fig. 1** Hemodynamic Changes

**Table 3** Multivariate Analysis for Changing Rate of PCWP

Factor	Estimate	p-Value	SE
Sex	1.4420	0.9560	24.8410
Age	-48.8236	0.1434	28.1549
Dose of Nitroglycerin	-0.1325	0.0670	0.0568
Other Drugs			
Diuretics	16.7708	0.6630	36.2491
Catecholamines	29.1897	0.4612	36.5899
Nitrates	3.6757	0.9133	32.1090
Ca Antagonists	-8.1493	0.7628	25.5631

は39~80歳（平均年齢66歳）であった。臨床診断名は、急性心筋梗塞が17例（53.1%）と最も多く、弁膜症6例、心筋症3例、その他6例であった。Killipの重症度分類では3度以上に当たる重度が20例（62.5%）と最も多く、次いで中等度10例（31.2%）、軽症2例（6.3%）、併用薬では併用を認めた利尿剤が17例（53.1%）と最も多かった（Table 1）。



**Fig. 2** Effect of Nitroglycerin in Simultaneous Changes in CI and PCWP

## 2. 血行動態指標の変化

試験薬投与前、投与後15分、1時間、6時間から12時間、24時間およびそれ以降の血行動態指標の平均値および paired t-test による有意差検定の結果を Table 2 に、また、これらの変化率を Figure 1 に示した。nitroglycerin の投与量は、初期量 (m±SE) は  $0.37 \pm 0.71 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、維持量は  $0.71 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  であった。RAP、PASP、PADP および PCWP は投与開始15分後より有意の差をもって減少し24時間以降も持続したのに対し、SBP、DBP、CO および CI には有意の変化は認められなかった。

対象となったうっ血性心不全に対する効果の指標として、心機能曲線を Figure 2 に示した。

## 3. 自・他覚症状の変化

試験薬投与前、投与後1時間、6~12時間、24時間およびそれ以降の自・他覚症状の変化を Figure 3 に示した。呼吸困難については1時間

Table 4 General Evaluation

	Markedly Improved	Moderately Improved	Slightly Improved	Unchanged
Global Improvement Rating (%)	2 (6.3)	20 (62.5)	8 (25.5)	2 (6.3)

	No Side Effect
Overall Safety Rating (%)	32 (100.0)

	Markedly Useful	Moderately Useful	Slightly Useful	Not Useful
Global Usefulness Rating (%)	2 (6.3)	20 (62.5)	8 (25.5)	2 (6.3)

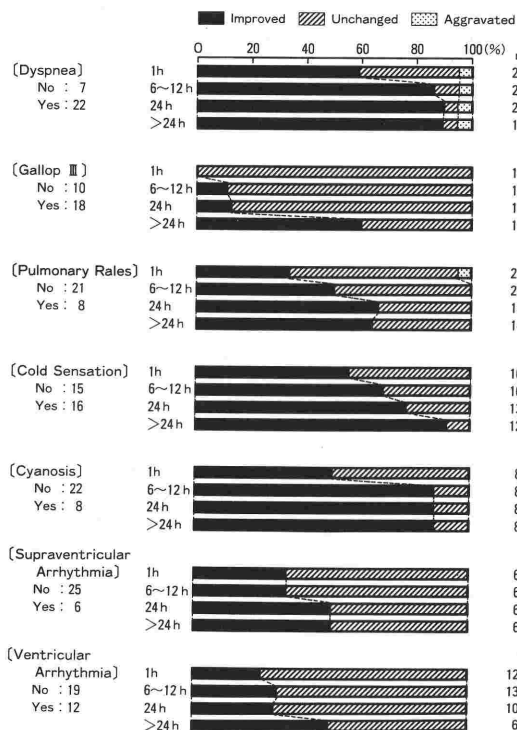


Fig. 3 Symptomatic Changes

後の改善率59.1%, 6~12時間では86.4%, 24時間後では90.0%, 24時間以降では89.5%という結果が得られた。Ⅲ音ギャロップについては1時間では変化が認められなかったが, 6~12時間で11.1%, 24時間で12.5%と徐々に改善率は増加し, さらに24時間以降では60.0%となり, 遅れて改善が認められる傾向にあった。肺音は, 1時間後33.3%, 6~12時間で50.0%, 24時間で66.7%, 24時間以降では64.3%と随時改善率の高まる傾向が

認められた。四肢冷感については投与後1時間で56.3%, 6~12時間で68.8%, 24時間で77.0%, 24時間以降で91.7%と比較的高い改善が認められた。チアノーゼは1時間で50.0%, 6~12時間, 24時間, 24時間以降で87.5%の改善率であった。上室性不整脈は1時間および6~12時間で33.3%, 24時間および24時間以降で50.0%の改善が認められ, 心室性不整脈は1時間で25.0%, 6~12時間で30.7%, 24時間で30.0%, 24時間以降では50.0%の改善が認められた。不整脈については治療前から治療後にかけてほぼ不変であり, 増悪例はなかった。狭心発作については4例に認められ, 全例で発作の消失を認めた。

#### 4. PCWPの変化率に対する重回帰分析

背景因子および併用薬のPCWPに及ぼす影響を見るため, 重回帰分析を行った。

前負荷の指標であるPCWPの24時間後の変化率を従属変数, 性, 年齢, nitroglycerinの24時間までの総投与量, 利尿薬, カテコールアミン, nitroglycerin以外の硝酸薬, カルシウム拮抗薬の各々について併用の有無を説明変数とし, 重回帰分析(Table 3)を行ったが, 各説明変数に有意差は認められなかった。これらの因子の影響を補正した偏相関係数の絶対値はnitroglycerinの総投与量が最も大きかった。

#### 5. 効果判定 (Table 4)

全般改善度は有効以上68.8%, やや有効以上93.8%であった。副作用が認められた症例は軽度の血圧低下の1例のみであり, この症例も継続投与が可能であり, 投与中止をした症例はなかった。

これらを加味した有用性では、有用以上68.8%、やや有用以上93.8%であった。

## 考 察

nitroglycerin の静注が急性循環不全に有用であるとの報告は多く<sup>1)~5)</sup>、近年広く臨床に応用されるようになってきた。本邦でも廣澤らが Placebo を対照薬とした二重盲検試験において低用量 (0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) では前負荷の減少を、高用量 (1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) では後負荷も減少させることを報告している<sup>6)</sup>。しかし、この報告は、試験時間が30分と短かったため、血行動態の指標による有用性は確認されたが、効果の持続性や自覚症状など臨床症状に対する評価は不明のまま残されている。

今回われわれは、観血的モニターによる効果と非観血的モニターによる効果を経時的に観察した。その結果観血的モニターによる指標としての RAP, PASP, PADP および PCWP は投与開始15分後より有意の差をもって減少し、24時間以降も持続したのに対し、非観血的モニターによる指標である呼吸困難、肺ラ音、四肢冷感、チアノーゼは経時的に改善率が高まる傾向が認められ、6時間後ないし12時間後には46~88%の改善率を認めた。Ⅲ音ギャロップが24時間以降に改善された理由として、血行動態の改善による二次的な心室コンプライアンスの改善の関与が考えられた。一般に、臨床症状の変化は血行動態の変化より遅れて表れると言われているが、実際に呼吸困難、肺ラ音、四肢冷感、チアノーゼなどの臨床症状の改善が見られた時には、すでに PCWP などの観血的モニターによる指標も改善していることが確認された。一方、血圧に関しては、投与前値の平均が SBP 123 mmHg, DBP 79 mmHg と比較的高い症例が対象とされていた。血管拡張薬の安全性を確認する一つの指標として、血圧が考えられ、観血的モニターの実施できない施設においては、血圧のモニタリングが重要な指標となる。なぜならば、血圧低下が生ずれば、臓器血流の配分が変わり、腎不全や冠不全を招来する可能性があるからである<sup>7) 8)</sup>。今回の成績では、nitroglycerin の初期投与量の平均値は 0.37  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、維持量の平均値でも 0.71  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と比較的低く、後負荷に対する影響がそれほど強く出なかったため

か SBP, DBP ともに投与前値に比較してほとんど低下しなかった。SBP が投与前値で 100 mmHg 以下の症例は3例 (91 mmHg, 90 mmHg, 90 mmHg) 含まれていた。これらの症例の初期投与量はそれぞれ 0.1, 0.14, 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  であったが、投与後の血圧の変化はほとんどなく、SBP が 100 mmHg 以下の症例でも (副作用は1例もなし) nitroglycerin の投与は可能と考えられる。野見山は平均動脈圧 (MAP) で 70 mmHg, 45 mmHg それぞれの場合の臓器血流量を観察しており、MAP 70 mmHg 時の腎、肝、脳、心臓などの主要臓器血流量は維持できるとしている<sup>9)</sup>。また、Flaherty は急性心筋梗塞において、左室充満圧や細動脈圧を下げて心筋虚血に対して良好な結果をもたらすということを ST 変化の改善により示している<sup>10)</sup>。性、年齢、併用薬の PCWP への影響を検討するため、投与24時間後の PCWP の変化率を基準変数とし、これらの因子に24時間までの nitroglycerin の総投与量を加えたものを従属変数として重回帰分析を行った結果では有意差は認められなかった ( $p=0.0670$ ) ものの、偏相関係数の絶対値は nitroglycerin の量で最も大きく、続いてカルシウム拮抗剤の併用が大きかった。すなわち、nitroglycerin の総投与量は他の因子の影響を加味しても PCWP の減少率に相関が高いことが認められた。

## ま と め

以上のことを総合して、①非観血的モニターである呼吸困難、肺ラ音、四肢冷感、チアノーゼ等の臨床症状の改善が見られている時は既に観血的パラメーターである PCWP 等は改善している。6~24時間後でもこれらの指標に効果が得られない場合は、他の治療を検討すべきである。②血圧が 100 mmHg 以上の症例であれば血圧の低下を10%程度に維持出来る投与量で安全且つ有効に使用することが可能である。

## 参 考 文 献

- 1) Armstrong, P.W., Armstrong, J.A., Marks, G.S.: Pharmacokinetic-hemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation* 62:160-166, 1980.
- 2) Armstrong, P.W., Walker, D.C., Burton, J.R., et al: Vasodilator therapy in acute myocardial infrac-

- tion. A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 52:1118-1122, 1975.
- 3) Chriariello, M., Gold, H.K., Leinbach, R.C., et al: Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infraction. *Circulation* 54:766-773, 1976.
  - 4) Flaherty, J.T., Becker, L.C., Bulkley, B.H., et al.: A randomized prospective trial of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infraction. *Circulation* 68:576-588, 1983.
  - 5) Bussmann, W.D., Barthe, G., Liepzig, Jr., et al: VII. Nitroglycerin dautertherapie beim Herzinfarkt im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe. *Med. Klin.* 74:191-198, 1979.
  - 6) 廣澤弘七郎, 関口守衛, 広江道昭ほか: ポンプ失調による急性循環不全に対する nitroglycerin 注射薬の臨床効果の検討—Placebo を対照とした二重盲検比較試験—. *循環器科* 19:482-492 1986
  - 7) 和田裕治, 飯島一彦, 米沢利英: Timeth aphan (Arfonad) 低血圧麻酔の各種臓器血流に及ぼす影響. *麻酔* 28:1521-1527 1979
  - 8) 中川 洵: トリメタファン, ニトロプルシッド, ニトログリセリンの臓器血流量に及ぼす影響. *麻酔* 30:1301-1309 1985
  - 9) 野見山 延: 脳動脈瘤手術時の人為的低血圧麻酔. *循環制御* 5:338-343 1984
  - 10) John T Flaherty: ニトログリセリン静注法. *医学と薬学* 18:1321-1331 1987

### Effect of Nitroglycerin in Congestive Heart Failure: Comparison between Invasive and Non-Invasive Monitoring.

In 32 cases of congestive heart failure, we studied whether or not injectable nitroglycerin preparations could be safely and effectively used under non-invasive monitoring as compared to invasive monitoring. The parameters of invasive monitoring (RA, PASP, PADP and RAWP) began to decrease rapidly 15 minutes after nitroglycerin injection, and they were still low 24 hours after injection. On the other hand, symptoms for non-invasive monitoring (dyspnea, pulmonary rales, cold sensation in the extremities, and cyanosis) tended to improve gradually with time after injection (a particularly marked improvement after 6 hours). In

analysis of blood pressures, both SBP and DBP remained unchanged. No case showed an excessive fall in blood pressure.

In analysis of the efficacy of nitroglycerin injection therapy, the therapy was moderately useful in 68.8% of all cases.

These results suggest that nitroglycerin injection at dose levels inducing a slight blood pressure fall can be safely and effectively performed under non-invasive monitoring of changes in symptoms (such as dyspnea, pulmonary rales, cold sensation in the extremities and cyanosis) which serve as indices of the effect of the drug.