

ニトログリセリン冠動脈内
注入および舌下投与による
左室 geometry とコンプラ
イアンスの変化

Effects of nitroglycerin
on left ventricular geo-
metry and compliance
in man

金政 健
石川 欽司
大里修一郎
大貝 俊弘
小田 明夫
門脇 宏之
小川 巖
香取 瞭

Ken KANAMASA
Kinji ISHIKAWA
Shuichiro OSATO
Toshihiro OGAI
Akio ODA
Hiroyuki KADOWAKI
Iwao OGAWA
Ryo KATORI

Summary

The effects of nitroglycerin (NTG) on relaxation characteristics of the infarcted and non-infarcted myocardium were investigated by calculating a segment length on the epicardium of the left ventricle for 16 patients with old myocardial infarction. The spatial segment length was measured between two points which were identified as a junction of ramifying branches of the left coronary arteries using biplane coronary cineangiography. Regional myocardial stiffness was expressed as $\Delta P/\Delta L$, where ΔP was an increment of left ventricular (LV) diastolic pressure from the lowest LV diastolic pressure to the pressure at the maximal segment length, and ΔL was the difference of two segment lengths corresponding to those pressures. Myocardial stiffness decreased from 0.0402 ± 0.0293 mmHg/mm to 0.0212 ± 0.0157 with intracoronary NTG ($p < 0.01$) and from 0.0220 ± 0.0090 to 0.0136 ± 0.0124 with sublingual NTG ($p < 0.001$) in the non-infarcted portions. However, it was unchanged with both intracoronary and sublingual NTG in the infarcted portions. NTG may cause venous pooling and may decrease diastolic wall tension of the left ventricle as its indirect effect on the non-infarcted myocardium. Also, the non-infarcted myocardium may be influenced by dilatation of the epicardial coronary artery. Muscle stiffness of the infarcted myocardium was unchanged, probably due to the rigidity of myocardial fibrosis.

It was concluded that in myocardial infarction diastolic distensibility of the non-infarcted portion can be improved by NTG both through indirect and direct effects.

Key words

Nitroglycerin Segment length Compliance

近畿大学医学部 第一内科
大阪府南河内郡狭山町西山 380 (〒589)

The First Department of Internal Medicine, Kinki
University School of Medicine, Sayama-cho, Osaka
589

Received for publication August 19, 1985; accepted October 16, 1985 (Ref. No. 30-36)

はじめに

陳旧性心筋梗塞では梗塞部の心筋収縮が低下し、かつ拡張能も障害されている。これに対して、非梗塞部では梗塞部の収縮機能低下を代償するように働いていることが報告されている。ニトログリセリンの心臓への作用は完全には明らかにされておらず、一般に venous pooling を介する前負荷軽減作用と、冠血管拡張による心筋虚血を改善する直接作用とが考えられている。現在まで、ヒトでのニトログリセリンの左室拡張期特性に関する分析は、主として左室圧・容量曲線の分析や、global heart での左室圧下降脚の分析による研究が行われてきた^{1,2)}。ニトログリセリンが梗塞部と非梗塞部の左室拡張機能に対して、それぞれいかなる影響を及ぼすかは興味のあるところである。

本研究の目的は、ニトログリセリンの左室コンプライアンスに及ぼす影響について、冠動脈直接注入ならびに舌下投与により、梗塞部と非梗塞部それぞれの変動を検討し、本剤の効果を明らかにすることである。

方 法

対象は急性心筋梗塞に罹患後平均3カ月の陳旧性心筋梗塞16例(前壁8例, 下壁8例)である。朝食後6時間以上の空腹時、フェノバルビタール100mg筋注1時間後に、右鼠径部よりSeldinger法によりカテーテルを右心系に挿入、右心圧を測定し、ついでカテ先マンノメーター(Millar製PC481型)付心カテーテルを左室に挿入、左室圧測定を行った。二方向左冠動脈造影は左鼠径部よりSeldinger法によりJudkinsカテーテルを大動脈起始部に挿入、被験者を仰臥位とし、76%ウログラフィン(amidotrizoate sodium meglumine)8mlを用いて、選択的左冠動脈造影を施行した。装置は高分解イメージンテンシファイアー(Siemens製Sirecon-2 duplex 25/15)とArritechno 35mmシネカメラ(50 frames/秒)で、

背面および右側面にレ線管球(Siemens製Röhre Bi 150/30/50 RGS)、前胸壁面および左側面に夫々イメージンテンシファイアーを置いた。造影中の左室内圧、心電図および注入信号を電磁オシロ式記録器(Hewlett-Packard製4588)を用い200mm/秒の紙送り速度にて記録した。

冠動脈分枝間距離(segment length)の解析方法の要点は以下のごとくである³⁻⁵⁾。左冠動脈は左室外壁に密着して走るため、この動脈の2カ所の距離は左室外壁の弦の長さを表わす。正面と側面二方向同時冠動脈造影フィルムでの冠動脈の枝分かれ点の目印を、正面フィルムとそれに対応する側面フィルム上で同定し、立体座標値(X, Y, Z)を求める。ある点(Pn)と他のある点(Pm)の距離(冠動脈分枝間距離: segment length: L)は

$$L = \sqrt{(X_n - X_m)^2 + (Y_n - Y_m)^2 + (Z_n - Z_m)^2}$$

として計算される(Fig. 1)。この計算を心周期全体にわたって行えば、心周期に伴うsegment lengthの伸縮様式が知られる。座標点の分析は35mmシネフィルムをモーションアナライザー(Vanguard製)に投影し、ソナーペンを用いてマーカの座標位置をコンピューター(HP 2100A)(Hewlett-Packard製)に1コマずつ入力した。またsegment lengthは左室壁の前壁にあるか下壁にあるかによって区分されるが、本報告は左室前壁部のみを対象とし、前壁梗塞の前壁部を梗塞部、下壁梗塞の前壁部を非梗塞部とした。

冠動脈造影は対照の左冠動脈造影撮影後、ニトログリセリン0.075mg冠動脈内注入(冠注)後30秒にて再び左冠動脈造影を施行し、その後、血行動態が回復したのを確認してから、ニトログリセリン0.3mg舌下約5分後に第3回目の左冠動脈造影を施行した。それぞれの冠動脈造影について、Fig. 2に示したように、以下の指標を計算した。

L_{min} : 隣り合う3つのsegment lengthの平均値が最小(minimum length)となる値

L_{nadir} : 左室圧最低点(P_{nadir})でのsegment lengthとその前後計3計測の平均値(length

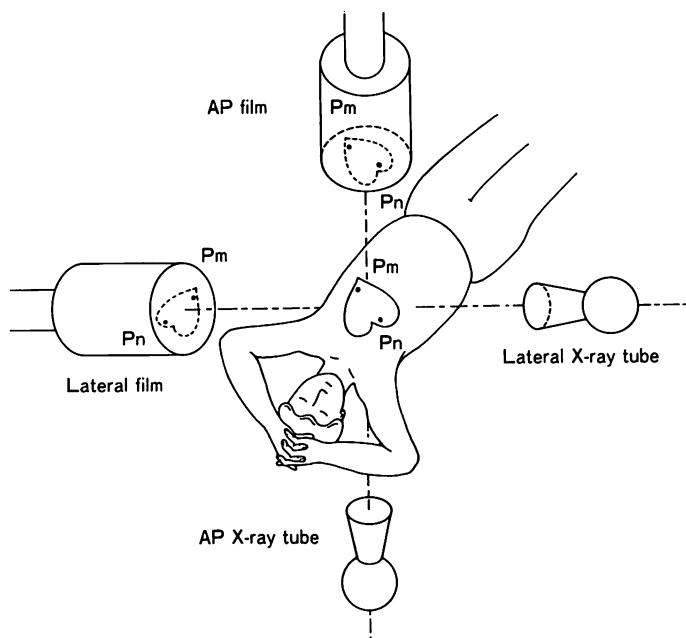


Fig. 1. Schematic representation of the method to obtain a segment length by biplane coronary cineangiography.

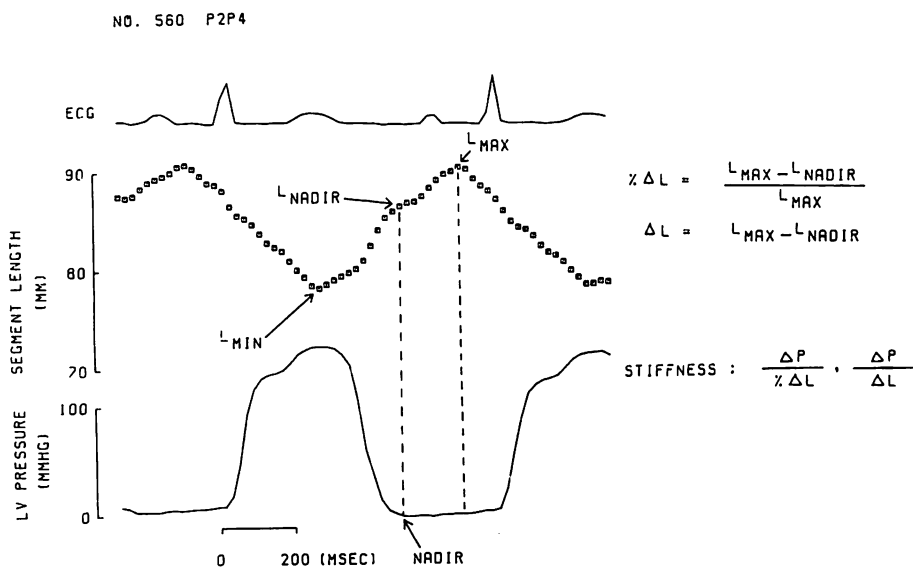


Fig. 2. Left ventricular segment length and pressure curve, and the method to calculate the diastolic parameters.

L_{nadir} = length at nadir; L_{max} = maximum length; L_{min} = minimum length.

Table 1. Effects of sublingual and intracoronary nitroglycerin on left ventricular function

	N	HR (beats/min)	P _{nadir} (mmHg)	LVEDP (mmHg)	LVSP (mmHg)
Control	14	71 ± 10 (±SD)	-0.6 ± 5.2	10.6 ± 5.3	143.7 ± 22.2
NTG SL	14	79 ± 14*	-3.9 ± 5.1	4.5 ± 4.8*	116.0 ± 20.8**
Control	7	71 ± 13	-0.1 ± 7.0	11.3 ± 7.3	135.2 ± 24.7
NTG IC	7	72 ± 16	-1.9 ± 5.4	7.0 ± 8.0	124.1 ± 22.9

NTG SL=sublingual nitroglycerin; NTG IC=intracoronary nitroglycerin; HR=heart rate; P_{nadir}=pressure at nadir; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; LVSP=left ventricular systolic pressure.

* p<0.01, ** p<0.001.

Table 2. Effects of sublingual and intracoronary nitroglycerin on left ventricular dimensions and diastolic parameters

		L _{max} (mm)	% shortening (%)	ΔP/ΔL	ΔP/%ΔL
Non-infarcted portion	Control	64.2 ± 17.7 (±SD)	12.7 ± 3.0	0.0220 ± 0.0090	1.36 ± 0.51
	NTG SL	62.1 ± 17.0**	11.5 ± 2.4*	0.0136 ± 0.0124††	0.79 ± 0.49††
	Control	61.1 ± 12.3	12.1 ± 2.3	0.0402 ± 0.0293	2.36 ± 1.53
	NTG IC	60.7 ± 12.9	13.2 ± 2.5	0.0212 ± 0.0157†	1.31 ± 1.03††
Infarcted portion	Control	70.2 ± 19.2	10.5 ± 3.6	0.0148 ± 0.0133	0.97 ± 0.78
	NTG SL	68.4 ± 18.7††	8.1 ± 2.8††	0.0103 ± 0.0065	0.65 ± 0.36
	Control	68.6 ± 16.1	12.2 ± 4.2	0.0199 ± 0.0150	1.34 ± 1.05
	NTG IC	68.2 ± 16.3	12.2 ± 4.1	0.0158 ± 0.0125	1.09 ± 0.90

NTG SL=sublingual nitroglycerin; NTG IC=intracoronary nitroglycerin; L_{max}=maximum length; % shortening=maximum shortening of segment length; ΔP=pressure increase from nadir to the point of L_{max}; ΔL=length increase from nadir to the point of L_{max}.

* p<0.05, ** p<0.02, † p<0.01, †† p<0.001.

at nadir)

L_{max}: 隣り合う 3つの segment length の平均値が最大となる値 (maximum length)

ΔP: 左室圧最低点から L_{max} の時点までの圧増加分

ΔL: 左室圧最低点から L_{max} の時点までの length 増加分

成 績

Table 1 にニトログリセリンによる血行動態の変化を示した. 左室拡張末期圧はニトログリセリン舌下にて 10.6 ± 5.3 から 4.5 ± 4.8 mmHg へ減少した (p<0.01) が, ニトログリセリン冠注前

後では, 同様な傾向はあるが, 有意差は認められなかった. 左室収縮期圧はニトログリセリン舌下にて 143.7 ± 22.2 から 116.0 ± 20.8 mmHg へと減少した (p<0.001) が, 冠注前後では有意差は認められなかった.

Segment length はニトログリセリン舌下前後で梗塞部 16 本, 非梗塞部 25 本, 冠注前後で梗塞部 11 本, 非梗塞部 18 本で計算された. ニトログリセリン舌下にて梗塞部, 非梗塞部とも length 最大値 (L_{max}) は減少したが, 冠注では梗塞部, 非梗塞部とも有意な変化を示さなかった (**Table 2, Fig. 3**). **Fig. 4** はニトログリセリン前後の ΔP/ΔL の変化を示す 1 例であるが, コントロー

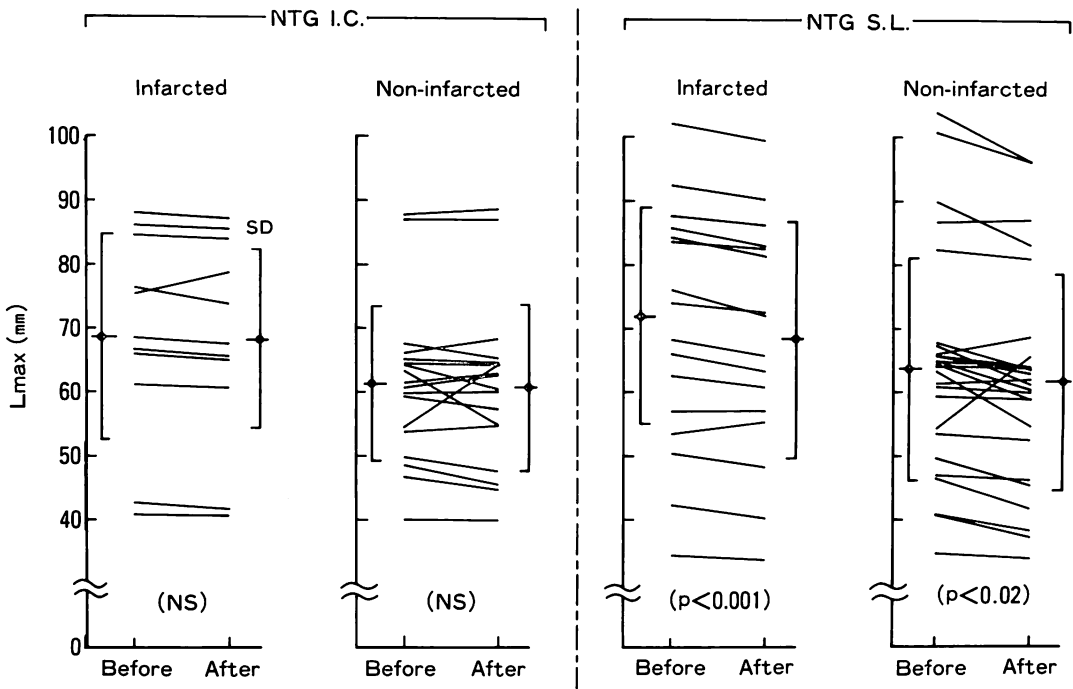


Fig. 3. Changes in the maximum length (L_{max}) by intracoronary (IC) and sublingual (SL) nitroglycerin (NTG).

ル値の 0.031 は、舌下投与後では 0.009 に減少し、stiffness がニトログリセリン舌下投与にて減少していることを表わしている。ニトログリセリン冠注および舌下投与前後の $\Delta P/\Delta L$ の変化では、非梗塞部では舌下、冠注によってともに減少し、stiffness が減少したことを表わしている。しかし、梗塞部ではいずれにても不変であった (Fig. 5)。ニトログリセリン冠注および舌下投与前後の $\Delta P/\% \Delta L$ の変化は、 $\Delta P/\Delta L$ の変化と同じく、舌下投与および冠注により、非梗塞部で減少し、梗塞部で不変であった (Fig. 6)。

考 察

Ganz と Marcus⁶⁾ は、ニトログリセリンは胸痛を改善するが、それは心筋への直接作用ではなく、venous pooling を介した間接作用であることを示した。DeMaria ら⁷⁾、Fuchs ら⁸⁾ も、狭

心痛改善のメカニズムは心臓への減負荷効果と考えた。減負荷効果は、ニトログリセリンの場合、通常、前負荷軽減効果が主力を占めると考えられ、左室拡張末期容積が減少し、心室壁張力が軽減することに起因する。張力減少は、左室充満時の壁伸展性に多大な影響を与えると考えられる。しかし、減負荷効果が、陳旧性心筋梗塞の場合、梗塞部と非梗塞部のように壁伸展性が異った部分が併存する状態で、それぞれの部へどのような影響を与えるかは不明な点が多い。現在まで、ニトログリセリン投与による拡張期特性の検討は、拡張期左室圧・容積関係、もしくは左室圧下降脚時定数 (T) の検討によるもの^{1,2)}で、global な心機能を観察しているにすぎない。

Ludbrook らは、冠動脈疾患々々でニトログリセリン舌下投与の左室拡張期圧・容量関係に及ぼす影響を検討し、この曲線は下方かつ左方へ移動

#598 P2P5 NON-INFARCTED PORTION

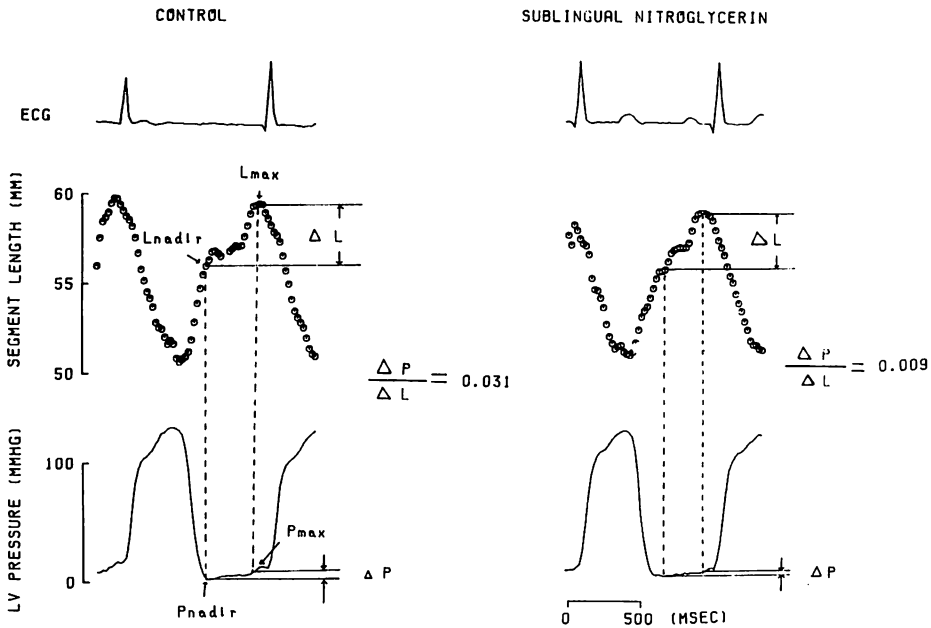


Fig. 4. Reduction of muscle stiffness by sublingual nitroglycerin in non-infarcted portion.
 L_{nadir} =length at nadir; L_{max} =maximum length; P_{nadir} =pressure at nadir; P_{max} =pressure at L_{max} .

したが、この曲線がなす傾むき (slope) は変化しないと報告した。これは圧・容量曲線のニトログリセリンによる移動が間接的なものであることを示すと彼らは考えている。Amende ら²⁾は冠動脈疾患々々でニトログリセリン冠注および舌下投与を行ない、舌下の場合左室圧下降脚時定数 (T) が減少し、拡張期機能を改善したが、冠注では拡張期圧・容量関係は影響を及ぼさなかったと報告している。

本研究では、ニトログリセリン舌下投与で左室拡張末期圧が明らかに減少、梗塞部、非梗塞部とも segment length 最大値 (L_{max}) が減少し、左室前負荷が減少したことがわかる。一方、左室収縮期圧も減少しているから、左室後負荷も軽減している。また segment length の最大短縮率の減少が生じているから、一回拍出量の減少も生じて

いると思われる。ニトログリセリン冠注では、左室拡張末期圧は軽度減少したものの、有意な変化ではなかった。すなわち梗塞部、非梗塞部ともに、 L_{max} に有意な変化は認めず、左室前負荷の減少はなかったと考えられる。一方、左室収縮期圧も冠注前後で変化しないことから、左室後負荷は不変であると思われる⁷⁾。

拡張期心筋 stiffness を示す $\Delta P/\Delta L$ は非梗塞部にて冠注、舌下投与でともに減少し、梗塞部では不変であった。この傾向は $\Delta P/\Delta \%L$ でも同様であった。非梗塞部で stiffness が改善すること、すなわち心筋伸展性が改善する理由には、次の2つのことが考えられる。すなわち、第一は venous pooling を介した間接作用であり、第二はニトログリセリンの非梗塞部への直接作用である。第一の理由であるが、ニトログリセリンの venous

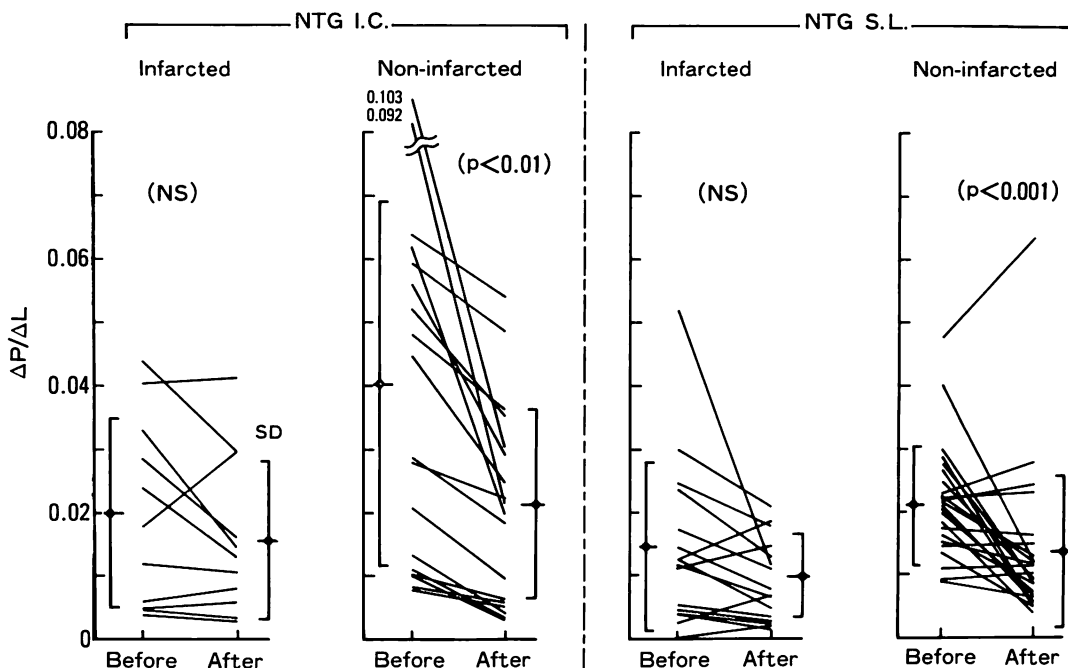


Fig. 5. Changes in $\Delta P/\Delta L$ by nitroglycerin administration.

pooling 効果により左室拡張期圧が低下し、左室圧・筋長関係は低い圧の範囲で作動することになる。圧・筋長関係は通常指数曲線をとるため、低い圧での拡張期心筋の作動はより compliant であり、非梗塞部の壁伸展が改善されたと考えられる。第二の直接作用については種々の議論がある。前述したように、ヒトでのニトログリセリンの拡張能の検討は現在に至るも数少なく^{1,2)}、これも圧・容量関係、左室圧下降脚の分析によるもので、本報告のように心筋梗塞部と非梗塞部に分けて行われたものではない。ニトログリセリンの左室壁に及ぼす影響に部位差があるということはすでに報告され^{9,10)}、部位差が生じる理由として冠血流量増大による壁厚増大が考えられている¹¹⁾。ニトログリセリン冠注によって冠血流量が増大し、それによって壁厚が増大すれば、ラプラスの定理 ($T=P \cdot R/2h$, T: 張力, P: 圧, R: 径, h: 壁厚) によって心室壁張力が減少し、stiffness が減少する可能性がある。実際、成績では、左室拡張末期圧が、

有意ではないが、冠注前に比し、注入後で減少している。これが圧・筋長関係に影響を及ぼし、非梗塞部の stiffness を改善した可能性がある。さらに、心筋梗塞症では非梗塞部といえども虚血が存在し、それがニトログリセリン冠注による冠血流量増大によって改善され、stiffness が改善された可能性もある。

以上、ニトログリセリンの非梗塞部心筋に対する効果は、まず第一に venous pooling 効果が間接的に働かし、心筋 stiffness が減少したものとされる。しかし、ニトログリセリンの冠動脈内注入によって非梗塞部心筋 stiffness が減少したことから、直接作用の存在も示唆された。

梗塞部で心筋 stiffness がニトログリセリン舌下投与および冠注で不変であった理由は、梗塞部では急速ならびに緩徐流入期での壁伸展が著明に低下すること¹²⁾や、陳旧性心筋梗塞では心筋の線維化が存在しているため¹³⁻¹⁵⁾、元來心筋の伸展性に乏しいためと考えられる。このため、ニトログ

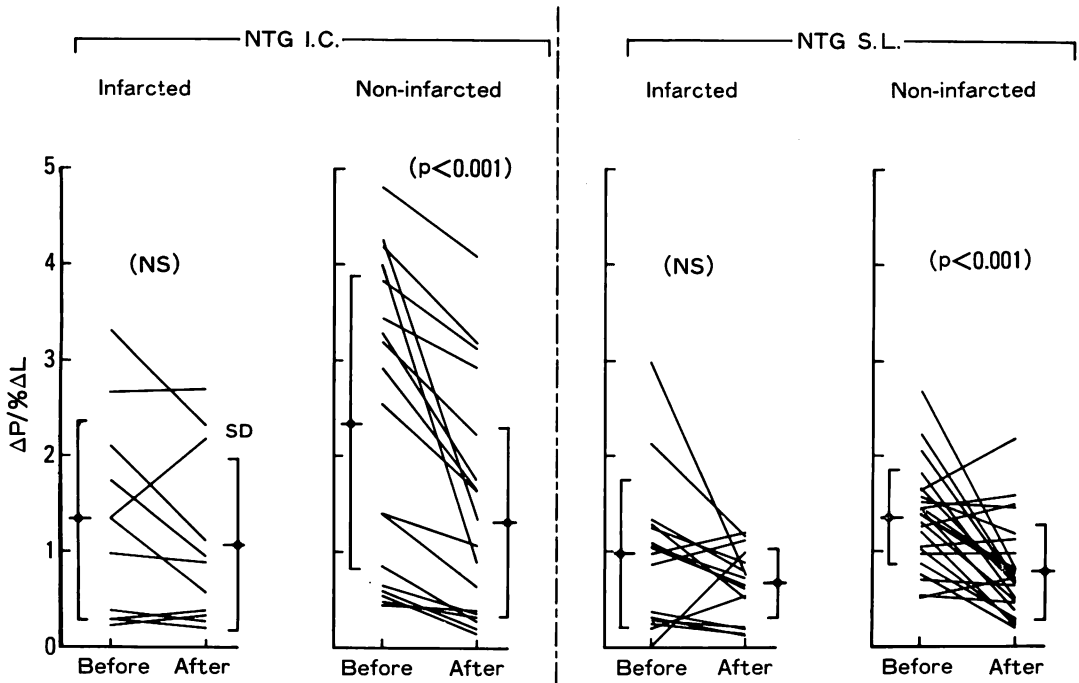


Fig. 6. Change in $\Delta P/\% \Delta L$ by nitroglycerin administration.

リセリン舌下投与や冠注によって、梗塞部の拡張期特性は変化しなかったものと考えられる。

結 語

ヒトで冠動脈分枝間距離測定法を用い、ニトログリセリン投与前後の心筋梗塞部、非梗塞部の拡張期心筋 stiffness を計測し、次の結果を得た。

1. 梗塞部の拡張期心筋 stiffness は、ニトログリセリン冠注、舌下投与により、ともに不変であった。
2. 非梗塞部の拡張期心筋 stiffness は、ニトログリセリン冠注、舌下投与により、ともに減少した。
3. ニトログリセリン舌下投与による非梗塞部への作用は、venous pooling を介した間接作用が主な原因であると考えられた。
4. ニトログリセリン冠注による非梗塞部への作用は、冠血管拡張による直接作用であることが

示唆された。

要 約

陳旧性心筋梗塞患者 16 例において、ニトログリセリン 0.075 mg 冠動脈内注入、0.3 mg 舌下投与前後に二方向冠動脈造影を施行し、任意の 2 点間の空間立体距離 (segment length) を算出することによって、梗塞部、非梗塞部の心筋拡張期特性の変化を分析した。心筋 stiffness は、左室最低圧から segment length 最大値までの圧増加分 (ΔP) を、その間の segment length 増加分 (ΔL) にて除したもの ($\Delta P/\Delta L$) により現わし、梗塞部壁と非梗塞部壁にて計測した。

非梗塞部の心筋 stiffness はニトログリセリン舌下投与で 0.0220 ± 0.0090 から 0.0136 ± 0.0124 mmHg/mm へ減少 ($p < 0.001$)、冠注にて 0.0402 ± 0.0293 から 0.0212 ± 0.0157 mmHg/mm へと減少した ($p < 0.01$)。梗塞部ではニトログリ

セリン舌下投与、冠注により、ともに変化を示さなかった。

非梗塞部心筋へのニトログリセリンの作用は、venous pooling を介する 壁張力の減少により心筋拡張期能を改善する間接効果とともに、ニトログリセリンの心筋に対する直接作用も存在すると考えられた。梗塞部では心筋線維化による著しい心筋 compliance の低下のため、心筋 stiffness の変化がみられなかったと考えられた。

文 献

- 1) Ludbrook PA, Byrne JD, Kurnik PB, McKnight RC: Influence of reduction of preload and afterload by nitroglycerin on left ventricular diastolic pressure-volume relation and relaxation in man. *Circulation* **56**: 937-943, 1977
- 2) Amende I, Simon R, Hood WP Jr, Lichtlen PR: Effects of nitroglycerin on left ventricular diastolic properties in man. *Z Kardiol* **72** (Suppl 3): 62-65, 1983
- 3) Kong Y, Morris JJ Jr, McIntosh HD: Assessment of regional myocardial performance from biplane coronary cineangiogram. *Am J Cardiol* **27**: 529-537, 1971
- 4) 石川欽司, 林 健郎, 小橋泰之, 大谷昌平, 金政 健, 山門 徹, 田仕雅洋, 大里修一郎, 香取 瞭: ヒト冠動脈二方向同時撮影による左心室外壁収縮様式の検索. *J Cardiography* **9**: 293-301, 1979
- 5) Ishikawa K, Osato S, Ogai T, Kanamasa K, Katori R: Regional difference in shortening and relaxation characteristics of the left ventricular wall of normal subjects as studied by biplane coronary cineangiograms. *Jpn Circ J* **47**: 1377-1386, 1983
- 6) Ganz W, Marcus HS: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* **46**: 880-889, 1972
- 7) DeMaria AN, Vismara LA, Auditore K, Amsterdam EA, Zelis R, Mason DT: Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. *Am J Med* **57**: 754-760, 1974
- 8) Fuchs RM, Brinker JA, Guzman PA, Kross DE, Yin FCP: Regional coronary blood flow during relief of pacing-induced angina by nitroglycerin. *Am J Cardiol* **51**: 19-23, 1983
- 9) 石川欽司, 林 健郎, 大谷昌平, 金政 健, 山門 徹, 大里修一郎, 田仕雅洋, 小橋泰之, 香取 瞭: ヒト冠動脈二方向同時撮影による左心室外壁 segment length 収縮様式のニトログリセリンによる変化. *J Cardiography* **11**: 425-430, 1981
- 10) 金政 健, 石川欽司, 大里修一郎, 香取 瞭, 津山 泰子, 谷口由美子, 山本義憲: 左室内層・外層の伸縮様式に対するニトログリセリンの影響. *J Cardiography* **12**: 215-221, 1982
- 11) Gaasch WH, Bernard SA: The effect of acute change in coronary blood flow on left ventricular end-diastolic wall thickness. *Circulation* **56**: 593-598, 1977
- 12) 金政 健: 心筋梗塞症における拡張期左室壁伸展障害に関する臨床的研究. *近大医誌* **9**: 81-104, 1984
- 13) Hood WB Jr, Bianco JA, Kumar R, Whiting RB: Experimental myocardial infarction: IV. Reduction of left ventricular compliance in the healing phase. *J Clin Invest* **49**: 1316-1323, 1970
- 14) Parmley WW, Chuck L, Kivowitz C, Matloff JM, Swan HJC: In vitro length tension relation of human ventricular aneurysms. *Am J Cardiol* **32**: 889-894, 1973
- 15) Mirsky I, Cohen PF, Levine JA, Gorlin R, Herman MV, Krenlen TH, Sonnenblick EH: Assessment of left ventricular stiffness in primary myocardial disease and coronary artery disease. *Circulation* **50**: 128-136, 1974