周術期の血管拡張薬 up to date

「あまりにも身近な」硝酸薬とニコランジルの 令和時代周術期における役割

岸 拓弥*

〔要旨〕 周術期における硝酸薬はイメージとして心血管イベント発症抑制に有用であると誰もが思っていることであろう。しかしながら、これまでの臨床研究ならびにメタ解析では、心血管イベント発症抑制ならびに心筋虚血保護にニトログリセリンが有効であることは示せていない。したがって、ガイドラインでも明白な推奨はされておらず、むしろ耐性や血圧低下・過剰な前負荷軽減に対する懸念がある。ニコランジルは機序的には周術期において有効であると期待できるが、エビデンスは十分ではない。したがって、硝酸薬もニコランジルも、周術期において「なんとなく」「念のため」の使用は避けるべきである。

キーワード：硝酸薬，ニコランジル，周術期，耐性

はじめに

虚血性心疾患に対する治療で硝酸薬は古典的な薬剤に分類され、その有効性は感覚的には誰もが疑わないと言っても過言ではない。周術期においても、硝酸薬は多く用いられていると循環器内科医の私も認識している。一方で、虚血性心疾患における硝酸薬のエビデンスは強固なものではなく、これまでの慣習に基づき使用している場合も見受けられる。同様に、ニコランジルは機序的には硝酸薬よりも有効である可能性はあるが、エビデンスが十分とは言えない。そこで本稿では、周術期における硝酸薬およびニコランジルの有効性について冷静に振り返る。

I 硝酸薬

硝酸薬は、生体内で一酸化窒素(nitric oxide :

NO)に変換され、グアニル酸シクラーゼを活性化することで環状グアノシンーリン酸(cyclic guanosine monophosphate : cGMP)が増加し、血管平滑筋細胞膜のKチャンネルが開いて過分極が生じるために膜電位依存性Caチャンネルが閉じて、細胞内へのCa流入が減少することで血管平滑筋が弛緩する。すなわち、末梢静脈を拡張して前負荷を軽減し、冠動脈・末梢動脈を拡張して後負荷を軽減する。したがって、狭心症の発作時の症状軽減に口腔内投与あるいは静脈内投与が古典的に行われてきた。しかしながら、安定冠動脈疾患に対する有効性については、十分な根拠となる大規模無作為化比較試験がない¹⁾。一方で、硝酸薬が予後を悪化させるという報告もランダム化が十分ではない¹⁾。なお、日本循環器学会の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン(2013年改訂版)」では、「発作時の舌下

*国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科学

著者連絡先 岸 拓弥
〒831-8501 福岡県大川市榎津137-1
国際医療福祉大学大学院医学研究科
循環器内科学

投与、またはスプレーの口腔内噴霧、または静脈内投与」がクラスIで、「冠攣縮予防のための長時間作用型硝酸薬の投与」がクラスIIaである²⁾。

周術期のニトログリセリンに関しては、心筋虚血を改善するとされてきたが、高リスク患者での予防投与に関しては効果がない可能性もあり、むしろ前負荷を減少させることによる心血管系の代償不全を惹起する可能性もある³⁾。また、ニトログリセリンによる血管拡張作用はいくつかの麻酔薬と類似しており、併用することによって異常な低血圧や心筋虚血を惹起する可能性もある³⁾。高リスク患者を対象とした前向き試験において、ニトログリセリンの予防的投与の意義に関する検討がなされているが、内頸動脈内膜剥離術を受けた安定狭心症の報告1件のみでニトログリセリン1.0 μ g/kg/分を投与した群の術中心筋虚血の発生が減少したとの結果が出ている⁴⁾。2件の小規模な研究では、心筋梗塞や心臓死の減少は認められなかった^{5), 6)}。メタアナリシスでは、非心臓手術の周術期における狭心症・心筋梗塞・心電図での心筋虚血所見・術後30日の全死亡に対し、ニトログリセリンは有効性を示していない⁷⁾。また、日本循環器学会の「非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2014年改訂版)」では、「心血管イベント予防を目的としたニトログリセリン投与」はクラスIIb、「循環血液量減少や低血圧の兆候がある患者へのニトログリセリン投与」はクラスIIIとなっている³⁾。また、使用する場合は、ニトログリセリンのテープやパッチは不均等な吸収を引き起こす可能性があるため、経静脈投与を用いるべきである³⁾。

II 硝酸薬の耐性

硝酸薬の使用において重要なのは、耐性の問題である。ニトログリセリンなど高力価硝酸塩は、ミトコンドリアのアルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2) によりNOへ変化するが、NOがALDH2を不活性化するために、NOが産生されにくくなり

耐性を生じる⁸⁾。硝酸イソソルビドなど低力価硝酸塩では、小胞体のP450を介してNOへと変化するため、耐性が生じにくい⁸⁾。ALDH2が欠損している人でニトログリセリンへの耐性が生じやすいとの報告もある⁹⁾。また、それ以外にもエンドセリン活性化によるホスホリパーゼCとプロテインキナーゼC活性化に加えRho A/Rho-kinase活性化が生じる経路や、テトラヒドロピオプテリン活性低下によるNO酸性酵素活性低下、さらにはホスホジエステラーゼ活性化によるNO産生低下など、さまざまな経路が関与している可能性が提唱されている¹⁰⁾。したがって、現時点でニトログリセリンの耐性を防ぐには、24時間ごとにニトログリセリンを使用しない、あるいは容量を減らした時間帯を設けることが必要と考えられている¹⁰⁾。

III ニコランジル

ニコランジルは、わが国で開発されたニコチン酸アミドの誘導体であり、選択的な冠動脈拡張作用と冠攣縮抑制作用を有する。その作用機序として、血管平滑筋細胞膜のK透過性亢進(脱分極)を介する細胞外から細胞内へのCa流入抑制や、血管平滑筋細胞内筋小胞体からのCa放出抑制、血管平滑筋細胞内cGMP増加に由来する細胞内から細胞外へのCaの汲み出し促進作用が報告されている。血圧や心拍数、心機能に対する影響が少なく、徐脈や血圧が低い場合にも使用が可能である。IONA試験では、ニコランジルにより心血管イベント発生率が17%低下したとされている¹¹⁾。Ishiiらの報告では、ニコランジルは虚血性心疾患患者の長期フォローアップにおいて、冠動脈疾患による死亡と心不全による再入院を有意に減少させている¹²⁾。また、Ca拮抗薬とは薬理作用が異なるため、冠攣縮性狭心症でCa拮抗薬に抵抗性の場合にも併用することで効果が期待できる。周術期においては、トロポニンTやCK-MBは有意差がなかったものの、ヒト心臓由来脂肪酸結合タンパクはニコランジル投与群で低値で

あった¹³⁾。冠動脈バイパス術後の心筋障害は術後3日でトロポニンT値がニコランジル群で有意に低いという報告もある¹⁴⁾。また、術中および術後の心血管イベントがニコランジル投与群で有意に発症率が低かった報告もある¹⁵⁾。これらの結果を鑑みると、ニコランジルは周術期の使用で心筋虚血および心血管イベント発症抑制となる可能性はあるが、エビデンスとして強固なものではなく、ガイドラインで推奨されるレベルにはない。今後の臨床研究集積が求められる。

まとめ

循環器内科医としても、周術期における硝酸薬やニコランジルに対する期待は捨てきれない。多くの麻酔科医にとっても同じであろう。しかしながら、周術期における心血管イベント発症抑制や心筋虚血保護に対して、ニトログリセリンが明確に有効であるとの根拠は、これだけ長年使用されてきたにもかかわらず現時点でも示せていない現実には直視する必要がある。むしろ、本稿でも述べたような耐性の問題だけでなく、血圧低下や前負荷の過剰な低下による血行動態の破綻は周術期には絶対に避けるべきものであり、そのような状況をニトログリセリンが惹起する可能性があることは十分に認識しておく必要があろう。ニコランジルもニトログリセリンよりは機序的に周術期において心血管イベント発症抑制や心筋虚血保護に有用である可能性は残されているが、これは今後エビデンスを創出していく必要がある。いずれにせよ、「なんとなく」「念のため」「これまで使っていたから」の思考停止型使用になることだけは避けたいものである。

本稿の要旨は日本臨床麻酔学会第39回大会(2019年、軽井沢)シンポジウム2「周術期の血管拡張薬 up to date」にて発表した。

参考文献

- 1) 日本循環器学会 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン(2018年改訂版)
- 2) 日本循環器学会 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン(2013年改訂版)
- 3) 日本循環器学会 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2014年改訂版)
- 4) Coriat P, Daloz M, Bousseau D, et al. : Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. *Anesthesiology* 61 : 193-196, 1984
- 5) Dodds TM, Stone JG, Coromilas J, et al. : Prophylactic nitroglycerin infusion during noncardiac surgery does not reduce perioperative ischemia. *Anesth Analg* 76 : 705-713, 1993
- 6) Thomson IR, Mutch WA, Culligan JD : Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia. *Anesthesiology* 61 : 385-393, 1984
- 7) Zhao N, Xu J, Singh B, et al. : Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* (8) : CD010726, 2016
- 8) Sun L, Ferreira JC, Mochly-Rosen D : ALDH2 activator inhibits increased myocardial infarction injury by nitroglycerin tolerance. *Sci Transl Med* 3 : 107ra111, 2011
- 9) Li Y, Zhang D, Jin W, et al. : Mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism contributes to the variation in efficacy of sublingual nitroglycerin. *J Clin Invest* 116 : 506-511, 2006
- 10) Divakaran S, Loscalzo J : The role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 70 : 2393-2410, 2017
- 11) IONA Study Group : Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina : the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 359 : 1269-1275, 2002
- 12) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al. : Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 112 : 1284-1288, 2005
- 13) Ito I, Hayashi Y, Kawai Y, et al. : Prophylactic effect of intravenous nicorandil on perioperative myocardial damage in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 44 : 501-506, 2004
- 14) Yamamoto S, Yamada T, Kotake Y, et al. : Cardiopro-

tective effects of nicorandil in patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 22 : 548-553, 2008

15) Kashimoto S, Seki M, Ishiguro T, et al. : Nicorandil decreases cardiac events during and after noncardiac surgery. J Clin Anesth 19 : 44-48, 2007

The Role of “Familial” Nitroglycerin and Nicorandil around Surgery at “Reiwa” Era

Takuya KISHI

Department of Graduate School of Medicine (Cardiology), International University of Health and Welfare

The image of perioperative nitrates is that they may be useful in reducing the incidence of cardiovascular events. However, clinical studies and meta-analyses to date have not shown that nitroglycerin is effective in reducing the incidence of cardiovascular events and protecting against myocardial ischemia. Therefore, there are no explicit recommendations in the guidelines but rather concerns about tolerance and hypotension/excessive preload reduction. Mechanistically, nicorandil may be beneficial in the perioperative period, but the evidence is insufficient. Therefore, the use of both nitrates and nicorandil by convention in the perioperative period should be avoided.

Key Words : Nitrates, Nicorandil, Perioperative, Tolerance

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.40 No.7, 2020