

小児の冠循環・血行動態に対する
Isosorbide Dinitrate の影響

浜岡 建城 坂田 耕一 大持 寛
神谷 康隆 尾内 善四郎

呼 吸 と 循 環

第39巻 第6号 別刷

1991年 6月 15日 発行

研究

小児の冠循環・血行動態に対する
Isosorbide Dinitrate の影響*浜岡 建城¹ 坂田 耕一 大持 寛
神谷 康隆 尾内善四郎

要旨

冠動脈造影上で異常を認めない川崎病既往児8例を対象にして、小児の冠循環・血行動態に対する Isosorbide Dinitrate (ISDN) の作用について検討を加えた。① ISDN の冠動脈内直接注入により、1分後には肺動脈圧・肺動脈楔入圧・左室拡張末期圧が有意に低下し、明らかな前負荷軽減作用が認められた。② 収縮期血圧も ISDN 投与後平均で約10%低下し、反射性に心拍数が平均約13.2%増加した。しかし、全身末梢血管抵抗値には変動がみられなかった。③ 心拍出量・Pressure Rate Product は ISDN 投与後もほとんど変動しなかったが、左室仕事量係数は明らかに低下した。④ 冠循環系に対しては、ISDN は比較的太い容量血管を区域別平均で4.0~12.9%拡張させたが、冠血流量の変動はみられなかった。冠血管抵抗値や冠灌流圧にも変動はみられなかった。⑤ ISDN による容量血管の拡張率は成人のそれに比して低値であった。また、末梢部ほど拡張率が高い傾向がみられた。

Key words 硝酸イソソルビド (isosorbide dinitrate), 冠循環動態 (coronary circulation), 小児 (children)

硝酸薬は、その全身血行動態に及ぼす作用による心負荷軽減効果¹⁻⁷⁾、直接的な冠血管に対する拡張作用⁷⁻¹²⁾、および冠攣縮の予防・寛解¹³⁻¹⁸⁾の3点を目的として用いられる有用な薬剤である。そのうち、Isosorbide Dinitrate (以下、ISDN と略す) は内科領域において日常最も繁用されている硝酸薬である。詳細な作用機序に関してはいまだ一定した見解が得られてはいないが、成人の冠循環や血行動態に及ぼす ISDN の影響についてはこれまでいくつかの報告が散見される。一方、すでに我々が指摘してきたごとく発育過程での小児における冠循環動態は生理的に成人と異なることから¹⁹⁻²²⁾、ISDN に対する冠循環・血行動態の反応も小児例では成人のそれと異なることが推定される。しかしながら、近年小児においても心不全や川崎病冠動脈後遺症に伴う虚血性心疾患の治療や予防に ISDN を試みる機会が増加しつつあるにもかかわらず、小児の冠循環・血行動態に対する ISDN の作用を系統的に検索した報告はいまだみられない。

そこで今回、諸検査の結果、冠動脈後遺症を認めなかった川崎病既往の小児例に対して冠動脈造影時に

ISDN を冠注し、小児の冠血流動態・血行動態に及ぼす影響を検討するとともに、ISDN 投与前後での冠動脈造影所見から測定した冠動脈拡張率についてもあわせて検索した。

■ 対象と方法

1988年1月から1990年3月までの約2年間で川崎病に伴う冠動脈後遺症の診断と評価のために心臓カテーテル検査を受け選択的冠動脈造影を施行された25例のうち、冠動脈造影・左室造影上で異常を認めなかった8例(2~16歳、平均9.1歳、男1例、女7例)を対象とした。これら8例は急性期または回復期に軽度の冠動脈拡大を認めたもののその後冠動脈拡大が消失し、造影所見からも「冠動脈後遺症なし」と評価した症例群である。

【方法】 左室造影・選択的冠動脈造影検査終了後30分以上経過したのち、Swan-Ganz catheter を肺動脈内に、catheter-tip manometer を左室および大動脈内に、また Webster 社製 flow catheter をすでに我々が報告してきた経大腿静脈性冠静脈カテーテル

* Effects of Isosorbide Dinitrate on Coronary and Systemic Circulation in Children (1991.1.29 受付)

¹ 京都府立医科大学小児疾患研究施設内科部門 [〒602 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465] Kenji Hamaoka, Koichi Sakata, Yutaka Omochi, Yasutaka Kamiya, Zenshiro Onouchi: Division of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine

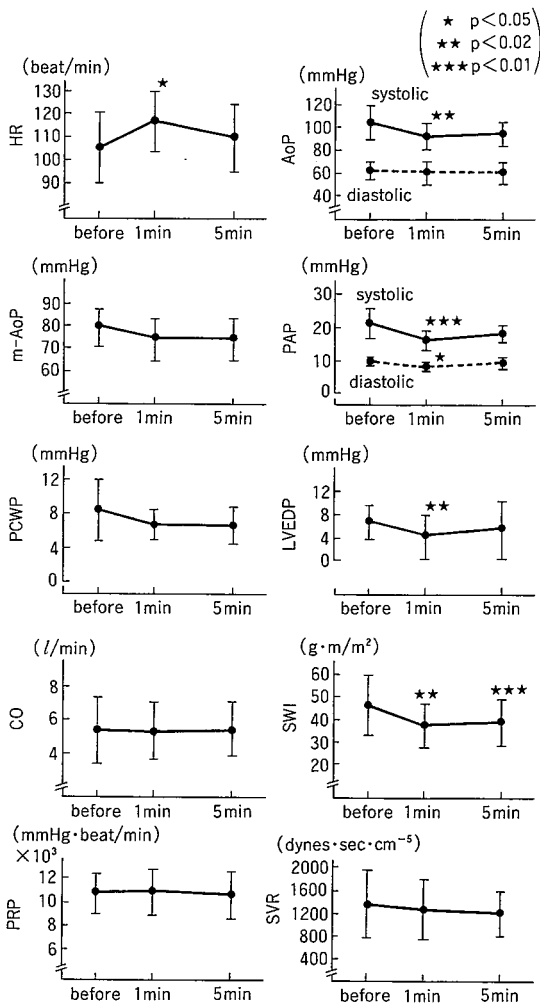


図1 ISDN投与前後での血行動態に関する諸指標の変動

法^{19,20,23})によって冠静脈洞内に挿入・留置した。そして、Swan-Ganz catheterから肺動脈楔入圧(PCWP)、肺動脈圧(PAP)、右房圧(RA)を測定し、心拍出量(CO)は熱希釈法にて計測した。心拍数(HR)はモニター中の心電図から、大動脈圧(AoP)、左室拡張末期圧(LVEDP)はcatheter-tip manometerから測定し、以下の血行動態諸指標を算出した。

Pressure Rate Product (PRP) = 収縮期動脈圧 × 心拍数

1回拍出量係数 = 心係数 ÷ 心拍数

左室仕事量係数(SWI) = 1回拍出量係数 × (平均動脈圧 - 平均肺動脈楔入圧) × 0.0136

全末梢血管抵抗(SVR) = (平均動脈圧 - 平均右房圧) × 80 ÷ 心拍出量

また、冠静脈洞に挿入したflow catheterを用いて熱希釈法によって冠血流量(CSF)を測定するとともに、以下の各指標を算出し、ISDN投与前の対照値とした。

冠血管抵抗値(CR) = 平均動脈圧 ÷ 冠血流量

冠灌流圧(CPP) = 拡張期動脈圧 - 左室拡張末期圧

Supply/Demand ratio (SDR) = 冠血流量 ÷ Pressure Rate Product

さらにコントロールの左冠動脈造影を施行した。

続いてISDN 100 μg/kgをJudkins catheterを用いて左冠動脈内に1分間で注入した。注入後、1分、5分で前述の血行動態・冠循環動態諸指標を測定・算出し、対照値と比較検討した。また、諸指標測定後、再び左冠動脈造影を行いISDN投与前後での左冠動脈(AHA分類によるsegment 5, 6, 7, 8, 11, 13)の拡張率を算出した。拡張率はISDN投与前後の内径の差を投与前値で除したのちその値を100倍して%で表した。冠動脈径の計測は撮影されたシネフィルムより拡張末期像を選んで行い、Judkins catheterの径で補正した。

なお、各指標の数値は平均±標準偏差(mean±SD)で示し、統計学的処理はいずれも投与前値に対するpaired t-testを用い、p < 0.05を有意とした。

結果

1. 全身血行動態(図1)

HRはISDN投与1分後に105.3±16.7/分から117.4±13.7/分へと平均13.2%の増加(p < 0.05)がみられ、投与5分後には投与前の値に回復する傾向がみられた。AoPは収縮期圧(s-AoP)がISDN投与1分後に103.3±15 mmHgから92.1±11.6 mmHgへと平均10.1%低下(p < 0.02)したが、拡張期圧(d-AoP)はほとんど変動しなかった。これに伴ってPRPはISDN投与1分後で10,700±1,700 mmHg・beat/minから10,850±2,000 mmHg・beat/minへとほとんど変動が認められなかった。冠灌流圧(CPP)に関係する平均動脈圧(m-AoP)はs-AoPと同様に低下傾向(6.8%)がみられたが、統計学的には有意な変動ではなかった。

LVEDPはISDN投与1分後で6.9±3.0 mmHgから4.2±3.9 mmHgへと平均で40%という明らかな低下(p < 0.02)を認めた。PAPは収縮期圧(s-PAP)・拡張期圧(d-PAP)ともISDN投与1分後には各々、21.6±5.1 mmHgから16.7±3.0 mmHgへ(p < 0.01)、10.0±1.5 mmHgから8.3±0.9 mmHgへ(p < 0.05)と平均22.7%、17%の明らかな低下をみ

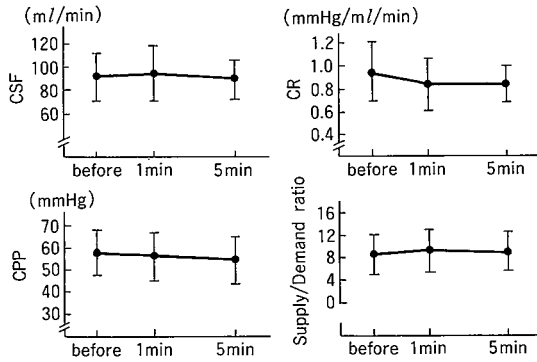


図2 ISDN投与前後での冠循環動態に関する諸指標の変動

た。PCWPも有意ではないがISDN投与後低下する傾向がみられた。

COはISDN投与後もほとんど変動がなく、SVRも同様に変動がみられなかった。一方、SWIは $46.3 \pm 13.7 \text{ g} \cdot \text{m} / \text{m}^2$ から投与1分後で $37.3 \pm 9.8 \text{ g} \cdot \text{m} / \text{m}^2$ へ($p < 0.02$)、また5分後で $39.0 \pm 10.0 \text{ g} \cdot \text{m} / \text{m}^2$ へ($p < 0.01$)と、ISDN投与により明らかに低下した。

2. 冠循環動態(図2)

CSFはISDN投与後も $91.3 \pm 21.8 \text{ ml} / \text{min}$ から、 $94.6 \pm 24.6 \text{ ml} / \text{min}$ (1分後)、 $89.5 \pm 17.3 \text{ ml} / \text{min}$ (5分後)へとほとんど変動をみなかった。また、CSF・m-AoPが有意の変動をみせなかったこともあり、CRは有意な変化がみられなかった。さらに、d-AoP・

表1 ISDN投与後の左冠動脈径の拡張率

Segment	拡張率(%)
5	4.0±3.8
6	11.3±6.8
7	12.9±7.1
8	12.0±6.2
11	8.2±7.2
13	11.4±9.2

CSF・PRPが変動しなかったため、CPP・SDRとも有意な変化がみられなかった。すなわち、ISDN投与後も今回検索した冠血流動態に関する諸指標には特記すべき変動はみられなかった。

3. 冠動脈拡張率(表1)

左冠動脈の拡張率をAHA分類によるsegmentごとにとみると、segment 5は $4.0 \pm 3.8\%$ 、その他segment 6は $11.3 \pm 6.8\%$ 、segment 7は $12.9 \pm 7.1\%$ 、segment 8は $12.0 \pm 6.2\%$ 、segment 11は $8.2 \pm 7.2\%$ 、segment 13は $11.4 \pm 9.2\%$ であった。すべてのsegmentにおいて拡張がみられたが、遠位部ほどその拡張率が高い傾向がみられた。

4. ISDN投与前値に対する各指標の最大変化率

図3に、ISDN投与前値に対する最大変化率の平均値を示す。HR ($p < 0.05$)が有意な増加をみた一方、s-AoP ($p < 0.02$)、LVEDP ($p < 0.02$)、s-&m-PAP ($p < 0.01$)、SWI ($p < 0.02$)は有意な低下を示した。また、統計学的に有意ではないもののm-AoP、PCWPも低下傾向がみられた。今回検討した

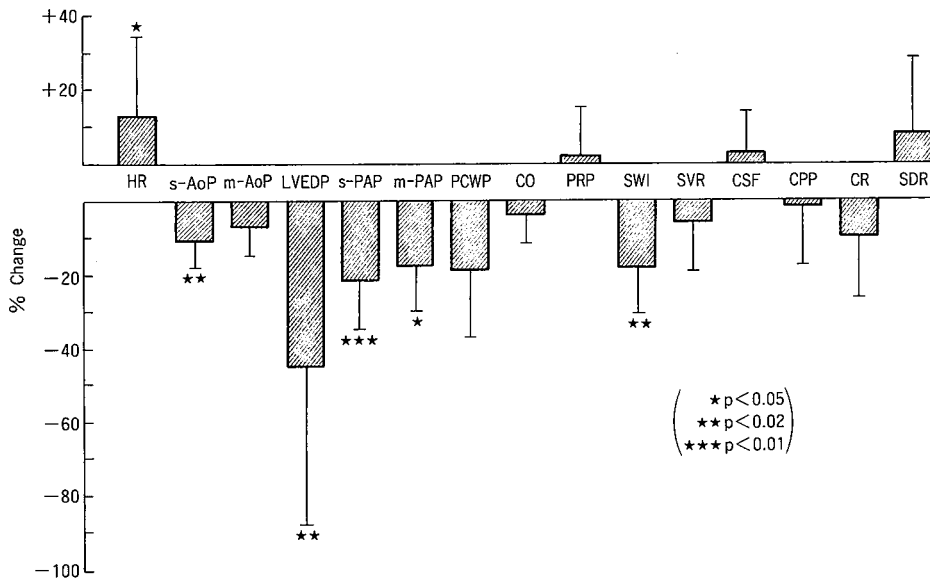


図3 ISDN投与後の血行動態・冠循環動態に関する諸指標の最大変化率

冠血流動態に関する諸指標についてはほとんど変動を認めなかった。

■ 考 案

ISDNは冠血管に対する直接作用として、比較的太い冠血管の拡張⁷⁻¹¹⁾、側副血行路を介して虚血心筋への血流増加⁹⁾、冠血管スパスムの著明な寛解作用^{13,15,16,18)}が確認されており、冠血流増加による酸素供給増加が期待されている。一方、全身血行に対しては、第一に全静脈系を拡張させて左室への灌流量を減らし、左室拡張末期の容量と圧を低下、すなわち前負荷を軽減させることが広く認められている²⁻⁷⁾。また同時に、軽度ではあるが動脈系にも作用して末梢血管抵抗を下げ、後負荷を軽減させる作用も指摘されている^{7,24)}。しかし、左室拡張末期圧や心拍出量の変動はISDNの投与方法や対象例の病態によって一定しておらず、動脈系への作用に関してもいまだ確定したものではない^{4,8,25-29)}。さらに、ISDNの投与方法については、舌下・経口・静注および冠動脈内投与と種々あり、またその投与量によっても全身血行動態と冠循環動態に及ぼす効果はおのずと異なってくる。このように、冠循環・血行動態に対するISDNの効果に関しては確定したものはなく、成人領域においてもいまだホットな議論が行われている段階である。

近年、小児例に対しても、川崎病冠動脈後遺症に起因する虚血性心臓病に対して、また各心疾患に起因する重症心不全に対して硝酸薬を使用する機会が増加してきた。一方、発育過程にある小児期では、すでに我々が報告してきたごとく、小児期の冠血流量は加齢とともに増加するほか、年少児ほど単位心筋重量当たり多くの冠血流を必要とし、かつ冠血管抵抗値が高い。さらには、ペースング負荷でみた冠血流供給に関する冠予備も、年少児ほど低いという特徴がみられ、小児の冠循環動態は成人のそれと明らかに異なる¹⁹⁻²²⁾。それらの点から、ISDNに対する小児の冠血流動態・血行動態の反応性は成人のそれとは異なり、小児特有の反応性が存在している可能性が推測される。しかしながら、本邦はもとより、海外においてもいまだ小児の冠循環に対するISDNの作用を詳細に検討した報告はない。

そこで今回、小児の冠血管に対するISDNの直接作用と血行動態面からの間接的な心機能に対する影響を評価するため、ISDNを直接冠動脈内に注入して冠血流動態と全身血行動態を経時的に観察するとともに、その作用機序について検討した。

今回の検討でも、成人に関するこれまでの報告²⁻⁷⁾

と同様にISDNの冠動脈内投与により肺動脈楔入圧・肺動脈圧および左室拡張末期圧の明らかな低下に示される前負荷軽減作用が出現した。この効果は冠動脈内投与1分後にすでに認められ、5分後には回復傾向がみられた。また収縮期動脈圧も低下したが、全末梢血管抵抗値が明らかな変動をみせなかったことから、全身末梢動脈系の拡張、すなわち後負荷軽減はあまりなく、収縮期動脈圧の低下は前負荷軽減による静脈還流量の減少が主な要因と考えられた。心拍数は収縮期血圧の低下により反射的に増加したためPressure Rate Productは変化せず、心拍出量も変動しなかったものの左室仕事量係数は明らかに低下した。すなわち、前負荷軽減により左室壁張力の低下が誘起されたことにより1回の拍出に要する心筋酸素需要が減少したものと考えられた。

ISDNの冠循環に及ぼす影響についてみると、冠動脈内投与により冠動脈径は区域別平均4.0~12.9%の拡張をみたが、冠血流量はほとんど変動しなかった。また、冠灌流圧・冠血管抵抗値にも明らかな変動はみられなかった。この結果からみると、ISDNは比較的太い容量血管はある程度拡張させるものの、末梢の細い抵抗血管にはほとんど作動せず冠血流量増加作用はないものと考えられた。これまでISDNのバルサルバ洞内あるいは冠動脈内投与による正常左冠動脈の拡張率は成人では平均で約17~40%であり、末梢部ほど拡張率が高いといわれている^{10,11)}。今回の検討でも同様に末梢部ほど拡張率が高い傾向がみられたが、成人での報告に比し小児の冠血管の拡張率は低値であった。この結果は、前述した小児の冠血流動態・冠予備に関する所見と同様に、冠血管拡張の主要原因である血管平滑筋トーンヌス低下という反応性が小児では成人に比して低いことを示唆しているものと考えられた。

以上のとおり、小児の冠循環系に対してISDNは冠血流量を増加させないものの比較的太い容量血管を明らかに拡張させた。また、全身血行動態に関しては動脈系には有意な作用を及ぼすことなく、静脈系を拡張させることにより明らかな前負荷軽減効果を示した。この血行動態に対する作用からISDNは小児においても十分に抗心不全効果が期待されるものと考えられた。一方、小児の冠血流供給機能に対するISDNの作用に関しては直接的には冠血流量を増加させなかったものの、1回拍出に要する心筋酸素需要を低下させる作用の他、左室拡張末期圧の明らかな低下により拡張期左室壁張力が低下し血管外圧迫が減少することにより心外膜側から心内膜側への冠血流分布が改善される可能性、などの点からglobalに、またregional

に虚血性心病変に対して有利に作用する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Johnson JB, Gross JF, et al: Effects of sublingual nitroglycerin on pulmonary pressure in patients with failure of the left ventricle. *N Engl J Med* 257: 1114-1117, 1957
- 2) Rabinowitz B, Tamari I, et al: Intravenous isosorbide dinitrate in patients with refractory pump failure and acute myocardial infarction. *Circulation* 65: 771-778, 1982
- 3) Gwilt DJ, Petri M, et al: Intravenous isosorbide dinitrate in acute left ventricular failure—a dose-response study. *Eur Heart J* 4: 712-717, 1983
- 4) 伊藤正明, 位田正明, 他: うっ血性心不全に対する Isosorbide dinitrate 持続静注の臨床的, 血行力学的検討. *呼と循* 33: 679-684, 1985
- 5) 広沢弘七郎, 河合忠一, 他: Isosorbide dinitrate 注射薬の心不全例への血管拡張効果. *呼と循* 33: 903-912, 1985
- 6) 田畑 裕, 嶽山陽一, 他: 虚血性および非虚血性心疾患の血行動態におよぼす Isosorbide Dinitrate の影響. *臨床と研究* 64: 2965-2970, 1987
- 7) 村上幹高, 嶽山陽一, 他: 陳旧性心筋梗塞患者に対する Nifedipine と Isosorbide dinitrate 静注の全身および冠循環に及ぼす影響. *脈管学* 28: 267-276, 1988
- 8) Cohen MV, Sonnenblick EH, et al: Comparative effects of nitroglycerin and isosorbide dinitrate on coronary collateral vessels and ischemic myocardium in dogs. *Am J Cardiol* 37: 244-249, 1976
- 9) Badger R, Brown G, et al: Coronary artery dilatation and hemodynamic response after isosorbide dinitrate therapy in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 56: 390-395, 1985
- 10) 梅村 純, 滝本浩俊, 他: 硝酸イソソルビドの冠動脈拡張作用および血行動態に対する作用. *ICU と CCU* 13: 239-243, 1989
- 11) 岡田 隆, 井上直人, 他: Isosorbide dinitrate 冠動脈内投与による血管反応性の定量的評価. *循環器科* 25: 451-453, 1989
- 12) 山田隆康, 半田俊之介, 他: 虚血性心疾患の冠動脈径—ニトログリセリンおよび経皮的冠動脈形成術の効果. *心臓* 22: 499-507, 1990
- 13) Distant A, Maseri A, et al: Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate. *Am J Cardiol* 44: 533-539, 1979
- 14) Pepine CJ, Feldman RL, Conti R: Action of intracoronary nitroglycerin in refractory coronary artery spasm. *Circulation* 65: 411-414, 1982
- 15) 延吉正清, 野坂秀行, 他: 急性心筋梗塞に対する Isosorbide dinitrate と Urokinase の選択的冠動脈注入療法. *心臓* 14: 481-493, 1982
- 16) 延吉正清: 急性心筋梗塞と冠攣縮. *循環器科* 11: 260-273, 1982
- 17) 細田瑛一: 異型狭心症. 亜硝酸剤—基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 東京, 1984
- 18) 延吉正清, 野坂秀行, 他: 冠動脈造影時の冠スパスム寛解に対する硝酸イソソルビド注射薬の有用性. *臨床と研究* 64: 2295-2307, 1987
- 19) 浜岡建城, 坂田耕一, 他: 小児における冠循環動態および心筋代謝動態検討のための経大腿静脈性冠動脈カテーテル法. *呼と循* 37: 1309-1314, 1989
- 20) 浜岡建城, 神谷康隆, 他: 経大腿静脈性冠動脈カテーテル法による川崎病既往児の冠血流量測定と冠予備の検討. *J Cardiol* 20 (Suppl XXIV): 241, 1990
- 21) 浜岡建城, 尾内善四郎, 他: 小児における冠循環動態の特性. 第54回日本循環器学会学術集會にて発表(福岡), 1990
- 22) Hamaoka K, Onouchi Z, Kamiya Y: Coronary sinus blood flow and coronary hemodynamics in children. *Brit Heart J* (in press)
- 23) Hamaoka K, Itoi T, et al: Coronary sinus cannulation via the femoral vein. *Pediatr Cardiol* 10: 91-92, 1989
- 24) 高野照夫, 遠藤孝雄, 他: 急性心筋梗塞に伴う心不全に対する isosorbide dinitrate 舌下投与の効果. *心臓* 12: 408-415, 1980
- 25) Rabinowitz B, Tamari I, et al: Intravenous isosorbide dinitrate in patients with refractory pump failure and acute myocardial infarction. *Circulation* 65: 771-778, 1982
- 26) Franciosa JA, Mikulic E, et al: Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation* 50: 1020-1024, 1974
- 27) Bussmann WD, Lohner J, Kaltenbach M: Orally administered isosorbide dinitrate in patients with and without left ventricular failure due to acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 39: 91-96, 1977
- 28) Saito T, Hirota Y, et al: Effects of intravenous injection of isosorbide dinitrate on the cardiovascular system. *Jpn Circ J* 50: 30-36, 1986
- 29) 鷹津文麿, 大杉順一, 他: 冠動脈造影時における Isosorbide Dinitrate 注射薬 (E-0291) の使用経験. *臨床と研究* 61: 4125-4128, 1984

Summary

Effects of Isosorbide Dinitrate on Coronary and Systemic Circulation in Children

by

Kenji Hamaoka, Koichi Sakata, Yutaka Omochi,
Yasutaka Kamiya, Zenshiro Onouchi

from

Division of Pediatrics, Children's Research Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine

The effects of isosorbide dinitrate (ISDN) on the coronary and systemic circulation were evaluated in 8 children with angiographically normal coronary arteries. ISDN, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, was given as an intracoronary injection.

The pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure which are related to the pre-load were significantly reduced 1 min after the ISDN injection. The systolic blood pressure was reduced, and heart rate increased.

The cardiac output, pressure-rate product and systemic vascular resistance showed no significant change. The systolic work index, however, was significantly reduced.

ISDN induced a significant dilatation, ranging from 4.0 % to 12.9 %, in the diameter of the coronary vessels. There was, however, no change in the coronary blood flow, coronary perfusion pressure and coronary vascular resistance. The grade of the dilatation of the coronary vessels by ISDN in children was lower as compared with that in adult.

書評

武田文和・石垣靖子 編

癌患者の症状のコントロール

国立がんセンター・外科医長 笹子 三津留

●実際に苦勞を重ねた者にしか書けない視点

医療が進んだ今日、他の疾患で死亡する人が減少するにつれて癌死亡は上昇し、現在4人に1人が癌で死ぬ状況にある。そして癌の治療医学のめざましい発達にもかかわらず、癌が死に直結する可能性を持つ病気であることに変わりはない。私は癌の告知とインフォームドコンセントを極力実践している。それにより、今まで意識しなかったもしくは避けてきた多くの問題が避けて通れなくなった。それと同時に、今までのような患者を騙し、患者の心から目を外らせたような医療では決してわからなかった難問の答えがいつも簡単にわかってきたことも事実である。本書を読んでみて、まず著者の方々の真剣な「思い」がひし

ひしと伝わるのを感じた。そして、本書が実際に苦勞を重ねた者にしか書けない視点を備えており、これから苦勞をする人にとって極めて有用な内容であることに感心させられた。

癌の医療に正面から取り組み始めれば取り組むほど、医療従事者は逃げられない多くの問題を抱え込む。癌を告知してインフォームドコンセントに基づいて医療を進めるとき、今までになかった多くの利点があるかわりに、新しい問題も生じてくる。癌の告知を受けた直後、治療が肉体的また精神的に辛い時期、治療が無効で積極的治療を断念しなければならぬとき、末期で痛みの激しいときなどをどう乗り切るかが鍵になる。

●癌医療に必要なケアのすべてをカバー

本書では癌医療におけるポイントというべきこれらの時期に必要なケアの全てがカバーされている。癌の医療においては、身体的ケアと精神的ケアは表裏一体であり、切り放すことはできない。特に癌の根治の希望を断念した palliative care の段階に入った患者さんにとっては、生きる希望を持ち続けられることは絶対条件である。それを保証するのは科学的根拠に基づいた QOL のサポートのテクニックであり、医療者と家族による精神面でのサポートである。本書は簡潔に分かりやすく、臨床に即してこれらの点について書かれており、マニュアルとしての病棟においておくのに適している。今までの知識を整理したり、これからこういう医療に取り組もうという人にも適した書といえる。本書を基に各々の職場に応じた工夫をしてゆけばすばらしい癌の医療が全国で行われるようになると思われる。

●A5変型/頁174/図11/1991/定価2,575円(税込)/〒300/医学書院刊