人体冠静脈カテーテル法による冠循環調節ならびに
冠拡張剤作用機序にかんする研究

第2報 2, 3の冠拡張剤作用機序にかんする研究

東京大学医学部美甘内科 (主任 美甘義夫教授)

安 田 壽 一

STUDIES ON THE MECHANISM OF REGULATION OF CORONARY
CIRCULATION AND OF CORONARY DILATOR ACTION

II. EFFECTS OF CORONARY VASODILATOR DRUGS UPON THE
CORONARY CIRCULATION AND MYOCARDIAL METABOLISM

BY

Hisakazu Yasuda

(Medical Clinic of Prof. Mikamo, The University of Tokyo, Faculty of Medicine)

The effects of coronary dilator drugs upon the coronary circulation and myocardial metabolism were studied by coronary sinus catheterization in a total of 35 cases with hypertension, coronary sclerosis and various kinds of vulvular diseases.

Results thus obtained were as follows:

1) Following the intravenous administration of theophylline-ethylendiamine, both coronary blood flow (C.B.F.) and myocardial oxygen consumption (M.O.C.) increased in average 14 and 9.4 per cent respectively. Coronary arterio-sinus oxygen difference (ΔO_2) was significantly increased and myocardial oxygen extraction ratio was also elevated. In carbohydrate metabolism, glucose extraction showed tendency to increase, whereas lactate and pyruvate extraction tended to decrease. Thus, it is able to be concluded that theophylline-ethylendiamine not only dilatate coronary vascular bed, but also stimulate directly the myocardium, simultaneously.

2) After the sublinguar administration of nitroglycerine, C.B.F. and M.O.C. were decreased in parallel with diminished cardiac work, whereas C.B.F./cardiac output was increased, and additionally ΔO_2 as well as myocardial oxygen extraction ratio were decreased. Concerning the myocardial metabolism, lactate extraction increased or remained unchangable. These facts suggest that nitroglycerine have a coronary vasodilating action and increases the myocardial oxygenation.

3) In three cases examined with papaverine hydrochloride, ΔO_2 and myocardial oxygen extraction ratio were increased and myocardial lactate metabolism was directed

to the normal extraction in one case.

4) As a comparative study, the effects of high oxygen inhalation were studied in three cases. Of these, disturbed lactate metabolism were improved up to the normal extraction in two cases, indicating the improvement of the myocardial hypoxia by oxygen inhalation.

1. 緒 言

テオフィリン・エチレンジアミン、ニトログリセリン、塩酸パパベリンは古くより冠拡張剤として冠動脈疾患の治療に広く使われているが、一般にこれ等薬剤を臨床上用いる主なる根拠は 1) 冠動脈の狭窄にもとづく冠血流量減少にたいして、冠血管の拡張を起させることによつて冠血管床の血流抵抗を減少せしめ、冠血流の増加を起さしめる、2) 狭心症発作時、あるいは心筋硬塞時に発生すると仮定されている反射性冠血管攣縮の寛解ないし予防、3) 心筋虚血部にたいする側副血行路の開通を促す、以上の機序により心筋 O_2 不足を補うことであると考えられて来た。

1) にかんしては従来動物実験成績にもとづき、これら薬剤に冠拡張作用のあることが確められている。しかしながら、実験動物の種類により、薬剤投与量のいかんによつて、あるいは冠血管病変の有無によつて薬剤感受性の著しく異なる可能性も存在する。したがつてその作用機序を確めるには、病心において治療的投与量を用いて検討する必要がある。

著者はさきに人体冠静脈カテーテル法を用いて高血圧症、冠硬化症の安静時冠循環諸量、心筋ガス代謝成績につき述べ、冠不全時の心筋代謝異常について考察したり、ここにはこれらの疾患を目標として冠拡張剤を作用せしめ、その冠血管にたいする態度と併せて心筋代謝におよぼす影響を追求して、若干の知見を得たので報告する。

2. 症 例

高血圧症(第Ⅰ群)7例、冠硬化症(第Ⅱ, Ⅲ群)20例、弁膜症8例計35例であり、このうち、労作性狭心症を有するもの計15例を含む。高血圧症、冠硬化症の分類は前報に準ずる。

3. 実験方法

安静時 X線透視台上に横臥せしめ、透視下冠静脈洞より大心静脈にカテーテルを挿入してやく30分間放置し、被験者のほゞ安定状態に達するのを待ち採血を行い、それを前値として薬剤投与後の影響を観察した。なお投与前に数回採血せるものにおいては直前の値を以て前値とした。測定方法および計算法の詳細は、すでに発表せられた²⁾ので省略するが、心送血量は Fick 法、冠血流量は Bing 法の変法である Goodale 法にならい、血中 O_2 および CO_2 は Van Slyke Neill 法、ブドウ糖は Somogyi 法、あるいは Hagedorn 法、乳酸は Barker & Summerson 法、焦性ブドウ酸は Friedmann & Hangen 法によつて測定した。

前後において冠動静脈血 O_2 較差(以下 ΔO_2 と略)は 0.5vol% 以上、心筋 O_2 攝取率は 0.03 以上、心筋 RQ は 0.1 以上、冠動静脈血ブドウ糖較差 (ΔG) は Somogyi 法では 4mg/dl, Hagedorn 法では 10mg/dl 以上、冠動静脈血乳酸較差 (ΔL) および乳酸攝取率比はそれぞれ 8% 以上、冠動静脈血焦性ブドウ酸較差 (ΔP) および焦性ブドウ酸攝取率比はそれぞれ 10% 以上の変動を判定の規準とした。実験に使用した薬剤はテオフィリン・エチレンジアミン(以下テ・エと略)、ニトログリセリン(ニグ)、塩酸パパベリン(塩パ)である。その他、薬剤作用機序を確めるためにアプレゾリン、高酸素吸入をも併せ検討した。つぎに各薬剤につき実験方法の詳細を述べる。

(1) テオフィリン・エチレンジアミン

高血圧1例、冠硬化7例、弁膜症7例計15例につき観察した。テ・エは 250mg (1例のみ 500mg) をやく7分かゝつて肘静脈より徐々に注入し、や

く 20 分後に 動脈血と冠静脈血の同時採血を行い、測定に供した。また冠硬化 3 例、弁膜症 3 例計 6 例については体および冠循環諸量の測定を行なつた。すなわち、まずカテーテルを右房内三尖弁口部におき心送血量の測定をなし、続いて大心静脈にカテーテルを挿入して冠血流量を測定し、さらにテ・エ注入後、やく 20 分でふたたび冠血流量の測定を行い、終了後、たゞちにカテーテルを右房内三尖弁口部にもどし、心送血量の測定を行なつた。また症例 126 においては左右の肘静脈より冠静脈および右心カテーテル法を行い、冠血流量ならびに心送血量の同時測定を試みた。

(2) ニトログリセリン

高血圧 4 例、冠硬化 4 例計 8 例につき観察を行なつた。ニトログリセリンは市販錠剤の 1.5mg ないし 7.5mg をなめさせ、やく 10 分後に測定を行なつた。なお 3 例については投与後 5~15 分を中心として冠血流量、心送血量の測定を行なつた。

(3) 塩酸パパペリン

冠硬化 (第Ⅱ群) の 3 例につき実施した。塩パ 50mg を生理的食塩水で稀釈し、やく 10 分かつて徐々に静注し、注入開始後やく 10 分、20 分でそれぞれ採血を行なつた。

(4) 高酸素吸入

高血圧、弁膜症各 1 例について 100% O_2 を吸入せしめ、それぞれ 6、10 分で採血、また冠硬化の 1 例では 50% O_2 をやく 15 分間吸入、しかるのちに採血測定した。

(5) アプレゾリン

高血圧を合併せる冠硬化 (第Ⅱ群) の 1 例でアプレゾリン 7.5mg をやく 10 分間で静注し、血圧の安定したやく 1 時間後に冠血流量、心送血量の測定を行なつた。

(6) 放 置

I 群 2 例、II 群 4 例、III 群 1 例計 7 例について第 1 回採血後 30 分以内にふたたび採血を行い、 O_2 、 CO_2 について測定を行なつた。

4. 実験成績

〔I〕 テオファイリン・エチレンジアミン

1) 体循環ならびに冠循環諸量におよぼす影響 (表 1)

まず体循環面における影響を見るに、心送血量は測定時増加 2、不変ないしは軽度減少 3 であり、平均動脈圧には著しい変動を見なかつた。心仕事量は増加 2、減少 3 であり、心送血量と同方向、全末梢血管抵抗は減少 2、増加 2、不変 1 でほぼ反対方向の動きを示した。冠血流量は 6 例とも $0.2 \sim 15.1 \text{cc}/100 \text{g}/\text{min}$ 、平均 $4.9 \text{cc}/100 \text{g}/\text{min}$ の増加、平均増加率はやく 7% である。心筋 O_2 消費量は $0.5 \sim 1.7 \text{cc}/100 \text{g}/\text{min}$ 、平均 $1.2 \text{cc}/100 \text{g}/\text{min}$ の増加、平均増加率は 14% であり、これにたいする心筋 O_2 供給量は $0.2 \sim 2.8 \text{cc}/100 \text{g}/\text{min}$ 、平均 $1.1 \text{cc}/100 \text{g}/\text{min}$ の増加、平均の増加率は 9.4% であつて、この両者は有意の変動であつた。冠静脈圧はいずれも $1 \sim 10 \text{mmHg}$ 、平均 3.5mmHg の有意の下降を示した。心筋効率は 1 例を除き低下した。また冠血流量対心送血量の比をとると増加 3、不変、減少各 1 であつた。

2) 心筋ガスならびに糖質代謝におよぼす影響 (表 2, 5)

ガス代謝面では動脈血 O_2 容量は平均 $0.54 \text{vol}\%$ の増加を示すにもかかわらず、冠静脈血 O_2 容量は平均 $0.77 \text{vol}\%$ の下降を示し、したがつて $4O_2$ は 15 例平均 $1.32 \text{vol}\%$ の増加を示し、有意の変動と認められた。これを心筋 O_2 攝取率の関係において見るに、15 例の平均 0.06 の増大を見、この変動も有意であつた。心筋 RQ は増加 1、不変 11、減少 3 であつた。

8 例においてはさらに糖質代謝面より観察を行なつた。 $4G$ は増加 3、不変 3、減少 1 であり、ブドウ糖 O_2 攝取率は増加 5、不変 1、減少 1 であつた。乳酸については 1 例不変のほか、軽度ながら動脈血濃度が増加する (平均 $+1.69 \text{mg}/\text{dl}$) にもかかわらず、 $4L$ はそれに伴わず、増加 3、不変 1、減少 4 であり、これを乳酸攝取率比の関係によつて見るに不変 2 を除いて他の 6 例は著明な減少を示した。乳酸 O_2 攝取率は減少 5、不変ないし増加 3 であつた。焦性ブドウ酸については $4P$ の増大

Table 1. The effects of coronary dilator drugs upon the coronary circulation

THEOPHYLLINE ETHYLENEDIAMINE																								
CASE	AGE	SEX	G	Ang	S.A	PR	CI	BP	W	A-O ₂	$\frac{\Delta O_2}{A-O_2}$	CBF	MOA	MOC	CR	S-pr	EF							
21. [REDACTED]	71	M	II	(+)	146	72	432	113	69	17.27	0.64	51.0	10.5	68	19	3	37							
139 [REDACTED]	52	M	II	(-)	152	55	355	129	63	17.59	0.69	64.2	11.5	80	15	2	-							
137 [REDACTED]	50	M	III	(+)	145	50	333	119	54	18.35	0.67	72.1	13.2	89	16	6	24							
97 [REDACTED]	25	F	VD	(-)	134	51	347	108	51	12.18	0.60	74.3	8.3	50	13	8	45							
126 [REDACTED]	55	M	VD	(-)	164	58	392	109	58	12.07	0.71	77.4	9.3	67	13	5	38							
141 [REDACTED]	28	M	VD	(-)	172	85	260	89	31	13.65	0.72	59.7	8.3	60	14	8	25							
						94	234	87	28	14.01	0.76	65.4	9.2	70	13	5	19							
						71	333	85	38	18.55	0.79	67.8	12.5	99	10	14	16							
						64	400	85	46	19.24	0.80	68.0	13.0	104	11	11	18							
						125	283	58	14	16.10	0.87	95.2	15.3	147	28	31	04							
						103	158	55	12	16.48	0.90	110.3	18.1	163	31	21	03							

NITROGLYCERINE																								
144 [REDACTED]	57	M	I	(-)	142	61	329	100	45	13.21	0.68	101	13.3	90	0.9	7	21							
						56	269	90	33	13.19	0.63	100	13.2	84	0.8	4	16							
146 [REDACTED]	59	M	II	(+)	144	69	312	162	113	16.70	0.68	130	21.7	139	12	6	31							
						62	414	130	73	16.36	0.59	110	18.0	107	11	5	26							
159 [REDACTED]	59	M	III	(+)	150	80	389	95	50	18.17	0.68	72.7	14.5	84	11	*20	24							
						60	359	94	46	18.24	0.68	80.8	14.7	85	11	7	22							

APRESOLINE																								
155 [REDACTED]	41	F	II	(+)	133	81	638	147	128	17.40	0.71	97.0	16.9	120	15	5	46							
						76	474	138	90	17.40	0.65	85.0	14.8	96	16	3	40							

G : group
 Ang : anginal pain
 S.A. : body surface area (m²)
 P.R. : pulse rate per minute
 C.I. : cardiac index (L/min/m²)
 W. : cardiac work (kg. m/min/m²)
 A-O₂ : oxygen content of arterial blood (Vol%)
 ΔO_2 : myocardial oxygen extraction
 $\Delta O_2/A-O_2$: myocardial oxygen extraction ratio
 CBF : coronary blood flow in cc/100g/min
 MOA : myocardial oxygen availability in cc/100g/min
 MOC : myocardial oxygen consumption in cc/100g/min
 CR : coronary vascular resistance
 S-pr : coronary sinus pressure (mmHg)
 Ef : cardiac efficiency

1, 減少4, 不変1であり, 焦性ブドウ酸攝取率比は増加1, 不変2, 減少2であり, 焦性ブドウ酸 O₂ 攝取率は減少4, 不変1であつた. これを ΔL , ΔP の相互の関係で見ると図1の如くで乳酸攝取減少の割に焦性ブドウ酸摂取の減少が著しく, 6例中4例においては低酸素負荷ないし運動時とほぼ類似の変動⁴⁾を示す.

【II】 ニトログリセリン

1) 体循環ならびに冠循環諸量におよぼす影響 (表1)

3例について測定時心送血量は-8, -18, -19%の減少, 平均血圧はニグ 1.5mg 投与例では不変, 6mg 投与例では10mmHg, 7.5mg 投与

Fig. 1. The effects of coronary dilator and high oxygen inhalation upon the myocardial lactate and pyruvate extraction

例では 32mmHg の下降を示した。したがって心仕事量は血圧下降に応じてそれぞれ -8, -25, -35% の減少となった。これにたいして冠血流量は 2 例においては不変, 血圧下降の著しい 1 例で

は -15% の減少を示した。心筋 O_2 消費量は -7%, -23% の減少を示し, 血圧不変の 1 例のみ不変であった。全例冠静脈圧は低下し, 心筋の機械的効率は減少, 冠血流量対心送血量比は増加した。

Table 2. The effects of coronary dilator drugs and high oxygen inhalation on the myocardial metabolism

THEOPHYLLINE ETHYLENEDIAMINE																									
CASE	AGE	SEX	G	D	T	FE	BP	A-O ₂	S-O ₂	A ₂	A ₂ -Q	EQ	AG	AS	GOE	L _B	AL	ΔL/Δt	LOS	P ₂	AP	ΔP/Δt	FOR	FOR	
21. █	71	M	I	500	53	72	118	1727	621	1198	084	088	080	8	138	706	395	106	268	-	-	-	-	-	
66. █	49	M	I	250	14	88	-	1722	698	1134	087	085	1170	5	316	623	267	82	168	110	052	108	28	28	
79. █	43	M	I	250	35	-	-	1850	617	983	080	068	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
135. █	59	M	I	250	28	71	134	1603	437	1168	073	080	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
137. █	50	M	I	250	28	58	109	1207	345	862	071	087	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
138. █	51	F	I	250	29	74	103	1608	449	1154	072	082	958	135	877	563	060	22	38	084	013	34	07	10	
339. █	52	M	I	250	23	50	119	1235	697	1228	087	087	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
362. █	63	M	I	350	24	48	89	1768	580	1188	087	084	713	-27	-	490	030	8	19	058	016	-	09	-	
380. █	35	F	VD	250	34	120	-	1638	381	1274	077	082	-	-	-	1482	771	164	518	189	090	96	53	53	
397. █	25	F	VD	250	20	84	87	1401	329	1071	077	080	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
398. █	59	F	VD	250	22	82	80	1497	362	1128	076	083	665	39	258	467	115	64	78	047	002	160	01	01	
399. █	48	F	VD	280	31	64	97	1504	525	269	084	080	923	05	39	999	398	71	302	021	016	188	21	21	
393. █	71	M	VD	250	30	69	150	1023	630	993	081	080	1129	27	734	623	138	63	103	-	-	-	-	-	
396. █	53	M	VD	250	25	64	85	1224	394	1220	080	080	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
341. █	23	M	VD	250	23	103	55	1648	170	1478	080	077	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

NITROGLYCERINE																									
144.	57	M	I	6	-	61	100	1321	426	806	088	080	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					8	56	90	1319	424	805	088	130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
146.	59	M	H	75	-	-	182	1670	699	1071	088	105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					11	-	130	1626	687	969	089	101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
149.	57	M	H	6	-	61	119	1480	473	987	088	073	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					15	-	73	1453	809	1409	048	107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
150.	59	M	H	15	-	80	95	1817	750	1057	080	097	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					8	66	94	1824	770	1054	088	079	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
145.	50	F	H	6	-	-	106	1677	657	1020	081	079	825	05	337	491	083	40	61	045	018	-	33	33	
					5	-	99	1696	659	1028	081	083	620	05	364	500	079	39	58	053	012	-	75	75	
					10	-	110	1623	703	920	086	022	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
150.	52	M	I	45	-	-	145	1697	648	840	080	077	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					7	-	135	1737	920	817	147	067	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					15	-	136	1727	902	825	048	078	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
172.	56	M	I	3	-	72	180	1670	594	1176	070	076	805	71	453	280	080	-	37	-	-	-	-	-	-
					6	78	121	1727	540	1167	089	073	767	05	-	000	102	-	64	-	-	-	-	-	-
					15	76	119	1703	516	1167	070	072	665	23	189	216	030	-	11	-	-	-	-	-	-
173.	58	M	I	3	-	64	122	1628	558	1078	080	085	948	27	763	553	157	45	100	037	021	151	13	13	
					5	72	116	1605	628	977	081	082	945	113	607	520	110	48	84	037	026	181	13	13	
					30	63	103	-	-	-	-	-	977	48	-	373	123	230	-	694	027	101	-	-	

PAPAVERINE HYDROCHLORIDE																			
165	27	M	H	50	-	82	110	1336	936	900	0.49	1.09	-	-	-	-	-	-	-
					11	90	118	1382	850	1032	0.55	0.79	-	-	-	-	-	-	-
					20	88	103	1870	850	1020	0.55	0.79	-	-	-	-	-	-	-
169	52	M	H	49	-	-	120	1691	660	1031	0.61	0.83	963	115	827	710	229	60	167
					12	-	108	1703	671	1032	0.61	1.12	895	78	567	410	242	181	173
					24	64	121	1679	588	1091	0.65	0.95	891	74	509	459	243	185	167
170	59	M	H	50	-	-	141	1464	403	1061	0.73	0.81	692	42	297	363	129	215	91
					12	76	142	1509	410	1099	0.73	0.69	816	36	246	391	189	172	129
					21	72	140	1521	386	1135	0.83	0.75	832	47	311	482	308	154	204

HIGH OXYGEN INHALATION																			
166	48	F	I	100% O ₂	-	-	117	2326	921	1405	0.61	0.72	-	-	-	-	-	-	-
					6	-	122	2484	1115	1369	0.55	0.77	-	-	-	-	-	-	-
167	46	M	VD	100% O ₂	-	-	121	1648	397	1251	0.76	0.79	838	41	245	721	130	33	78
					10	-	128	1785	440	1345	0.75	0.76	916	-0.5	-	513	158	69	88
171	62	M	H	50% O ₂	-	68	76	1514	646	868	0.57	0.79	859	44	380	796	106	25	92
					15	58	71	1615	675	940	0.58	0.93	928	75	598	690	394	108	314

- G : group
 D : dose (mg)
 T : time (minute)
 PR : pulse rate per minute
 E_p : mean brachial pressure in mmHg
 A-O₂ : oxygen content of arterial blood (Vol%)
 S-O₂ : oxygen content of coronary sinus blood (Vol%)
 ΔO₂ : coronary arterio-venous oxygen difference (Vol%)
 ΔO₂/A-O₂ : myocardial oxygen extraction ratio
 RQ : myocardial RQ
 AG : arterial glucose concentration (mg/dl)
 ΔG : coronary arterio-venous glucose difference (mg/dl)
 GOE : myocardial glucose oxygen extraction ratio (%)
 La : arterial lactate concentration (mg/dl)
 ΔL : coronary arterio-venous lactate difference (mg/dl)
 ΔL/ΔL_N : myocardial lactate extraction coefficient ratio (%)
 ΔL_N : the mean value of normal of the coronary arterio-venous lactate difference at the corresponding La to ΔL (mg/dl)
 LOE : myocardial lactate oxygen extraction ratio (%)
 Pa : arterial pyruvate concentration (mg/dl)
 ΔP : coronary arterio-venous pyruvate difference (mg/dl)
 ΔP/ΔP_N : myocardial pyruvate extraction coefficient ratio (%)
 ΔP_N : the mean value of normal of the coronary arterio-venous pyruvate difference at the corresponding Pa to ΔP (mg/dl)
 POE : myocardial pyruvate oxygen extraction ratio (%)

2) 心筋ガスならびに糖質代謝におよぼす影響 (表2, 4)

8例において動脈血 O₂ 容量はほぼ不変にとどまつたが、冠静脈血 O₂ 容量は 0.1~3.36vol% の上昇を来した。ΔO₂ は減少 5, 不変 3 であるが、

1vol% 以上の減少を示した4例のうち、3例は平均血圧下降を見た例である。心筋 O₂ 攝取率は減少 6, 不変 2 である。心筋 RQ は上昇 3, 不変 4, 下降 1 である。ブドウ糖 3例について ΔG は 5 分で不変 2, 減少 1 であり、15 分以降で測定した 2

Table 3. Control (without drug)

CASE	AGE	SEX	G.	T.	A - O ₂	S - O ₂	Δ O ₂	ΔO ₂ /A-O ₂	RQ
46. ■■■■	49	M	E	20	1808	823	1185	0.66	-
					1792	898	1184	0.67	0.85
180. ■■■■	52	M	I	24	1866	878	788	0.47	0.61
					1897	848	849	0.50	0.77
182. ■■■■	58	M	I	10	1812	898	1014	0.63	0.89
					1896	898	898	0.63	0.84
183. ■■■■	58	M	I	19	1864	818	1146	0.58	0.88
					1889	836	1154	0.58	0.82
184. ■■■■	42	M	I	24	1838	781	1077	0.59	0.80
					1848	737	1111	0.60	0.69
188. ■■■■	50	M	I	26	188	752	1102	0.59	0.76
					1817	717	1100	0.61	0.83
183. ■■■■	26	M	I	20	1739	759	980	0.56	0.89
					1738	756	982	0.56	0.82

Table 4. The effects of various kinds of drugs upon the myocardial metabolism

	ΔO ₂	ΔO ₂ /A-O ₂	RQ	ΔG	GOE	ΔL	ΔL/ΔL _N	LOE	ΔP	ΔP/ΔP _N	POE
inc.	14	11	1	3	5	3	2	1	1	1	1
Th. n.c.	1	4	11	3	1	1	2	1	1	2	1
dec.			3	1	1	4	6	5	4	2	4
inc.			3	1	1	1	1	1	1		
N. n.c.	3	2	4	2	1	2	1	1	1		1
dec.	5	6	1	1	1		1	1			1
inc.	3	3	1	1	1	1	1	1	1		
P. n.c.			1	1	1	1		1	1		
dec.			1	1	1			1	1		
inc.	2	1	2	1	1	1	2	2			
O ₂ n.c.	1	2	1	1	1	1					
dec.		1	1	1	1	1					

Th.: theophylline ethylenediamine

N.: nitroglycerine

P.: papaverine hydrochloride

O₂: high oxygen inhalation

inc.: increased

n.c.: no change

dec.: decreased

例では減少を示す。乳酸は一定の傾向はないが30分で測定した1例で著明な攝取率比の上昇を見た。焦性ブドウ酸2例についても著明な変動を示

さない。

〔Ⅲ〕 塩酸パパベリン (表2, 4)

3例について動脈血 O₂ 容量は経過を通じてほとんど不変, 冠静脈血 O₂ 容量は10分では不変2, 減少1なるも20分の経過においては3例ともに減少し, したがって ΔO₂ は増大し, 心筋 O₂ 攝取率の増加を見た。糖質代謝面では ΔG は10分で不変, 20分では不変, 減少各1例であつた。ブドウ糖 O₂ 攝取率は1例減少, 1例不変であつた。ΔL は不変および増加各1例, 乳酸攝取率比は1例において増加した。ΔP は増減一定の値向がない。

〔Ⅳ〕 高酸素吸入 (表2, 4)

50% O₂ 吸入の1例, 100% O₂ 吸入の2例について動脈血 O₂ 容量はいずれも 1.01, 1.37, 1.58vol % 上昇し, それに伴つて冠静脈血 O₂ 容量は上昇し, ΔO₂ は不変1, 増加2となつた。心筋 O₂ 攝取率は減少1, 不変1である。糖質代謝 (2例) では ΔG は不変, 減少, 各1例, ΔL は不変, 増加各1例なるも乳酸攝取率比の著明な上昇を見た。また乳酸 O₂ 攝取率は2例とも増加した。焦性ブドウ酸については動脈血濃度が異常に低いため,

判定が困難であつた。

〔V〕 アブレンゾリン (表1)

1例につき心送血量はやく26%減少, 平均血圧は9mmHg下降した。心仕事量は30%減少, 冠血流量は12%減少した。 $4O_2$ は1.06vol%減少, 心筋 O_2 攝取率も著しく減少した。したがつて心筋 O_2 消費量は20%減少。冠血流量対心送血量比は増加, 心筋の機械的効率も減少した。

5. 考 案

1) 一般に冠拡張剤は冠血管のみに撰択的に作用するものではなく, 同時に体循環にたいしても諸種の影響をおよぼすものである。

著者はさきに人体冠静脈カテーテル法により, 健常ならびに冠硬化症において冠血流量対心送血量, 心仕事量対心筋 O_2 攝取量, 心筋 O_2 供給量対心筋 O_2 消費量の相互にきわめて密接な関係が存在することを証明し, 全身血行力学および心筋代謝の冠循環におよぼす影響の大なるを論じ, 冠硬化症では比較的冠血流量減少があり, それは心筋 O_2 攝取率によく反映されるとし, また, そのさいの糖質代謝異常については共同研究者太田³⁾が発表している。したがつて著者はこれら薬剤の冠循環, 心筋代謝におよぼす影響, あるいは, その作用機構を論ずるに以上の観点より行なつた。なお一部対照として弁膜疾患をとりあげたが, それは, たとえ冠状動脈自体には特別異常がなくても, 心筋内ヒポキシアという冠硬化症と共通の因子がその不全に関与していることが知られているからである⁴⁾。

2) Stoland⁵⁾によればイヌに人体投与量に相当する pro kilo 5mg のテ・エを投与したさい, 冠血流量は増加し, 6~47分平均23分間持続するという。著者もほゞこの時間内に測定を行い, 平均7%の冠血流量の増大, 同時に平均14%の心筋 O_2 消費量の増大を見た。Boyer & Green⁶⁾は開胸イヌにおいて Xanthine は心筋にたいして興奮的に作用して心仕事量を増加せしめるゆえ, 冠血流量が増大するにもかかわらず, Coronary Res-

erve の増加を起さないと述べた。また Foltz ら⁷⁾は閉胸イヌにおいて通常の投与量ではかならずしも冠血流量は増大せず, テ・エは, むしろ心筋興奮作用によつて心筋 O_2 消費量の増大を起させ, それは冠静脈血 O_2 飽和度の低下, $4O_2$ の増大によつて補われると述べている。著者の場合も著しい心筋 O_2 消費量の増大が見られた。これはテ・エの心筋への直接興奮作用によるものであることは, 心仕事量増大の見られなかつた例においても一様に O_2 消費量の増大を観察し, これが心筋効率の減少を来たしたことからもほゞ推察される。また前報で述べたごとく心筋 O_2 消費量に対応する心筋 O_2 供給量の関係を見ると, 冠血流量絶対値の増加, 動脈血 O_2 容量の上昇あるにもかかわらず, 心筋 O_2 消費量の増加にたいする心筋 O_2 供給量の増大が平行せず, 心筋は $4O_2$ の増大, 心筋 O_2 攝取率の増大によつてこれに応じたものと考えられる。冠静脈血の O_2 分圧を見るにいずれも減少し⁸⁾, これは心筋内 O_2 分圧の下降を示唆する所見と考えられる。しかしながら Lochner ら⁹⁾はテ・エ投与時血圧の下降に一致して早期一過性に冠静脈血 O_2 飽和度の上昇, ついで減少の起ることを観察している。著者も1例についてテ・エ注入中より5分おきに採血を行い測定したが, かゝる事実を証明し得なかつた。おそらく Lochner らの実験はテ・エを極めて急激に注入したために呼吸促進による血圧下降を来たし, その結果, 心仕事量の一過性減少を来たし, 必然的な心筋 O_2 消費量減少を反映して, 冠静脈血 O_2 飽和度の上昇を来たしたものと考えられる。なお, 著者のこの1例は労作時狭心症を有する患者であつて, テ・エ注入後やく10分にして狭心症様の症状を訴え, 心電図所見には著変を見なかつたが, その時期に一致して冠静脈血 O_2 容量の低下, $4O_2$ の増大を見た。

以上の如きガス代謝面からの異常が糖質代謝にいかん反映されるか, さらに検討を行なつた。成績によるとブドウ糖の攝取は増大傾向, これに反して乳酸攝取の減少が見られ, 乳酸, 焦性ブドウ酸

攝取の相互の関係については、すでに発表せられた低酸素負荷ないし運動時の変化⁴⁾とは一致した。これらの変動は心筋ヒポキシアにもとづく嫌気性解糖過程への一部移行を示唆する所見とも考えられる。しかしながら、Gemmell¹⁰⁾はネズミ骨格筋においてテ・エの O_2 消費量増大作用あることをつとに観察し、さらにカエル大腿筋抽出液にテ・エを添加することにより、細胞グリコーゲンの解糖促進、乳酸産生の一時的亢進を観察しており¹¹⁾、したがって著者の成績による糖質代謝異常が、テ・エの心筋にたいする一次的作用であるのか、あるいはガス代謝異常の二次的反映であるのか、にわかに断定し難いが、テ・エの心筋 O_2 消費量を高める作用の存在することは、Coronary Vascular Reserve がすでに減少していると考えられる冠硬化に使用するさい、十分考慮すべきものとする。

3) ニトログリセリンは狭心症発作時に使用してもつとも著効を現わす薬剤の一つであり、その作用機序はニグの強力なる冠血管拡張作用によるものと考えられて来た。

ニグの体循環におよぼす影響としては Weiss 等¹²⁾は Bock 等の方法により、1回拍出量減少、分時送血量の不変ないし減少を報告している。しかるに Węgria 等¹³⁾はパリストカルデオグラフにより心臓の1回拍出量を増大せしめ、血圧に著変を見ないことより、心仕事量の増大を考えた。これに反し最近 Brandt¹⁴⁾等は X 線キモグラフにより心容積の縮小、1回拍出量の減少を認め、Starling & Visscher 等による心筋 O_2 消費量の減少を考えたが、同時に起る心拍数増加によつて心仕事量是不変、単位時間当りの心筋 O_2 消費量も不変に止まることより、ニグの冠不全発作に有効なるは冠側副血行を増大せしめることであろうと推定した。

著者の成績によれば心送血量は全例減少し、血圧は投与量の大なるものほど下降し、しかも心拍数の著しい増加を認めていない。したがって全例心仕事量の減少を見た。冠循環面ではこの体循環

における影響を強くうけ、冠血流量は血圧下降の著しいもの、あるいは心仕事量減少の著しいものは減少著明であるが、同時に $4O_2$ の減少が起るため、心筋の O_2 消費量はさらに減少した。血圧下降の著しくなかつた1例では冠血流量の著しい変動を見なかつたが、すでに体循環面においては心仕事量の減少傾向を認めた。著者の成績で冠血流量絶対値の増加が見られなかつたことは Eck-nhoff¹⁵⁾等の動物実験においてニグを全身的に作用せしめた場合、かならずしも冠血流量増大を期待し得ないという所見に一致する。しかしながら、冠血流量対心送血量との比をとると全例一様に増加しており、かならずしも増加を見ないテ・エと対比され興味がある。さらに心筋 O_2 消費量にたいする心筋 O_2 供給量ないし冠血流量の関係(図2)を見るに、ニグでは正常攝取の方向に近づけるに反し、テ・エはこれとは逆の関係にある。またニグでは心筋 O_2 攝取率の減少を来たす。これはニグの比較的冠拡張作用を示唆する所見と考える。

Fig. 2. The relation between myocardial oxygen consumption and its availability

糖質代謝面においても、またテ・エと異なり、著しい変化を見出せなかつた。これは、極めて早期の変化を追求したために、まだ基質の攝取に影響をおよぼさなかつたためと考えられるが、1例において乳酸代謝の正常化が見られたことは心筋ヒポキシアを改善せしめ得たものとして注目すべ

きであろう。

以上によつてニグの有効な理由は 1) 強力なる冠拡張作用によつて心筋ガス代謝面においても Oxygen Reserve の増加をもたらし、心筋内ヒポキシアを改善せしめること。2) 心仕事量を減少せしめ、心筋エネルギー需要を減少せしめることであり、これは、とくに著者がさきに観察した第Ⅱ群冠硬化例において、安静時心筋 O_2 消費量増大の見られること、また冠硬化著しい例では冠血流量の著しい増加を期待し得ないことから極めて意義の深いことと考える。

アプレゾリンにかんして一言するならば、Rowe 等¹⁶⁾ は高血圧心において冠血流量絶対値の著しい増加を認めた。著者は1例であるが心仕事量減少を見、それに応ずる心筋 O_2 消費量、冠血流量の減少を認めたが、冠血流量対心送血量、心筋 O_2 供給量対心筋 O_2 消費量、 $4O_2$ 等の面よりアプレゾリンはニグ同様比較的冠拡張作用を有するものと推定する。

4) 薬剤の心筋効率におよぼす影響について

著者の成績においてはテ・エ、ニグ、アプレゾリンいずれも心筋効率の低下を見た。しかしながら、Eckenhoff 等¹⁷⁾ は動物において血圧下降時の心筋効率の低下は、心筋非収縮時にもかなりの O_2 消費があり (Resting Heart Metabolism)、計算上これを除外し得ないことより、かならずし

も心筋機能の低下と判定することは困難であると述べ、Gregg¹⁸⁾、Katz¹⁹⁾ 等も同様の見解を支持している。著者の成績においても心仕事量対心筋 O_2 消費量の関係 (図3) において見るに、ニグ、アプレゾリンはそれを健常分布範囲に近づけるにたいして、テ・エは仕事量に比して、なお心筋 O_2 消費量を増大せしめる傾向にあり、両者の態度がやゝ異なることは注目すべきであろう。

5) 塩酸パパペリン

冠血流量は測定しなかつたが、塩パ注入終了後 $4O_2$ 、心筋 O_2 攝取率の増大を見た。これは Lochner 等の冠静脈血 O_2 飽和度を著しく上昇せしめ得たとの報告と異なる点である。しかるに、糖質代謝面においては乳酸攝取の改善をみたものがあり、塩パは頸動脈体を介する反射作用ないしは、なんらかの心筋直接作用によつて心筋代謝に影響をおよぼすものと考えられる。

6) 高酸素吸入それ自体が冠血管にたいして直接的な作用を有するか否かは問題であるが、著者はそれがしばしば心筋硬塞時、あるいは狭心症発作時に用いて有効なることより、また動物において心筋内 O_2 分圧を著しく高める²⁰⁾ ことが知られているので、冠拡張剤の効果と比較する意味で実験を試みたのである。成績によればガス代謝面においては動脈血 O_2 容量上昇とともに冠静脈血 O_2 容量も上昇したが、 $4O_2$ はやゝ増加、心筋 O_2 攝取率は不変ないし減少した。しかしながら糖質代謝面においては乳酸攝取異常を著しく改善せしめている。これは、おそらく心筋内 O_2 分圧の上昇による好氣的エネルギー産生過程が促進せられた結果と考えられ、これら疾患に存在する心筋内ヒポキシアを裏づける証拠とも考えられる。

6. 総括ならびに結論

高血圧症、冠硬化症、弁膜症の計 35 例に人体冠静脈カテーテル法を施行し、冠拡張剤投与時の冠循環諸量、心筋代謝におよぼす影響を検討し、つぎの結果を得た。

1) テ・エ静注により冠血流量は平均 7%、心筋

Fig. 3. The relation between cardiac work and myocardial oxygen consumption

O_2 消費量は平均 14%, 心筋 O_2 供給量は平均 9.4% 増加した。心筋効率は低下の傾向にある。 ΔO_2 は平均 1.32vol%, 心筋 O_2 攝取率は平均 0.06 の増加を示す。ブドウ糖攝取は増加の傾向、乳酸、焦性ブドウ酸攝取率比は減少の傾向にある。以上はテ・エの心筋にたいする直接興奮作用に基づくものと考えられる。

2) ニグについては心仕事量減少に応じ、冠血流量、心筋 O_2 消費量の減少を認むるも冠血流量対心送血量比は増加し、 ΔO_2 および心筋 O_2 攝取率は減少の傾向にあつた。したがつてニグに比較的冠拡張作用ありと認められる。なお計算上心筋効率は低下する。糖質代謝面では乳酸攝取率比の著明な上昇を認めたものがある。

3) 塩ベ静注後、やく 20 分で ΔO_2 、心筋 O_2 攝取率の増大を認めたが、乳酸攝取の改善を認めたものもある。

4) 高酸素吸入においては ΔO_2 は不変ないし増加傾向、 O_2 攝取率は減少ないし不変。乳酸攝取率比は著明な改善を見る。

5) アプレゾリン 1 例についてニグ同様の比較的冠拡張作用あるを認めた。

(本研究は文部省科学研究費の援助をうけた。)

文 献

- 1) 安田: 日内会誌, 印刷中。—2) 伊藤: 日内会誌, 45: 1020, 1956. 露木: 日内会誌, 46: 265, 1957. 厚美: 日内会誌, 46: 141, 1957. —3) 太田: 日内会誌, 印刷中。—4) Kobayashi, T., Ito, Y., & Nakanishi, A.: Japan. Circulation J., 20: 387, 1956. —5) Stoland, O.O., Ginsberg, A.M., Loy, D.L., & Hiebert, P.E.: J. Pharmacol., & Exper. Therap., 51: 387, 1934. —6) Boyer, N.H., & Green, H.D.: Am. Heart J., 21: 199, 1941. —7) Foltz, E.L., Rubin, A., Steiger, W.A., & Gazes, P.C.: Circulation, 2: 215, 1950. —8) 竹内: 日内会誌, 46: 173, 1957. —9) Lochner, W., Mercker, H., und Schumeyer, E.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 227: 373, 1956. —10) Gemmill, C.L.: J. Pharmacol. & Exp. Therap., 91: 288, 1947. —11) Gemmill, C.L.: J. Pharmacol. & Exp. Therap., 91: 292, 1947. —12) Weiss, S., & Ellis, L.B.: Arch. Int. Med., 52: 105, 1933. —13) Wegria, R., Nickerson, J.L., Case, R.B., & Holland, J.F.: Am. J. Med., 1: 414, 1951. —14) Brandt, J.L., Caccese, A., & Dock, W.: Am. J. Med., 12: 650, 1952. —15) Eckenhoff, J.E., & Hafkenschiel, J.H.: J. Pharmacol. & Exper. Therapy, 91: 362, 1947. —16) Rowe, G.G., Huston, J.H., Maxwell, G.M., Weinstein, A.B., Tuchman, H., & Crumpton, C.W.: J. Clin. Invest., 34: 696, 1955. —17) Eckenhoff, J.E., Hafkenschiel, J.H., Foltz, E.L., & Driver, R.L.: Am. J. Physiol., 152: 545, 1948. —18) Gregg, D.E., & Sabiston, D.C.: Circulation 13: 916, 1956. —19) Katz, L.N., Katz, A.M., & Williams, F.L.: Am. J. Physiol., 181: 539, 1955. —20) Sayen, J.J., Sheldon, W.F., Horwitz, O., Kuo, P.T., Peirce, G., Zinsser, H.F., & Mead, J.: J. Clin. Invest., 30: 932, 1951.