

冠動脈狭窄イヌにおける大動脈遮断時の ニトロプルシッドの血行動態に及ぼす影響

長沢 千奈美*, 野村 実*, 小高 桂子*, 河合 典子*
野村 ゆう子*, 三浦 芳則*, 鈴木 英弘*

要 旨

今回は、虚血性心疾患における、ニトロプルシッド (SNP) の安全性の評価を目的として実験的に冠動脈狭窄イヌを作製し、胸部下行大動脈遮断時の血圧上昇に対して、SNP が循環動態、心筋代謝、及び心筋組織血流量に及ぼす影響を検討した。SNP は大動脈遮断後の血圧上昇に対して、速やかな降圧作用を示し、心拍出量及び左室 dp/dt を有意に増加させ、冠動脈血流量、心筋組織血流量も良好に維持した。

心筋代謝の面では、心筋酸素摂取率は有意に低下した。以上より SNP は速やかな血管拡張作用を示し、心筋酸素摂取率を有意に低下することにより心筋酸素需給バランスを保ち、虚血性心疾患の大動脈遮断時の血管拡張薬として有用であることが示唆された。

緒 言

ニトロプルシッド (SNP) は、高血圧性緊急症などの治療として、その速やかな降圧作用が報告されてきたが、副側血行路と共に、細い抵抗血管を拡張して coronary steal (冠盗血) 現象を生じるとの報告もあり¹⁻⁴⁾、虚血性心疾患合併患者の血管拡張薬としての有効性については問題もある。また、本薬物の水溶液は、光線感受性が高く化学変化を起こし易いため、遮光を必要とした。今回は、新しく開発された光安定型 SNP (MR 7S1) 注射液を実験的冠動脈狭窄イヌの胸部下行大動脈

遮断時の血圧上昇に対して投与し、循環動態、心筋代謝の面からその有効性を検討した。

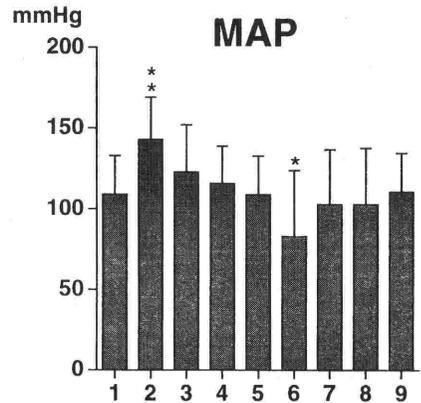
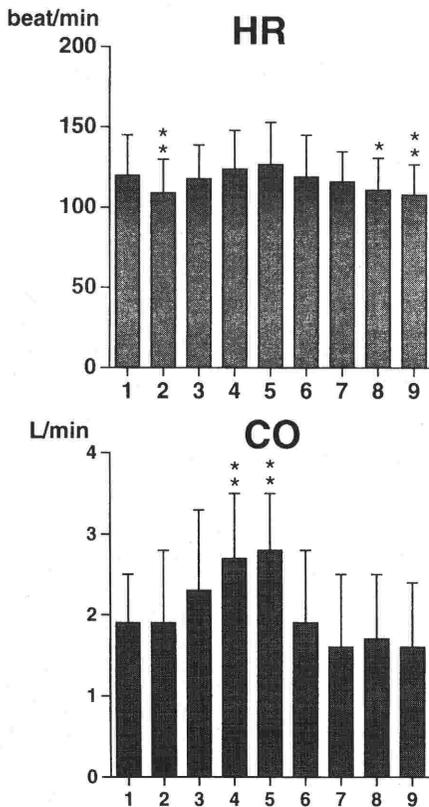
方 法

対象は体重15~20 kgの雑種イヌ16頭を用いた。チオペンタール (15 mg/kg) による麻酔導入後、気管内挿管を行い、50%亜酸化窒素とペントバルビタール 4 mg/kg/min で麻酔を維持し、人工呼吸器 (アコマ社製 ARF) で PaCO₂ 30-40 mmHg となるように換気を行った。実験手技は十分な麻酔深度を得た後、大腿静脈から肺動脈カテーテル (7.5 Fr) を挿入し、乳酸加リンゲル液を10 ml/kg/hr の速度で静脈内投与した。また、他側の大腿静脈より中心静脈カテーテル (6 Fr) を、また、右上腕動脈に動脈圧測定用のカテーテル (20 G) を留置した。ついで左第5肋骨にて開胸し、心膜切開後心膜を胸壁に吊り上げ固定した。大動脈基部に15 mmの電磁血流計 (日本光電社製 MFV-1200) プローブを装着し、心拍出量を測定した。また左前下行枝に2-3 mmの電磁血流計 (日本光電社製 MFV-1100) のプローブを装着して、冠動脈血流量を測定した。さらに右房より冠状静脈洞にカテーテル (6 Fr) を挿入し採血用とし、左房より先端型 micro-tip カテーテル (Millar 社製) を左室に挿入し、左室圧を測定し、これを連続微分することにより左室 dp/dt (以下 LVdp/dt) を求めた。こうした実験手続きにより、心電図、平均動脈圧 (以下 MAP)、心拍数 (以下 HR)、中心静脈圧 (以下 CVP)、平均肺動脈圧 (以下 MPAP)、心拍出量 (以下 CO)、左室拡張終期圧 (以下 LVEDP)、冠動脈血流量 (以下 CBP)、体血管抵

*東京女子医科大学麻酔科学教室

抗(以下 SVR), 肺血管抵抗(以下 PVR), 左室仕事量(以下 LVSW), 右室仕事量(以下 RVSW), を通常の方法⁵⁻⁷⁾により算出した. 心筋組織血流量(以下 MBF)は水素クリアランス法で測定し, ワイヤタイプ探査電極(ユニークメジカル社製 UH メーター)を左室前壁4ヶ所で内層, 外層にそれぞれ刺入留置した. 今までの著者らの研究⁵⁻⁷⁾での値を元にして, MBF が100 ml/min/100 g 以上を健常部, 100 ml/min/100g 未満を虚血部と仮定した. また動脈血と冠静脈洞血より心筋酸素摂取率(以下 $\text{MO}_2 \text{ ext}$), 心筋乳酸摂取率(以下 MLac ext), 冠静脈洞乳酸/ピルビン酸比(以下 CS L/P ratio)を通常の方法⁵⁻⁷⁾にて算出した. なお, 乳酸, ピルビン酸の測定には酸素法を用いた. 予備実験において大動脈遮断による MAP 上昇が遮断前値の20%前後になることを確認し, MAP を約20%低下させる投与速度を10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に

決定した. ついで, 冠動脈前下行枝の血流量が50%になるように狭窄を作製し, 実験的心筋虚血とした. 狭窄作製後, 循環動態の安定が得られた時点での各測定値を対照値とした. 次に胸部下行大動脈を遮断し, 5分後より SNP を10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で15分間点滴投与した. 薬物の投与中止と同時に大動脈遮断を解除し, 30分間観察した. その間, 循環動態の各パラメーター(対照, 大動脈遮断, 薬物投与5, 10, 15分後, 大動脈遮断解除5, 10, 15, 30分後), 心筋組織血流量(対照, 大動脈遮断, 薬物投与15分後, 大動脈遮断解除30分後)および心筋代謝(対照, 薬物投与15分後, 大動脈遮断解除15分後)を測定した. ニトロプルシッド群(以下 SNP 群)16例の比較は大動脈遮断前の値を対照値として分散を確認し, paired t-testにより有意差検定を行った. 各測定値は, 平均±標準偏差で表示し, 対照値に対する変化率を



Mean \pm SD

■ SNP (n=16)

* : $p < 0.01$ vs control

* : $p < 0.05$ vs control

1. control
2. 5 min after Aorta clamp
3. 5 min after SNP
4. 10 min after SNP
5. 15 min after SNP
6. 5 min after Ao declamp
7. 10 min after Ao declamp
8. 15 min after Ao declamp
9. 30 min after Ao declamp

図1 血行動態

同時に表した。なお、この実験は東京女子医科大学動物倫理委員会の承諾を得て行われた。

結 果

(1) 循環動態に対する効果 (図1, 2, 3)

HR (beats/min) は、対照値 120 ± 25 に対し、大動脈遮断後 109 ± 21 と有意 ($p < 0.01$) に減少したが、SNP 投与により対照値に近い値を示した。

MAP (mmHg) は、対照値 109 ± 24 に対し、大動脈遮断後 143 ± 26 と有意 ($p < 0.01$) に上昇したが、SNP 投与の5分後に 123 ± 29 と対照値に近い値を示した。また遮断解除5分後に 83 ± 41 と有意 ($p < 0.05$) に減少したが、その後は対照値に近い値を示した。CO (l/min) は対照値 1.9 ± 0.6 に対し、SNP 投与10分後より 2.7 ± 0.8 と有意 ($p < 0.01$) に増加した。CVP (mmHg) は対照値 2.6

± 1.7 に対し、大動脈遮断後 4.2 ± 3.2 と有意 ($p < 0.05$) に増加したが、SNP 投与により対照値に近い値を示した。MPAP (mmHg) は対照値 13.1 ± 5.0 に対し、大動脈遮断後 19.3 ± 7.0 と有意 ($p < 0.01$) に増加し、SNP 投与後も有意な増加は継続した。

LVSW (g·M) は対照値 22.9 ± 9.0 に対しSNP 投与10分後 31.6 ± 9.3 と有意 ($p < 0.05$) な増加を示した。

LVEDP (mmHg) は、対照値 7.4 ± 3.6 に対し、大動脈遮断後 16.4 ± 9.4 と有意 ($p < 0.01$) に増加し、SNP 投与後も有意な増加は継続した。遮断解除後は遮断前の対照値に戻った。LVdp/dt (mmHg/sec) は対照値 1916 ± 658 に対し、SNP 投与10分後より 2731 ± 1192 と有意 ($p < 0.01$) に増加した。CBF (ml/min) は対照値 18.5 ± 11.8 に対し、大動

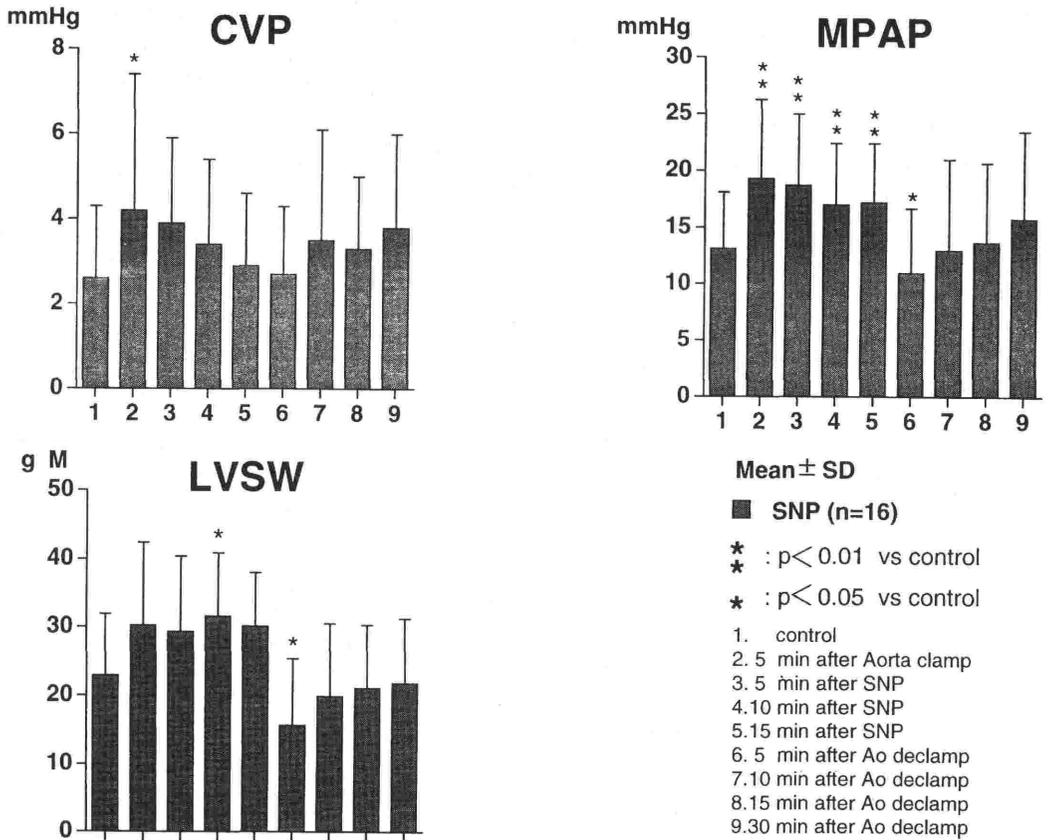


図2 血行動態

脈遮断後 36.3 ± 18.6 と有意 ($p < 0.01$) に増加し, SNP 5分後も 36.8 ± 18.8 と有意 ($p < 0.01$) な増加は継続した.

(2) 心筋組織血流量に対する効果 (図4)

①正常部の血流量 (ml/min/100g)

外層は対照値 147.1 ± 42.8 に対し, 大動脈遮断後 187.6 ± 40.2 と有意 ($p < 0.05$) に増加し, SNP投与後は, 対照値に近い値を示した. 内層は対照値 136.3 ± 28.2 に対し, 大動脈遮断後 170.4 ± 43.7 と有意 ($p < 0.05$) に増加し, SNP投与後は対照値に近い値を示した. 遮断解除後は両層とも対照値を示した.

②虚血部の血流量 (ml/min/100g)

外層は対照値 77.7 ± 22.5 に対し, 大動脈遮断後 115.6 ± 44.6 と有意 ($p < 0.01$) に増加し, SNP投与後は対照値に近い値を示した. 内層は対照値 74.3 ± 20.2 に対し, 大動脈遮断後 105.3 ± 41.9 と

有意 ($p < 0.01$) に増加し, SNP投与15分後 103.3 ± 42.7 と有意 ($p < 0.01$) に増加した. 遮断解除後は両層とも対照値を示した.

(3) 心筋代謝 (図5)

CSL/P ratio (%) は対照値 19.3 ± 5.4 %に対し, SNP投与15分後 27 ± 8.5 %と有意 ($p < 0.01$) な増加を示した. MLac ext (%) に有意な変動は見られなかった. $\dot{M}O_2$ ext (%) は対照値 31.8 ± 7.9 %に対し, SNP投与15分後 28.1 ± 7.2 %と有意に ($p < 0.05$) 減少した. 遮断解除後は対照値を示した.

考 察

ニトロプルシッド (SNP) は1886年に Hermann が薬理学的作用を, 1929年に Johnson がその強力な降圧作用を報告して以来, 高血圧緊急症の治療や低血圧麻酔, あるいは心不全患者や開心術後の

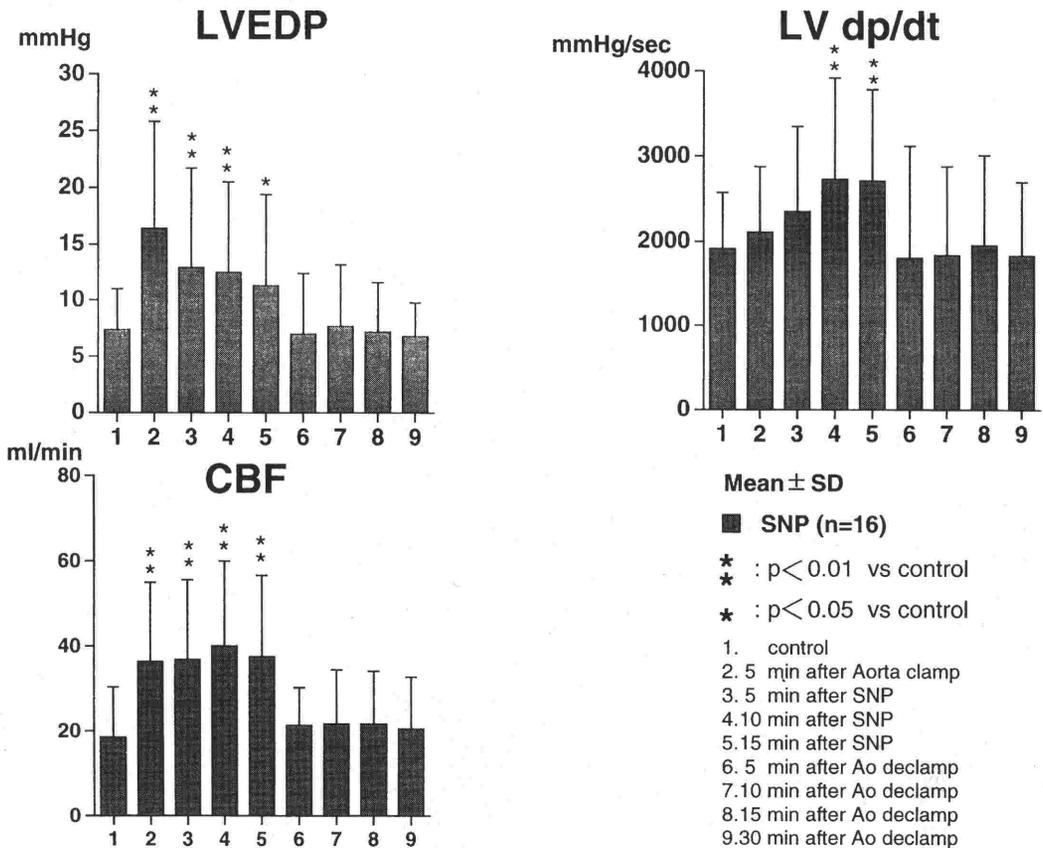


図3 血行動態

低心拍出量症候群の後負荷軽減などを目的として使用されてきた。SNP やニトログリセリン (NTG) などのニトロ化合物は、細胞内に取り込まれ、SH 基と反応し、中間体を経由して Nitric Oxide (NO) になり、不活化のグアニル酸シクラーゼを活性化し、GTP からサイクリック GMP を作ることにより血管を拡張させる⁸⁾。NTG は直径100 μ m 以下の冠抵抗血管にはあまり作用せず、太い冠動脈を拡張するため、coronary steal を起こしにくいと云われている⁹⁾が、SNP では、その強力な冠動脈拡張作用が、副側血管と抵抗血管を拡張することにより、coronary steal を起こす可能性がある²⁻⁴⁾。急性心筋梗塞に伴う左心不全に対する血管拡張療法としての SNP は、左心機能を改善するが、虚血部位に対する効果については賛否両論がある。急性心筋梗塞に伴う高血圧は冠血流量を増やすが、一方で心筋酸素消費量を増加させ、心筋損傷を進行させる。Rucabado ら¹⁰⁾はこのような患者に SNP を投与したところ、血圧の低下による冠灌流圧低下と、coronary steal によると思われる心電図上 ST 部分

の著明な上昇を認めたと報告している。一方、急性心筋梗塞の治療¹¹⁾、さらに急性心筋梗塞や心筋症に伴う左心不全に対する血管拡張療法として SNP の臨床的有効性も報告されている¹²⁻¹⁴⁾。左心不全の血管拡張療法に使用される SNP は、SVR や左室流出インピーダンスの低下による後負荷軽減や、左室充満圧 (PCWP および LVEDP) の低下、あるいは冠動脈の直接拡張作用により、左心機能および末梢循環を改善する¹⁴⁾。また、急性冠動脈虚血犬を使った実験で SNP は、HR, LVEDP, MPAP, SVR, および心筋酸素消費量を有意に低下させ、CO を増加させるなど、心行動態の改善を促し虚血心筋領域の進展を軽減する¹⁵⁾。今回の著者らの実験では、胸部下行大動脈遮断後の著明な血圧上昇に対し、SNP 投与5分後に MAP の有意な低下をもたらし、CO を増加させた。HR は不変であった。このように、SNP は大動脈遮断後の後負荷軽減により CO, LVdp/dt を増大させたことが示唆される。しかし大動脈遮断による LVEDP の上昇は抑制できず、十分な前負荷軽減はできてはいない。冠動脈の血流は主に拡張期に

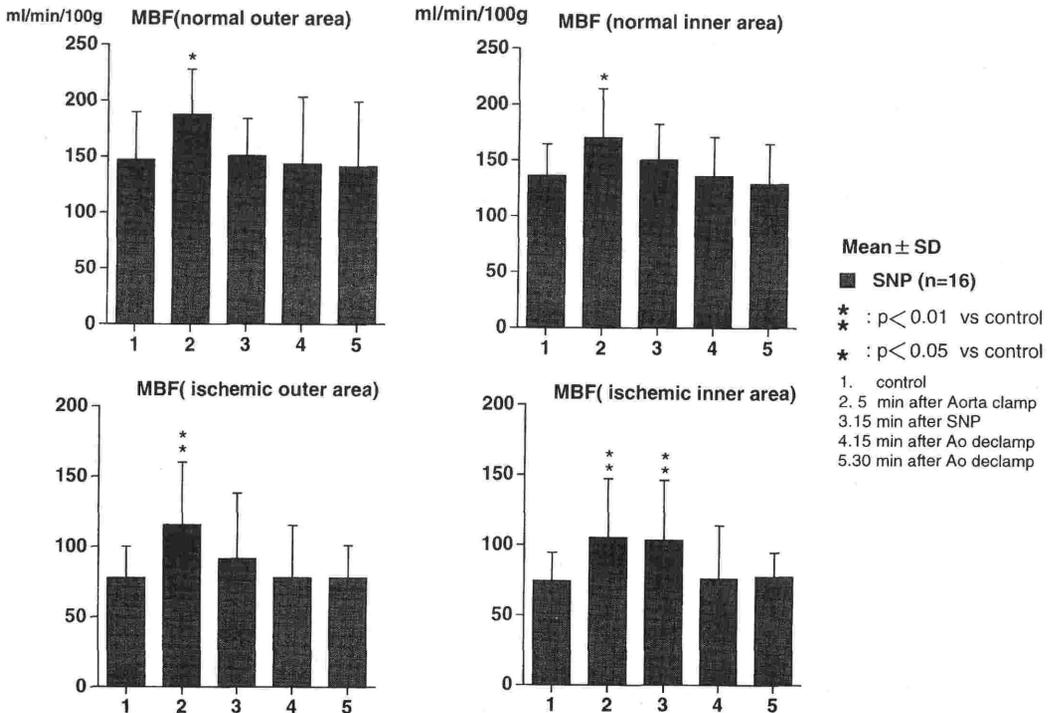


図4 心筋組織血流量

流入し、心内膜側の細動脈は収縮期に周囲の心筋により圧迫され抵抗血管となり血流量が減少し、エネルギー消費とのバランスから虚血に陥りやすい。さらに、LVEDPの上昇も心内膜層の冠灌流低下の成因となる¹⁶⁾。虚血心に対するSNPとNTGの血行動態、および局所の心筋組織血流量への影響についてはChiarelloら³⁾の報告がある。それによればイヌの左前下行枝を閉塞した梗塞心モデルにSNPおよびNTGを投与したところ、血行動態的には同様の効果であったにも拘わらず、SNPは心電図上ST部分の上昇と、虚血部の心筋組織血流量の減少をもたらした。一方、NTGはそれらを改善し、心筋の内膜/外膜比をも増加させたと報告している。またHillsら¹⁷⁾もイヌの左前下行枝を閉塞した後、投与したNTGがPmCO₂ (intramural carbon dioxide tension)を減少させ、心筋組織血流量には変化をもたらさなかったが、SNPはPmCO₂を変えず、心筋組織血流量を著明に減少させたと報告している。今回の著者らの実

験でSNPは、心筋組織血流量、特に虚血部内層の血流量を維持もしくは増加させている。この結果はSNPがcoronary stealを起こし虚血部の血流を悪化させる、という諸家の報告と相反するものである。この違いは大動脈遮断という因子が加わったことにあり、SNPが大動脈遮断という過大な侵襲に対して、速やかで確実な後負荷減少効果を示したためと考えられる。また心筋代謝の面では、SNP投与群では著明なMO₂ extの低下を認めたが、これはSNPによる後負荷軽減が心筋酸素需要を減らし、冠血流量増加により心筋酸素供給が増え、心筋酸素需給バランスが保たれたためと考えられる。SNPには直接的な陽性変力効果は認められないが、このような心筋酸素需給バランスの改善、および後負荷軽減効果により大動脈遮断後のCO, LVdp/dtの増加などの左心機能の改善をもたらしたものと考えられた。また各種血管拡張薬との比較でも⁵⁻⁷⁾(表1)、虚血部内層の心筋組織血流量の有意な増加はSNP, NTG, PGE₁, DILに

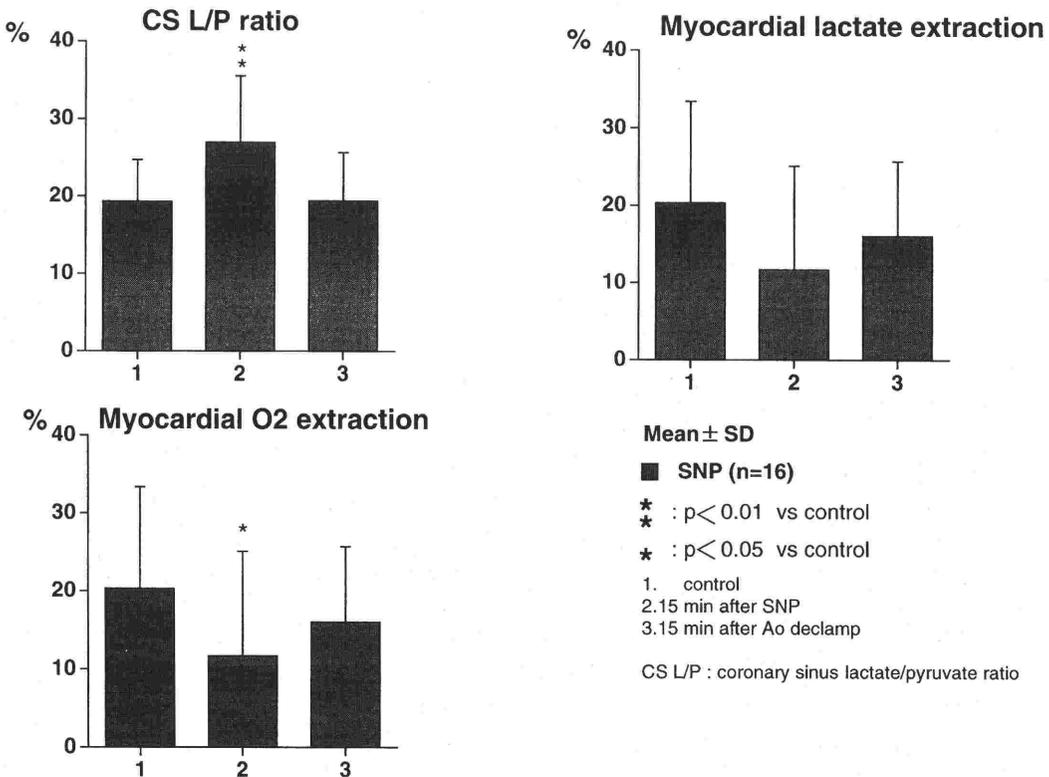


図5 心筋代謝

表1 各種薬物の比較

| | SNP | NTG | PGE ₁ | TMP | DIL | NIC |
|---------------------|-----|-----|------------------|-----|-----|-----|
| MAP | → | ↑ | → | → | → | ↓↓ |
| CO | ↑↑ | → | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ |
| HR | → | → | → | → | ↓↓ | ↓↓ |
| LVdp/dt | ↑↑ | → | ↑↑ | → | → | → |
| LVEDP | ↑ | ↑ | ↑↑ | → | ↑↑ | ↑↑ |
| CBF | ↑↑ | ↑ | → | → | → | → |
| MBF isc | ↑↑ | → | → | → | ↑ | → |
| MÖ ₂ ext | ↓ | → | → | → | → | ↓↓ |

SNP : nitroprusside, NTG : nitroglycerin, PGE₁ : prostaglandin E₁, TMP : trimethaphane, DIL : diltiazem, NIC : nicardipine, MBF isc : myocardial blood flow (ischemic area), MÖ₂ ext : myocardial oxygen extraction

↑↑ or ↓↓ p<0.01 : vs control

↑ or ↓ p<0.05 : vs control

において認められたが、さらに SNP は冠動脈血流量を増加させ、MÖ₂ ext を有意に低下させた。しかし、大動脈遮断による LVEDP の上昇に対する低下作用は血管拡張薬では不十分であり、LVEDP を完全に下げるためには、左心バイパスや、V-A (Veno-Aortic) バイパス等の補助循環が必要である。以上、SNP は速やかな降圧効果を示し、後負荷軽減作用による CO と LVdp/dt の増加、冠動脈血流量、虚血部内膜血流量の増加、また、心筋代謝の面でも MÖ₂ ext を低下させ心筋酸素需給バランスを改善させるという点で大動脈遮断時の高血圧に対する血管拡張薬としての有用性が示唆された。

結 論

- 1) 冠動脈狭窄イヌを作製し、胸部下行大動脈遮断時の循環動態及び心筋代謝、心筋組織血流量に及ぼすニトロプルシッドの影響を検討した。
- 2) ニトロプルシッドは速やかな降圧作用を示し、心拍出量、冠動脈血流量、心筋組織血流量の増加、心筋酸素摂取率低下作用を示したが、遮断解除5分後には血圧低下が著明であった。
- 3) ニトロプルシッドは速やかな降圧作用を示し、心筋酸素需給バランスを保ち、虚血性心疾患患者の大動脈遮断時の血管拡張薬としての有用性が示唆された。

文 献

- 1) Macho P, Vatner SF: Effects of nitroglycerin and nitroprusside on large and small coronary vessels in conscious dogs. *Circulation* 64 : 1101-1107, 1981

- 2) Flaherty JT: Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside in acute myocardial infarction. *Am J Med* 27 : 53-59, 1983
- 3) Chiariello M, Gold HK, Leinbach RC, et al: Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* 54 : 5 766-773, 1976
- 4) Mann T, Cohn PF, Holman BL, et al: Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *Circulation* 57 : 732-737, 1978
- 5) 野村 実, 三浦芳則, 内田桂子ほか: 冠動脈狭窄犬における大動脈遮断時のニカルジピンおよびニトログリセリンの血行動態に及ぼす影響, *麻酔* 43 : 321-328, 1994
- 6) 河合典子: 冠動脈狭窄犬における大動脈遮断時のプロスタグランジン E₁ およびトリメタファン血行動態に及ぼす影響, *麻酔* 40 : 965-971, 1991
- 7) 高橋 薫: 冠動脈狭窄犬における大動脈遮断時のジルチアゼムの血行動態に及ぼす影響, *循環制御* 12 : 495-502, 1991
- 8) Ahlner J, Anderson RGG, Torfgard K et al: Organic nitrate esters: clinical use and mechanism of actions. *Pharmacol Rev* 43 : 351-423, 1991
- 9) Harrison DG, Bates JN: The nitrovasodilators. *Circulation* 87 : 1461-1467, 1993
- 10) Rucabado L, Minana J, Cebrian J, et al: ST changes during sodium nitroprusside therapy in acute myocardial infarction. *Crit care med* 11 813-816, 1983
- 11) Durrer JD, Lie KI, Van Cappelle FJL, et al: Effect of sodium nitroprusside on mortality in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 306 : 1121-1128, 1982
- 12) Franciosa JA, Guiha NH, Rodriguera E: Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. *Lancet* 1 : 650-654, 1972
- 13) Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W, et al: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 48 : 1183-1193, 1973
- 14) Guiha NH, Cohn JN, Mikulic E, et al: Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside. *N End J Med* 291 : 587-592, 1974
- 15) 鈴木祐太郎: 冠循環に冠する研究 — 急性冠動脈虚血犬の心行動態に及ぼす sodium nitroprusside の影響

- について一, 日大医誌 44: 301-309, 1985
- 16) 藤波隆夫: 冠硬化症, 周術期の心筋虚血 - 機序 - 予防 - 診断 - 治療 - (斉藤隆雄編) 克誠堂, 東京, 1992 pp 1-32
- 17) Hills LD, Davis C, Khuri SF: The effect of nitroglycerin and nitroprusside on intramural carbon dioxide tension during acute experimental myocardial ischemia in dogs. *Circ Res* 48: 372-378, 1981

Nitroprusside Improves Myocardial Oxygen Balance during Descending Aortic Cross-clamping in Experimentally Coronary Constricted Dogs.

Chinami Nagasawa, Minoru Nomura
Keiko Kodaka, Noriko Kawai
Yuko Nomura, Yoshinori Miura
and Hidehiro Suzuki

Department of anesthesiology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

We investigated the hemodynamic effects of nitroprusside during cross-clamp of the descending aorta in experimentally coronary constricted dogs. Using 16 adult mongrel dogs, coronary constriction was produced by reducing 50 % of the left anterior descending coronary arterial blood flow. After stabilization of hemodynamics, we cross-clamped the descending aorta and administered nitroprusside (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). The drug was infused for 15 minutes and was discontinued just before the clamp on the aorta was released. The cardiac output (CO) increased 42 % and left ventricular dp/dt (LV dp/dt)

increased 43 % significantly, compared with pre-clamping values. The myocardial blood flow (MBF) in ischemic area, measured by hydrogen clearance method, significantly increased 39 % and the value of the myocardial oxygen extraction ratio ($\text{M}\dot{\text{O}}_2 \text{ ext}$) decreased 12 % compared with pre-clamping values. The results suggest that nitroprusside improves the cardiac depressant effects due to aortic cross-clamping in these experimentally coronary constricted dogs, but with regard to maintaining the MBF and the metabolism, nitroprusside appears to be the better choice for blood pressure control.

Key Words : Nitroprusside, Coronary constricted dogs, Aortic cross-clamping.

(*Circ Cont* 17: 566~573, 1996)