

特集

# 静注用冠拡張薬の再評価

栗田 明\*, 高瀬凡平\*\*

冠拡張薬の静注用や舌下投与は急性冠不全の、急性期に速攻性に効くことは言うまでもないことであるが、最近持続時間の短いカルシウム拮抗薬などの冠拡張薬を心筋梗塞後に用いると、交感神経を賦活して、心事故がかえって増えるとする報告がある<sup>1)</sup>。そこでわが国の虚血性心臓病の現況を概説し、ついで麻酔学領域で用いられている静注用の冠拡張薬や亜硝酸薬の舌下投与薬のカテコラミンに及ぼす影響と、作用持続時間の長い徐放性カルシウム拮抗薬の投与60分後の冠循環動態について概説する。

## 日本における虚血心臓病の頻度とその治療法

わが国の虚血性心臓病の内科的な薬物による治療法は、1995年の統計ではカルシウム拮抗薬の使用頻度は86%、亜硝酸薬が75%、β遮断薬11%、アスピリン28%であるのに対して、北米ではカルシウム拮抗薬の使用頻度は57%、亜硝酸薬が46%、β遮断薬82%、アスピリン82%とかなり使用薬物に差がある<sup>2)</sup>。すなわち、わが国ではカルシウム拮抗薬や亜硝酸薬の使用頻度が多いのに対し、北米ではβ遮断薬やアスピリンの使用頻度が多い。さらに径皮的冠動脈形成術 (PTCA) と外科的冠動脈形成術 (CABG) の施行頻度を調べて見ると、一人の医師の施行頻度はわが国ではPTCA 60回に対し、米国では50回である。また、CABGについては、わが国では10回に対して、米国では200回とかなりの差がある<sup>3)</sup>。このことはわが国では冠攣縮性狭心症が多く、多枝疾患などの重篤な症例が少ないことがその一因かも知れない。

他方最初に登場した nifedipine を使用した場合の心事故の発生率を図1に示す<sup>1)</sup>。同図に示す如

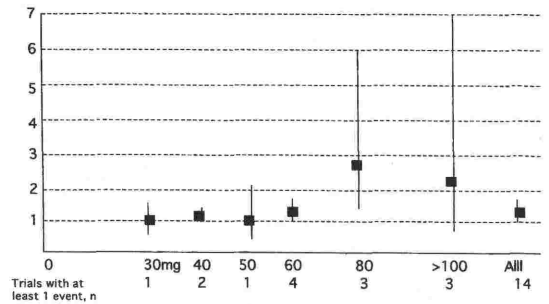


図1 Nifedipine の服用量と心事故の発症頻度 (文献<sup>1)</sup>より引用)

く、心事故の発生率は、1日に120 mg以上用いると、3.5倍であり用量依存的に発生している。現在わが国で用いられている nifedipine の量は1錠が10 mgであり、通常は30 mgから60 mg/日であるので外国での報告例にあるような服用量は、わが国では考えられないほどの投与量である。なおこの論文は単なるメタアナリシスに過ぎないとする批判がある<sup>4)</sup>。さらに石川ら<sup>5)</sup>によると、心筋梗塞後の症例に作用時間の短い nifedipine, diltiazem の3ないし6錠で2ないし3倍であったと報告しているが、防衛医科大学校病院で調べた350例の検討では、カルシウム拮抗薬の使用例に、特に心事故や入院回数が多いという事実は確認されなかった。

## 運動負荷試験 (EX) における静注用塩酸ジルチアゼム (DIL) と亜硝酸薬 (NTG) の影響

DIL (静注用; iv 10 mg) と NTG 舌下錠 (0.3 mg) を狭心症 (AP) 12例に投与し、EX 時における両薬剤の影響を調べた<sup>6)</sup>。その結果、表1に示す如く DIL 投与群では、運動終了時の心拍数と、収縮期血圧を有意に低下させ、DIL 群は心筋酸素需

\*防衛医科大学校医療工学部門  
\*\* 内科

表1 運動負荷前後における静注用塩素ジルチアゼム (Dil, 10 mg) と舌下用亜硝酸 (NTG, 0.3 mg) の血行動態

|                | R      | Dil(R) | p value | Ex       | Dil(Ex)  | p value | R      | NTG    | p value | Ex       | NTG(Ex)  | p value |
|----------------|--------|--------|---------|----------|----------|---------|--------|--------|---------|----------|----------|---------|
| HR             | 75±14  | 73±22  | NS      | 124±13** | 115±15** | p<0.05  | 78±12  | 99±16  | NS      | 123±20** | 122±20** | NS      |
| BPs            | 151±12 | 145±22 | p<0.10  | 207±12** | 189±29** | p<0.05  | 151±18 | 116±21 | NS      | 192±26** | 177±21** | NS      |
| BPd            | 94±20  | 88±16  | NS      | 90±16    | 85±20    | NS      | 84±14  | 75±13  | NS      | 86±17    | 80±10    | p<0.05  |
| PRP            | 124±10 | 110±6  | NS      | 256±14** | 216±11** | p<0.05  | 118±25 | 115±28 | NS      | 238±28** | 226±54** | NS      |
| V <sub>5</sub> |        |        |         | 13±2     | 6±2      | p<0.05  |        |        |         | 14±2     | 8±0.9    | p<0.05  |

mean±SEM, \*\*<0.01 (vs, <Rest)

Abbreviation; R=Rest, Dil=diltiazem, Ex=Exercise, NTG=Nitroglycerin, HR=Heart Rate (bpm), BPs=Systolic Blood Pressure (mmHg), BPd=Diastolic Blood Pressure (mmHg), PRP=Pressure Rate Product (bpm, mmHg, 10<sup>-2</sup>)

要を表わす指標である PRP (pressure rate product) の上昇を有意に抑制した。また静脈血漿中の NE を有意に低下させた。他方速攻作用を有する NTG 群では安静時の心拍数は上昇したが、運動負荷時にはその影響は認められず、収縮期血圧の低下が認められた。しかし、静脈血漿中の NE については有意な影響は認められなかった。

#### DIL 経口投与薬の運動負荷試験と血漿カテコラミンに及ぼす影響

上記の静注用 DIL で認められた静脈血漿中の NE の効果を確認するために、器質的な疾患を有しない WHO II 度以上の高血圧患者 9 例を対象に、DIL 経口薬 120 mg を 4 週間投与した後に、再度運動負荷試験を実施してほぼ同様の要領で検討した<sup>7)</sup>。その結果、運動負荷後の心拍数を 150±5 bpm から 134±14 に、PRP を 34±4 bpm, mmHg10<sup>3</sup> から 26±4 に有意 (p<0.05) に抑制することが確認された。他方、静脈血漿中の NE, E に対しても、運動負荷前には安静時に 259±129 ng/l から 234±76 と殆ど有意の低下は認められなかったが、運動負荷時には投与前には 501±261 ng/l が投与後には 342±140 の上昇に留まった。他方静脈血漿中の E についても安静時には 17±15 ng/l が 14±10 と殆ど影響は認められなかったが、運動負荷後では、27±15 ng/l 上昇が認められ、投与後では 16±11 と有意 (p<0.01) の抑制が認められた。このことは DIL には安静時に比べて運動により亢進している交感神経活動を抑制し、血漿中の NE, E の分泌を抑制する作用があることが確認されたと云える。

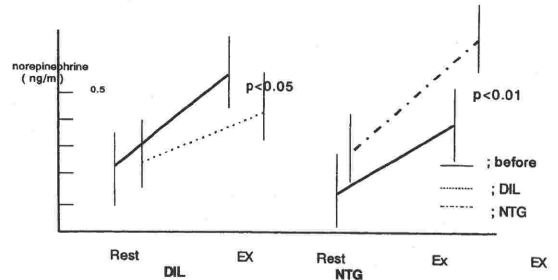


図2 Plasma NE に及ぼす静注用塩素ジルチアゼムと舌下用亜硝酸薬 (NTG) の影響

#### 徐放性ニソルジピン (NIS) の冠血行動態、自律神経に及ぼす影響

最近内科領域では作用時間の短い抗狭心症薬に比べて作用持続時間の長い徐放薬を外来治療で用いるのが一般的となっている。本研究会でのテーマは静注用冠拡張薬についての再検討が課題である。しかしかかる薬物の静注薬はわが国では使用許可が得られていないので、とりあえず 14 例の陳旧性心筋梗塞を含む AP を対象に、NIS (5 mg) 内服約 60 分後に冠循環動態に焦点を絞って検討した。すなわち、冠状動脈造影の終了後に 0.018" Doppler wire を冠状動脈の狭窄病変部位に挿入した。ついで ATP 30 μg, NTG 200 μg を冠動脈内に投与して、冠動脈血流速度の変化より NIS の冠予備能について検討した。なおその際本剤の自律神経に及ぼす作用の有無をホルタ-心電図を用いて心拍数の周波数解析を行い、LF/HF なる値を用いても検討した。この LF/HF なる値は現在自律神経機能を評価する方法として認められている<sup>8)</sup>。その結果、まず表 2 に示すように本薬物の血行動

(1) 対象および方法  
 高血圧症例 9例 (WHO $\geq$ II)  
 120 mg 4 weeks EX plasma NE, E

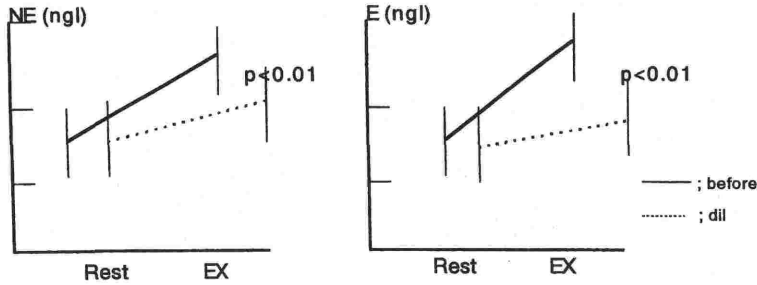


図3 経口用塩酸ジルチアゼムの運動負荷時の血漿中のNEに及ぼす影響

表2 徐放性カルシウム拮抗薬 (ニソルジピン) の冠循環動態に及ぼす影響

|  | Nisoldipine (-)   | (+)              | P      |
|--|-------------------|------------------|--------|
| HR (bpm)   | 65.6 $\pm$ 16.3   | 67.2 $\pm$ 15.0  | NS     |
| BP sys (mmHg)  | 133.7 $\pm$ 19.0  | 122.0 $\pm$ 22.5 | <0.05  |
| BP m (mmHg)  | 98.0 $\pm$ 14.6   | 90.7 $\pm$ 16.5  | NS     |
| PA d (mmHg)  | 8.0 $\pm$ 3.6     | 5.4 $\pm$ 2.8    | p<0.05 |
| Cl (l/min/m <sup>2</sup> )   | 26.4 $\pm$ 0.55   | 2.77 $\pm$ 0.36  | NS     |
| SVRI<br>(dynes $\cdot$ sec $\cdot$ cm <sup>-5</sup> $\cdot$ m <sup>2</sup> ) | 2561 $\pm$ 249    | 2292 $\pm$ 741   | NS     |
| PVRI<br>(dynes $\cdot$ sec $\cdot$ cm <sup>-5</sup> $\cdot$ m <sup>2</sup> ) | 276.2 $\pm$ 115.8 | 195.4 $\pm$ 94.5 | p<0.05 |

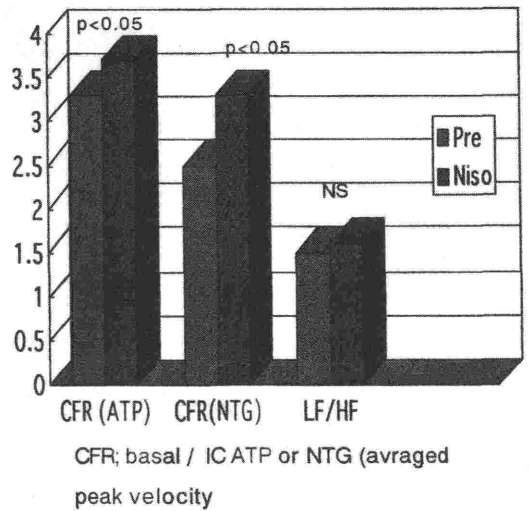


図4 徐放性カルシウム拮抗薬 (ニソルジピン) の冠予備能と心拍数変動 (LF/HF) に及ぼす影響

態に及ぼす作用には肺動脈拡張期圧と肺動脈血管抵抗も有意に低下する作用があることが分かった。さらに冠状動脈の循環動態については、図4左に示すようにATP、NTGともに冠予備能を有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇し、冠予備能の改善作用が認められた。すなわちATPに対しては使用前が $3.0 \pm 1.2$ がNIS後では $3.7 \pm 1.5$ に有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇しNTGでも $2.5 \pm 0.8$ が $3.3 \pm 0.9$ と有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇した。しかしホルター心電図から求めたLF/HFに関しては同図右に示すように有意な影響は認められなかった。本剤にはnifedipineで認められたような交感神経の賦活作用は60分という限られた短い投与では自律神経に及ぼす作用は確認出来なかった。

総括

静注用冠拡張薬のうち我々の使用経験をもとにまとめると表3に示すように要約される。周知の

ごとく狭心症の発症は心筋酸素の需給のアンバランスによるが<sup>9)</sup>、抗狭心症薬はこのアンバランスをそれぞれ異なった作用機序で改善する。すなわち静注用DILの抗狭心症作用は心収縮力を減少し、拡張期を延長し、冠血管抵抗を減少して冠血流量を増加させる。また $\alpha$ 受容体を遮断する作用が報告されており<sup>10)</sup>、この作用により、運動負荷時に増加するNE、Eの分泌を結果的に抑制すると思われる。他方硝酸薬は前、後負荷を低下するが、冠血管に対しては硝酸薬は血管内皮のNOの産生を促進作用を有すると言われており<sup>11)</sup>、この作用により冠血管が拡張する。NISは冠血管抵

抗を低下することにより冠血流量を増加するが、そのメカニズムは心臓平滑筋の興奮収縮連関をブロックすることにより、カルシウムイオンの細胞内への流入を阻害し、冠血管の拡張作用を起こすと同時に、血管収縮物質に拮抗し、冠動脈でのPG合成を阻止し、thromboxane受容体を介して血小板の凝集能を抑制すると云われている<sup>10)</sup>。したがって本剤は多枝病変や冠危険因子の多い症例などに用いるのにより適しているかも知れない。我々の経験では本剤は5mgの少量でも、運動負荷時の冠血行動態の改善作用が認められた<sup>12)</sup>。いずれにしてもかかる薬物の副作用についても知っておかなければならない。表4に現在わが国で使用されている主要な静注用冠拡張薬の適用対象疾患、

その使い方、副作用などを列挙しておく。同表に示すように対象となる症例はいずれも高血圧症例であるが、冠拡張薬の種類により心収縮力を抑制したり、房室伝導時間を延長作用があるので、術中に心電図を記録して、徐脈やPQ時間の延長が認められる症例には、DILやベラパミルの使用は控えなければならないことは言うまでもない。

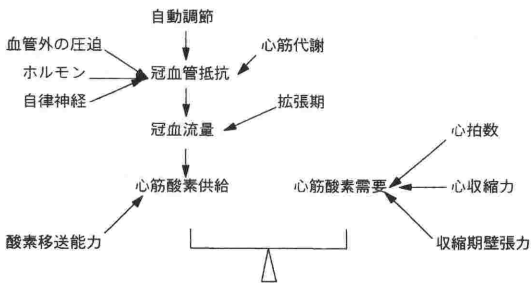
## おわりに

以上わが国における虚血性心臓病の実態とその薬物の使用状況などにつき自験例を通じて概説した。麻酔科領域でかかる薬物を使用するさいに参考にして頂ければ幸いである。

## 文 献

- 1) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV : Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 92 : 1326-31, 1995
- 2) 栗田 明, 半田俊之助 : 狭心症, 日本短波放送 1997年2月18日
- 3) 延吉正清 : Coronary intervention—欧米との比較—. *脈管学* 35 : 1007-1012, 1995
- 4) Opie LH, Messerli FH : Nifedipine and mortality. Grave defects in the dossier. *Circulation* 92 : 1068-73, 1995
- 5) Ishikawa K, Nakai S, Takenaka T, et al : Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Circulation* 95 : 2368-2373, 1997
- 6) 栗田 明, 高瀬凡平, 上畑昭美ら : 虚血性心疾患例の血行動態, 血管作動性物質, カテコラミンに及ぼす静注用ジルチアゼムとニトログリセリン舌下錠の比較検討. *臨床と研究* 72 : 229-235, 1995
- 7) 石十嶋一成, 高瀬凡平, 荒川 公ら : 高血圧の運動負

表3 狭心症の発症機序と冠拡張薬の作用機序  
(文献<sup>9)</sup>を一部改変)



Diltiazem ; NE, E, 冠血管抵抗, 拡張期, 後負荷, 心収縮力↓, 心拍数↑ 冠血流量  
NTG ; 冠血管抵抗, 拡張期↓, 後負荷, 心収縮力↑, 心拍数↑ 冠血流量  
Nisoldipine ; 冠血管抵抗, 拡張期, 後負荷, 心収縮力↓, 心拍数↑ 冠血流量

表4 現在わが国で使用されている主要な静注用冠拡張薬の主な適用疾患, その使い方と副作用

|     | ミリスロール   | 塩酸ジルチアゼム                              | 塩酸ベラパミール                             | ニコランジル                          |
|-----|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 対象  | 高血圧<br>心不全<br>解離性大動脈瘤                                  | 高血圧<br>冠攣縮性狭心症<br>解離性大動脈瘤<br>頻脈性不整脈   | 高血圧<br>頻脈性不整脈                        | 高血圧<br>冠不全                      |
| 使用量 | 50-100 μg/ml<br>(0.3-10 μg/kg)<br>持続点滴<br>ただし最大量は10分まで | 10mg/回, 1-3分間<br>5-15 μg/kg/分<br>持続点滴 | 5mg/5分                               | 2-6mg/時間<br>最大 6mg/時間まで<br>持続点滴 |
| 副作用 | 低血圧<br>メトHb血症  | 心不全<br>房室伝導障害<br>肝臓機能障害<br>徐脈         | 心不全<br>房室伝導障害<br>肝臓機能障害<br>徐脈<br>低血圧 | 肝臓機能障害<br>緑内障<br>浮腫             |

荷時の血行動態, 血しょうカテコラミン, レニン活性へのジルチアゼムの効果. 心臓病学会誌 21 : 383-390, 1991

- 8) Malik M : Heart rate variability; standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93 : 1043-1065, 1996
- 9) Ardehali A, Ports TA : Myocardial oxygen supply and demand. *Chest* 98 : 699-705, 1990
- 10) Katz AM : Calcium channel diversity in the cardiovascular system. *JACC* 28 : 522-529, 1996
- 11) Chung SJ, Fung HL : Relationship between nitroglycerin-induced vascular relaxation and nitric oxide production. *Biochem Pharmacol* 45 : 157-163, 1993
- 12) Kuirta A, Takase B, Uehata A, et al : Effect of a low, oral dose of nisoldipine on the systemic and coronary hemodynamics and the prostaglandin metabolism of ischemic heart disease patients. *Jap Heart J* 31 : 287-297, 1990