

第9回 日本臨床薬理学会 1988年11月11~12日 日本都市センター

冠循環動態からみたニコランジルの臨床薬理評価
—ペーシング負荷時冠血流反応性よりの検討—

山 岸 正 和* 玉 井 淳* 中 谷 敏*
 石 蔵 文 信* 小 川 洋 司* 河 口 明 人*
 唐 川 真 二* 大 森 文 夫* 別 府 慎 太 郎*
 永 田 正 毅* 宮 武 邦 夫*

ニコランジルは強い血管拡張作用を有し、また経口投与により容易に有効血中濃度を得ることが可能なことから、すでに本邦では抗狭心症薬として臨床応用がなされている。本剤は、血管平滑筋細胞におけるカリウムコンダクタンスを増大させることにより、血管弛緩を惹起することから、当初は血管スパズムを主病態とする狭心症病型にのみ有効であろうと考えられた¹⁾が、臨床的には心負荷の増大に伴って誘起される労作狭心症に対してもある程度有効であることが示されつつある²⁾。しかし、かかる病型での抗狭心効果の機作については十分明らかでない点も多い。今回は、心房ペーシング負荷試験法を用いて、体循環、冠循環動態の計測下にニコランジル経口投与前後で狭心症を誘発し、本剤の抗狭心効果の機作を検討した。

対象および方法：少なくとも左前下行枝に有意狭窄(>50%)を有する労作狭心症 16 例を対象とした。心臓カテーテル検査に際して、体血圧、肺動脈圧の計測下に右心房ペーシングを行った。また、心拍出量および大心静脈血流量測定(熱希釈法)を合わせて行い、体循環・冠循環動態の指標とした。

ペーシングプロトコール：対照時の血行動態諸量を計測の後、110/分よりペーシングを開始し、3分ごとに20/分ずつ増加した。狭心痛の誘発、

心電図 ST の有意変化(>0.2 mV)または心拍数 150/分を終了点とした。心拍出量、大心静脈血流量は、各ペーシング数増加直前およびペーシング終了前に行った。ニコランジル非投与時のペーシング終了5分後、ニコランジル 20 mg を経口投与した。さらに投与 15 分後より再度同様のペーシング負荷を施行した。この際投与前、投与 15 分後でのニコランジル血中濃度を測定した。

血行動態諸量：平均体血圧、肺動脈拡張末期圧の他に平均体血圧を心拍出量で除して体血管抵抗を、また冠血流量で除して冠血管抵抗を算出した。

冠血管径の計測：ニコランジル投与前および投与後ペーシング負荷終了時に左前下行枝近位非狭窄部の血管径をデジタルアンギオ法にて計算し冠血管拡張作用を定量評価した。

成績：ニコランジル非投与時：心房ペーシングにより 16 例中 14 例で狭心痛が誘発され心電図上有意な ST 変化をみとめた。この際心拍数は 72 ± 15 /分から 133 ± 13 /分まで増加しえた。平均体血圧は 107 ± 15 mmHg から 110 ± 31 mmHg と有意変化を示さなかったが、肺動脈拡張末期圧は心筋虚血の発症を反映して 8 ± 4 mmHg から 14 ± 6 mmHg へと有意に上昇した。心拍出量は 5.18 ± 0.8 l/分から 4.84 ± 0.89 l/分へと減少傾向を示し、大心静脈血流量は 96 ± 35 ml/分から 120 ± 35 ml/分へと有意に増加した。

* 国立循環器病センター心臓内科
〒565 吹田市藤白台 5-7-1

ニコランジル投与時：本剤投与 15 分後での血中濃度は 159.6 ± 29.4 ng/ml であった。この際のペーシング負荷では心拍数は 143 ± 10 /分まで増加可能であった。すなわち、ニコランジル投与前のペーシングにて狭心痛が誘発された 14 例中 12 例では投与後には所定のペーシング数では狭心痛は惹起されず 2 例でのみ同一心拍数で狭心痛が誘発された。血行動態諸量の変化を観察したところ体血圧は 100 ± 13 mmHg から 100 ± 15 mmHg とニコランジル投与により血圧の低下傾向を認め、また肺動脈拡張末期圧も 7 ± 4 mmHg から 10 ± 4 mmHg と対照時、ペーシング時とも著明な低下傾向を示した。心拍出量は 5.26 ± 0.79 l/分から 5.37 ± 0.7 l/分とニコランジル非投与時にみられた心拍出量の低下は抑制され、また大心静脈血流量も心拍数の増加に対応して 94 ± 40 ml/分から 141 ± 58 ml/分へと有意に増加した。したがって、心房ペーシング時の体血管抵抗および冠血管抵抗はいずれもニコランジル非投与時に比し低値を示した。

冠血管径変化：デジタルアンギオ法にて計測した左前下行枝径は平均 23% の拡張を認め、本剤投与により冠血管弛緩が生じたことが確認された。

考察：本研究では、心房ペーシング負荷法を用いて、ニコランジル経口投与の抗狭心効果の機作を明らかにしようとしたものである。

左前下行枝に有意狭窄を有する労作狭心症例において心房ペーシングにより 16 例中 14 例で心電図 ST 変化を伴う狭心痛が誘発され、この際、著明な肺動脈拡張末期圧の上昇、体血管抵抗の増大を認めた。かかる症例においてニコランジル 20 mg の経口投与 15 分後には血中濃度は有効域に達していることが確認され、体血圧および肺動脈拡張末期圧の低下が認められた。再度のペーシングにては、12 例では対象時と同じペーシング数では狭心痛は誘発しえなかった。このとき、肺

動脈拡張末期圧、体血圧は有意に低値を示し、心拍出量には有意変化を見なかったことから、結果的に体循環抵抗値はニコランジル投与前に比し低値にとどまった。これらの成績は本剤の狭心症予防効果の一つとして、体循環系（前負荷、後負荷）での負荷軽減作用が重要な役割を果たしていることを示唆する^{2,3)}。

注目すべきは、ペーシング負荷時の冠血流量の推移である。すなわち、ニコランジル投与後には、冠血流量の増加はより著明となり、体血圧の低下とあいまって冠循環抵抗値が低下した。体循環系での負荷軽減効果とともにかかる冠循環系での作用が本剤の抗狭心作用の一つとして興味深い。このような冠循環抵抗の低下がいかなる機作によるかは十分明らかではないが、デジタルアンギオ法により左前下行枝近位部が有意に拡張したことを考慮すると、かかる冠血管拡張効果が狭窄部のわずかな拡張を惹起し、血流量維持に寄与した可能性は推察される^{2,3)}。しかしながら、高度の冠動脈狭窄を有する 2 例においてはニコランジルが必ずしも有効でなかったとの成績は、本剤の効果が冠血管拡張作用のみでは説明しえないことを意味するものと考えられる。今後は狭窄部位での拡張効果などについての詳細な検討が必要であろう。

文 献

- 1) Uchida, Y., Yoshimoto, N. and Muraio, S.: Effect of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) on coronary circulation. *Jpn. Heart J.*, 19: 112-124 (1978).
- 2) Suryapranata, H., Serruys, P. W., Feyter, P. J. D. et al.: Coronary vasodilatory action after a single dose of nicorandil. *Am. J. Cardiol.*, 61: 292-297 (1988).
- 3) Yamagishi, M., Ogawa, H., Tamai, J. et al.: Effect of nicorandil, new antianginal drug, on coronary and systemic hemodynamics during pacing stress test in stable effort angina (abstr). *Circulation*, 78 (suppl. II): II-327 (1988).