

ニトログリセリン静注により左室心筋収縮性が低下した虚血性心筋症の1例

Deterioration of myocardial contractility induced by nitroglycerin infusion in a case of ischemic cardiomyopathy

竹田 幸一
岡村 篤
玉野 宏一
小林 直彦
門田隆太郎
中村 泰之
永島 和幸
西山 泰生
山本 英雄
八木 繁

Kouichi TAKEDA
Atsushi OKAMURA
Kouichi TAMANO
Naohiko KOBAYASHI
Ryutaro KADOTA
Yasuyuki NAKAMURA
Kazuyuki NAGASHIMA
Yasuo NISHIYAMA
Hideo YAMAMOTO
Shigeru YAGI

Summary

To evaluate left ventricular (LV) contractility in a 42-year-old woman with ischemic cardiomyopathy, the brachial arterial pressure and LV end-systolic dimension were simultaneously measured using arterial cannulation and LV echocardiography. Blood pressure progressively decreased with the intravenous infusion of nitroglycerin. When the infusion rate reached 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, the LV end-systolic dimension increased from 63 mm (control) to 66 mm in association with a decrease in blood pressure (from 137 to 120 mmHg) and heart rate (from 103 to 100 bpm). With the infusion of dobutamine (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), the blood pressure increased to 126 mmHg and the LV end-systolic dimension decreased to 57 mm.

These findings suggest that nitroglycerin reduced LV myocardial contractility in this patient.

Thus, during the intravenous administration of nitroglycerin (especially in patients with ischemic heart disease), the infusion rate should be carefully determined.

Key words

Heart failure Dobutamine End-systolic force-length relation

獨協医科大学 循環器内科
栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 (〒321-02)

Division of Hypertension and Cardiorenal Disease,
Department of Medicine, Dokkyo University School
of Medicine, Mibu, Tochigi 321-02

Received for publication January 8, 1990; accepted January 10, 1990 (Ref. No. 90-E-2)

緒 言

亜硝酸剤は急性心不全による肺水腫¹⁾, 慢性心不全^{2,3)}, 急性心筋梗塞の心筋虚血改善^{5,6)}の治療薬として, その有用性が広く認められている. ニトログリセリンの心拍出量増大効果にはいまだ一定の合意が得られていないが, 不全心の左室充満圧を改善する効果についてはほぼ見解が一致しているように思われる. したがって, 静注用ニトログリセリンは虚血性心疾患だけでなく, 様々な原因疾患の心不全治療薬として使用される⁷⁾.

最近我々は中年女性の虚血性心筋症の症例において, ニトログリセリン静注により左室心筋収縮性の低下を来した症例を経験した. この機序は明

らかではないが, 心不全の治療薬にも用いられるニトログリセリンが逆に心筋収縮性の低下をもたらし得るので, その使用に当っては細心の注意が必要であると思われる, その1例を報告した.

症 例

症 例: 42歳, 女性

主 訴: 夜間呼吸困難

家族歴: 高血圧

既往歴: 特記すべきことはない.

冠危険因子: 5~6本/日の喫煙のみ

現病歴: 1983年頃より, 労作時に心窩部の鈍痛と両肩のこりが出現し, 近医にて消化管の精査をしたが異常を認めず, 放置した. 1986年1月, 初

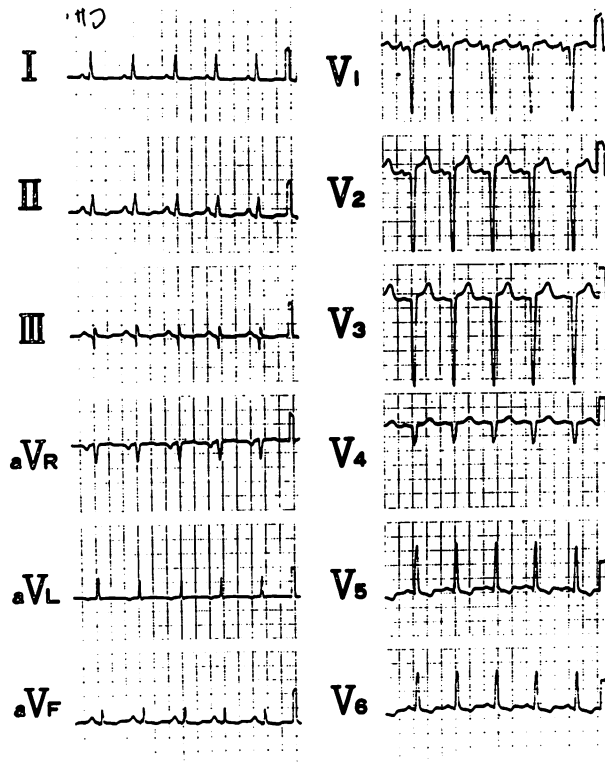


Fig. 1. Electrocardiogram on admission.

Electrocardiogram shows QS pattern in the right precordial leads and ST-segment depression in the limb leads and left precordial leads.

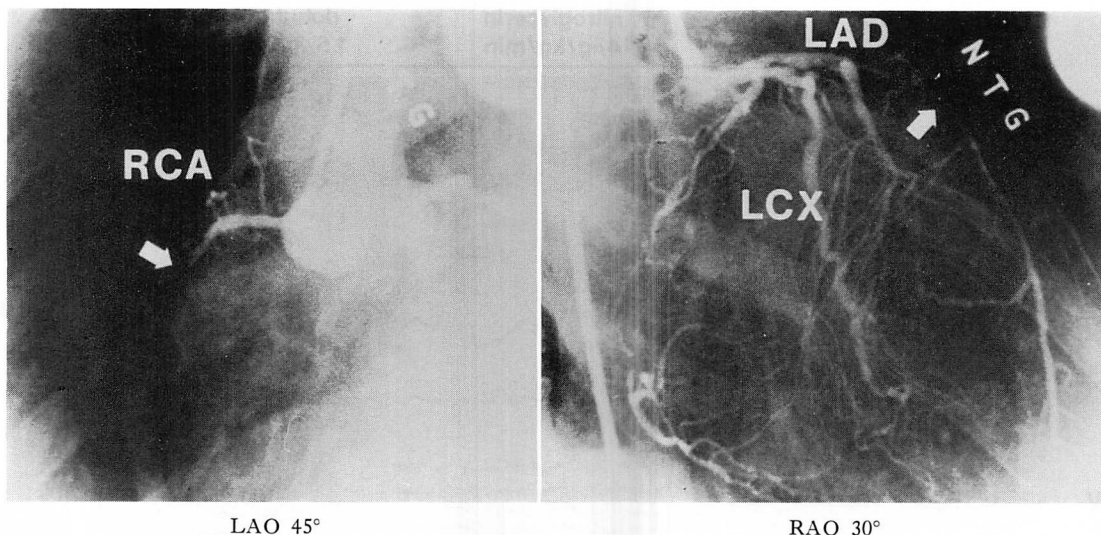


Fig. 2. Coronary angiograms.

Severe stenoses of triple vessels are clearly demonstrated. Complete occlusion is observed in segments 1 and 7 (arrows), 99-percent stenosis in segment 9, and 90-percent in segment 13.

めて夜間呼吸困難が出現した。1987年1月に再び重い呼吸困難を生じたため、同年2月14日当院に入院した。

入院時現症：体格中等度，血圧 110/64 mmHg，心拍数毎分 102，整，頸静脈に怒張が見られた。胸部では III 音が聴取され，また心尖部に最強点を有する Levine III 度の収縮期逆流性雑音を認め，両下肺野では湿性ラ音が聴かれた。腹部では肝，脾は触知されず，また四肢の浮腫は認めなかった。入院時の胸部X線写真では心胸比は 62% と心拡大を認め，軽度の肺血管陰影の増強が見られた。心電図では洞性頻脈， V_1 から V_4 に QS パターン，I, II, III, aV_F , V_5 , V_6 に ST 低下を認めた (Fig. 1)。

入院後，症状の安定した時期に以下の検査を施行した。タリウム心筋シンチグラフィではタリウムの取り込みに不均一性を認め，心尖部には明らかな欠損像が認められた。選択的冠血管造影では右冠動脈セグメント 1 と，左前下行枝のセグメント 7 に各 100%，セグメント 9 に 99%，左回旋枝セグメント 13 に 90% の狭窄が見られ，高度の

三枝病変の存在が確認された (Fig. 2)。心係数は 2.8 L/min/m^2 ，左室拡張末期圧は 10 mmHg，左室駆出分画は 39% であった。以上から，この症例は虚血性心筋症と推定された。

この症例の左室収縮機能を左室収縮末期力 (圧) - 内径関係の傾きで評価する目的で，左室内径計測のため，背臥位にてスタンドとアームにより心エコー図用探触子 (3.75 MHz) を患者前胸部に固定し，また動脈圧直接測定のため上腕動脈に経皮的にカニューレションし，圧アンプを経由して心エコー図装置 (東芝 SSH-60A) に接続した。コントロールとして薬剤投与の無い状態で M モード心エコー図を上腕動脈圧波形と心電図 (第 II 誘導) とともに，呼気後の呼吸停止状態で記録した (Fig. 3A)。コントロールでは最高血圧 (P_p) は 137 mmHg，心拍数は 103 bpm，左室収縮末期径 (D_{es}) は 63 mm であった。20 ないし 30 mmHg の血圧降下を目標として，静脈から自動輸液ポンプ (テルモ STC-503) を用い，ニトログリセリン (ミリスロール，日本化薬) を初期速度 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で投与を開始し，3分おきに

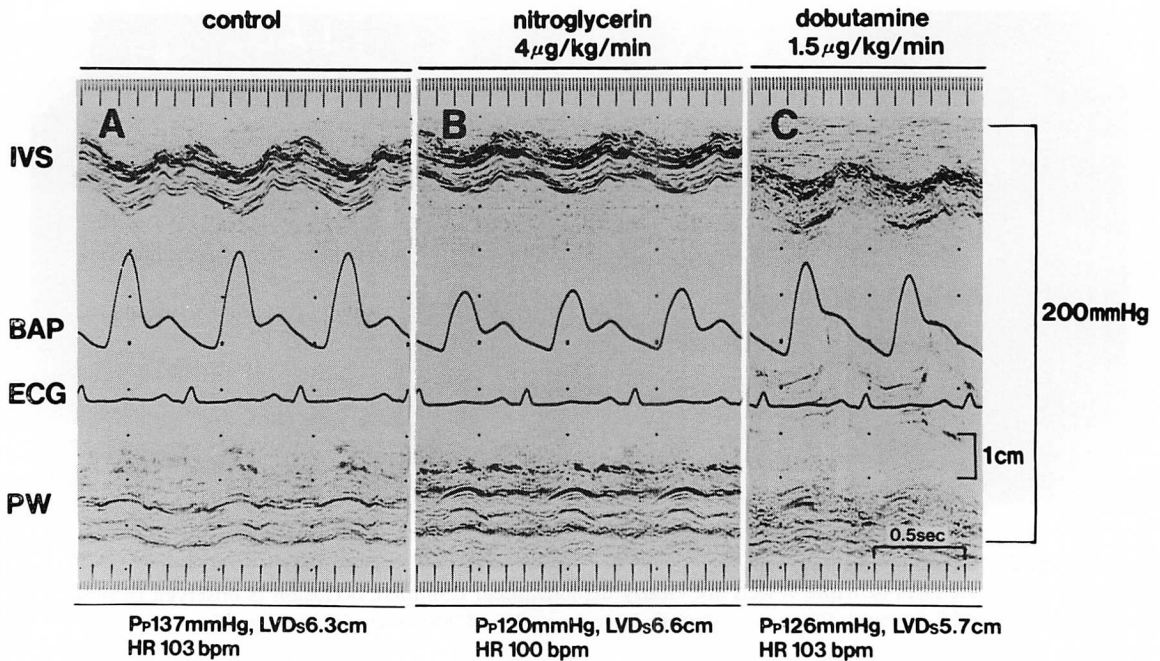


Fig. 3. Echocardiograms.

Instantaneous left ventricular dimensions and brachial arterial pressures are shown in 3 different conditions. Panel A demonstrates instantaneous M-mode echocardiogram just below the tip of the mitral valve and brachial arterial pressure tracing (BAP) in control condition, panel B during nitroglycerin infusion (4 μg/kg/min), and panel C during dobutamine infusion (1.5 μg/kg/min). In panel B, LVDs increases and stroke excursion of IVS decreases with administration of nitroglycerin despite a decrease in arterial pressure as compared with control condition. By contrast, left ventricular end-systolic dimension decreases and stroke excursion increases markedly during dobutamine infusion. Heart rate is relatively unchanged.

IVS=interventricular septum; ECG=electrocardiogram; PW=left ventricular posterior wall; P_p=peak brachial arterial pressure; LVDs=left ventricular end-systolic dimension; HR=heart rate.

徐々に増量した。ニトログリセリン増量により血圧は緩やかに降下した。18分後にニトログリセリン投与速度を 4 μg/kg/min まで増加した時、若干の血圧の低下とともに左室の拡大を来した (Fig. 3B)。この時、最高血圧は 120 mmHg、心拍数は 100 bpm、左室収縮末期径は 66 mm であり、軽い胸部の異和感が出現した。左室心筋収縮性の低下が推測されたため、直ちにニトログリセリンの投与を中止し、ドブタミン 1.5 μg/kg/min を開始したところ、圧の上昇と共に左室内径は縮小した (Fig. 3C)。この時、最高血圧は 126 mmHg、

心拍数 103 bpm、左室収縮末期径は 57 mm であった。

左室円周方向力 (F) と左室収縮末期径との関係を Fig. 4 に示す (ただし、 $F = P_p \cdot D_{es} / 1.47$ [g]^{10,11)})。点 C はコントロール時、点 NTG はニトログリセリン 4 μg/kg/min 投与中、点 DOB はドブタミン 1.5 μg/kg/min 投与中のデータを表わす。ニトログリセリン投与中は左室円周方向力の低下があるにもかかわらず、左室収縮末期径は通常の反応とは逆に拡大している。したがって、ニトログリセリン投与中は左室壁の心筋収縮性は

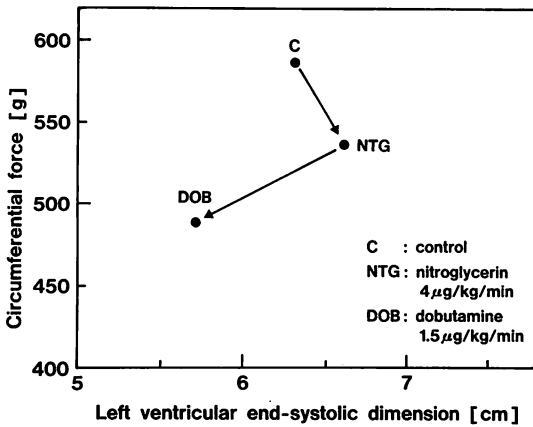


Fig. 4. Effects of nitroglycerin and dobutamine in left ventricular end-systolic force-dimension plane.

Point C represents data at control conditions, point NTG during nitroglycerin infusion, and point DOB during dobutamine infusion. Note that point C shifted downwards to the right with nitroglycerin infusion. This phenomenon indicates that nitroglycerin (4 µg/kg/min) deteriorates left ventricular myocardial contractility. (see Ref. 11 for detail).

低下しており、ドブタミン投与中はそれが亢進したものと結論された。

考 按

左室圧が変化しても左室心筋収縮性が不変であるならば、圧低下に伴って左室収縮末期径は通常小さくなる。もし左室心筋収縮性が増大すれば、同一圧でも左室収縮末期径は縮小し、反対に心筋収縮性が低下すれば、同一圧でも左室収縮末期径は通常拡大する^{8,9)}。この現象は最近我々が提案した左室収縮末期力-長さ関係¹⁰⁻¹³⁾を用いた新しい左室収縮性評価法でも同様に観察された。

本報告ではニトログリセリン投与によって圧(または力)が若干といえども低下したにもかかわらず、左室収縮末期径は逆に拡大した。したがって、この症例ではニトログリセリン(4 µg/kg/min)投与時に左室心筋収縮性は低下したものと推測される。我々はこの症例を含め、これまでに24例

の陳旧性心筋梗塞症例を同様な方法で検査した。ニトログリセリンの最大投与速度は全例の平均で $1.9 \pm 1.2 \mu\text{g/kg/min}$ (平均±標準偏差)、最低速度の例は0.6、最高速度の例は $5 \mu\text{g/kg/min}$ であった。このうち $4 \mu\text{g/kg/min}$ 以上の症例は4例であった(以上未発表データ)。しかし、この症例のような反応を示した症例は皆無であった。確かにこの例におけるニトログリセリン投与量は多い方であったが、同量以上の投与例でもこのような心収縮性の低下を来さなかった。この症例では、ニトログリセリンに限らず、圧を低下させるどのような薬剤であっても、動脈圧低下によって冠動脈圧低下・冠動脈血流量の減少を来し、結果として心筋虚血・心筋収縮性低下をもたらし得ると推測することも可能であるが、この推測は、この症例における安静時の血圧値(137 mmHg)が冠動脈血流量の臨界圧であることをその前提としている。しかし、日常的な活動においてさえ、血圧値が上下20ないし30 mmHg程度変動することは十分に予測される。そうであれば、この症例では日常的な活動に際し、僅かな血圧低下による心筋虚血・左室機能低下を常に体験していなければならない。しかし、この症例の日常生活活動レベルはNYHA 2度程度であり、日常活動中にそのようなことが頻発していることを示唆する症状は無かった。したがって、この症例では降圧による心筋虚血・左室機能低下というより、ニトログリセリンの薬理作用そのものが心筋収縮性低下になんらかの形で関与していた可能性が高いと推測された。

亜硝酸剤が心筋収縮性を増加させたとする報告¹⁴⁾もあるが、結局は亜硝酸剤はそれ自体で左室心筋収縮性に直接的影響を与えないと現在は考えられている¹⁵⁻¹⁷⁾。一方、亜硝酸剤は冠血管への薬理作用を介して、間接的に心筋収縮性に関与する可能性があるものと推測されている。特に虚血性心疾患においては、亜硝酸剤の強力な冠血管拡張作用により、心内・外膜下層における血流分布の変化¹⁸⁾、側副血行路の拡張作用¹⁹⁻²²⁾などをも含

め, 冠血管・心筋内の血流分布を本来とは異なった状態に変えてしまい, 場合によっては coronary steal 現象^{18,23,24)}を引き起こすことが推測される. このことが, 高用量のニトログリセリンは急性心筋梗塞においてはかえって心筋虚血を悪化させるという報告^{5,6)}の主要な原因となっていると考えられる. したがって, 本症例における以上の心筋収縮性低下の明らかな原因は不明であるが, この症例ではニトログリセリンが病的な冠血管に作用し, 冠血管・心筋内の血流分布を異常な状態に変えてしまった結果, coronary steal 現象が起き, 心筋収縮性が低下した可能性が高いと思われた.

結 語

心不全に対する治療や降圧の目的で用いられ, また左室収縮末期関係を用いた心機能評価のための降圧剤の一つとしても用いられる静注用ニトログリセリンは, 常用量の範囲内においても coronary steal 現象によると思われる心筋収縮性低下をもたらし得る. したがって, 特に虚血性心疾患においては, どのような目的であれ, その投与量は慎重に決定されねばならないと思われた.

要 約

42歳, 女性. 虚血性心筋症. 心機能評価を目的として, Mモード心エコー図により左室内径を計測, 経皮の上腕動脈穿刺により動脈圧を直接測定し, 同時に動脈圧波形を記録した. 降圧のためニトログリセリンを点滴静注し, 投与速度を4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増加した時, 若干の血圧低下とともに左室の拡大を来した. その際コントロール時に比較し最高血圧は137から120 mmHgへ, 心拍数は103から100 bpmへと低下し, 左室収縮末期径は63から66 mmへと拡大した. ドブタミン1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を開始したところ, 最高血圧は126 mmHgに上昇し, 左室収縮末期径は57 mmへと縮小した.

以上から, この症例ではニトログリセリンによる左室心筋収縮性の低下が疑われた. したがっ

て, 特に虚血性心疾患に静注用ニトログリセリンを投与する際には, 本剤の投与量は慎重に決定されねばならないと思われた.

謝 辞

ニトログリセリンを提供頂いた日本化薬(株)に感謝致します.

文 献

- 1) Bussmann WD, Schupp D: Effect of sublingual nitroglycerin in emergency treatment of severe pulmonary edema. *Am J Cardiol* 41: 931-936, 1978
- 2) 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
- 3) Franciosa JA, Cohn JN: Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 45: 648-654, 1980
- 4) Hecht HS, Karahalios SE, Schnugg SJ, Ormiston JA, Hopkins JM, Rose JG, Singh BN: Improvement in supine bicycle exercise performance in refractory congestive heart failure after isosorbide dinitrate: Radionuclide and hemodynamic evaluation of acute effects. *Am J Cardiol* 49: 133-140, 1982
- 5) Bussmann WD, Schofer H, Kurita H, Ganz W: Nitroglycerin in acute myocardial infarction: X. Effect of small and large dose of i.v. nitroglycerin on ST-segment deviation: Experimental and clinical results. *Clin Cardiol* 2: 106-112, 1979
- 6) Bowen WG, Branconi JM, Goldstein RA, Broadrick SM, Geltman EW, Jaffe AS, Ambos HD, Roberts R: A randomized prospective study of the effects of intravenous nitroglycerin in patients during myocardial infarction. *Circulation* 59/60 (Suppl II): II-70, 1979
- 7) Bussmann WB: *Acute and Chronic Heart Failure*. Springer, Berlin, 1986, pp 40-53
- 8) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 32: 314-322, 1973
- 9) Mahler F, Covell JW, Ross J: Systolic pressure-diameter relations in the normal conscious dog. *Cardiovasc Res* 9: 447-455, 1975

- 10) Takeda K, Shimizu T, Yamamoto H, Yagi S: Human left ventricular end-systolic pressure-volume relationship in a cylinder mode. *Jpn Heart J* **29**: 689-707, 1988
- 11) Takeda K, Takeda M, Shimizu T, Yagi S: Approximation of various canine left ventricular end-systolic relations by a cylinder model. *Am J Physiol* **258**: H1300-H1311, 1990
- 12) Takeda K: Active cross-bridge model: Reproduction of the myocardial force-length-time relation and the left ventricular pressure-length-time relation in systole. *Jpn Heart J* **31**: 43-69, 1990
- 13) Takeda K, Yagi S: A new view point for evaluation of left ventricular myocardial contractility: Theoretical integration of myocardial force-length relation and left ventricular end-systolic relations. *Cardioangiology (Tokyo)* **26**: 233-244, 1989 (in Japanese)
- 14) Strauer BE: Evidence for a positive inotropic effect of nitroglycerin on isolated human ventricular myocardium. *Pharm Res Commun* **3**: 377-383, 1971
- 15) Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W, Forrester J, Walinsky P, Crexalls C, Swan HJC: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* **48**: 1183-1193, 1973
- 16) Adams AP, Clarke TNS, Edmonds-Seal J, Foex P, Prys-Roberts C, Roberts J: Effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and haemodynamics. *Br J Anaesth* **45**: 120, 1973 (abstr)
- 17) Merillon JP, Motte G, Aumont MC, Prasquier R, Gourgon R: Study of left ventricular pressure-volume relations during nitroprusside infusion in human subjects without coronary artery disease. *Br Heart J* **41**: 325-330, 1979
- 18) Armstrong PW, Walker DC, Burton JR, Parker JO: Vasodilator therapy in acute myocardial infarction: A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* **52**: 1118-1122, 1975
- 19) Cohen MV, Downey JM, Sonnenblick EH, Kirk ES: The effect of nitroglycerin in coronary collateral and myocardial contractility. *J Clin Invest* **52**: 2836-2847, 1973
- 20) Capurro NL, Kent KM, Epstein EH: The effect of intracoronary and intravenous nitroglycerin on coronary collateral function. *J Pharm Exp Ther* **199**: 262-268, 1976
- 21) Abrams J: Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am Heart J* **110**: 216-224, 1985
- 22) Brown BG: Responses of normal and diseased epicardial coronary arteries to vasoactive drugs: Quantitative arteriographic studies. *Am J Cardiol* **56**: 23E-29E, 1985
- 23) Cohen MV, Kirk ES: Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin: Autoregulation and tachyphylaxis. *Circ Res* **33**: 445-453, 1973
- 24) Flaherty JT: Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside in acute myocardial infarction. *Am J Med* **74**: 53-60, 1983