

UCG による虚血性心疾患 の nitroglycerin 負荷時の 左室機能の研究

Effect of nitroglycerin on left ventricular performance in patients with ischemic heart disease studied by echo- cardiography

若松 隼郎
梅田 徹
古田 昭一
町井 潔

Toshiro WAKAMATSU
Tohru UMEDA*
Shoichi FURUTA*
Kiyoshi MACHII*

Summary

Analysis of cardiac cycles and left ventricular function with echocardiography(UCG) was performed before and after sublingual nitroglycerin (GTN) in normal subjects and in 15 patients with ischemic heart disease (IHD).

The following effects of GTN were observed.

- 1) Prolongation of isovolumic contraction time (ICT) in normal ($p < 0.01$), but no significant change in IHD.
- 2) Prolongation of isovolumic relaxation time (IRT) in IHD ($p < 0.05$) but no significant change in normal.
- 3) Decreased left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) in normal ($p < 0.025$) but no significant change in IHD.
- 4) Increased posterior excursion and mean posterior wall velocity in normal ($p < 0.05$ and $p < 0.05$) and increased mean velocity of circumferential fiber shortening in IHD ($p < 0.05$).
- 5) No significant changes occurred in ejection fraction stroke volume and cardiac output in both groups.
- 6) A negative correlation was found between the % changes of ICT and the % changes of stroke volume ($r = -0.5262$, $p < 0.05$) and the % change of cardiac output ($r = -0.5183$, $p < 0.05$) in IHD, but not in normal.
- 7) A negative correlation was found between the % change of LVEDV and the % change of IRT ($r = 0.706$, $p < 0.01$) in IHD, but not in normal.
- 8) Increased heart rate and PEP/ET and decreased ejection time in both groups.

佐世保中央病院 内科
佐世保市戸尾町4-5 (〒 857)

*三井記念病院 循環器センター
東京都千代田区神田和泉町1 (〒 101)

Department of Medicine, Sasebo Central Hospital,
Tonoo-machi 4-5, Sasebo, 857

*Center of Cardiovascular Disease, Mitsui Memorial
Hospital, Kandaizumi-cho 1, Chiyoda-ku, Tokyo, 101

Key words

nitroglycerin
 cardiac cycles
 left ventricular performance
 echocardiography

はじめに

従来の nitroglycerin (GTN) 負荷時の左心機能の評価は主に観血的方法にたよってきた。観血的方法に比較して echocardiography (UCG) 法による非観血的方法は経時的に効果を追うのに適し、また患者の負担も少なく有用な方法である。この研究は UCG, 心音図 (PCG), 頸動脈波曲線 (CPT) を用いて虚血性心疾患 (IHD) の GTN 負荷前後の各心時相および左心容積の変化とその意義について解析を試みた。

対 象

1) IHD は Table 1 に示す。15例, 年齢38~80才 (平均54才), 男13名女2名で内訳は 陳旧性心

筋硬塞8名, 現在狭心症を有するもの7名, 不定型胸痛を有するもの2名, 心電図上虚血性変化のみのもの2名である。これらのうち3名は propranolol 服用中であった。全例洞調律で心不全を認めない症例を選んだ。

2) 成人健常者15例, 年齢24~40才(平均29才) 男14名女1名である。

方 法

UCG 記録装置 Aloka UCG polygraph SSD-90, 周波数2.25MHz, 探触子の口径10mm, 紙送り速度50mm, 記録は計測部位を Figure 1 に示す。仰臥位にて僧帽弁前尖 (AML) が連続して記録されかつ最大振幅の方向で AML を記録した。次

Table 1. Summary of clinical findings in patients studied

LVH = left ventricular hypertrophy, infarct = infarction, inf = inferior

Patient	Age Sex	BSA	CTR %	Angina	Non specific chest pain	Previous myocardial infarct	Routine ECG	Propranolol
T K	65 F	1.38	54				IRBBB LVH + Ischemia	
K T	43 M	1.57	42		+		Ischemia	
M A	57 M	1.57	43				Ischemia	
T F	52 M	1.69	45	+			IRBBB Ischemia	
T S	54 M	1.93	52	+			LVH + Ischemia	80 mg/day
K K	46 M	1.79	45	+			Possible old anterior localized Infarct	80 mg/day
S K	40 M	1.71	43	+			Ischemia	
T T	59 F	1.27	50			+	Old antero-septal Infarct	60 mg/day
M A	38 M	1.89	48			+	Old Inferior Infarct	
M K	54 M	1.68	50	+		+	Old lateral Infarct	
S N	53 M	1.67	50	+		+	Old antero-septal Infarct	
K M	54 M	1.70	45	+		+	Old posterior Infarct	
H M	80 M	1.69	44		+	+	Old Inf. Infarct + Anterior Infarct	
N K	80 M	1.41	53			+	Old antero-septal Infarct	
F T	54 M	1.54	53			+	Old Inferior Infarct + DM	

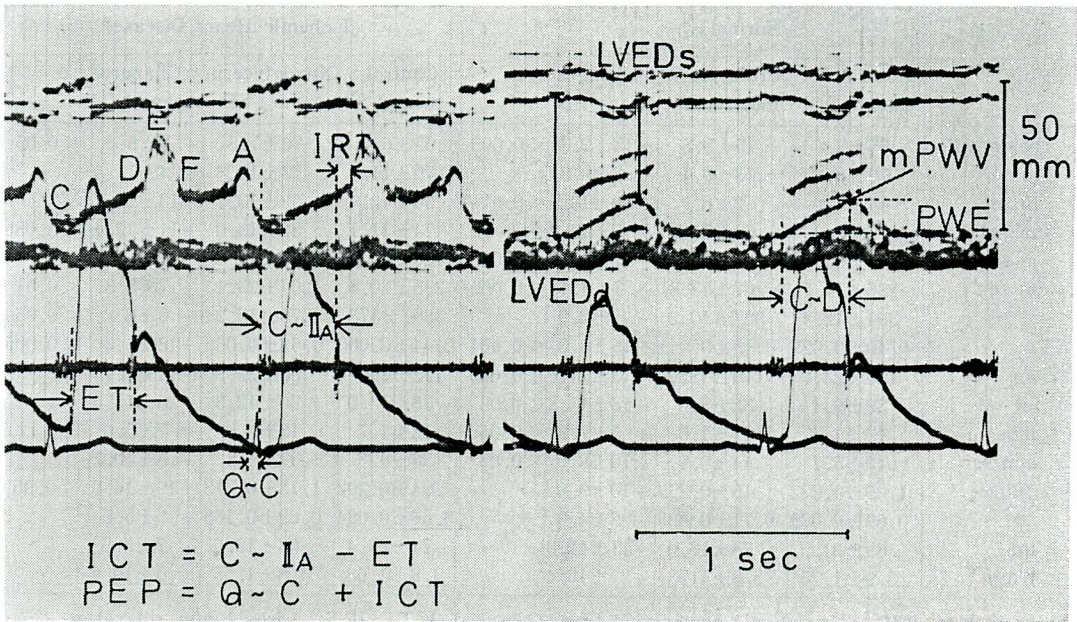


Figure 1. Method of measurement

from above echocardiogram (UCG), phonocardiogram (apex), carotid pulse and electrocardiogram. LVEDd = left ventricular end-diastolic dimension, LVEDs = left ventricular end-systolic dimension

に AML および後尖がみえかくれする方向で左室内腔を記録，従来の方法により左室拡張末期径 (LVEDd)，収縮末期径 (LVEDs)，後壁最大振幅 (PWE)，平均収縮速度 (mPWV) を求めた。等容収縮期 (ICT) は AML の閉鎖点 C を II 音大動脈成分 II_A までの時間 C ~ II_A から CPT より求めた駆出時間 (ET) を差し引いた時間 (C ~ II_A) - ET として求めた，また等容拡張期 (IRT) は II_A から AML 開放開始点 D までの時間 II_A ~ D を計測した，心電図 Q より C 点までの時間 Q ~ C を求め PEP = Q ~ C + ICT とした，左室拡張末期容量 (LVEDV) 左室収縮末期容量 (LVESV) 一回拍出量 (SV) 心拍出量 (CO) 駆出率 (EF) は Pombo¹⁾²⁾ の方法より求め，平均心筋収縮速度 (mVcF) は Fortuin³⁾ の方法より求めた。

$$LVEDV = (LVEDd)^3$$

$$LVESV = (LVEDs)^3$$

$$mVcF = \frac{LVEDd - LVEDs / ET}{LVEDd}$$

$$SV = LVEDV - LVESV$$

$$CO = \text{Heart rate} \times SV / 1000$$

LVEDV, LVESV, SV は ml, CO は l/min で表示した。ETI は Weissler⁴⁾ の式を用いた。GTN は 0.3mg 舌下錠を使用，記録は GTN 負荷前および負荷 3 分後に行い計測は連続 5 心拍の平均値を用いた。

成績

GTN 負荷前，および 3 分後の成績を Table 2 に示す。Figure 2, Figure 3 はそれを図示したものである。

A) 心拍数および心時相の変化について

1) 虚血性心疾患：心拍数の増加，IRT の延長，ET の短縮，PEP/ET の増加，ETI の減少を認めその差はいずれも危険率 5% 以下で有意であった。

2) 健常者：心拍数の増加，ICT, PEP の延長，ET の短縮・PEP/ET の増加を認めいずれも

Table 2. Effects of nitroglycerin

		Normal				Ischemic Heart Disease			
		Control mean ± SD	Nitroglycerin mean ± SD	%Changes mean ± SD	p	Control mean ± SD	Nitroglycerin mean ± SD	%Changes mean ± SD	p
H. R	beats/min	65 ± 7.8	75 ± 9.8	+15 ± 9.3	<0.005	65 ± 6.4	70 ± 7.8	+ 8 ± 5.0	<0.05
QC	m sec	70 ± 8.2	68 ± 9.1	- 2 ± 9.3		70 ± 11.6	73 ± 10.8	+ 4 ± 11.3	
ICT	m sec	44 ± 7.0	52 ± 8.9	+19 ± 13.5	<0.01	55 ± 12.4	62 ± 13.2	+13 ± 11.4	
IRT	m sec	59 ± 8.0	63 ± 7.2	+ 9 ± 18.8		74 ± 11.1	82 ± 13.0	+11 ± 12.4	<0.05
PEP	m sec	114 ± 6.9	121 ± 8.2	+ 7 ± 4.9	<0.01	126 ± 14.2	135 ± 14.8	+ 7 ± 5.8	
ET	m sec	286 ± 14.7	267 ± 18.3	- 7 ± 4.1	<0.005	285 ± 20.8	264 ± 23.1	- 7 ± 3.3	<0.01
ETI		391 ± 12.4	387 ± 10.2	- 1 ± 2.9		389. ± 178	376 ± 16.2	- 3 ± 2.2	<0.05
PEP/ET		0.40 ± 0.029	0.45 ± 0.041	+15 ± 8.0	<0.001	0.44 ± 0.060	0.52 ± 0.062	+18 ± 8.3	<0.005
LVEDV	ml	128 ± 23.0	110 ± 18.9	-13 ± 11.0	<0.025	112 ± 29.8	98 ± 22.5	-11 ± 7.7	
LVESV	ml	39 ± 9.1	32 ± 9.0	-18 ± 11.3	<0.05	38 ± 13.0	30 ± 12.3	-20 ± 14.4	
PWE	mm	13 ± 1.4	14 ± 1.6	+ 5 ± 7.2	<0.05	12 ± 1.7	13 ± 2.0	+ 7 ± 5.0	
mPWV	mm/sec	40 ± 5.1	44 ± 6.5	+10 ± 8.0	<0.05	36 ± 8.7	39 ± 9.1	+ 8 ± 10.7	
mVcF	cir/sec	1.05 ± 0.222	1.15 ± 0.259	+10 ± 9.8		0.94 ± 0.202	1.13 ± 0.318	+19 ± 14.9	<0.05
EF		0.69 ± 0.079	0.71 ± 0.083	+ 2 ± 4.0		0.66 ± 0.084	0.69 ± 0.105	+ 5 ± 5.5	
SV	ml	89 ± 21.9	78 ± 18.0	-11 ± 12.3		74 ± 23.4	68 ± 19.6	- 7 ± 8.8	
CO	l/min	5.9 ± 1.75	5.8 ± 1.53	- 2 ± 16.4		4.8 ± 1.68	4.8 ± 1.55	0 ± 10.4	

HR = heart rate, ICT = isovolumic contraction time (classical ICT), IRT = isovolumic relaxation time, PEP = pre-ejection period, ET = ejection time, ETI = ejection time index, LVEDV = left ventricular end-diastolic volume, LVESV = left ventricular end-systolic volume, PWE = posterior wall excursion, mPWV = mean posterior wall velocity, mVcF = mean velocity of circumferential fiber-shortening, EF = ejection fraction, SV = stroke volume, CO = cardiac output

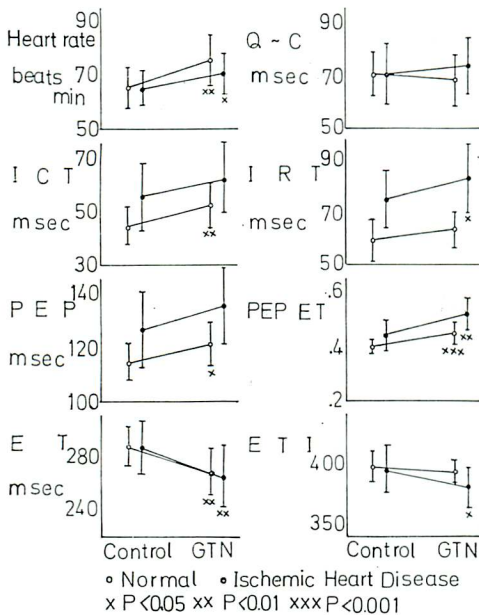


Figure 2. Effects of nitroglycerin on cardiac cycle
control = before nitroglycerin. GTN = after nitroglycerin.

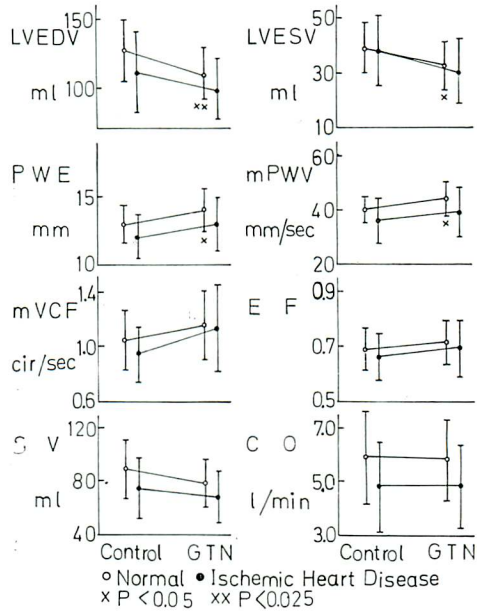


Figure 3. Effects of nitroglycerin on left ventricular hemodynamics

危険率 5%以下で有意差を示した。

B) 左室容量と左心機能について

- 1) 虚血性心疾患：mVcF の増加を認め危険率 5%以下で有意差を示した。しかし LVEDV：LVESV, EF はいずれも有意差を示さなかった。
- 2) 健常者：LVEDV, LVESV の減少, PWE, mPWV の増加を認めいずれも危険率 5%以下で有意差を示した。

C) 一回拍出量と心拍出量

SV, CO ともに有意差は示さなかった。

D) 各指標の変化率の比較

心拍数は各指標との間に有意の相関を示さなかった。Figure 4 に示す如く Δ ICT と Δ IRT は健常者, IHD ともに有意の相関を示さなかった。Figure 5 に示す如く Δ ICT と Δ SV, Δ ICT と Δ CO は IHD でともに有意の逆相関を示した。(P<0.05)。また IHD で Figure 6 に示す如く Δ IRT と Δ LVEDV は有意の逆相関を示した(P<0.01)。健常者においてはいずれも有意の相関は認められなかった。

Δ ICT と Δ PEP/ET, Δ PWV と Δ EF は IHD で有意の相関 (P<0.05) を示した。 Δ mVcF と Δ EF は IHD, 健常者ともに有意の相関を示した。(P<0.05)。

E) propranolol 投与群と非投与群の間には有意差を認めなかった。

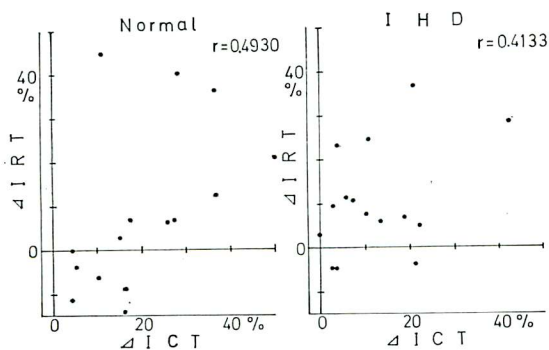


Figure 4. The % changes of IRT is plotted against the % changes of ICT

There is no significant correlation in both groups.

考案

nitroglycerin に平滑筋の弛緩作用があることは一般に認められているが,⁵⁾ その狭心症に対する正確な作用機序は来だ明らかにされていない。多くの研究者は冠血流の改善⁶⁾⁷⁾ と心筋酸素需要の低下を最も重視している。⁸⁾⁹⁾¹⁷⁾¹⁹⁾ しかし冠血流に関しては動物および健常者では増加を認め

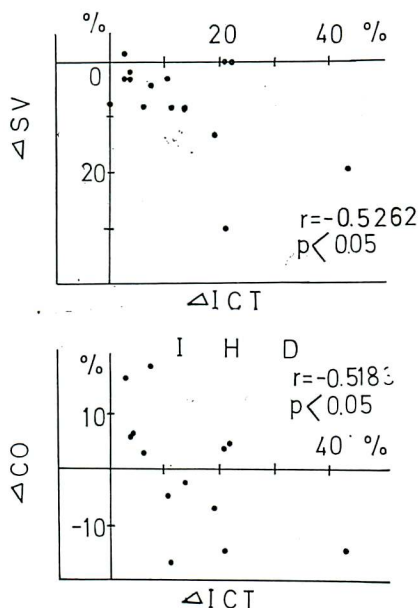


Figure 5. The % changes of stroke volume is plotted against the % changes of ICT, and the % changes of cardiac output is plotted against the % changes of ICT in case of ischemic heart disease

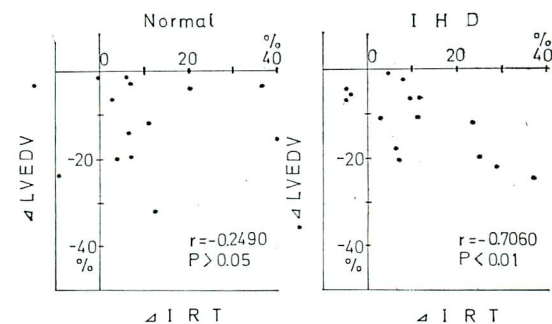


Figure 6. The % changes of left ventricular end-diastolic volume is plotted against the % changes of IRT

るが,⁹⁾ IHD では増加を認めないとする報告もある。¹⁰⁾ 逆に最近 coronary vascular bed の拡張と虚血部位の血流改善を認める報告がある。¹¹⁾¹²⁾ 一般的に GTN は動静脈の平滑筋を弛緩し末梢抵抗低下による体血圧の下降, 静脈拡張による静脈環流の減少, 従って心拍出量の減少と反射による心拍数の増加, 左室拡張末期圧の下降を起こす事が知られている。このような通説と今回我々が得た成績と対比して項目別に考案した。

1) ICT: 今回我々が求めた ICT は所謂 classical ICT に相当するものである。健常者で GTN 負荷後に延長を認め, これは平滑筋弛緩につづく afterload の減少および静脈還流の減少による preload の減少に負うところが多いと思われる。¹³⁾ ¹⁴⁾ 一方 IHD では, GTN 負荷後に有意の ICT の延長を認めなかったが, Δ ICT と Δ SV また Δ ICT と Δ CO は有意の逆相関を示した。この IHD で認められた健常者との差は afterload・preload の減少の他に IHD の場合 GTN による虚血部位の血流改善の因子が加わる事により ICT の延長が相殺されたためかもしれない。ICT の延長は contractility の低下を示唆するといわれ,¹⁴⁾¹⁵⁾ Sawayama は IHD で GTN 負荷後延長を認めているが,¹⁶⁾ 一方他の多くの研究者は観血的方法より contractility は軽度増加あるいは不変であると報告している。^{17)~19)} この点についてはさらに検討が必要であろう。

2) IRT: IHD で GTN 負荷後有意の延長を認めた。また Δ IRT と Δ LVEDV は有意の逆相関を示した。これは静脈環流の減少すなわち preload の減少に平行するものと思れる。^{13)20)~23)}

3) LVEDV: 健常者で減少を示し,¹⁶⁾²⁴⁾²⁵⁾ IHD では減少傾向を示したが有意差は示さなかった。これは IHD 群が control 群より高令のための影響かと思われた。この点についてもさらに検討が必要であろう。

4) 左室壁運動: PWE, mPWV は健常者で増加を認めた。これは afterload の減少によるものかもしれない。IHD では有意の変化がみられな

かった。一方 mVCF²⁶⁾ は IHD で増加を示し, Δ mVCF と Δ EF は有意の相関を示した。これは afterload の減少, 虚血部位の運動改善に伴う left ventricular performance の改善によると思われた。我々の成績と似た報告としては Dove が tachy-pacing 中の GTN 負荷で左室壁運動の改善を cineangiography で認めている。²²⁾

5) 一回拍出量, 心拍出量, ともに有意の変化を認めなかった。¹⁷⁾ しかしながら多くの研究者は観血的方法で stroke index, cardiac index 心仕事量の減少を報告している。⁹⁾¹⁰⁾¹⁹⁾²²⁾ これは症例数が少ないためかも知れない。

要 約

虚血性心疾患で UCG, 心音図, 頸動脈波曲線の同時記録より nitroglycerin 負荷前, 負荷 3 分後の心時相および左心機能分析を行った。結果は以下の如くであった。

1. ICT は健常者で有意の延長 ($P < 0.01$) を示したが, 虚血性心疾患 (IHD) では有意の変化を示さなかった。

2. IRT は IHD で有意の延長 ($P < 0.05$) を示したが, 健常者では有意の変化を示さなかった。

3. 左室拡張末期容量 (LVEDV) は健常者を有意の減少 ($P < 0.025$) を示したが, IHD では有意でなかった。

4. 左室壁運動: 後壁最大振幅 (PWE), 平均収縮速度 (mPWV) は健常者で有意の増加 ($P < 0.05$) を示した。平均心筋収縮速度 (mVCF) は IHD で有意の増加 ($p < 0.05$) を示した。

5. 駆出率 (EF), 一回拍出量 (SV), 心拍出量 (CO) は両群とも有意の変化を示さなかった。

6. Δ ICT と Δ SV ($r = -0.5262$ $P < 0.05$) Δ ICT と Δ CO ($r = -0.5183$ $p < 0.05$) は IHD で有意の逆相関を示した。健常者では有意の相関は認めなかった。

7. Δ IRT と Δ LVEDV ($r = -0.7060$ $P < 0.01$) は IHD で有意の逆相関を示した。健常者では有意の相関は認めなかった。

8. 心拍数の増加, PEP/ET の増加, 駆出時間の減少を健常者, IHD とともに認めた。

文 献

- 1) Pombo JF, Russell RO, Rackley CE, Foster GL : Comparison of stroke volume and cardiac output determination by ultrasound and dye dilution in acute myocardial infarction. *Amer J Cardiol* 27 : 630, 1971
- 2) Pombo JF, Troy BL, Russell RO : Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 43 : 480, 1971
- 3) Fortuin NJ, Hood WP, Craige E : Evaluation of left ventricular function by echocardiography. *Circulation* 45 : 26, 1972
- 4) Weissler AM, Harris LC, White GD : Left ventricular ejection time index in man. *J Appl Physiol* 18 : 919, 1963
- 5) Weisse AB, Regae TJ : Current status of drugs in cardiovascular disease. ed Friedberg C. K. Grune & Stratton, New York. p. 216, 1969
- 6) Fam WM, McGregor M : Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circulat Res* 15 : 355, 1964
- 7) Fam WM, McGregor M : Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circulat Res* 22 : 649, 1968
- 8) Braunwald E : Control of myocardial oxygen consumption; physiologic and clinical consideration. *Amer J Cardiol* 27 : 516, 1971
- 9) Bernstein L, Friesinger GC, Lichtlen PR, Ross RS : The effect of nitroglycerin on the systemic and coronary circulation in man and dogs : Myocardial blood flow measured with Xnon 133. *Circulation* 33 : 107, 1966
- 10) Parker JO, West RO, Giorgi S DI : The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Amer J Cardiol* 27 : 59, 1971
- 11) Horwitz LD, Gorlin R, Taylor WJ, Kemp HG : Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *J Clin Invest* 50 : 1518, 1971
- 12) 中垣 修, 福山尚哉, 野崎善明, 友池仁暢, 松口秀世, 光武新人, 竹下 彰, 黒岩昭夫, 中村元臣 : Nitroglycerin の選択的左回施枝低灌流犬の心筋血流分布に及ぼす影響。脈管 14 : 385, 1974
- 13) Wayne HH : Noninvasive technics in cardiology. Year Book Med Publ Inc., Chicago, 1973 p. 171, 204
- 14) Gray W, Bell H : Interval as an indicator of left atrial pressure. *Chest* 62 : 553, 1972
- 15) Metzger CC, Chough CB, Kroetz FW, Leonard J : True isovolumic contraction time : Its correlation with two external indexes of ventricular performance. *Amer J Cardiol* 25 : 434, 1970
- 16) Sawayama T, Tohara M, Katsume H, Nezu S : Polygraphic studies of the effect of nitroglycerin in patients with ischemic heart disease. *Brit Heart J* 35 : 1234, 1973
- 17) Burggrat GW, Parker TO : Left ventricular volume changes after amyl nitrite and nitroglycerin as measured by ultrasound. *Circulation* 49 : 136, 1974
- 18) Gills RA, Melville KI : Effects of sublingually and intravenously administered nitroglycerin on the cardiovascular system of the dog. *Amer J Cardiol* 28 : 38, 1971
- 19) Chiong MA, West RO, Parker TO : Influence of nitroglycerin on myocardial metabolism and hemodynamics during angina induced by atrial pacing. *Circulation* 45 : 1044, 1972
- 20) McCallister BD, Yipintsoi T, Hallermann FJ, Wallace RB : Left ventricular performance during mild supine leg exercise in coronary artery disease. *Circulation* 37 : 922, 1968
- 21) Wiener L, Dwyer EM, Cox JW : Left ventricular hemodynamics in exercise induced angina pectoris. *Circulation* 38 : 240, 1968
- 22) Dove JT, Shah PM, Schreiner BF : Effects of nitroglycerin on left ventricular wall motion in coronary artery disease. *Circulation* 49 : 682, 1974
- 23) Najimi M, Griggs DM, Kasprian H, Novack P : Effects of nitroglycerin on hemodynamics during rest and exercise in patients with coronary insufficiency. *Circulation* 35 : 46, 1967
- 24) Williams JF, Glick G, Braunwald E : Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man : V. effect of nitroglycerin. *Circulation* 32 : 767, 1965
- 25) Vatnov SF, Higgins CB, Millard RW, Franklin D : Direct and reflex effects of nitroglycerin on coronary and left ventricular dynamics in conscious dogs. *J Clin Invest* 51 : 2872, 1972
- 26) Ludbrook P, Karlinev JS, Peterson K, Leopold G, O'Rourke RA : Comparison of ultrasound and cineangiographic measurements of left ventricular performance in patients with and without wall motion abnormalities. *Brit Heart J* 35 : 1026, 1973

討 論 (司会: 平田経雄)

千田(札幌医大第二内科): 私は心尖拍動図で、虚血性心疾患の、とくに nitroglycerin 投与前後の変動を見ましたが、A波の減高がもっとも著明でした。これには Benchimol とか Dimond の10年ぐらい前の仕事があるのですが、その成績の中では、たしか smoking などによってA波が誘発されるとか、それから腹帯ですか、駆血帯をかけて静脈還流を減らすとA波が小さくなり、また angina が起きにくいというようなこと、それと心内圧曲線との同時観察から、A波が小さくなる時には左室圧曲線のA波が低下するというような成績を踏まえて、nitroglycerin の効果は venous return の減少に伴う拡張終期圧の低下がその主因であるという成績を述べております。たしかに nitroglycerin 投与時に血圧は下降しますが、そのさいの血圧値の変化というのが問題であるのではなくて、やはり Benchimol や Dimond のいうごとく、venous return の減少ということ

が、各指標の変化、ACG の場合ですとA波の減高、また頸動脈波、心音図、心電図等の同時的記録の分析では ICT, ET, それから IRT, そういような指標の変化をもたらしているのではないかと思われるわけです。すなわちむしろ preload のほうが主因ではないかと思えます。たしか PEP の場合には preload が主因というふうにおっしゃられたと思いますが、classical ICT についても、そちらのほうが主因とうふうに考えられないのかと思えますが。

演者(若松): 今回は GTN 負荷前後の血圧変化を検討していないので preload と afterload の何れがより大きく ICT, IRT に影響しているのかははっきりといえませんが、文献的には LVEDV の影響を重視した研究が多いようです。拡張期血圧で ICT を補正するような方法を考えれば preload の効果だけを取り出すことができるかも知れませんが。