

小児の冠および体循環動態
に及ぼす硝酸イソソルビド
の影響：ジピリダモールと
の比較検討

Effects of isosorbide
dinitrate on coronary
and systemic circulation
in children: Comparison
with dipyridamole

浜岡 建城
神谷 康隆
坂田 耕一
大持 寛
尾内善四郎

Kenji HAMAOKA
Yasutaka KAMIYA
Kohichi SAKATA
Yutaka OHMOCHI
Zenshiro ONOUCHI

Reprinted from

Journal of Cardiology

Vol. 22 No. 2, 3 p. 357~366

1992

小児の冠および体循環動態
に及ぼす硝酸イソソルビド
の影響: ジピリダモールと
の比較検討

Effects of isosorbide
dinitrate on coronary
and systemic circulation
in children: Comparison
with dipyridamole

浜岡 建城
神谷 康隆
坂田 耕一
大持 寛
尾内善四郎

Kenji HAMAOKA
Yasutaka KAMIYA
Kohichi SAKATA
Yutaka OHMOCHI
Zenshiro ONOUCHI

Summary

The effects of isosorbide dinitrate (ISDN) on the coronary and systemic circulation were evaluated in comparison with the effects of dipyridamole (DP) in 8 children with histories of Kawasaki disease and angiographically normal coronary arteries. ISDN (100 μ g/kg) was administered as an intracoronary injection. DP was administered intravenously at the rate of 0.56 mg/kg for 4 min.

In the coronary circulation, DP induced a significant reduction of the afterload, resulting in an increase in cardiac output. However, the pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure, which are related to the preload, were significantly reduced one min after the ISDN injection. The systolic blood pressure was reduced, while the heart rate was increased. The cardiac output, pressure-rate product or systemic vascular resistance showed no significant change. The systolic work index, however, was significantly reduced.

In the coronary circulation, DP significantly increased the coronary sinus blood flow due to dilatation of the resistant vessels. However, ISDN significantly dilated the conductant vessels by 4.0 to 12.9% in diameter. There was, however, no change in the coronary blood flow, coronary perfusion pressure nor coronary vascular resistance. The grade of dilatation of the coronary vessels caused by ISDN was lower in children than in adults.

Key words

Isosorbide dinitrate flow Children Dipyridamole Coronary circulation Systemic circulation Coronary

京都府立医科大学 小児疾患研究施設内科部門
京都市上京区河原町広小路上ル梶井町 465 (〒602)

Division of Pediatrics, Children's Research Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kajicho
465, Kawaramachi, Hirokoji, Kamikyo-ku, Kyoto
602

Received for publication January 30, 1991; accepted October 12, 1991 (Ref. No. 38-PS180)

緒 言

硝酸イソソルビド (ISDN) 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。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¹⁻⁶⁾。しかし、その投与量や病態により臨床的効果が異なることもあり^{8,7-10)}、冠循環・血行動態に及ぼすその薬理学的効果や詳細な作用機序については、いまだ一定した見解が得られたわけではない。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が、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。さらに、既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成人のそれと明らかに異なることから¹¹⁻¹³⁾、当然、ISDN を含め、薬物に対する冠循環の反応も成人のそれと多少異なるものと推測される。その点からも、小児の冠循環に対す

る ISDN の臨床薬理学的影響は、やはり小児を対象にして評価・検討することが望まれる。

我々は今回、小児の冠および体循環動態に及ぼす ISDN の急性効果を検索するとともに、小児に対しても、後負荷軽減・冠血流量増加をもたらす¹⁴⁾ことが判明しているジピリダモール (DP) の影響を比較検討した。さらに、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併せて検索した。

対象と方法

対 象

1988年1月から1990年10月までの2年10ヶ月の間で、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、選択的冠動脈造影法を施行された34例のうち、冠動脈造影・左室造影上で異常を認めなかった16例(2-16歳、平均10.5歳。男6例、女10例)を対象とした。さらに、年齢をマッチさせた8例ずつを ISDN 投与群・DP 投与群の2群に分け、Fig. 1

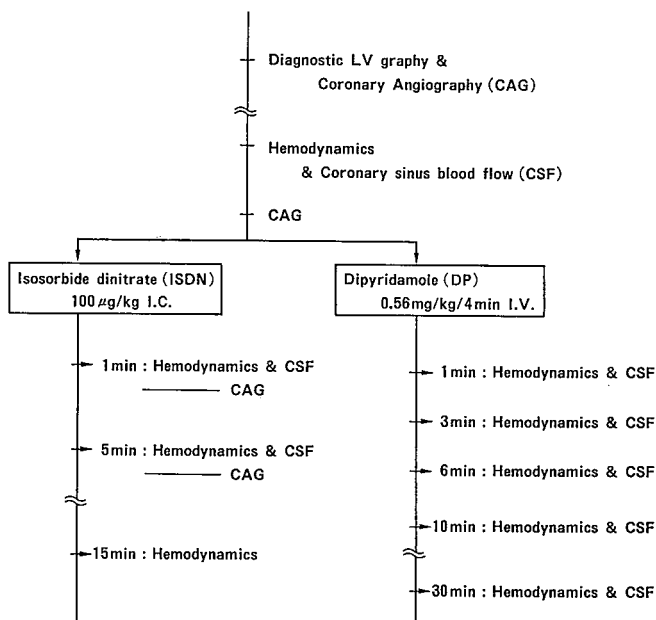


Fig. 1. Protocol of the present study.

のプロトコールによって実施した。なお、これら 16 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 製 flow catheter を既に我々が報告してきた経大腿静脈性冠静脈カテーテル法^{11,12,15})によって冠静脈洞内に挿入・留置した。ついで、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

一回拍出量係数 = 心係数 ÷ 心拍数

左室仕事量係数 (SWI) = 一回拍出量係数 × (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、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 および DP 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

ISDN 群 8 例に対してはコントロールの左冠動脈造影法を施行した。

ISDN 群には続いて 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、再び左冠動脈造影法を行ない、ISDN 投与前後での左冠動脈 (AHA 分類による segments 5-8, 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 % で表わした。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ない、Judkins catheter の径で補正した。

一方、DP 群 8 例に対しては DP (0.56 mg/kg) を 4 分間で静脈内投与し、投与後 1 分、3 分、6 分、10 分、30 分に ISDN 投与前と同様の諸指標を測定した。

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

ISDN 投与後の HR、AoP、LVEDP、PAP、CSF、CR の経時的な変動を Fig. 2 に示したが、いずれも投与 1 分後に最大の変動がみられた。また、既に我々が報告したように、DP 投与による各指標は投与終了 3 分後に最大の変動を認める¹⁴⁾。そこで、以後の両薬物投与による冠循環・血行動態の諸指標の変動の比較は、ISDN は 1 分後の、また DP は 3 分後の値をそれぞれ用いて行なった。

1. 全身血行動態 (Fig. 3)

HR は DP 群で平均約 17.5% 増加し、ISDN 投与後にも 105.3 ± 16.7 から 117.4 ± 13.7 beats/min へと、平均 13.2% の増加 (p < 0.05) がみられた。収縮期血圧 (s-AoP) は DP 群・ISDN 群とも、各々平均 10.5% (p < 0.05)、10.1% (p < 0.02) 低下した。SVR は DP 群で平均約 35% 低下したが、ISDN 群ではほとんど変動しなかった。

一方、LVEDP、PAP、PCWP は、DP 群では LVEDP に有意な変動がなく、PAP は有意では

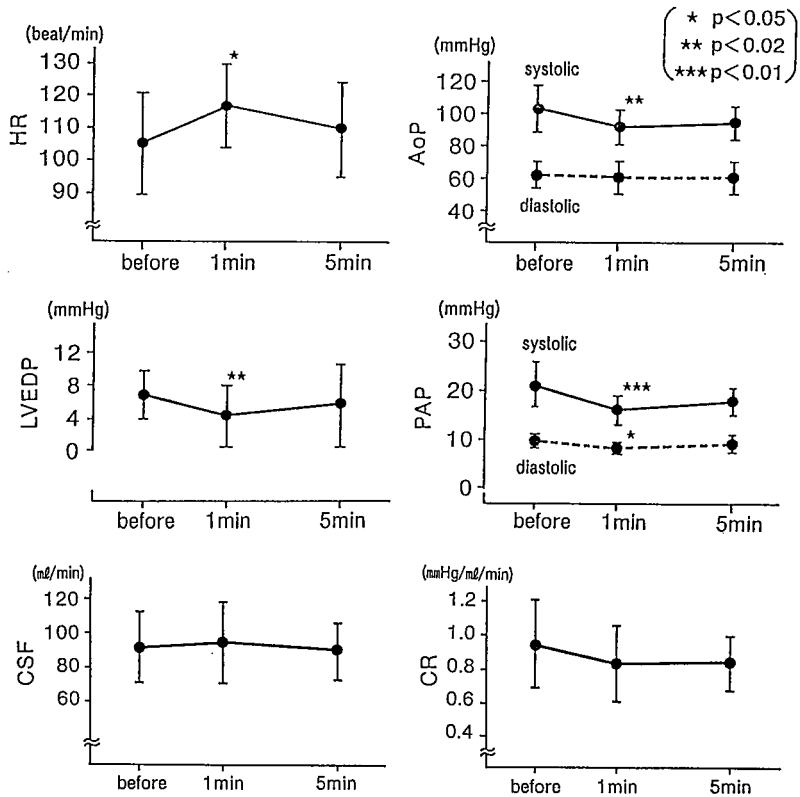


Fig. 2. Serial changes in heart rate (HR), blood pressure (AoP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), pulmonary arterial pressure (PAP), coronary sinus blood flow (CSF) and coronary vascular resistance (CR) following ISDN injection.

ないものの増加 (平均 13.5%) する傾向がみられた。PCWP は明らかに増加 (平均 47.5%) した。ISDN 群では LVEDP が投与 1 分後で 6.8 ± 3.0 から 4.2 ± 3.9 mmHg へと、平均約 40% の明らかな低下 ($p < 0.02$) を示し、PAP も 21.6 ± 5.1 から 16.7 ± 3.0 mmHg へと平均 21% の明らかな低下 ($p < 0.01$) をみた。PCWP も統計学的に有意ではないが、低下 (約 18%) する傾向をみた。

両群とも HR が増加し s-AoP が低下したため、心筋酸素需要の指標である PRP にはほとんど変動が認められなかった。CO は DP 群では約 35% 明らかに増加したが、ISDN 群ではほとんど変動しなかった。SWI は DP 投与では約 10% の低下にとどまったが、ISDN 投与では

46.3 ± 13.7 から 37.3 ± 9.8 g.m/m² へと、約 19% の有意な ($p < 0.02$) 低下を認めた。

2. 冠循環動態 (Fig. 4)

CSF は DP 投与によって約 130% という著明な増加をみたが、ISDN 投与では 91.4 ± 21.8 から 94.6 ± 24.6 ml/min へと、ほとんど変動をみなかった。その結果、PRP が変動しなかったことから、SDR に関しては、DP 群で著明に増加したのに対し、ISDN 群ではほとんど変動しなかった。CR, CPP については、DP 群で有意な低下をみたのに対し、ISDN 群ではいずれもほとんど変動を認めなかった。すなわち、ISDN 投与では、今回検索した冠血流動態に関する諸指標に特記すべき変動はみられなかった。

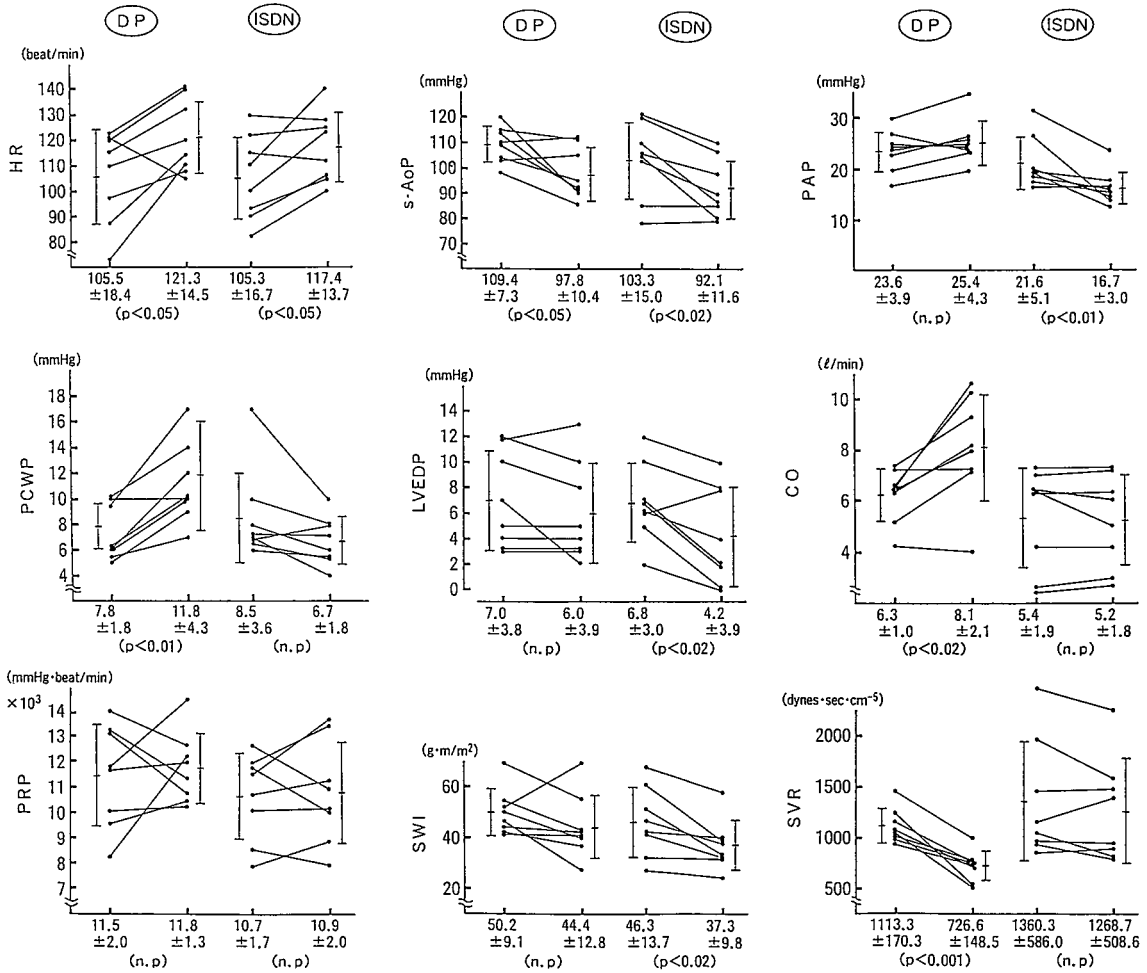


Fig. 3. Comparison of changes in systemic hemodynamics between DP and ISDN.

HR=heart rate; AoP=aortic pressure; PAP=pulmonary arterial pressure; PCWP=pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; CO=cardiac output; PRP=pressure rate product; SWI=stroke work index; SVR=systemic vascular resistance.

3. 冠動脈拡張率 (Table 1)

ISDN の冠動脈内注入による左冠動脈の拡張率を AHA 分類による segment ごとにみると, segment 5 の $4.0 \pm 3.8\%$ を始め, その他の segment のすべて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: DP 投与時の変化率との比較

Fig. 5A, B には ISDN 投与前値に対する最大変化率の平均値を, DP 投与時の変化率と対比させる形で表示した。その結果, ISDN 投与時と DP 投与時とでは, 全身血行動態面では m-AoP, s-PAP, m-PAP, PCWP, CO, SVR で, 冠循環

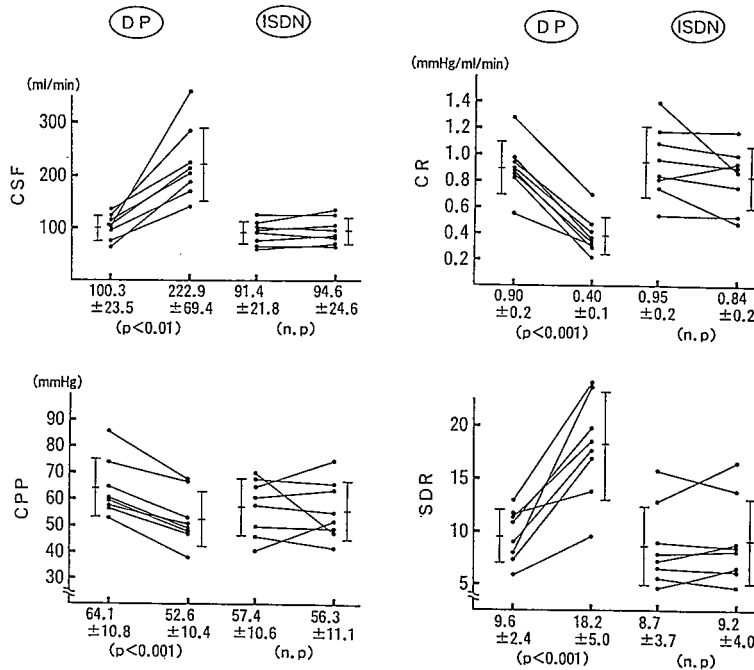


Fig. 4. Comparison of changes in coronary hemodynamics between DP and ISDN.

CSF=coronary sinus blood flow; CR=coronary vascular resistance; CPP=coronary perfusion pressure; SDR=supply/demand ratio.

Table 1. Percent changes in diameter of the coronary vessels following the injection of ISDN

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

動態面では CSF, CPP, CR, SDR などの点で, 明らかに異なる変動を示した. すなわち, DP が s-AoP, m-AoP, SVR などの低下で示されたように, 全身末梢動脈系を拡張し後負荷を低下させるとともに, CR 低下・CSF 著増で示されたごとく, 冠末梢血管をも拡張させることで CSF を著明に増加させた. 一方, ISDN は LVEDP, PAP, PCWP の低下で示されたごとく, 全身静脈系を拡張させることによって前負荷を低下させたものの, 冠血流動態にはほとんど影響しなかった.

考 按

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^{7,16,17}, 側副血行路を介して虚血心筋への血流増加⁷, 冠血管スパズムの著明な寛解作用^{5,6,19}を有することが確認されており, 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, 第一に全身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^{1-4,16}. また同時

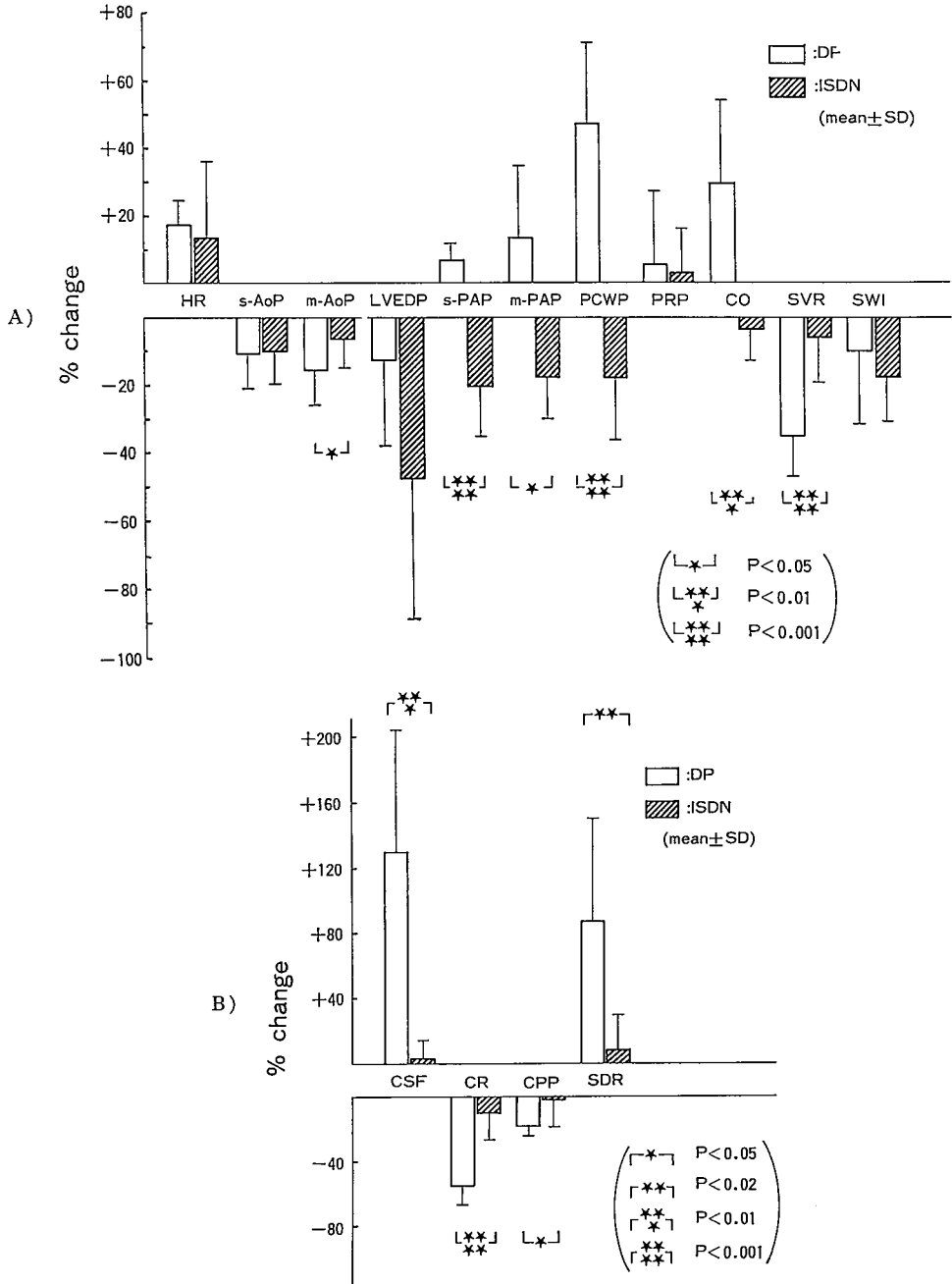


Fig. 5. Comparison of percent changes in the hemodynamic indexes for the coronary and systemic circulation between DP and ISDN.

HR=heart rate; AoP=aortic pressure; PAP=pulmonary arterial pressure; PCWP=pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; CO=cardiac output; PRP=pressure rate product; SWI=stroke work index; SVR=systemic vascular resistance; CSF=coronary sinus blood flow; CR=coronary vascular resistance; CPP=coronary perfusion pressure; SDR=supply/demand ratio.

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^{16,20)}。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^{3,7-10)}。さらに、ISDNの投与方法には舌下・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、現在でも成人領域において盛んに議論さ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、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、既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、ペーシ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¹¹⁻¹³⁾。それらの点から、ISDNに対する小児の冠血流・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・全身血行動態の変動を経時的に観察した。さらに、その臨床薬理学的効果と作用機序を特徴づける目的で、全身末梢動脈系・冠末梢血管を拡張させることが明らかになっているDPでの変動と対比させる形で、両者を比較検討した。

今回の検討でも、これまでの成人での報告^{1-4,16)}

と同様に、小児においても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ごとき前負荷軽減作用が出現した。この効果は冠動脈内投与1分後に既に認められ、5分後には回復傾向がみられた。また、収縮期血圧も低下したが、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、DP投与によりみられるような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、収縮期血圧の低下は前負荷軽減による静脈灌流量の減少が主な要因と考えられた。収縮期血圧の低下により反射性に心拍数が増加したため 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、一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、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。この点は末梢の細い抵抗血管の拡張により、冠血流量増加作用を有するDPと明らかな違いをみせた。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、成人では平均約17-40%であり^{17,18)}、末梢部ほど拡張率が高いと言われている。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、容量血管レベルでの冠動脈壁平滑筋トーン減少という点においても、予備能が成人に比して低いためと考えられた。

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、小児の冠循環に対する 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、一回拍出に要する心筋酸素需要を低下させる作用のほか、左室拡張末期の明らかな低下に伴い、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 に虚血性心疾患に対して有用に作用する可能性が示唆された。なお、冠血管スパムの寛解・予防に効果的であるか否かについては、臨床の場で小児の冠血管そのものが確認されることは極めてまれであるため、いまだ使用経験がなく不明である。今回示された程度の冠拡張能で、実際有効であるか否かについては今後の症例検討を待たねばならない。

要 約

冠動脈造影上異常を認めない川崎病既往児を対象にして、小児の冠と体循環動態に及ぼす硝酸イソソルビド (ISDN) の影響についてジピリダモール (DP) の作用と対比する形で比較検討を加えた。

1. DP と同様に ISDN は収縮期血圧を平均約 10% 低下させ、反射性に心拍数は平均約 13.2% 増加した。しかし、DP が全身末梢動脈系を明らかに拡張させるのに対し、ISDN には有意の後負荷軽減作用はみられなかった。

2. ISDN は肺動脈圧・肺動脈楔入圧・左室拡張末期圧を有意に低下させ、明らかな前負荷軽減作用が認められた。

3. DP, ISDN とともに pressure rate product を変動させなかったが、DP が心拍出量を明らか

に増加させたのに対し、ISDN には心拍出量増加作用はみられなかった。しかし、ISDN は DP と同様に左室仕事量係数を明らかに低下させた。

4. 冠循環系に対しては、DP が冠末梢血管を拡張させて冠血流量を著増させたのに対して、ISDN は比較的太い容量血管を拡張させたものの(平均 4.0-12.9%)、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。

文 献

- 1) Rabinowitz B, Tamari I, Elazar E, Neufeld HN: Intravenous isosorbide dinitrate in patients with refractory pump failure and acute myocardial infarction. *Circulation* 65: 771-778, 1982
- 2) Gwilt DJ, Petri M, Reid DS: Intravenous isosorbide dinitrate in acute left ventricular failure: A dose-response study. *Eur Heart J* 4: 712-717, 1983
- 3) 伊藤正明, 位田正明, 野田悦生, 川平 悟, 谷村悠, 高崎 浩, 中野 越, 竹沢英郎: 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. *呼吸と循環* 33: 679-684, 1985
- 4) 広沢弘七郎, 河合忠一, 木全心一, 細田瑛一, 早川弘一, 高野照夫, 山口 洋, 神原啓文, 井上通敏, 平盛勝彦, 延吉正清: Isosorbide dinitrate 注射薬の心不全例への血管拡張効果. *呼吸と循環* 33: 903-912, 1985
- 5) 延吉正清, 野坂秀行, 伊藤幸義, 高地恭二, 加藤達治, 中村展招, 服部隆一, 西村健司: 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: 482-493, 1982
- 6) 延吉正清: 急性心筋梗塞と冠攣縮. *循環器科* 64: 2295-2307, 1987
- 7) Cohn MV, Sonnenblick EH, Kirk ES: Comparative effects of nitroglycerin and isosorbide dinitrate on coronary collateral vessels and ischemic myocardium in dogs. *Am J Cardiol* 37: 244-249, 1976
- 8) Franciosa JA, Mikulic E, Cohn JN, Jose E, Fabie A: Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation* 50: 1020-1024, 1974

- 9) 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
- 10) Saito T, Hirota Y, Shimizu G, Kaku K, Kawamura K: Effects of intravenous injection of isosorbide dinitrate on the cardiovascular system. *Jpn Circ J* **50**: 30-36, 1986
- 11) 浜岡建城, 坂田耕一, 松村淳子, 福持 裕, 白石公, 早野尚志, 糸井利幸, 中川雅生, 高 永煥, 神谷康隆, 林 鐘声, 尾内善四郎: 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静脈カテーテル法. *呼吸と循環* **37**: 1309-1314, 1989
- 12) 浜岡建城, 神谷康隆, 坂田耕一, 福持 裕, 白石公, 早野尚志, 中川雅生, 高 永煥, 林 鐘声, 尾内善四郎: 経大腿静脈性冠静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 (abstr)
- 13) Hamaoka K, Onouchi Z, Kamiya Y: Coronary sinus blood flow and coronary hemodynamics in children. *Br Heart J* **65**: 171-173, 1991
- 14) 浜岡建城, 神谷康隆, 坂田耕一, 福持 裕, 白石公, 早野尚志, 林 鐘声, 尾内善四郎: 川崎病既往児における dipyridamole 負荷での冠循環動態. *Progr Med* **10**: 1377-1384, 1990
- 15) Hamaoka K, Itoi T, Nakagawa M, Kamiya Y, Sawada T: Coronary sinus cannulation via the femoral vein. *Pediatr Cardiol* **10**: 91-92, 1989
- 16) 村上幹高, 嶽山陽一, 松原仁志, 田畑 裕, 新谷博一: 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
- 17) 梅村 純, 滝本浩俊, 温 岳, 木全心一: 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
- 18) 岡田 隆, 井上直人, 山田千尋, 宮永 一, 小山正雄, 渡辺俊光, 水谷孝昭, 古川啓三, 東 秋弘, 勝目 紘, 中川雅夫: 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
- 19) Distante A, Maseri A, Severi S, Biagini A, Chierchia S: Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate. *Am J Cardiol* **44**: 533-539, 1979
- 20) 高野照夫, 遠藤孝雄, 清野清彦, 大津文雄, 島崎讓, 維田隆夫, 田中啓治, 大林完二, 長沢紘一, 木村栄一: 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