

ニトログリセリン冠注の冠 血流動態に及ぼす影響：カ テ先ドップラー血流計によ る検討

The effects of intracor- onary injection of nitro- glycerin on the coro- nary circulation: Evalu- ation using a Doppler catheter

松浦 泰彦*
森岡 敏一
陳 若富
栗原 敏修
浅生 雅人
林 亨
福島 正勝
今泉 昌利
古川 俊之

Yasuhiko MATSUURA*
Toshikazu MORIOKA
Wakatomi CHIN
Toshinao KURIHARA
Masato ASAO
Tohru HAYASHI
Masakatsu FUKUSHIMA
Masatoshi IMAIZUMI
Toshiyuki FURUKAWA

Summary

To evaluate the effects of intracoronary injection of nitroglycerin (NTG) on the coronary circulation, we measured the flow velocity of the coronary artery using a Doppler catheter. The Doppler catheter was introduced into the region proximal to the left anterior descending artery (LAD) via an 8F guide catheter positioned at the orifice of the left coronary artery. We measured the flow velocity at a point of 3 mm distal to the catheter tip. One mg (2 ml) of NTG was injected via the 8F guide catheter for 10 sec, followed by injection of 3 ml of normal saline. Then the increasing rate of the diastolic coronary flow velocity in the LAD was calculated. Five ml of iopamidol (dye) was also injected for comparison.

The subjects consisted of 14 normal persons (G-N), and 12 patients with angina pectoris accompanying critical stenoses of the LAD, who had no ECG changes or no abnormalities by left ventriculography. The subjects with angina pectoris were subclassified as 90% stenoses (G-A: 5 patients), and 99% stenoses (G-B: 7 patients) in the LAD.

1. After intracoronary injection of NTG, the aortic pressure dropped to various degrees in G-N. In 7 of the normal subjects, who had less than a 20% aortic pressure drop, the increased diastolic flow

国立大阪病院 循環器科
大阪市中央区法円坂 2-1-14 (〒540)
*(現)医真会八尾病院 循環器内科
大阪府八尾市沼 1-41 (〒581)

Cardiovascular Division, Osaka National Hospital,
Hoenzaka 2-1-14, Chuo-ku, Osaka 540
(present address): Division of Cardiology, Depart-
ment of Internal Medicine, Ishinkai-Yao Hospital,
Numa 1-41, Yao, Osaka 581

Received for publication April 24, 1991; accepted August 9, 1991 (Ref. No. 37-PS121)

velocity was more rapid than the control diastolic flow velocity 30 sec after the peak velocity. In the remaining 7 normal subjects, who had more than a 20% aortic pressure drop, the diastolic flow velocity did not increase as much as in the former group and decreased more than 20 sec after the peak diastolic flow velocity with the aortic pressure drop.

2. However, there was no pressure drop using iopamidol in G-N, and the diastolic pressure returned to the control level 20 sec after the peak diastolic flow velocity. The peak diastolic flow velocity followed by NTG was significantly faster than that of iopamidol.

3. In G-A, there was no difference in the diastolic flow velocity between NTG and iopamidol, and the velocity of diastolic flow was lower than in G-N.

4. In G-B, the rate of increase in diastolic flow velocity was less than that in G-N and G-A. The diastolic flow velocity returned to the control level 10 sec after the peak velocity. There was no difference between NTG and iopamidol.

In conclusion, intracoronary injection of NTG into the normal coronary artery causes a transient increase in diastolic coronary flow velocity unless there is a sharp drop in the aortic pressure. However, the effect of NTG decreases in the patients with severe stenoses, because the usual maximal vasodilation of the resistant vessels is already present.

Key words

Nitroglycerin Coronary reserve Doppler catheter Coronary circulation

はじめに

今回、我々はカテ先ドップラーの血流計を用い、直接、選択的に左冠動脈前下行枝 (LAD) 近位部の血流速を測定することにより、ニトログリセリン (NTG) 冠注による冠血流動態の評価を試みたので報告する。

対 象

Table 1 に示すように LAD に有意狭窄を有しない健常例 14 例 (N 群), および LAD の 7 番に有意狭窄を有する狭心症例 12 例 (心電図, 左室造影上心筋梗塞の既往を認めない) を対象とした。狭心症例はさらに LAD の 7 番の狭窄度により, 90% 狭窄を有する 5 例 (A 群) と 99% 以上の高度狭窄を有する 7 例 (B 群) に分けた。

症例と方法

方法

左冠動脈起始部に 8F カテーテルを留置し, その中にドップラーカテーテルを通し, 0.014 inch

Table 1. Study subjects

Angina pectoris (LAD lesion, no asynergy)	12 cases
Degree of stenosis	<90% 5 cases
	>99% 7 cases
Normal LAD	14 cases

LAD=left anterior descending artery.

の PTCA 用ガイドワイヤーを用いて LAD を選択した。LAD 6 番にドップラー用カテーテルの先端を置き, その先端から 3 mm 遠位部の血流速を測定した。LAD に狭窄を有する例では, その狭窄流を避けるため狭窄部から少なくとも 2 cm 以上近位部にカテ先を置き同様に測定した。8F ガイドカテーテルを通して NTG 1 mg (2 ml) を注入し, 引き続き 3 ml の生食で後押しすることにより, 計 10 秒間かけて NTG を冠注した。冠注前後で LAD の血流速を連続的に計測し, NTG 冠注前の LAD 拡張期最大血流速 D に対する NTG 冠注後の最大血流速 D_N の増加率

$$\% \text{ increase} = \left(\frac{D_N - D}{D} \times 100\% \right)$$

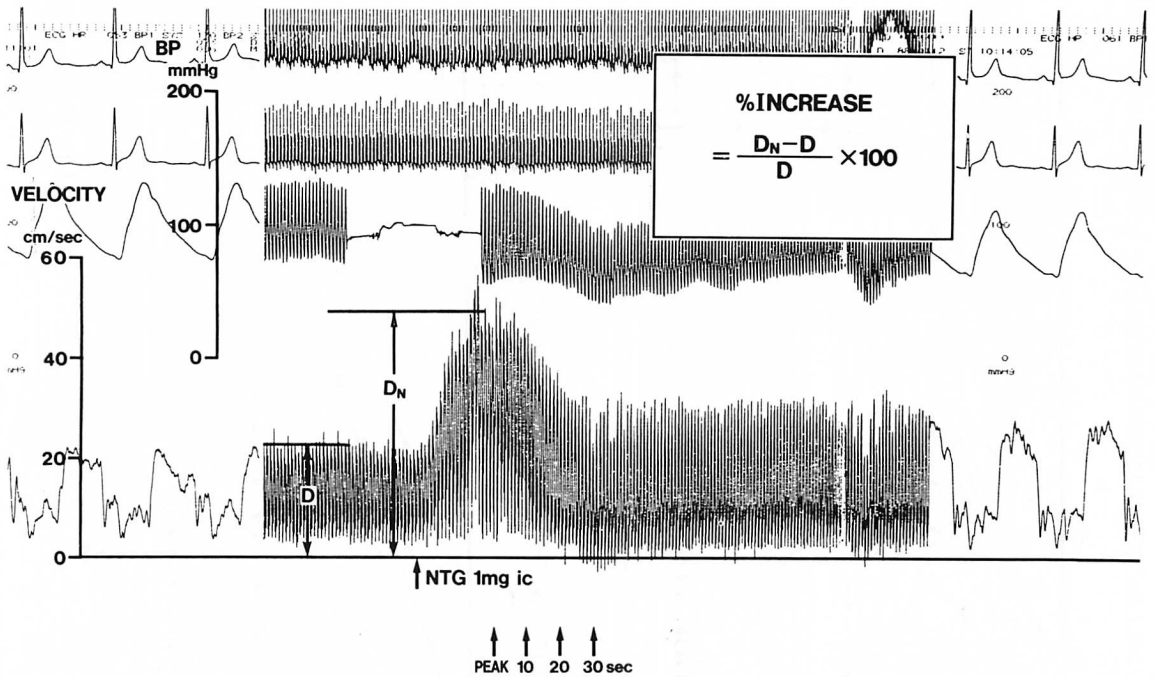


Fig. 1. Representative normal subjects illustrating % increase of diastolic coronary flow velocity following intracoronary administration of 1 mg of NTG.

D_N =peak diastolic flow velocity in the LAD after intracoronary injection of NTG; D =pre-injection control diastolic flow velocity; BP=systemic blood pressure.

を、NTG 冠注後血流速の増大がピークに達した時点、およびその 10, 20, 30 秒後に求めた (Fig. 1). 対照として造影剤イオパミドール 5 ml を同様に 8F ガイドカテーテルから 10 秒間かけて注入し、その前後の冠血流速増加率を求め、NTG のそれと比較した。

結 果

健常例におけるイオパミドール冠注前後の冠血流速の変化を Fig. 2 に示す。血圧はほぼ不変で、ピーク血流速から 20 秒後にはほぼ以前の血流速に戻った。これに対し、NTG 冠注後は血圧が低下傾向にあるものの、イオパミドールと異なり、ピーク血流速から 20 秒後も、多くの例で冠注前より高値を維持していた (Fig. 3)。NTG およびイオパミドール冠注後の健常例における拡張期冠

血流速増加率を Fig. 4 に示す。ピーク血流速、ピークから 10, 20 秒後のいずれにおいても、NTG の方が有意に高値を示した。健常例で血圧低下が著しかった症例があったため、NTG 冠注により収縮期血圧が冠注前に比し 20% 以上低下した 7 例と、血圧低下が 20% 以下にとどまった 7 例に分けて検討したところ、Fig. 5 の × 印で示すごとく、収縮期血圧が 20% 以上低下した例では、血圧の低下に伴い、冠血流速も低下を示した。しかし、収縮期血圧の低下が 20% 以下にとどまった残りの 7 例 (●印) では、ピークから 30 秒後も有意に高値を維持していた。

LAD 7 番に 90% 狭窄を有する狭心症例において、NTG とイオパミドール冠注後の冠血流速増加率の変化を比較すると (Fig. 6), 健常例と異なり、NTG とイオパミドールで有意差は認められ

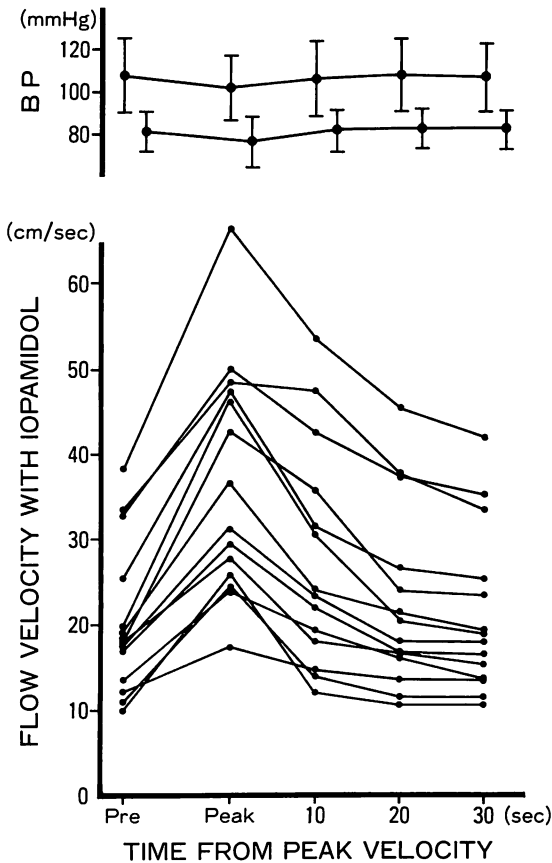


Fig. 2. Changes in diastolic coronary flow velocity following intracoronary administration of iopamidol.

The flow velocity returned to the pre-injection level of diastolic flow velocity 20 sec after the peak velocity.

なかったものの、ピークから20秒後で NTG 投与例は前値よりやや高値を示した。

LAD に 99% の高度狭窄を有する狭心症例では (Fig. 7), 健常例や 90% 狭窄例に比し, NTG, イオパミドールともに冠血流増加率はさらに低値を示し, ピークから 10 秒後には前の血流速に戻った。

考 察

今回のデータから, 以下のことが考察される。

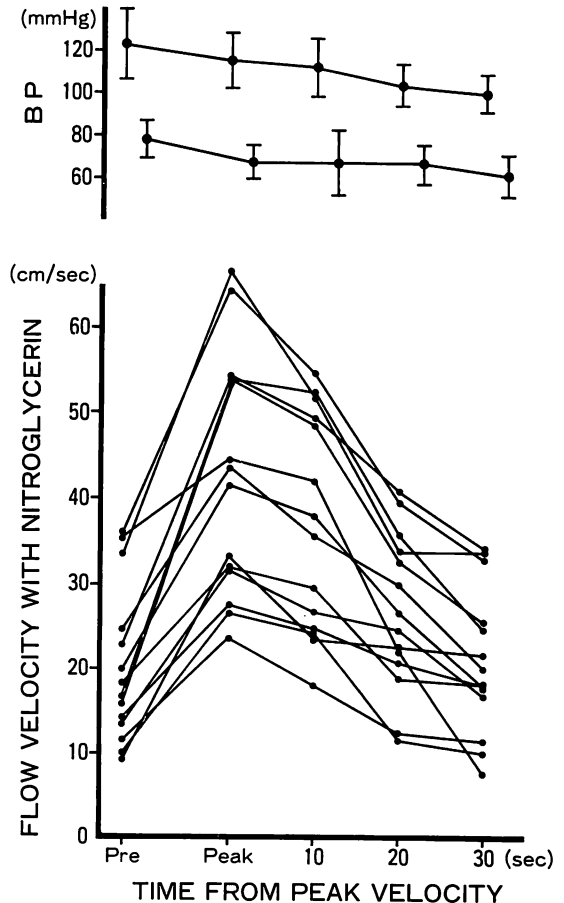


Fig. 3. Changes in diastolic coronary flow velocity following intracoronary administration of nitroglycerin.

The flow velocity is still faster than the pre-injection of diastolic flow velocity 30 sec after the peak velocity.

造影剤イオパミドール 5 ml を 10 秒間で冠注した時には一過性心筋虚血による反応性充血が起こり, 冠血流速が一過性に増大する。これと同じ条件で比較するため NTG 1 mg (2 ml) + 生食 3 ml を 10 秒間で冠注すると, 健常例では, イオパミドールの場合に比し, 最大冠血流速は NTG が有意に大であり, 冠注前の血流速に復帰するまでの時間が長かった。このことは, NTG の直接効果としての末梢血管抵抗低下の関与が考えられ

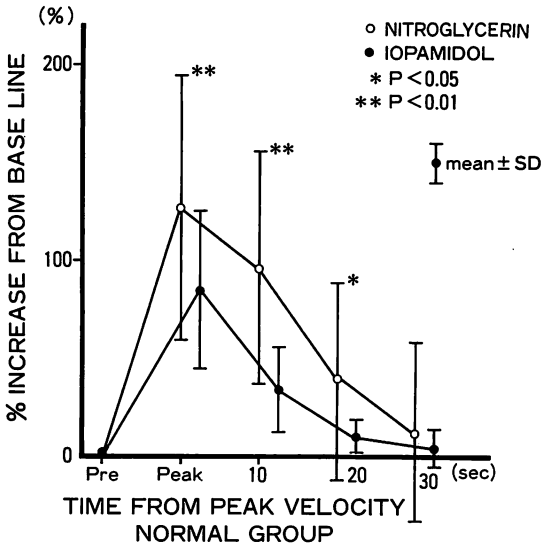


Fig. 4. Comparison of % increase in diastolic coronary flow velocity between intracoronary administration of NTG and iopamidol.

る。従来の報告では NTG の冠動脈・大血管拡張作用が知られており¹⁻³⁾、このことを加味すると、冠動脈・大血管拡張による冠血の流速低下以上に、末梢血管拡大の効果が強く作用していることが示唆される。この結果は NTG 冠注後の冠血流増加を冠静脈洞や大心静脈で証明したいくつかの報告⁴⁻¹⁰⁾と一致する。しかし、NTG 冠注により前の収縮期血圧に比し 20% 以上の血圧低下を認めた例では、血圧低下が 20% 以内にとどまった例に比し冠血流速の増加は少なく、20 秒後には前値の血流速に戻り、30 秒後には前値の血流速よりも低下してしまっている。これは Dole¹¹⁾の報告にもあるように、収縮期血圧の低下が冠灌流圧の低下を来したための結果とも考えられる。狭窄を有する血管においては、NTG に対する反応は健常例に比し低下しているが、LAD に 90% 狭窄を有する例では NTG とイオパミドール冠注後の血流速増加に有意差はなくなり、またその増加の程度も健常例より少ない。さらに 99% という高度狭窄になると、血流速増加は極めて少

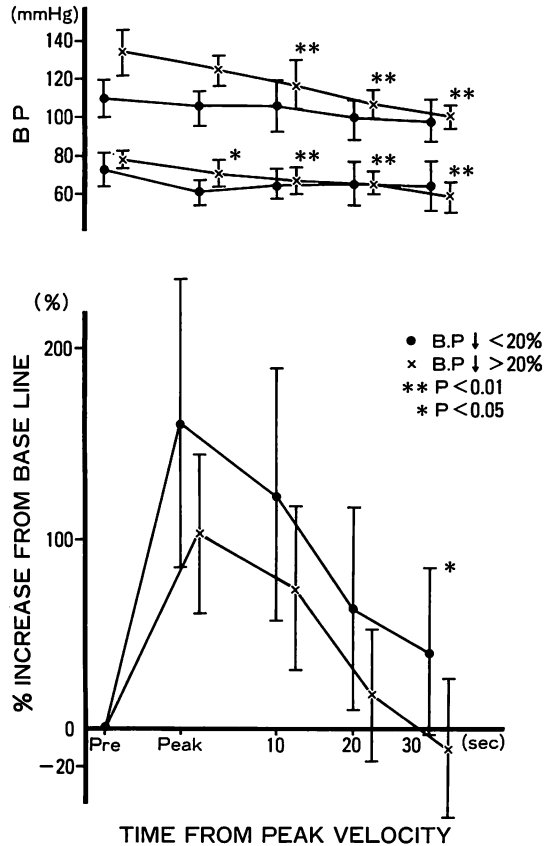


Fig. 5. Comparison of response to the NTG administration in the 2 groups of healthy subjects according to the grade of the drop in systolic pressure (greater or less than 20%).

なく、NTG とイオパミドールの差は全くなってしまふ。このことは狭窄を有する血管の領域の心筋は常に虚血にさらされており、内因性のアデノシン等の増加により、末梢抵抗血管が既に拡張しているためと考えられる。99% の高度狭窄例ではさらにその傾向が大となり、NTG の薬効が及ばない状態と考えられる。ただし、左冠動脈起始部からの NTG 注入のため、LAD に高度な狭窄を有するほど、LAD よりも左回旋枝 (LCX) に多くの NTG が流れる可能性を否定できず、上述した考察の真実性を確めるには LAD に選択的に NTG を注入することが必要と考えられ

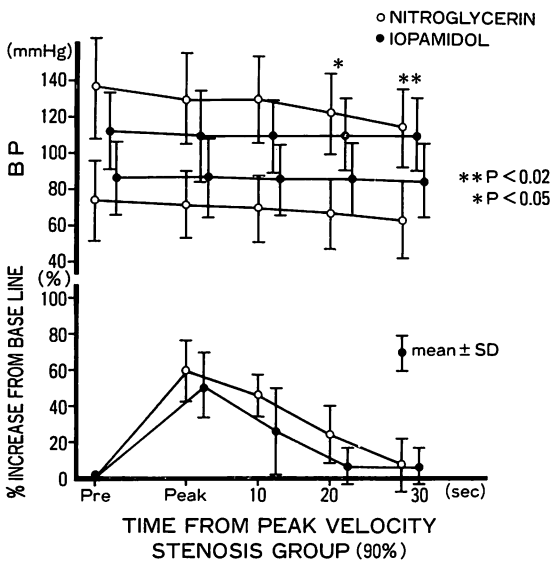


Fig. 6. Comparison of % increase in diastolic coronary flow velocity between intracoronary administration of NTG and iopamidol in angina patients with 90% stenosis in the LAD.

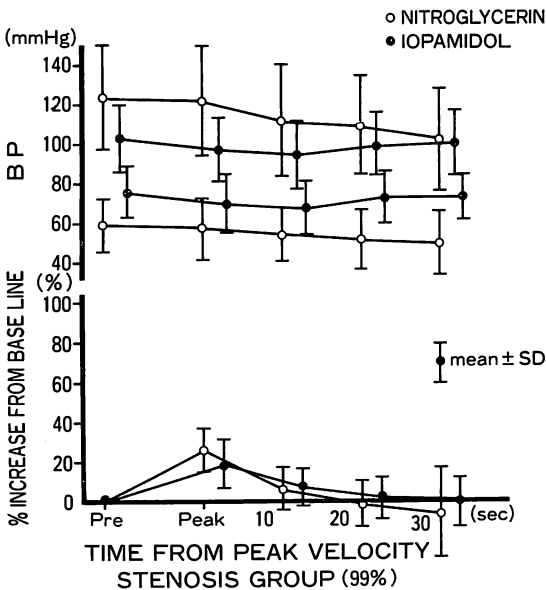


Fig. 7. Comparison of % increase in diastolic coronary flow velocity between intracoronary administration of NTG and iopamidol in angina patients with 99% stenosis in the LAD.

る. このような高度狭窄例でもわずかながら冠血流量を増大し得る点からすると, 薬物よりも一過性の心筋虚血が最も強い反応性充血を引き起こすことが示唆される.

どの位の量の NTG が最大冠血流を得るために必要かに関しては, 既にいくつかの報告がみられる. Feldman ら¹⁾によると 150-200 μg の NTG の冠注で最大冠血流量となり, 450 μg ではむしろ冠血流量増大は最低となると述べており, Kern ら¹⁰⁾は 200 μg の NTG 冠注で最大冠血流増加が得られ, それ以上では systemic effects と同じで, 前および後負荷の軽減, 心筋酸素需要低下等により, 冠動脈の autoregulation が働き, 冠血流量は増加しなくなると述べている.

今回, 我々は 1 mg という大量の NTG を冠注し, 直接 LAD の冠血流速増大の程度を % increase の値で観察した. Kern ら¹⁰⁾による大心静脈における冠血流量の増加をみると, LAD に有意狭窄を有しない症例では, 50 μg で 38%, 200 μg で 72% と dose-dependent に冠血流量が増大している. しかし, 1 mg の冠注では血圧低下を来す例も多く, 最大の冠血流量増大を来す NTG の量を決めるには, さらに検討が必要であると思われる.

結 論

NTG 1 mg 冠注による冠血流動態の変化をカテ先ドップラー血流計を用いて, LAD の血流速の変化から検討した.

1. LAD に有意狭窄を有しない例で, NTG 冠注による収縮期血圧低下が前値の 20% 以内にとどまった例では冠血流速が増加し, 末梢抵抗血管に対し拡張作用がみられた. しかし収縮期血圧が前値に比し 20% 以上低下した例では, 冠血流速増加の程度は低く, 30 秒後には前値より低下した.

2. LAD に有意狭窄を有する例では, NTG に対する反応は低下していた.

要 約

ニトログリセリン (NTG) 冠動脈内注入の冠血流動態に及ぼす効果を検討する目的で、カテ先ドップラー血流計を用い、冠動脈血流速度を測定した。すなわち、左冠動脈起始部に留置した 8F カテーテルの中にドップラー血流計を通し、左前下行枝 (LAD) の近位部に先端を置き、先端から 3 mm 遠位部の冠血流速度を測定した。8F カテーテルの中に NTG 1 mg (2 ml) を注入して置き、さらに生食 3 ml を 10 秒間後押しすることにより、NTG 1 mg を冠注し、その前後での LAD の拡張期冠血流速度の増加率を求めた。対照として造影剤イオパミドール 5 ml を同様に注入した。対象は LAD に有意狭窄を有しない健常例 14 例 (N 群) および LAD に有意狭窄を有する狭心症例 12 例で、いずれも壁運動異常を認めない症例であり、その内訳は 90% 狭窄を有する 5 例 (A 群) と 99% 以上の高度狭窄を有する 7 例 (B 群) である。

1. N 群では NTG 冠注により血圧の低下する例をみたが、前の収縮期血圧より 20% 以内の低下にとどまった 7 例では、最高血流速度から 30 秒後でも、前値に比し、拡張期血流速度は高値を示した。収縮期血圧が 20% 以上低下した 7 例では、血圧低下とともに血流速度も低下した。

2. N 群におけるイオパミドール冠注では、NTG と異なり、血圧低下はなく、最高血流速度から 20 秒後には前の血流速度に復帰した。また、最高血流速度は NTG の方が有意に高値を示した。

3. 狭心症例 A 群では、N 群と異なり、NTG 冠注後の拡張期血流速度はイオパミドールのそれと有意差を示さず、いずれも N 群に比し低値を示した。

4. 狭心症例 B 群では、N 群、A 群に比し拡張期血流速度の増加率は低く、最高血流速度から 10 秒後には前の血流速度に復帰した。NTG とイオパ

ミドールとの間にも差は認められなかった。

文 献

- 1) Feldman RL, Pepine CJ, Curry RC, Conti CR: Coronary arterial responses to graded doses of nitroglycerin. *Am J Cardiol* **43**: 91-97, 1979
- 2) Feldman RL, Marx JD, Pepine CJ, Conti CR: Analysis of coronary responses to various doses of intracoronary nitroglycerin. *Circulation* **66**: 321-327, 1982
- 3) Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR: Magnitude of dilatation of large and small coronary arteries by nitroglycerin. *Circulation* **64**: 324-333, 1981
- 4) Bernstein L, Freisinger GC, Lichtlen PR, Ross RS: The effect of nitroglycerin on the systemic and coronary circulation in man and dogs. *Circulation* **33**: 107-116, 1966
- 5) Ganz W, Marcus HS: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* **46**: 880-889, 1976
- 6) Winniford MD, Jackson J, Mallory CR, Rehr RB, Campbell WB, Hillis LD: Does indomethacin attenuate the coronary vasodilatory effect of nitroglycerin? *J Am Coll Cardiol* **4**: 1114-1117, 1984
- 7) Liu P, Houle S, Burns RJ, Kimball B, Warbick-Cerone A, Johnston L, Gilday D, Weisel RD, McLaughlin PR: Effect of intracoronary nitroglycerin on myocardial blood flow and distribution in pacing-induced angina pectoris. *Am J Cardiol* **55**: 1270-1276, 1985
- 8) Fuchs RM, Brinker JA, Guzman PA, Kross DE, Yin CP: Regional coronary blood flow during relief of pacing-induced angina by nitroglycerin. *Am J Cardiol* **51**: 19-23, 1983
- 9) Rehr RB, Jackson J, Winniford MD, Campbell WB, Hillis LD: Mechanism of nitroglycerin-induced coronary dilatation: Lack of relation to intracoronary thromboxane concentrations. *Am J Cardiol* **54**: 971-974, 1984
- 10) Kern MJ, Miller JT, Henry RL: Dose related effects of intracoronary nitroglycerin on coronary hyperemia in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* **111**: 845-852, 1986
- 11) Dole WP, Montville WJ, Bishop VS: Dependency of myocardial reactive hyperemia on coronary artery pressure in the dog. *Am J Physiol* **240**: H709-H715, 1981