

ニトログリセリン舌下投与時の血管反応性からみた 硝酸薬間欠投与の有効性

森井秀樹 金政 健 林 孝浩 石川欽司

近畿大学医学部第1内科学教室

抄 録

硝酸薬持続投与による耐性獲得が有効性を減じるとされ、硝酸薬の間欠投与が推奨されている。本研究の目的は、硝酸薬持続投与、間欠投与、非投与の3群においてニトログリセリン舌下投与時の冠動脈の血管拡張度(血管反応性)を検討することにより、硝酸薬持続投与による耐性の出現と間欠投与による耐性の回避について検討することである。待機的心臓カテーテル検査を施行した虚血性心疾患患者26例のうち硝酸薬持続投与8例、間欠投与8例、非投与10例で、各群間でニトログリセリン舌下投与による冠動脈の血管反応性を比較した。ニトログリセリン舌下投与開始から測定までの平均時間は、硝酸薬持続投与群で 2.0 ± 0.6 ヶ月、硝酸薬間欠投与群で 1.7 ± 0.5 ヶ月であった。硝酸薬持続投与群の内訳は貼布薬7例、経口薬1例で、検査当日に貼布薬は午前8時に貼布し、経口薬も午前8時に内服した。硝酸薬貼布または内服からニトログリセリン舌下投与までの平均時間は 3.8 ± 0.5 時間であった。間欠投与群では8例全例が貼布薬を使用しており、貼布時間も全例午前8時に貼布し午後8時に剝離していた。検査当日、硝酸薬貼布後からニトログリセリン舌下投与までの平均時間は 4.2 ± 0.6 時間であった。有意狭窄のない冠動脈においてニトログリセリン1錠(0.3 mg)舌下投与後の血管面積、内腔面積、時間平均冠血流速度を血管内超音波法(IVUS)、フローワイヤーにより計測した。ニトログリセリン舌下投与時の血管面積最大変化率は、非投与群で $114 \pm 1.5\%$ 、間欠投与群で $114 \pm 2.0\%$ であったのと比べ持続投与群では $105 \pm 1.0\%$ と有意に低下していた(それぞれ $p < 0.01$)。3群ともニトログリセリン舌下による急激な血中濃度の上昇により冠動脈は拡張したが、硝酸薬持続投与群では血管反応性が低下しており耐性出現が示唆された。持続投与患者では、狭心症発作の寛解にニトログリセリンの舌下投与は無効では無かったが効果が減弱しており、ニトログリセリン1錠舌下投与では十分でなく追加投与が必要になる可能性が示された。一方、硝酸薬間欠投与では血管反応性は低下することなく耐性出現を回避することができた。

Key words: Nitrate tolerance, Continuous nitrate therapy, Intermittent nitrate therapy.

緒 言

硝酸薬は虚血性心疾患の治療に広く用いられているが、硝酸薬持続投与で耐性が生じることが知られている^{1,2}。体循環や肺循環に関しては、硝酸薬の24時間投与により耐性が出現することが報告されている³。硝酸薬は冠循環への直接作用として冠血管を拡張させ⁴、冠血流の増加をもたらす⁵。虚血性心疾患における硝酸薬の耐性に関する検討の多くは運動耐容能の改善を指標としており⁶、硝酸薬の冠循環に及ぼす作用と耐性の出現については不明な点が多い。

血管内超音波法(IVUS)は冠動脈内腔面積および冠動脈血管面積の測定を可能とし、また冠動脈ドブ

ラフローワイヤー⁷は冠血流速度の測定を可能とした。本研究では血管内超音波法(IVUS)と冠動脈ドブラフローワイヤーを用いて硝酸薬持続投与と間欠投与間でのニトログリセリン舌下投与の冠循環に対する作用について検討した。

方 法

対象は慢性期の虚血性心疾患患者で、冠動脈3枝の内1枝に有意狭窄のある26例、年齢は、 61 ± 2 歳(42歳~77歳)であった。内訳は男性22例、女性4例で、陈旧性心筋梗塞18例、労作性狭心症8例であった。ニトログリセリンの効果を観察するために外来処方薬は中止をしなかった。心臓カテーテル検査に

より左前下行枝に50%以上の狭窄あるいは前壁の壁運動異常を認めた症例は除外した。これら26例のうち、これまで硝酸薬の投与をうけていなかった10例(非投与群)、硝酸薬間欠投与8例(間欠投与群)、硝酸薬持続投与8例(持続投与群)として3群に分けた。硝酸薬は、ニトログリセリン貼布(1枚10 cm², 25 mg)(25例)、一硝酸イソソルビド(isosorbide-5-mononitrate: ISMN, 1錠20 mg 経口)(1例)を使用した。間欠投与^{1,2,8}とは、日中労作時に狭心症発作のある例では貼布薬は朝8時に貼布し、夜8時に剝離することとした。夜間や早朝に発作が生じる例では貼布薬は夜の入浴後に貼布し、翌朝8時に剝離させた。硝酸薬持続投与法は、貼布薬(ニトログリセリン)の場合には24時間中貼布し、経口薬(一硝酸イソソルビド)の場合には1日2回、朝・夕に分服させた。

間欠投与群は全例朝8時貼布し夜8時に剝離する症例で、硝酸薬間欠貼布開始後0.2~5.0ヶ月(平均1.7±0.7ヶ月)後に計測し、持続投与群では硝酸薬貼布開始後0.2~4.9ヶ月(平均2.0±0.6ヶ月)後に計測した。検査当日の硝酸薬貼布後からニトログリセリン舌下までの平均時間は4.2±0.6時間であった。硝酸薬持続投与群は貼布薬7例、経口薬1例で、検査当日も貼布薬は午前8時に貼布し、経口薬も午前8時に内服した。間欠投与群、持続投与群共に、ニトログリセリン血中濃度上昇時のニトログリセリン舌下投与の反応性を観察するために、硝酸薬貼布または内服からニトログリセリン舌下までの平均時間は3.8±1.5時間であった。

心臓カテーテル検査：心臓カテーテル検査時の硝酸薬及び他の併用薬はそのまま続行し、午前10時から午後3時の間に心臓カテーテル検査を施行した。心臓カテーテル検査前には全例に検査の内容を説明して同意を得た。右大腿動脈から6FrのJudkinsカテーテルでニトロール(isosorbide dinitrate)冠注を行わずに左右の冠動脈造影を行い、8Frガイディングカテーテルにて左前下行枝近位部を良好に描出できる第一斜位でもう一度冠動脈造影を施行した。その後、冠動脈ドプラフローワイヤーを前下行枝近位部まで進めてIVUSカテーテルを良好な血流波形とIVUS像が得られる位置に留置した。5分間以上安定した血流波形とIVUS像を得たのちニトログリセリン0.3 mgを舌下投与し、1分毎に10分間に渡って大動脈圧、心拍数、冠血流速度、冠動脈血管面積、冠動脈内腔面積を記録した。心電図上R波頂点の拡張末期で冠動脈中膜と外膜の境界をトレースして得られた血管面積を全血管面積(vessel area)とし、冠動脈血管内腔と内膜の境界を

トレースして得られた血管面積を冠動脈内腔面積(lumen area)とした。大動脈圧はガイディングカテーテルより測定。心拍数は心電図より測定した。10分後にドプラフローワイヤーを抜去して再び第一斜位で冠動脈造影を施行し、ニトログリセリン舌下投与前後でIVUS留置部における冠動脈造影上の血管径の変化を定量的冠動脈造影(QCA)⁹にて検討した。持続投与群の8例中3例でニトログリセリン舌下投与後にISDN冠注をさらに行い定量的冠動脈造影を行った。抗凝固法としてheparin 10,000 U/mlを静脈内投与した。

ガイドワイヤー型ドプラ血流速度計：ドプラ血流速度計はCardiometrics社製Flomap-5500を用い、ドプラフローワイヤーは外径0.018 inch(0.46 mm)、長さ175 cmのPTCA用のガイドワイヤー先端に発信周波数12 MHzのトランスデューサーを内蔵したものを使用した。それによりフローワイヤー先端より5 mm先の血流記録が可能であった。繰り返し周波数は40 KHzで、サンプルボリュームの大きさは、厚さ0.65 mm、直径1.7 mmであった。ドプラ血流シグナルはFFT分析され、スペクトログラム表示される⁷機器を用いた。冠血流速度は、拡張期最大冠血流速度と平均冠血流速度それぞれについて前値に対する変化率としてそれを求めた。Doucetteら⁷の式により冠血流量(coronary blood flow: CBF)と冠血管抵抗(coronary vascular resistance: CVR)を算出した。

$$CBF = \{\pi (CD)^2 / 4\} \times \{APV \times 60 / 2\}$$

$$= \text{血管内腔面積} \times APV \times 7.5$$

CD: coronary artery diameter

APV: average of spectral peak velocity

$$CVR = mBP / CBF$$

mBP: mean blood pressure

血管内超音波装置(IVUS)：血管内超音波装置はBoston社製Ultra Cross 3.2 30 MHz(カルフォルニア、米国製)、解析はBoston社製Clear View Ultraを使用した。冠動脈ガイディングカテーテルを左冠動脈主幹部に挿入し、さらにガイドワイヤーを用いて血管内超音波用カテーテルをガイディングカテーテル内に挿入、右冠動脈または冠動脈左前下行枝近位部まで進めて冠動脈断層像を描出した。ビデオ記録された冠動脈断層像より、プラニメーターにより以下の面積計測を行った。すなわち、高輝度の内膜側エコー(inner echogenic ring)¹⁰の内側の面積(A)を求め、さらに中膜外周で占められる面積(B)を測定し、プラーク面積をB-Aとして、次式から%プラーク面積を算出した。

$$\% \text{プラーク面積} = (B - A) / B \times 100$$

定量的冠動脈造影 (QCA) : エルクコーポレーション社製テレシネコンバータ CAP35EII (大阪, 日本製) にて 35 mm シネフィルムの画像をビデオ信号に交換し, これを MEDIS 社製 QCA-CMS (ライデン, オランダ製) にて取り込み QCA 解析をおこなった。

統計分析: 全ての測定値は平均±標準誤差 (mean±SE) で表示した。統計法は one-way ANOVA を用い, $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結 果

臨床的背景

対象は冠動脈 3 枝の内 1 枝にのみ有意狭窄のある陳旧性心筋梗塞 18 例, 労作性狭心症 8 例であった。冠動脈造影までの硝酸薬投与期間は間欠投与群 1.7 ± 0.7 ヶ月, 持続投与群 2.0 ± 0.6 ヶ月であった (表 1)。

大動脈平均血圧

大動脈平均血圧は 3 群間 (持続投与群 $n=8$: 105.9 ± 6.6 mmHg, 間欠投与群 $n=8$: 90.5 ± 2.6 mmHg, 非投与群 $n=10$: 107.4 ± 8.5 mmHg) に有意な差を認めなかったが間欠投与群では低い傾向であった。大動脈平均血圧変化率はニトログリセリン舌下投与後 3 分と 4 分で持続投与群と非投与群間に有意な差がみられた。つまり, ニトログリセリン舌下後 3 分と 4 分での血圧低下率が非投与群に比べ持続投与群で有意に小さかった (図 1)。

心拍数

ニトログリセリン舌下投与前の心拍数は 3 群間 (持続投与群 $n=8$: 67.4 ± 4.8 bpm, 間欠投与群 $n=8$: 67.0 ± 3.6 bpm, 非投与群 $n=10$: 73.5 ± 3.9 bpm) で有意差はなかったが非投与群で他の 2 群よ

表 1 患者背景

	硝酸薬非投与群 (n=10)	間欠投与群 (n=8)	持続投与群 (n=8)
性 (男/女)	7/3	7/1	8/0
年齢 (歳)	62±3	60±4	62±6
陳旧性心筋梗塞/狭心症	6/4	6/2	6/2
硝酸薬投与期間(月)	—	1.7±0.7	2.0±0.6
冠危険因子			
高脂血症 (%)	20	25	38
高血圧 (%)	50	25	38
糖尿病 (%)	40	38	25
喫煙 (%)	50	88	78
痛風 (%)	10	0	0
肥満 (%)	20	13	13
併用薬			
抗血小板薬 (%)	90	100	100
β 遮断薬 (%)	70	88	63
HMG 還元酵素阻害薬 (%)	50	25	63
ニコランジル (%)	40	38	13
Ca 拮抗薬 (%)	30	25	38
ACE 阻害薬 (%)	30	63	25
ワルファリン (%)	0	0	0

mean±SE.

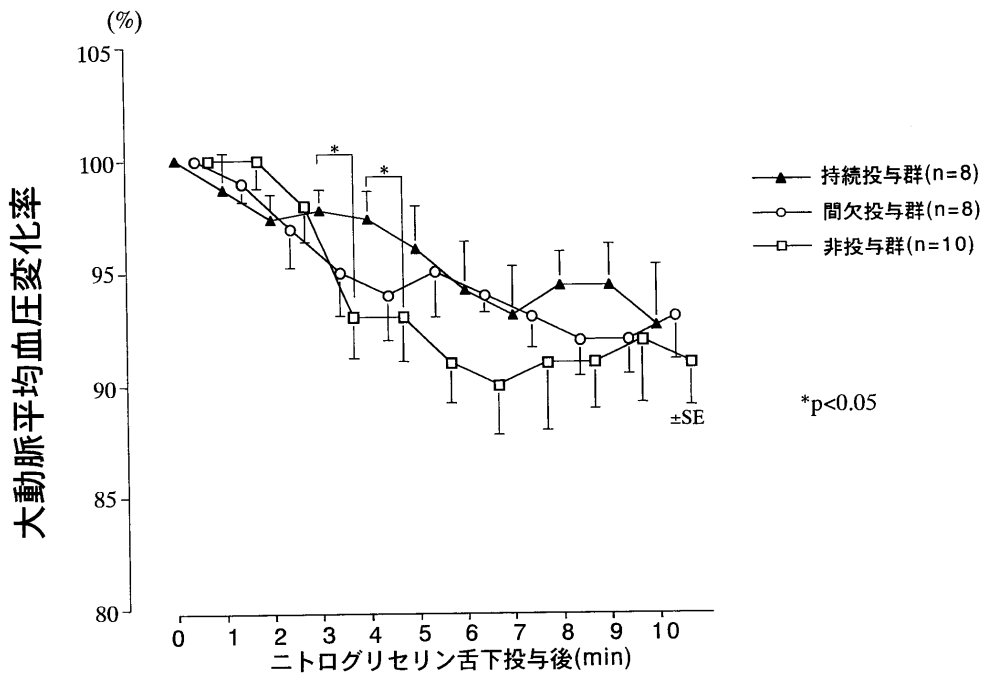


図 1 大動脈平均血圧変化率。ニトログリセリン舌下投与後 10 分間の大動脈平均血圧の変化率を 3 群間で比較した。

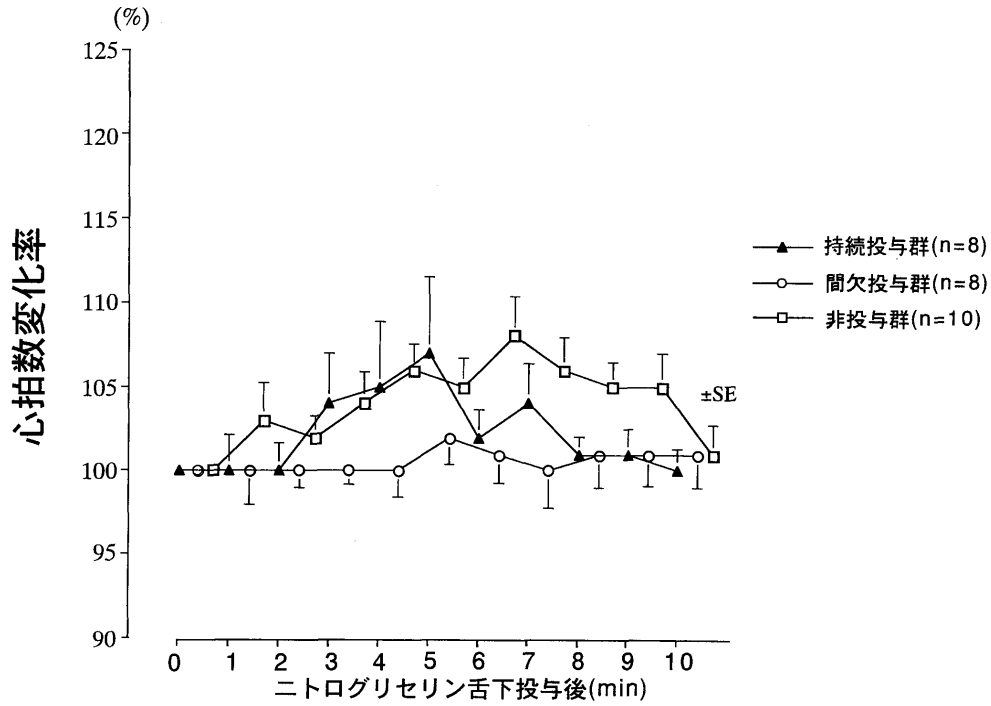


図2 心拍数変化率。
ニトログリセリン舌下投与後10分間の心拍数の変化率を3群間で比較した。

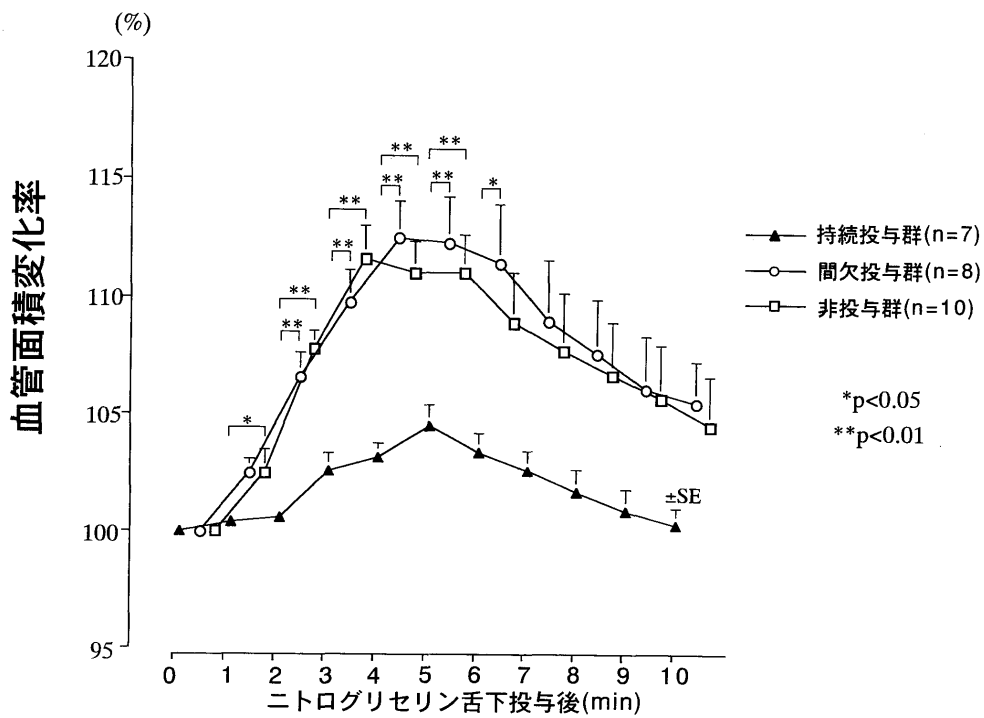


図3 IVUSによる冠動脈血管面積変化率。
ニトログリセリン舌下投与後10分間の冠動脈血管面積の変化率を3群間で比較した。

り高い傾向があった。また、心拍数変化率に関しては対象の3群間に有意な差を認めなかった(図2)。冠動脈血管面積

ニトログリセリン舌下前の各群の絶対値は3群間(持続投与群 n=7: 16.8±2.4 mm², 間欠投与群 n=8: 13.8±1.6 mm², 非投与群 n=10: 14.9±1.1

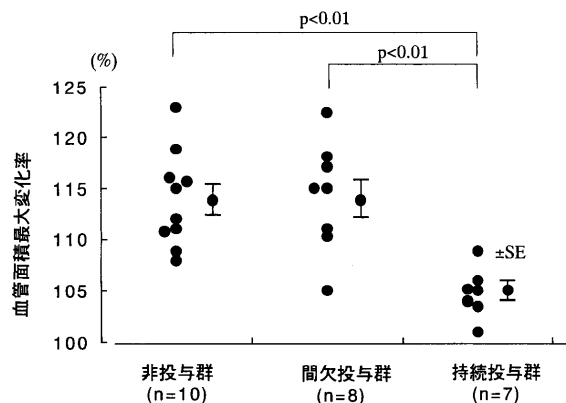


図4 IVUSによる冠動脈血管面積最大変化率。ニトログリセリン舌下投与後の冠動脈血管面積の最大変化率を3群間で比較した。

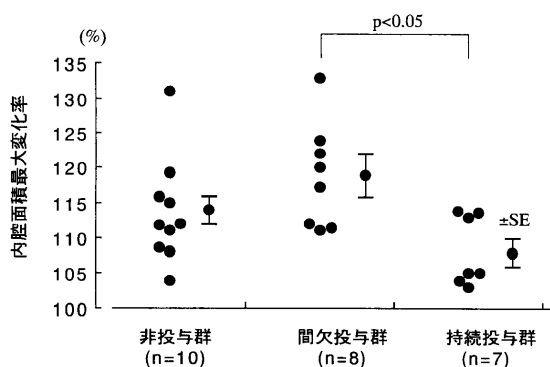


図5 IVUSによる冠動脈内腔面積変化率。ニトログリセリン舌下投与後10分間の冠動脈内腔面積の変化率を3群間で比較した。

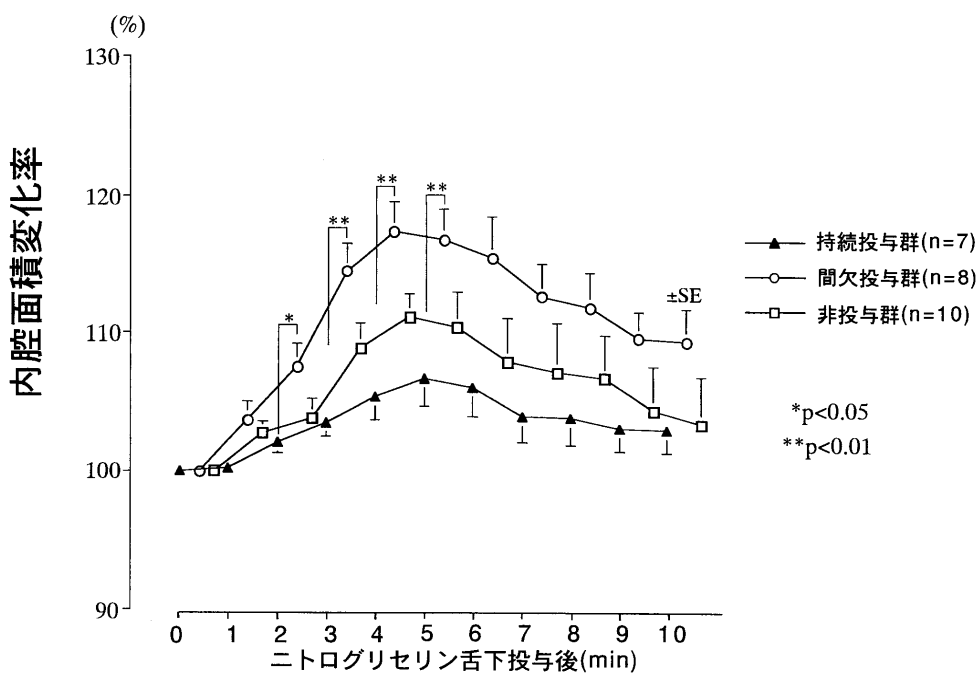


図6 IVUSによる冠動脈内腔面積最大変化率。ニトログリセリン舌下投与後の冠動脈内腔面積の最大変化率を3群間で比較した。

mm²) で有意な差はなかった。ニトログリセリン舌下投与後2分から6分の間で、間欠投与群の血管拡張率に比べ持続投与群の血管拡張率が有意に小さかった。また、ニトログリセリン舌下投与後1分から5分の間で非投与群の血管拡張率に比べ持続投与群の血管拡張率が有意に小であった(図3)。持続投与群の最大血管面積変化率が105±1.0%に比べて間欠投与群では114±2.0%、非投与群では114±1.5%と有意に低値を示した(それぞれp<0.01, 図4)。

持続投与群の1例にIVUS上、血管面積の測定困難な症例があったため除外した。

冠動脈内腔面積

ニトログリセリン舌下前の各群の絶対値は3群間(持続投与群 n=7: 13.4±1.9 mm², 間欠投与群 n=8: 9.5±1.0 mm², 非投与群 n=10: 11.5±1.0 mm²) で有意な差はなかった。ニトログリセリン舌下投与後2分から5分の間では、間欠投与群に比べ持続投与群の内腔面積拡張率が有意に小さかった(図5)。また、持続投与群の最大内腔面積変化率が108±2.0%であったのに対し間欠投与群では119±3.0%、非投与群では114±2.0%で、間欠投与群と持続投与群の間に有意な差がみられた(p<0.05, 図

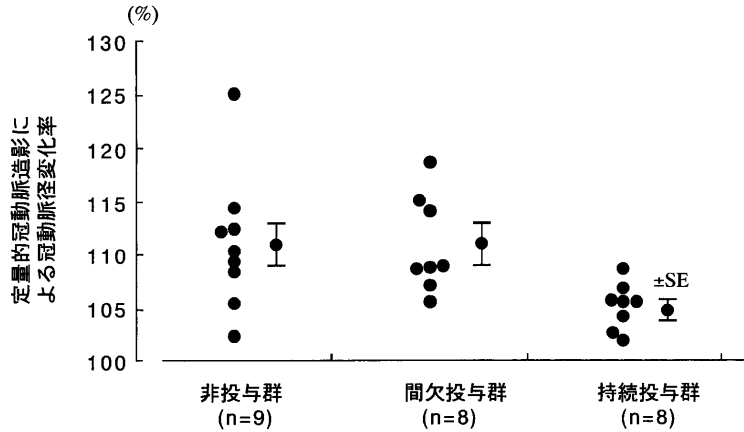


図7 定量的冠動脈造影による冠動脈径変化率。ニトログリセリン舌下投与前後の冠動脈血管径の変化率を3群間で比較した。

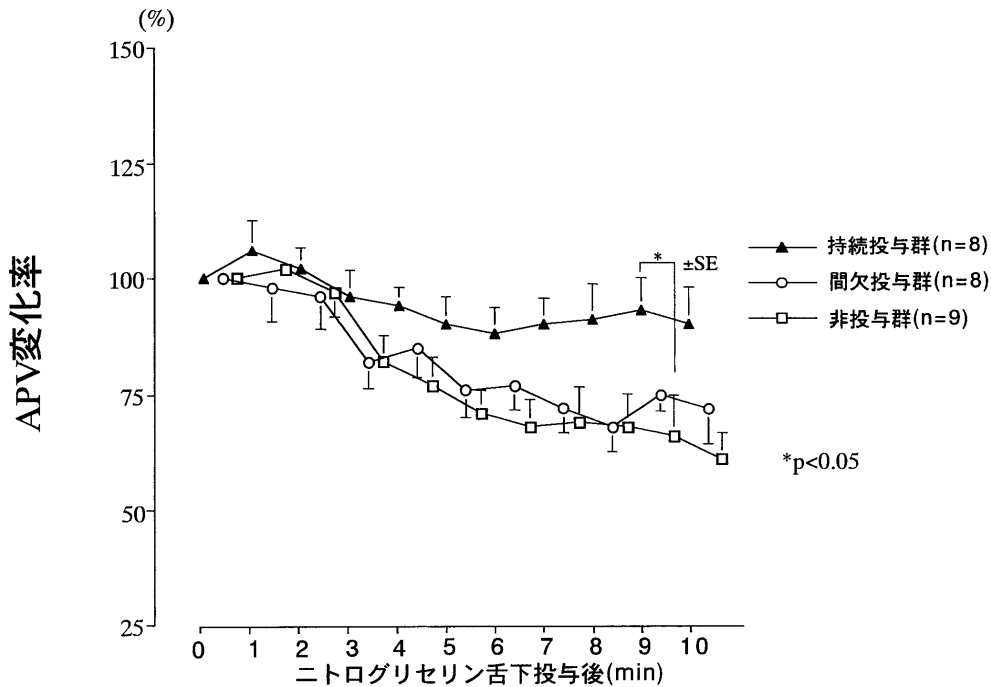


図8 時間平均冠血流速度 (APV) 変化率。ニトログリセリン舌下投与後10分間の時間平均冠血流速度の変化率を3群間で比較した。

6). なお、持続投与群の1例にIVUS上NURD (nonuniform rotational distortion) が強く内腔面積の測定困難な症例があったため除外して比較した。

定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiogram : QCA)

QCAによる冠動脈径変化率はニトログリセリン舌下投与前後では各群間に有意な差はなかった (図7)。しかし、持続投与群 (n=8) の冠動脈径変化率が105±1.0%であったのに対し間欠投与群 (n=8) の最大冠動脈径変化率は111±2.0%、非投与群 (n=9) の最大冠動脈径変化率は111±2.0%であり、持続

投与群で低値であった。なお、非投与群でニトログリセリン舌下後の冠動脈造影未施行例が1例生じた。

持続投与群8例中3例でQCAからニトログリセリン舌下投与後とISDN冠動脈内注入後の冠動脈血管径変化率を検討したところ、ニトログリセリン舌下投与後、ISDNの冠動脈内注入により、さらに6±3%の冠動脈拡張作用が認められた。

(i) 平均冠動脈血流速度 (APV : average of speed peak velocity) 変化率

ニトログリセリン舌下投与前の絶対値は3群間 (持続投与群 n=8 : 17.3±3.3, 間欠投与群 n=8 :

19.6±3.2, 非投与群 n=9: 26.6±7.5) で有意な差はなかった。持続投与群の平均冠動脈血流速度変化率がニトログリセリン舌下投与後 9 分で 93±7.0% であったのに対し非投与群では 66±8.8% と有意に小さかった(図 8)。なお、非投与群の 1 例に良好な Doppler 波形が得られない症例があったため除外した。

(ii) 平均収縮期最大冠動脈血流速度 (ASPV: average systolic peak velocity)

平均収縮期最大冠動脈血流速度のニトログリセリン舌下投与前の絶対値は 3 群間(持続投与群 n=8: 13.7±4.1, 間欠投与群 n=8: 13.1±3.5, 非投与群 n=9: 17.4±5.0) で有意な差はなかった。変化率についてはニトログリセリン舌下投与後、時間経過とともに各群とも低下傾向であり、そのなかでも持続投与群の変化率は小さかったが、3 群間に有意な差はなかった。

(iii) 平均拡張期最大冠動脈血流速度 (ADPV: average diastolic peak velocity)

平均拡張期最大冠動脈血流速度についてもニトログリセリン舌下投与前の絶対値は 3 群間(持続投与群 n=8: 21.7±5.3, 間欠投与群 n=8: 22.7±3.9, 非投与群 n=9: 31.7±8.9) で有意な差はなかった。また、変化率についてもニトログリセリン舌下投与後、時間経過とともに各群とも低下傾向であったが、3 群間に有意な差はなかった。

拡張期/収縮期流速比 (DSVR: diastolic/systolic velocity ratio)

ニトログリセリン舌下投与前の絶対値は 3 群間(持続投与群 n=7: 1.8±0.2, 間欠投与群 n=7: 2.2±0.4, 非投与群 n=7: 1.8±0.1) に有意差はなかった。ニトログリセリン舌下投与後の変化率は時間経過とともに増加傾向であったが、3 群間に有意な差はなかった。

冠血管抵抗

冠血管抵抗は、3 群間(持続投与群 n=7: 0.08±0.02, 間欠投与群 n=8: 0.09±0.03, 非投与群 n=9: 0.06±0.01) においてニトログリセリン舌下前の絶対値に有意な差はなかった。また、ニトログリセリン舌下後、各群とも変化はなかった。

ACE 阻害薬による影響

ACE 阻害薬により硝酸薬耐性獲得を予防するとの報告^{11,12}があり、今回の検討において硝酸薬持続投与群、間欠投与群、非投与群の各群で ACE 阻害薬服用群と非服用群で各パラメーターに差がないかを検討した。

硝酸薬持続投与群の内分けは ACE 阻害薬服用群 (ACE 群) 2 例、非服用群 6 例であり、平均冠動脈血

流速度変化率 (ACE 群: 120±10%, 非 ACE 群: 82±5%), 平均収縮期最大血流速度変化率 (ACE 群: 116±22%, 非 ACE 群: 63±7%), 平均拡張期最大血流速度変化率 (ACE 群: 113±13%, 非 ACE 群: 76±6%) 及び心拍数変化率 (ACE 群: 122±16%, 非 ACE 群: 102±1%) で、ACE 阻害薬非服用群は変化率が低下しているのに対し、ACE 阻害薬服用群では変化率が増加していた。

また、硝酸薬間欠投与群では、ACE 阻害薬服用群 5 例、非服用群 3 例であり、平均冠動脈血流速度変化率、平均拡張期最大血流速度変化率及び心拍数変化率において、ACE 阻害薬服用群と非服用群の間に差はなかった。冠動脈内腔面積変化率は ACE 阻害薬服用群が非服用群に比べ拡張し (ACE 群: 117±2.0%, 非 ACE 群: 110±2.0%)、大動脈平均血圧では ACE 阻害薬服用群が非服用群に比べ大動脈平均血圧が低下していた (ACE 群: 90±2.0%, 非 ACE 群: 96±1.0%)。

硝酸薬非投与群では冠動脈内腔面積変化率が ACE 阻害薬非服用群 (n=7) に比べ ACE 阻害薬服用群 (n=3) で大きかった (ACE 群: 114±3.0%, 非 ACE 群: 107±2.0%)。

考 察

硝酸薬の心疾患治療薬としての歴史は古い¹³。近年、硝酸薬の経皮ないし経口投与により一定の血中濃度が維持できるようになり硝酸薬が再び注目されるようになった^{3,5}。硝酸薬の持続投与は血中濃度を高く一定に保つことができるため不安定狭心症や心不全の治療法として普及しているが、肺動脈楔入圧や運動耐容能の改善作用については 24 時間以内の早期に耐性が出現することが知られ^{3,5}、対策として間欠投与^{14,15}が推奨されている。

本研究において、虚血性心疾患患者を硝酸薬持続投与群、間欠投与群、非投与群の 3 群に分け、ニトログリセリン舌下投与による冠動脈の血管反応性を比較したところ、冠動脈血管面積に関しては持続投与群と間欠投与群で前値に差はなかったが、持続投与群に比べ間欠投与群や非投与群では有意に拡張しており、持続投与群で耐性が生じていることが明らかになった。本研究での硝酸薬持続投与群の硝酸薬貼布期間は 0.2~4.9 ケ月、間欠投与群は 0.2~5.0 ケ月であった。硝酸薬の経口あるいは貼布による耐性は数日~数週間で生ずるとされている^{2,16} ので、本研究における硝酸薬投与期間では硝酸薬持続貼布による耐性は生じていると考えられる。本研究での硝酸薬貼布又は内服から観血的検査時のニトログリセリン舌下投与までの平均時間は、硝酸薬持続投与群で

3.8±0.5時間,間欠投与群で4.2±0.6時間であった。したがって,持続投与群・間欠投与群ともにNOまたはISDNの血中濃度が上昇している時点でのニトログリセリン舌下投与による反応であると考えられる。ISDN血中濃度が極めて低い場合のニトログリセリン舌下投与による反応に関しては,ISDN投与14時間経過後にニトログリセリンを舌下投与した場合,抗狭心作用は減弱しなかった¹⁷との報告がある。一方,ニトログリセリンに対する耐性が現われても,血中濃度を高めることにより再び冠動脈拡張作用が現われる事が報告されている¹⁸。持続投与群8例中3例においてQCAでニトログリセリン舌下投与後とISDN冠動脈内注入後の冠動脈血管径変化率を検討したところ,ニトログリセリン舌下投与後でもISDNの冠動脈内注入によりさらに冠動脈拡張作用が認められた(6±3%)。ニトログリセリン舌下投与による冠血流速度の変化率を持続投与群,間欠投与群,非投与群で比較検討したところ,平均冠血流速度は持続投与群では前値に対する変化率が13±6%低下したのに対し,間欠投与群では32±5%,非投与群では39±6%と大きく低下したことから,持続投与群で耐性出現が示唆された。

硝酸薬間欠投与による問題は,硝酸薬血中濃度低下によるrebound現象であり,このrebound現象は実験的,臨床的に硝酸薬の中止による狭心症状の悪化や冠動脈の狭窄悪化が報告されている¹⁹⁻²²。

硝酸薬の持続投与は予想に反して心事故を増加させること²³⁻²⁵,間欠投与でも心事故予防効果のないこと²⁶⁻²⁸の説明として,硝酸薬連用に伴う耐性出現,rebound現象,神経体液性調節,血管感受性の亢進などが関連していると考えられる^{1,29-32}。冠動脈は硝酸薬投与により拡張するが,長時間使用を続けるとその反応は消失する¹⁶。低下していた肺動脈圧は投与前値に復する¹⁹。また,循環血液量は増加,血中レニン活性は上昇,ヘマトクリット値は低下,血中カテコールアミンは上昇する^{1,2,29}。このような神経体液性調節は虚血性心疾患に有益な反応ではない。硝酸薬投与によりカテコラミン,レニンなどの血管収縮物質放出が増加する¹。経口,貼布などによる外因性一酸化窒素に反応して,硝酸薬長期使用例では,エピネフリン,ノルエピネフリン,セロトニン,アンギオテンシンII,KClに対して血管収縮反応が増強する²⁹。このようにニトログリセリンの耐性は血中濃度を高めることで再び作用の出現する部分耐性であるため,より高い血中濃度を生じるニトログリセリン舌下投与に対する反応から耐性の出現を推測する事が可能であると考えられる。

ニトログリセリンは心外膜側の太い冠血管を拡張

するほか⁴,末梢の細い抵抗血管を拡張し冠血流を増加させる⁵。ニトログリセリンに対する冠血流の反応は2相性,すなわち一過性に速やかに増加したのち数分後には前値と同等あるいはやや減少するという反応を示す。第1相の冠血流増加はニトログリセリンの冠抵抗血管に対する直接の拡張作用によるものであり,第2相の減少は血圧低下に対する神経反射などが関与すると考えられている⁷。

臨床的に冠血流速度を測定する方法としてドブラフローワイヤーを用いると,任意の冠動脈で冠血流波形を測定し周期に応じた冠血流の変化を知ることができるという特徴をもつ。その反面,冠動脈での僅かなカテーテルの位置や角度の違いが測定する血流速度に大きな影響を与えるため症例間で冠血流量の絶対値を比較することは困難である。しかし冠血流速度の経時的変化の観察には適しており,塩酸パペリンを用いた冠予備能の検討などに広く応用されている³³。

冠血流は冠灌流圧により制御されているが,そのような因子の影響による偽耐性の可能性を否定するため冠血管抵抗の変化についても検討したが,ニトログリセリン舌下投与により3群間に有意な差はなかった。

以上,各群ともニトログリセリン舌下投与により拡張が得られたことから,ニトログリセリン舌下投与による急激な血中濃度上昇により,冠動脈拡張効果を発揮することが証明された。しかしながら各群で拡張の程度を比較すると,非投与群,間欠投与群の方が持続投与群に比べて拡張効果が大きであった。この結果は硝酸薬の投与方法を考える上で重要な知識になると考えられた。すなわち硝酸薬の持続投与をうけている患者では耐性が出現しているため,冠血管反応性が減弱しており,狭心症発作の寛解にはニトログリセリン1錠では十分でなく2~3錠の追加投与が必要になる可能性を示唆した³⁴。

また,硝酸薬持続投与群8例中2例でACE阻害薬を内服していたが,いずれの症例もチオール(SH)基を有するACE阻害薬ではなく,平滑筋細胞内における硝酸薬の耐性回避にはいたってなかった。

硝酸薬を長期間服用している患者ではニトログリセリン舌下投与により狭心症状が改善するかが臨床的に重要な問題である。BernsteinとIvy³⁵は3人の患者で長期間硝酸薬投与中に,ニトログリセリン舌下投与による抗狭心効果の減弱を報告した。また,Zimrinら⁶は,24時間の持続的硝酸薬静注後のニトログリセリン舌下投与による抗狭心作用の有意な減弱を報告した。さらに,DanahyとAronow¹⁷は,

ISDN の最後の内服とニトログリセリン舌下投与の間に14時間の休薬期間が設けられた場合のニトログリセリン舌下投与による抗狭心効果を検討したところ、14時間の休薬期間がある場合にニトログリセリン舌下による抗狭心作用は減弱しなかったとしている。この結果は本研究で、血管面積最大変化率や内腔面積最大変化率が硝酸薬非投与群と比べて持続投与群で有意に低下していたが、非投与群と間欠投与群の間では差はなかったことと関連すると思われる。硝酸薬長期投与が持続的か間欠的であるかによって硝酸薬耐性の完成度が異なるが、いずれの場合にもニトログリセリン舌下投与による血液中ニトログリセリン濃度の急激な上昇が耐性に打ち勝ち、抗狭心効果をもたらしたものと考えられる。

以上より、硝酸薬長期持続投与ではニトログリセリン舌下投与による冠血管反応が低下するため、抗狭心効果が減弱し、硝酸薬間欠投与ではニトログリセリン舌下投与にて冠血管反応の減弱は少なく抗狭心効果は保たれるものと考えられた。

結 語

硝酸薬持続投与による冠動脈血管反応性低下は、間欠投与法により回避されたことから、間欠投与による耐性の軽減が図れることが示された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本研究にご協力頂きました第1内科学教室の諸先生方に厚く深謝申し上げます。本論文の要旨は、第64回日本循環器学会総会(1999年4月2日 大阪)、第14回日本冠疾患学会(2000年12月16日 広島)において発表した。

文 献

- Parker JD, Parker JO (1998) Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 338: 520-531
- Mangione NJ, Glasser SP (1994) Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 128: 137-146
- Elkayam U, Kulick D, McIntosh N, Roth A, Hsueh W, Rahimtoola SH (1987) Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 76: 577-584
- Feldman RL, Marx JD, Pepine CJ, Conti CR (1982) Analysis of coronary responses to various doses of intracoronary nitroglycerin. *Circulation* 66: 321-327
- Vatner SF, Pagani M, Rutherford JD, Millard RW, Manders WT (1978) Effects of nitroglycerin on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Am J Physiol* 234: H244-H252
- Zimrin D, Reichek N, Bogin KT, Aurigemma G, Douglas P, Berko B, Fung H-L (1988) Antianginal effects of intravenous nitroglycerin over 24 hours. *Circulation* 77: 1376-1384
- Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J (1992) Validation of a doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 85: 1899-1911
- FDC Reports (July 19, 1993) Nitroglycerin transdermal products are effective for prophylaxis of angina pectoris, FDA declares in a July 15 Federal Register notice. FDC Reports—"The Pink Sheet" T&G-2
- Hausleiter J, Nolte CWT, Jost S, Wiese B, Sturm M, Lichtlen PR (1996) Comparison of different quantitative coronary analysis systems: ARTREK, CAAS, and CMS. *Catheter Cardiovasc Diag* 37: 14-22
- 福田久也, 吉川純一, 吉田 清, 赤阪隆史, 赤土正洋, 藤原 颯 (1993) 血管内超音波法による血管壁構造評価の問題点: 特に内膜側エコーの成因について. *Jpn J Med Ultrasonics* 20: 518-522
- Cotter G, Metzker-Cotter E, Kaluski E, Blatt A, Litinsky I, Baumohl Y, Moshkovitz Y, Vered Z, Zaidenstein R, Golik A (1998) Usefulness of losartan, captopril, and furosemide in preventing nitrate tolerance and improving control of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 82: 1024-1029
- Berkenboom G, Fontaine D, Unger P, Baldassarre S, Preumont N, Fontaine J (1999) Absence of nitrate tolerance after long-term treatment with ramipril: an endothelium-dependent mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol* 34: 547-553
- Brunton TL (1867) On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet* I: 97-98
- DeMots H, Glasser SP on behalf of the Transdermal Nitro Trial Study Group (1989) Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 13: 786-793
- 北山耕司, 林 孝浩, 金政 健, 石川欽司. (1999) 陳旧性心筋梗塞に対する硝酸薬持続投与の安全性. *近畿大医誌* 24: 331-337
- Kai H, Yamamoto H, Noma M, Suzuki S, Yoshimura H, Tajimi T, Sugihara M, Kikuchi Y (1994) Effects of continuous intravenous infusion of isosorbide dinitrate on development of tolerance to vasodilating action in human epicardial coronary arteries. *Am Heart J* 128: 230-236
- Danahy DT, Aronow WS (1977) Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 56: 205-212
- Stewart DJ, Holtz J, Bassenge E (1987) Long-term nitroglycerin treatment: effect on direct and endothelium-mediated large coronary artery dilation in conscious dogs. *Circulation* 75: 847-856
- Frishman WH (1992) Tolerance, rebound, and time-zero effect of nitrate therapy. *Am J Cardiol* 70: 43G-48G
- Reeves WC, Cook L, Wood MA, Whitesell L (1985) Coronary artery spasm after abrupt withdrawal of nitroglycerin in rabbits. *Am J Cardiol* 55: 1066-1069

21. Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR (1978) Unusual vasomotor coronary arterial responses after nitroglycerin. *Am J Cardiol* 42: 517-519
22. Bove AA, Vlietstra RE (1982) Paradoxical angina after nitroglycerin—another variant. *N Engl J Med* 306: 484-485
23. Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Kamata N, Yamamoto T, Nakai S, Hama J, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Aso N, Arai M, Yabushita H, Katori R, on behalf of the Secondary Prevention Group (1996) Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 60: 779-788
24. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C, for the Multicenter Myocardial Ischemia Research Group Shiga and Kyoto, Japan; and Rochester, NY (1999) Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: a study using the databases from two large-scale postinfarction studies. *Am Heart J* 138: 577-585
25. Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K (2000) Chronic use of continuous dosing of long-term nitrates does not prevent cardiac events in patients with severe acute myocardial infarction. *Cardiology* 94: 139-145
26. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343: 1115-1122
27. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345: 669-685
28. Ishikawa K, Yamamoto T, Kanamasa K, Hayashi T, Takenaka T, Kimura A, Miyataka M, Yabushita H, Kitayama K and on Behalf of the Secondary Prevention Group (2000) Intermittent nitrate therapy for prior myocardial infarction does not induce rebound angina nor reduce cardiac events. *Intern Med* 39: 1020-1026
29. Munzel T, Kurz S, Heitzer T, Harrison DG (1996) New insights into mechanisms underlying nitrate tolerance. *Am J Cardiol* 77: 24C-30C
30. Morris JL, Zaman AG, Smyllie JH, Cowan JC (1995) Nitrates in myocardial infarction: influence on infarct size, reperfusion, and ventricular remodelling. *Br Heart J* 73: 310-319
31. Freedman SB, Daxini BV, Noyce D, Kelly DT (1995) Intermittent transdermal nitrates do not improve ischemia in patients taking beta-blockers or calcium antagonists: potential role of rebound ischemia during the nitrate-free period. *J Am Coll Cardiol* 25: 349-355
32. Thadani U, Maranda CR, Amsterdam E, Spaccavento L, Friedman RG, Chernoff R, Zellner S, Gorwit J, Hinderaker PH (1994) Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann Intern Med* 120: 353-359
33. Wilson RF, White CW (1986) Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 73: 444-451
34. 前田利裕, 犀川哲典, 丹羽裕子, 下山信夫, 幸松晃正, 米持英俊, 井上 健, 丸山 徹, 高木良三郎, 福岡義輔, 何松啓志, 小村一寿, 原 政英, 秋満忠郁 (1992) 硝酸イソソルビドスプレー口腔内投与方法による冠動脈拡張効果とそれに対する持続性硝酸剤の影響. *呼吸と循環* 40: 83-87
35. Bernstein LM, Ivy AC (1955) Inositol and mannitol hexanitrates in hypertension management. *Circulation* 12: 353-360