

Clinical Studies on the Mechanism of Nitroglycerin Action for the Improvement of Myocardial Ischemia due to Coronary Artery Stenosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7825

冠動脈狭窄症に対するニトログリセリンの虚血改善 機序に関する臨床的研究

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

神 川 繁

(昭和60年9月26日受付)

冠動脈狭窄症に対するニトログリセリンの作用機序を明確にする目的で、正常対照者12例ならびに労作性狭心症患者13例に、ニトログリセリンの舌下投与前後に自転車エルゴメーターによる2段階式(中等度、最大)運動負荷をおこない、冠動脈狭窄指数と各種血行動態との関係を検討した。患者群のうちの5症例に対しては、肺動脈楔入圧を同時に記録し、他の血行動態と比較検討した。その結果ニトログリセリン舌下投与前の最大運動負荷では、冠動脈狭窄指数と一回心仕事量の増加量(Δ SWI)とは、逆の相関関係($r = -0.644$, $p < 0.01$)を、心筋虚血(Σ ST)とは、正の相関関係($r = 0.732$, $p < 0.01$)を示した。一方、ニトログリセリン舌下投与後には、 Δ SWIは増加し、 Σ STは軽減し、それらのニトログリセリン舌下投与前後の差、 Δ' SWI, $\Delta\Sigma$ STは、冠動脈狭窄指数とそれぞれ、有意の正の相関関係(Δ' SWIとは $r = 0.833$, $p < 0.01$; $\Delta\Sigma$ STとは $r = 0.883$, $p < 0.01$)を示した。しかし、末梢血管抵抗の変化量と冠動脈狭窄指数、心筋虚血との間には有意な相関関係は認められなかった。肺動脈楔入圧と一回心仕事量で構成される心機能曲線は、正常対照群では、ニトログリセリン舌下投与前後ともに、急峻な同一曲線上を推移した。一方、狭心症群においては、ニトログリセリン投与前では、正常群の心機能曲線の右下方に偏位していたが、ニトログリセリン投与後、正常群の心機能曲線に近似した。この動態は、冠動脈攣縮による狭心症例でも同様であった。狭心症群においては、「ニトログリセリン投与前の中等度負荷時」と「投与後の最大負荷時」では、前負荷が、ほぼ同等であるが、「投与後の最大負荷時」のみ虚血は認められず、一回心仕事量は、より大きかった。この動態は、冠動脈攣縮による狭心症例でも同様であった。以上の成績から、狭心症に対するニトログリセリンの作用は、冠動脈狭窄部の緊張緩和に基づく、冠循環の直接改善が主体であると推論した。

Key words coronary spasm, coronary stenosis index, ergometer exercise, nitroglycerin, pulmmonary wedge pressure.

ニトログリセリンが、狭心症発作に著効を示すことは、よく知られているが、その作用機序については定説がない¹⁾。従来の諸家の報告では、冠循環に対する間接作用²⁾⁻⁵⁾とするものと直接作用に基づくもの⁶⁾⁻¹⁰⁾とに2大別される。前者では、ニトログリセリンの作用は、左室拡張末期圧、左室容積の減少、すなわち、前負荷の軽減を主体とし、更に体血管抵抗(後負荷)の減少が加わり、心筋虚血が改善されると説明されている。これに対し、後者の考えは、ニトログリセリンは

直接、主幹冠動脈を拡張させ、虚血部の冠血流そのものを増大させるとするものである。直接作用説は、古くから提唱されていたが、最近、冠動脈造影の普及によって冠攣縮の緩解作用が確認されるとともに、冠動脈造影⁹⁾⁻¹¹⁾⁻¹⁴⁾、モデル実験による検討¹⁵⁾などにより、硬化性冠動脈に対する拡張作用も認められ、再び注目を集めている。

今回、著者は、上述の2つの説の妥当性を血行動態面から解明することを目的として、冠動脈造影で確認

Abbreviations: AV, atrioventricular branch; CSI, coronary stenosis index; HR, heart rate; LAD, left anterior descending artery; LCA, left coronary artery; LCX, left circumflex artery; MBP, mean blood pressure; NG, nitroglycerin; PD, posterior descending

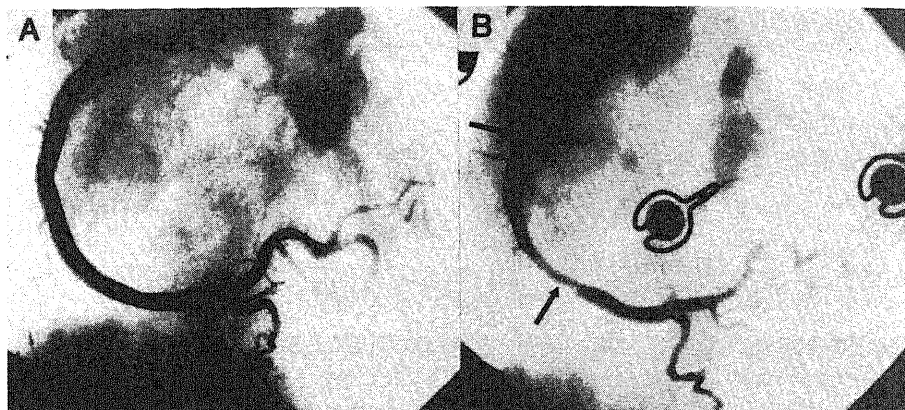


Fig. 1. Right coronary angiographic findings of a patient with angina pectoris caused by right coronary artery spasm (Spasm-AP). A, no significant stenosis was seen in right coronary angiogram. B, right coronary angiospasm was provoked by ergometer exercise. Two spastic lesions were visualised in segment 1 (75% stenosis) and segment 3 (50% stenosis).

した狭心症例を対象に、ニトログリセリン舌下投与前後で運動負荷を行い、それぞれの血行動態、及び心電図変化を、冠動脈狭窄度を考慮にいれて対比検討した。また、一部の症例では肺動脈楔入圧も併せ測定し、ニトログリセリンの前負荷軽減作用が、血行動態に及ぼす影響についても検討を加えた。

対象および方法

I. 対 象

金沢大学医学部附属病院第2内科に虚血性心疾患の精査の目的で入院し、選択的冠動脈造影を行い、確定診断した器質的労作性狭心症13例(平均年齢 51.1 ± 8.1 才;全例男性)ならびに、特殊な狭心症例として、安静時冠動脈造影では正常所見を呈したが、運動負荷により図1に示すように、右冠動脈segment 1及び3に攣縮を示した労作性狭心症の1例を対象とした。また、心筋症、心筋炎、僧帽弁逸脱症候群疑い等で入院し、心臓カテーテル検査上、異常を認めず、入院中の各種検査所見にも異常を認めなかった12例(平均年齢 50.5 ± 6.7 才、全例男性)を正常対照群とした。

II. 心臓カテーテル検査法

心臓カテーテル検査は、経大腿動脈穿刺法を用いて行った。通常の方法で心内圧を測定した後、カルドスコープU(シーメンス社製、エアランゲン、西ドイツ)

を用い、毎秒60コマ、35mmシネフィルムにて、左室造影、及び、冠動脈造影を行った。選択的冠動脈造影はJudkins法により行った。通常、左冠動脈造影はニトログリセリン舌下投与前、右前斜位30度、ニトログリセリン舌下投与後、右前斜位30度、60度、左前斜位60度にて造影を行った。次いで、右冠動脈造影を左前斜位60度、右前斜位30度にて施行した。さらに病的狭窄所見の正確を期するため症例によっては、1ないし2方向の追加造影を行った。冠動脈造影の判定は、American Heart Associationの分類¹⁶⁾に従って狭窄度を算出して行った。左室駆出率はKennedyのarea length method¹⁷⁾¹⁸⁾を用いて算出した。

III. 冠動脈狭窄指数 (coronary stenosis index, CSI) の算出法

上記の判定法による冠動脈狭窄度から以下の方法によりCSIを算出した。本研究では、運動負荷時の血行動態と冠狭窄度との対比が目的であるため、虚血を起こしうる狭窄、すなわち、American Heart Associationの分類による75%狭窄以上を有意の狭窄^{19)~25)}とし、この有意の狭窄のみを算定した。このscoreは、末梢に行くに従って減ずることとし、図2の如く、左主幹部segment 6、左回旋枝主幹部segment 11、右冠動脈主幹部segment 1, 2, 3に3点を与え、各分枝の本数に応じて、scoreを配分した。すなわち、右冠動脈

branch; PWP, pulmonary wedge pressure; RPP, rate pressure product; RCA, right coronary artery; seg. or S, segment; SWI, stroke work index; TPR, total peripheral resistance.

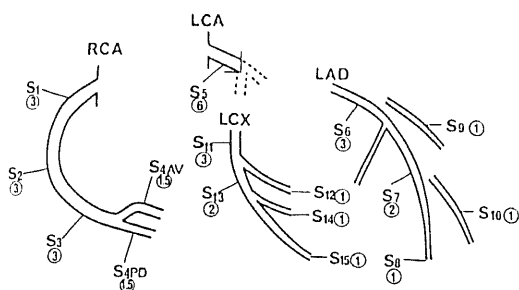


Fig. 2. Scores for the criteria of coronary stenosis index proposed in the present study. RCA, right coronary artery; LCX, left circumflex artery; LAD, left anterior descending artery; LCA, left coronary artery; AV, atrioventricular branch; PD, posterior descending branch; S, segment; ○, score of coronary stenosis index.

房室結節枝，右冠動脈後下行枝には，1.5点ずつ，左前下行枝は，segment 7，8に1点ずつ，segment 9，10にも1点ずつ，左回旋枝の病変では，segment 11には3点，segment 13には2点を，segment 12，segment 14には各1点ずつを与えた。左冠動脈主幹部は“segment 6 + segment 11”であるため6点とした。この各々の segment の score を加算して各症例の冠動脈狭窄指数を算出した。

IV. 自転車エルゴメーターによる運動負荷法 (運動負荷)

患者は，1週間，休薬し，食後2時間以後にベッドに固定したエルゴメーター405型(建部青州堂社製，東京)にて，仰臥位にて，運動負荷を加えた。あらかじめ，その患者の行いうる最大負荷量を決定しておき，その1/2量(中等度負荷)を最初の3分に加え，その後の3分に各人の行いうる最大負荷を加える2段階負荷を施行した。

運動負荷前，運動負荷開始3分後(中等度負荷時)，及び，運動負荷開始6分後(最大負荷時)に動脈圧，及び心拍出量を測定した。動脈圧は上腕動脈において観血的に記録し，心拍出量は同部位から色素稀釈法により測定した。

更に，運動負荷前，中等度負荷時，最大負荷時に，前壁側誘導(V₄₋₆)，下壁側誘導(II, III, aV_F)の心電図記録を行った。

V. 肺動脈楔入圧の測定

肺動脈楔入圧の測定は，正中肘静脈より肺動脈に挿入したスワンガンツ・カテーテルを用いて行った。

VI. 血行動態指標

血行力学的指標としては，上記以外に，一回心仕事

量(stroke work index, SWI)，末梢血管抵抗(total peripheral resistance, TPR)，rate pressure product (RPP)を以下の式にて算出した。

$$SWI \text{ (gm/beat}\cdot\text{m}^2\text{)} = \text{平均血圧} \times \text{一回心係数} \times 0.0136$$

$$TPR \text{ (dyne/sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2\text{)} = \frac{80 \times \text{平均血圧}}{\text{心係数}}$$

$$RPP = \text{収縮期血圧} \times \text{心拍数}$$

VII. 負荷心電図の判定

負荷心電図判定規準は，QRS終末点(J-point)より0.08秒の点が基線より1mm以下の低下²⁶⁾²⁷⁾を示した場合を負荷陽性と判定し，II, III, aV_F, V₄₋₆のST低下値(mm)の総和，ΣST(mm)²⁸⁾²⁹⁾を各症例ごとに算出した。

VIII. 統計処理法

測定値はすべて平均値±SD(n)で示した。平均値間の差の検定には，paired, 及び，unpaired t-testにより行い，p<0.05以下を有意差ありとした。

各種指標間の関連性については，相関及び回帰分析をおこない，p<0.05以下を有意と判定した。

成 績

I. 心臓カテーテル検査所見

今回，対象とした正常対照群，狭心症群の左室拡張末期圧，左室駆出率は，各群ともに正常範囲内であった(表1, 2)。

冠動脈造影所見では，正常群の冠動脈像は異常なく，狭心症群は全例に有意の冠動脈狭窄を認め，著者の設定した冠動脈狭窄指数では2~6.5を示し，その平均値は，4.2±1.5であった(表3)。99%の狭窄を示した症例1, 6, 11では，それぞれ側副血行路の発達が認められた。

II. 血行動態指標(表1, 2)

運動負荷量は，正常対照群，狭心症の両群間に有意差は認められなかった。

1. 心拍数(heart rate, HR)，平均血圧(mean blood pressure, MBP)

HR, MBPは運動負荷前値及び，最大負荷値は両群ともに，ほぼ同様の値を示し，有意差は認められなかった。また，両群の最大負荷時心拍数の予測最大心拍数に対する割合はニトログリセリン投与前では，正常対照群79±7(12)%，狭心症群83±10(13)％であり，ニトログリセリン投与後では，それぞれ82±9(12)％，83±9(13)％であり，両群間に有意差は認められなかった。

2. TPR

ニトログリセリン舌下投与前の運動負荷前値は、両群ともに、ほぼ同等であったが、最大負荷値は、正常群では、1209.0±322.1(12)dyne/sec·cm⁻⁵·m²、狭心症群では、1795.4±463.6(13)dyne/sec·cm⁻⁵·m²を示し、正常群が有意に低値を示した。ニトログリセリン舌下投与後では、運動負荷前値、及び、最大負荷値ともに両群間に有意差は認められなかった。

3. SWI

ニトログリセリン投与前、及び、投与後のいずれにおいても、運動負荷前値は、狭心症群と正常群の間に有意差を示さなかった。運動負荷によるSWIの増加

量を△SWI(最大負荷値-負荷前値)としてみると、図3に示すように、ニトログリセリン舌下投与前の△SWIは、正常群が、64.2±26.1(12)gm/beat·m²、狭心症群が、12.0±18.1(13)gm/beat·m²と正常群が有意(p<0.01)に高値を示した。しかし、ニトログリセリン舌下投与後の△SWIは正常群が45.2±18.0(12)gm/beat·m²、狭心症群が45.2±18.0(13)gm/beat·m²と両群間に有意差を認めなくなった。

更に、ニトログリセリンの効果を明確にするため△SWI(ニトログリセリン舌下投与後△SWI-舌下投与前△SWI)を検討すると、正常群は、-19.6±19.4(12)gm/beat·m²、狭心症群は、33.2±22.0(13)gm/beat·

Table 1. Hemodynamic data of 13 patients with angina pectoris

Table with columns: NAME, Sex, Age, Exercise Level (watt), EDP, EF, HR (before/after NG, Rest/Max, ΔHR), MBP (before/after NG, Rest/Max, ΔMBP), SWI (before/after NG, Rest/Max, ΔSWI), TPR (before/after NG, Rest/Max, ΔTPR). Rows 1-13 list patient data.

W, watt; Max, maximum; EDP, end diastolic pressure; EF, ejection fraction; MBP, mean blood pressure; SWI, stroke work index; TPR, total peripheral resistance; Δ, maximal value- value at rest; Δ', value after administration of nitroglycerin- value before administration of nitroglycerin; after NG, after administration of nitroglycerin; HR, heart rate; M, male; *: mean value ± standard deviation

Table 2. Hemodynamic data of 12 normal control subjects

Table with columns: NAME, Sex, Age, Exercise Level (watt), EDP, EF, HR (before/after NG, Rest/Max, ΔHR), MBP (before/after NG, Rest/Max, ΔMBP), SWI (before/after NG, Rest/Max, ΔSWI), TPR (before/after NG, Rest/Max, ΔTPR). Rows 1-12 list control subject data.

W, watt; Max, maximum; EDP, end diastolic pressure; EF, ejection fraction; MBP, mean blood pressure; SWI, stroke work index; TPR, total peripheral resistance; Δ, maximal value- value at rest; Δ', value after administration of nitroglycerin- value before administration of nitroglycerin; after NG, after administration of nitroglycerin; HR, heart rate; M, male; *: mean value ± standard deviation

Table 3. Coronary arteriogram and electrocardiographic changes in patients with angina pectoris

Case	% stenosis of coronary arteriogram in segment															CSI	ΣST (mm)			
	1	2	3	4		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15	before NG	after NG	Δ ΣST
				AV	PD															
1 K.M	99		50	50													3	1.5	0	1.5
2 J. I		50						75									2	1.0	0.5	0.5
3 I. M							75										3	2.0	1.5	0.5
4 M. A	75	25															3	1.5	1.5	0
5 F. H								75		25							3	2.5	2.0	0.5
6 S. Y	25	25	50					75						99	50		4	2.3	0	2.3
7 M. Y		25					90	75	25				25		25		5	3.8	0	3.8
8 H. A			25		75		90			25	25	25	25		25	25	4.5	3.3	0.5	2.8
9 Y. S			25			75				25				25	25		6	9.5	3.5	6.0
10 M. N		50	50	90			50	90	25	90		25		90	50		6.5	4.0	0	4.0
11 K. M	25	25	25		75		50	75						99			5.5	6.0	0	6.0
12 H. T	25	25	75					75				25		75			6	3.8	0	3.8
13 Y. U												75		25			3	2.5	0.5	2.0

CSI, coronary stenosis index; AV, atrioventricular branch; PD, posterior descending branch; NG, nitroglycerin; ΔΣST, ΣST after administration of nitroglycerin - ΣST before administration of nitroglycerin.

m²であり、正常群に比し、狭心症群が有意 (p<0.01) に高値を示した。

II. 心電図上の虚血性変化

正常群では、運動負荷により ST-T 変化をきたした症例は認められなかった。狭心症群における最大負荷時の ST 低下の緩和 (ΣST) はニトログリセリン舌下投与前では、3.3±2.2(13)mmであったが、ニトログリセリン舌下投与後の運動負荷では、0.8±1.1(13)mmであり (表3)、有意 (p<0.01) に虚血の改善が認められた。

III. 血行動態指標、心電図、及び、冠動脈狭窄指数の相互関係

1. ΔSWI と ΣST との関係

両者は、r=-0.520 で、有意 (p<0.05) の負の相関関係を有し、ST 低下が強い狭心症例ほど、ΔSWI の増大が抑制されることを示していた (図4 a)。

2. Δ'SWI と ΔΣST(ニトログリセリン舌下投与後 ΣST-舌下投与前 ΣST) との関係

両者には、r=0.553 で有意 (p<0.05) の正相関があり (図4 b)、虚血改善が強い症例ほど、SWI の改善が強く起こることを示していた。

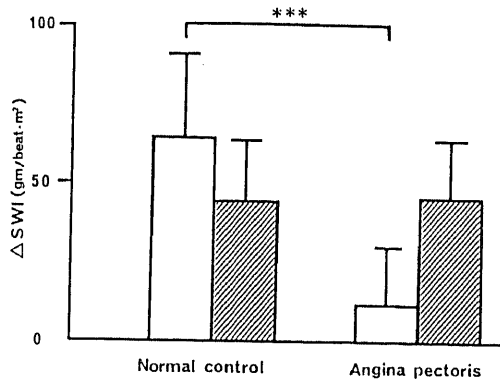


Fig.3. Effect of sublingual administration of nitroglycerin on SWI. The bar represents the +standard deviation. Statistical difference: ***, p<0.01. □, before sublingual administration of nitroglycerin; ▨, after sublingual administration of nitroglycerin. SWI, stroke work index; ΔSWI, SWI at maximal exercise-SWI at rest.

3. CSI と Σ ST との関係

両者の間には、 $r=0.732$ の有意 ($p<0.01$) の正相関があり (図 5)、CSI と運動負荷に伴う虚血の程度とは密接な関係を示した。

4. CST と $\Delta\Sigma$ ST との関係

両者には、 $r=0.883$ の有意 ($p<0.01$) の正相関が認められた (図 6)。

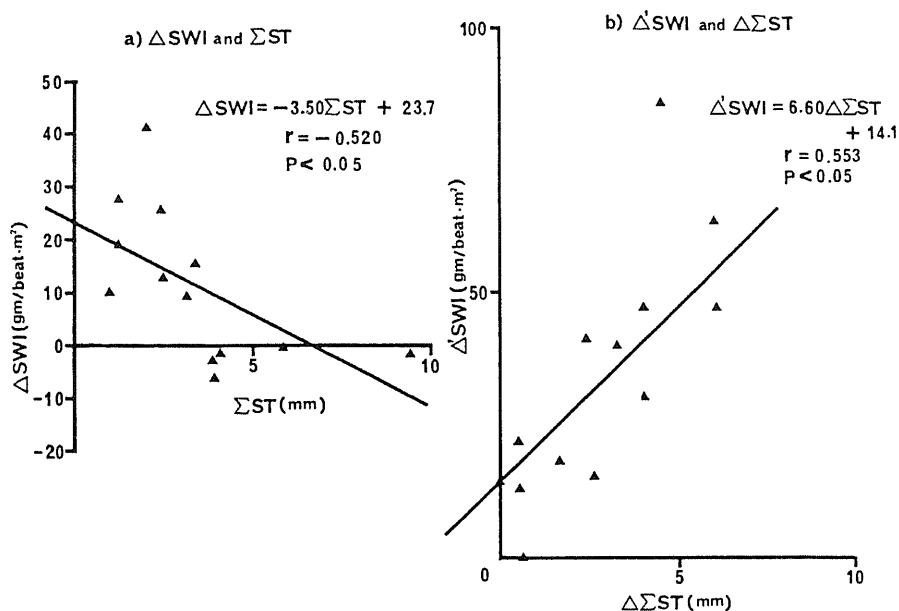


Fig. 4. Correlation between Δ SWI and Σ ST (a), and between Δ' SWI and $\Delta\Sigma$ ST (b).

a) Solid line represents the linear regression analysis between Δ SWI and Σ ST.

b) Solid line represents the linear regression analysis between Δ' SWI and $\Delta\Sigma$ ST.

SWI, stroke work index; Δ SWI, SWI at maximal exercise-SWI at rest; Δ' SWI, Δ SWI after sublingual administration of nitroglycerin- Δ SWI before sublingual administration of nitroglycerin; $\Delta\Sigma$ ST, Σ ST after sublingual administration of nitroglycerin- Σ ST before sublingual administration of nitroglycerin.

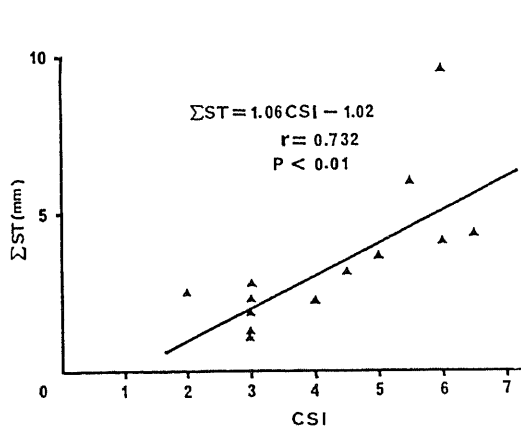


Fig. 5. Correlation between ST and CSI. Solid line represents the linear regression analysis between Σ ST and CSI. CSI, coronary stenosis index.

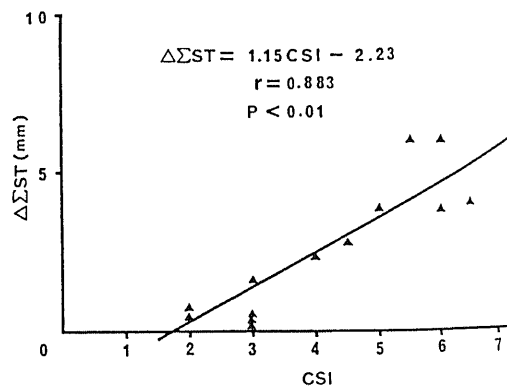


Fig. 6. Correlation between $\Delta\Sigma$ ST and CSI. Solid line represents the linear regression analysis between $\Delta\Sigma$ ST and coronary stenosis index (CSI). $\Delta\Sigma$ ST, Σ ST after sublingual administration of nitroglycerin- Σ ST before sublingual administration of nitroglycerin.

5. CSI と Δ SWI との関係

両者には、 $r = -0.644$ で有意 ($p < 0.01$) の負の相関が認められた (図7)。

6. CSI と Δ' SWI との関係

両者間には、 $r = 0.833$ で有意 ($p < 0.01$) の正相関が認められた (図8)。

7. ニトログリセリンによる末梢血管抵抗変化量の改善度 (Δ' TPR) と CSI 及び、心電図 ST 低下度のニトログリセリンによる改善度 ($\Delta\Sigma$ ST) との関係

Δ' TPR (ニトログリセリン投与後 Δ TPR - ニトログ

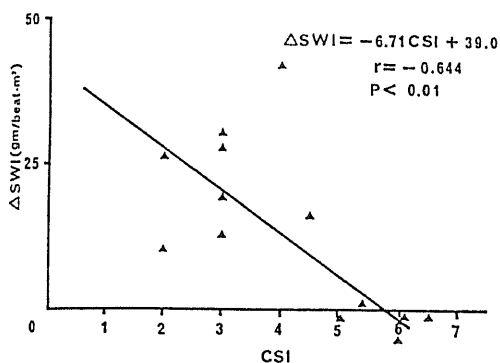


Fig. 7. Correlation between Δ SWI and CSI. Solid line represents the linear regression analysis between Δ SWI (stroke work index at maximal exercise - stroke work index at rest) and CSI (coronary stenosis index).

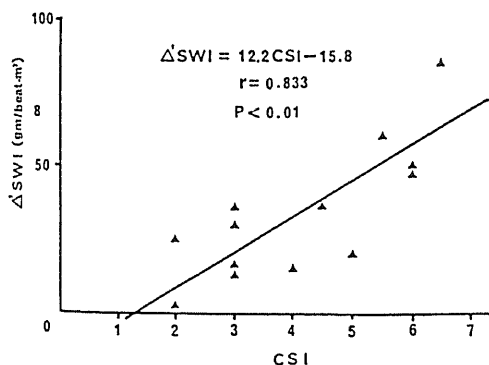


Fig. 8. Correlation between Δ' SWI and CSI. Solid line represents the linear regression analysis between Δ SWI and CSI. SWI, stroke work index; Δ SWI, SWI at maximal exercise - SWI at rest; Δ' SWI, Δ SWI after sublingual administration of nitroglycerin - Δ SWI before sublingual administration of nitroglycerin; CSI, coronary stenosis index.

リセリン投与前 Δ TPR) と CSI との間には、有意の相関関係は認められず、 Δ' TPR と $\Delta\Sigma$ ST との間にも有意の相関は認められなかった。

IV. 肺動脈楔入圧を中心とした検討

ニトログリセリン投与前の運動負荷では ST 低下を示し、ニトログリセリン投与後の運動負荷では、ST 低下が認められなくなった器質的冠動脈狭窄を有する労作性狭心症 4 例、右冠動脈攣縮による労作性狭心症 1 例、および正常対照群 3 例については、運動負荷に際し、肺動脈楔入圧を他の血行動態と同時に測定した。

1. SWI と肺動脈楔入圧との関係

正常対照群、狭心症群、攣縮性狭心症例、各々について運動負荷前、中等度負荷、および最大負荷時の SWI、肺動脈楔入圧をそれぞれ縦軸、横軸とした座標で表わすと、図9のような心機能曲線を形成した。

正常対照群ではニトログリセリン投与前後もに、運動負荷に伴いほぼ同一心機能曲線上を、急峻に上昇する動態を示した。これに対し、狭心症群では、ニトログリセリン投与前の運動負荷において肺動脈楔入

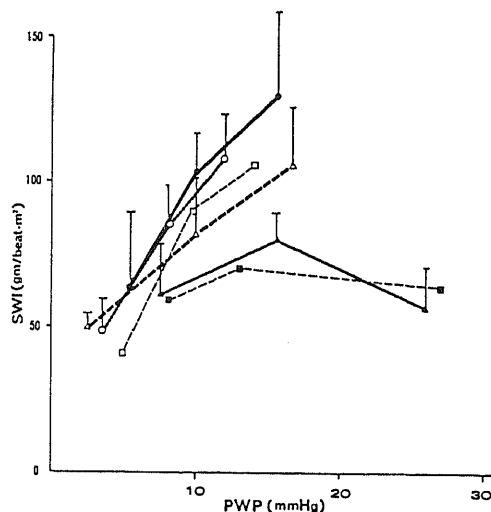


Fig. 9. Correlation between SWI and PWP before and during ergometer exercise. The bar represents the + standard deviation. ●-●, normal control before sublingual administration of nitroglycerin; ○-○, normal control after sublingual administration of nitroglycerin; ▲-▲, patients with angina pectoris before administration of nitroglycerin; △-△, patients with angina pectoris after sublingual administration of nitroglycerin; ■-■, Spasm-AP before sublingual administration of nitroglycerin; □-□, Spasm-AP after sublingual administration of nitroglycerin; PWP, pulmonary wedge pressure; SWI, stroke work index.

圧、一回心仕事量の運動負荷前値はそれぞれ $7.5 \pm 1.3(4)$ mmHg, $60.9 \pm 17.0(4)$ gm/beat \cdot m² と正常対照群と有意差はなかったが、中等度負荷および最大負荷による肺動脈楔入圧の上昇は正常群に比し有意 ($p < 0.01$) に大きく、一回心仕事量の増大は有意 ($p < 0.05$) に抑制され、心機能曲線は対照群の右下方に位置した。ニトログリセリン投与後では運動負荷による肺動脈楔入圧の上昇は軽度となり、一回心仕事量の増加の抑制は改善され、心機能曲線としては、上方へ移動し、正常対照群と近似した曲線を示した。冠動脈攣縮による狭心症の1例は図9に示すようにニトログリセリン舌下投与前、投与後ともに、狭心症群とほぼ類似の心機能曲線を示した。

2. 同等の肺動脈楔入圧を示す「ニトログリセリン投与前の中等度運動負荷時」と「ニトログリセリン投与後の最大負荷時」の血行動態の比較

狭心症においては、「ニトログリセリン舌下投与前の中等度運動負荷時」の肺動脈楔入圧と「ニトログリセリン舌下投与後の最大負荷時」の肺動脈楔入圧とは、ほぼ同等の値を示した。そこで、両者の Σ ST, SWI, 及び, RPP を比較した(表4)。 Σ ST に関しては前者においてのみ、 $1.5 \pm 0.4(4)$ mm の ST 低下を示し、後者においては、全く ST 低下を示さなかった。SWI に関しては、後者における値が前者に比し、有意に高値を示した。また、RPP に関しても後者における値が前者における値に比し、高い傾向を示した。このようにニトログリセリン投与前では、虚血を呈する肺動脈楔入圧において、ニトログリセリン投与後では、虚血を呈さずに、心臓はより大きな仕事を行えた。冠動脈攣

縮による労作性狭心症例においても、まったく同様なことが認められた(表4)。

考 察

本研究において著者は、運動負荷時の血行動態及び、心電図上の虚血性変化とこれらに対するニトログリセリンの作用を検討し、ニトログリセリンの作用機序を明らかにすることを試みた。運動負荷法としては、危険な不整脈の誘発を防ぎ³⁰⁾、任意の虚血性変化を安全確実に惹起しうる方法として、臥位エルゴメーターによる2段階負荷を選択し、終末点を各人の行いうる最大負荷とした。この負荷法は、普遍的に行いうる利点はあったが、各個体に対し、均等な負荷が与えられるかどうかについては問題があった。しかし、結果的には、正常群、狭心症群の2群間で有意差を認めず、また、平均血圧にも有意差を認めず両群ともに亜最大負荷を均等に与えることができた。

ニトログリセリンが、運動負荷に及ぼす効果を検討すると、狭心症群では、ニトログリセリン投与後の運動負荷において、ST 低下度(Σ ST)の改善を来すとともに、それに伴ない一回心仕事量の増大度(Δ SWI)の抑制が軽減された。また、運動負荷による ST 低下度と一回心仕事量増大度の相関の検討ではニトログリセリンによる ST 低下の改善度($\Delta\Sigma$ ST)と一回心仕事量増大抑制の改善度(Δ' SWI)は正相関を示し、ニトログリセリンによる虚血改善と左心機能の改善は密接に関連していることが明らかにされた。この様にニトログリセリンが運動負荷時の虚血の改善を示すことは諸家²⁾⁻⁴⁾⁶⁾により認められており、その機序については、

Table 4. Difference between hemodynamic parameters at moderate exercise before administration of NG and at maximal exercise after administration of NG in the patients with organic angina pectoris and spasm-AP

Patient	Number of patients tested		PWP (mmHg)	Σ ST (mm)	SWI (gm/beat \cdot m ²)	RPP
Organic angina pectoris	4	Moderate exercise before administration of NG	15.6 \pm 2.6	1.5 \pm 0.7	80.0 \pm 10.0	180.8 \pm 69.2
		Maximal exercise after administration of NG	16.5 \pm 1.3	0**	107.2 \pm 20.0*	272.1 \pm 50.0
Spasm-AP	1	Moderate exercise before administration of NG	13	2.6	78	242
		Maximal exercise after administration of NG	14	0**	107*	313

Each data at moderate exercise before administration of NG was compared with that at maximal exercise after administration of NG. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$. NG, nitroglycerin; Spasm-AP, angina pectoris caused by right coronary artery spasm.

冠循環に対する間接作用に由来するとの考えと、冠循環に対する直接作用に由来するとの2説¹¹⁻¹⁰⁾が提唱されている。前者の考え方は、Ganz ら⁹⁾の知見に代表される。彼等は、ニトログリセリンの冠動脈内注入によって冠血流の増大を図っても、ペーシング誘発狭心痛を改善し得ないことを示した。この事実から、ニトログリセリンの虚血改善作用は、主として前負荷軽減作用に伴う左室拡張末期容積の縮小によるものであり、これに体血圧減少作用、すなわち、後負荷の減少が附加され心筋酸素需要の減少、更には心筋内血流の再分布をきたすと推定した。これに対し、後者の説は、ニトログリセリンは冠動脈、特に主幹部に直接作用して狭窄部の緊張あるいは、攣縮の緩解⁷⁻¹⁰⁾により血流を増大させ、更に側副血行路の血流をも増大させ⁷⁾¹⁰⁾、虚血を改善すると説明するものである。

著者は運動負荷時の虚血に対するニトログリセリンの改善作用に上記いずれの作用が主体をなしているかを検討するため、まず、冠動脈硬化の程度を指数化して客観的に把握することを試みた。冠血流障害は軽度の狭窄では惹起されず、血流と狭窄との関係を検討したモデル実験²⁰⁾⁻²⁶⁾によれば、50~75%以上の狭窄で、急激な血流の減少が起こるとされている。従って、冠血流障害を評価するためには、50~75%以上の狭窄、すなわち、American Heart Association の分類¹⁶⁾では、75%狭窄(51~75%)以上を冠血流に対する有意狭窄として判定すべきである。更に冠血流障害の影響は、本幹から分枝するに従って当然、減少し、本幹の有意狭窄の冠血流障害を100とすれば、2つに分かれた分枝の有意狭窄の冠血流障害は50と評価すべきである³¹⁾⁻³⁴⁾。より詳細な冠血流障害の判定には分枝の心筋灌流域、分枝の発達度も問題にすべきであるが、冠動脈像の判定に、これらの因子を加えると指数判定が複雑化するため、著者は本幹から分枝する各枝の流量を等価と評価して、本幹の score を各分枝数により除した score を各分枝の冠狭窄指数とした。このように冠血流障害を考慮して判定した冠動脈狭窄指数(CSI)と Σ STとの間には有意な正相関が、また、冠動脈狭窄指数とSWIとの間には有意な逆相関が認められ、運動負荷時のST低下、すなわち心筋虚血、及び、これによって惹起される心機能障害は冠血流障害と密接な関係を有することを示した。Knoebel ら³⁵⁾は、冠血流の減少が一定レベル以下になると負荷心電図は陽性所見を呈することを示しており、更にCohn ら³⁶⁾、石村ら³⁷⁾も、冠動脈有意狭窄と心電図上の虚血性変化とは関係を有すると報告している。しかし、本研究のように、詳細な狭窄程度の観察にもとずき、運動負荷時のST変化との関係を論じた成績は、まったく認められない。

次に、冠血流障害に与えるニトログリセリンの効果について考察する。冠動脈狭窄指数とニトログリセリンによるST低下の改善度 $\Delta\Sigma$ STとは正相関を示し、更に、ニトログリセリンによる心機能の改善度と冠動脈狭窄指数の間にも正相関が示された。すなわち、有意な冠動脈狭窄を有し、ニトログリセリン舌下投与前の運動負荷に際し、冠血流障害の程度の強い症例ほど、ニトログリセリン舌下投与により、冠血流障害、左心機能がともに改善されるという成績を得た。最近、McGregor¹⁶⁾は、従来、報告されてきたニトログリセリンの作用機序に関する文献を総括して、冠動脈モデルを想定し、冠動脈の太い部分の狭窄により細小動脈の虚血をきたしている場合は、有意狭窄部分の僅かな開大で、末梢血流の改善が期待できると述べている。実際にBrown ら⁹⁾は、治療量のニトログリセリン舌下内服後の冠動脈造影像の検討結果にもとづいて、正常冠動脈の開大率は18%であるのに対し、中等度狭窄では25%、更に高度狭窄では、35%の開大率を示すことを証明し、ニトログリセリンの主たる作用機序は、有意狭窄冠動脈を直接開大することにあると報告している。更にCohn ら⁷⁾、Klein ら¹⁰⁾はニトログリセリンの冠循環への直接作用、特に側副血行の増大作用を示唆している。以上の知見から推定すれば、著者が運動負荷を施行した症例においても、有意の狭窄部位がニトログリセリンにより開大し、その末梢血流が改善した可能性が強い。更に Σ STからみた冠血流改善が、冠動脈狭窄指数の高いもの程、高度の改善を示した成績は、各狭窄部位の血流改善が加算された結果、相対的に冠血流障害の改善がより強く表現されたものであろう。冠動脈狭窄指数と左心機能の改善度 Δ 'SWIとが正相関を示したことについても同様に、冠血流障害の改善が左心機能を改善させたと考えてさしつかえないと思われる。このように冠動脈狭窄指数、心電図所見、左室血行動態の相互関係からの検討からは、ニトログリセリンの虚血改善作用は、冠血流障害の直接的改善作用にもとづくものであることを強く指示した。

上記の結果は、ニトログリセリンの前負荷改善作用が、心筋虚血改善の主作用でないことを間接的に推定するものであったが、その直接証明に欠けていた。それ故、次にニトログリセリンの冠循環に対する間接作用の関与について検討した。

冠動脈狭窄指数とニトログリセリンによる末梢血管抵抗の改善度との関係、及び、ニトログリセリンによるST低下度と末梢血管抵抗との関係のいずれにおいても、相関関係は認められず、後負荷軽減作用は積極的作用を示さなかったものと思われる。

前負荷との関係を解明するため、ニトログリセリン

舌下投与前の運動負荷ではST低下を惹起し、ニトログリセリン舌下投与後の運動負荷ではST低下を示さない器質的冠動脈狭窄症例について肺動脈楔入圧と一回心仕事量との関係を検討した。その結果では、正常対照群はニトログリセリン投与前、投与後ともに同一の心機能曲線上を推移した。これに対し、狭心症群では運動負荷により心筋虚血に陥り、負荷量が多いほど肺動脈楔入圧が有意に上昇するにもかかわらず、逆に一回心仕事量の増大は有意に抑制され、心機能曲線は、正常心機能曲線に比し大きく右下方に偏在し、明らかに冠循環障害が肺動脈楔入圧、並びに一回心仕事量の動態を支配していた。しかし、ニトログリセリン投与後、心電図上の虚血が認められなくなるとともに、肺動脈楔入圧の上昇、一回心仕事量の増大は正常対照群と同等になり、その心機能曲線は左上方に復し、正常心機能曲線に近似した。

また、運動負荷時に、右冠動脈の攣縮により心電図上ST低下をきたし、ニトログリセリン舌下投与により、その攣縮が完全に緩解する症例の運動時の心機能曲線はニトログリセリン舌下投与前、後ともに、この器質的冠動脈狭窄を有する狭心症群と全く同様であった。これらの成績はニトログリセリンの前負荷軽減作用により心筋虚血が改善されたとするよりも、むしろ、ニトログリセリンの冠動脈拡張作用により心筋虚血が改善したことを支持するものであった。

更にニトログリセリンによる心筋虚血の改善が前負荷軽減作用によるものでないことを証明するため、同等の肺動脈楔入圧を示す「ニトログリセリン舌下投与前の中等度負荷時」と「ニトログリセリン舌下投与後最大負荷時」の心電図所見、血行動態を比較した。その結果、同等の前負荷でありながら、前者ではST低下を示し、後者では心仕事量、RPPは大きく、心筋酸素量は当然大きいにもかかわらずST低下は認められなかった。また、この動態は、冠動脈攣縮性狭心症でも同様であった。この事実は心筋虚血および、その改善が前負荷に依存していないことを端的に支持している。

最近、異型狭心症の原因は冠動脈攣縮であり、その緩解にニトログリセリンが著効を示すことが確認されて以来、狭心症と冠動脈攣縮、冠動脈緊張との関係について多くの論議がなされ、安静時狭心症の原因に冠動脈緊張、攣縮が関与していることは、諸家の認めるところである。一方、労作性狭心症の成因についても、Maseriら³⁾は、自験例の観察に基づき、冠動脈緊張、攣縮が主役をなすと推論し、著者を含め多くの研究者によって臨床的に、その傍証となりうる報告がなされている³⁸⁾⁻⁴⁰⁾。今回の検討でも、器質的冠動脈狭窄によ

る労作性狭心症と冠動脈攣縮による労作性狭心症例とのニトログリセリン舌下投与前後の運動負荷動態が、きわめて類似していたことは、労作性狭心症の発症に冠動脈狭窄部の緊張、攣縮が強く関与していることを傍証するものであろう。

いずれにしても、以上の成績は、労作性狭心症例に対する運動負荷時のニトログリセリンの作用機序は前負荷軽減作用がその主体をなすものではなく、冠動脈狭窄部の開大による冠血流障害の改善が、その主作用であることを示唆するものと思われる。

結 論

労作性狭心症 13 例、冠攣縮性狭心症 1 例、正常対照例 12 例に対し、ニトログリセリン舌下投与前後にエルゴメーターによる運動負荷を行い、運動負荷時の血行動態、心電図および冠動脈像の 3 者の相互関係を検討し、次のような成績を得た。

1) ニトログリセリン舌下投与前の運動負荷では、著者の設定した冠動脈狭窄指数の高い症例ほど、負荷時の一回心仕事量の増加は不良であり、冠動脈狭窄指数と一回心仕事量の間には逆相関が認められた。冠動脈狭窄指数と負荷による一回心仕事量の増加量 (Δ SWI) とは逆相関を示した。

2) ニトログリセリン舌下投与後の運動負荷では、冠動脈狭窄指数とニトログリセリンによる虚血改善度 (Δ SST)の間には、有意の正相関が認められた。冠動脈狭窄指数とニトログリセリンによる心仕事量の改善度 (Δ 'SWI) とは有意の正相関を示した。ニトログリセリンによる末梢血管抵抗の変化量 (Δ 'TPR) とニトログリセリンによる虚血改善度 (Δ SST) との間ならびに Δ 'TPR と冠動脈狭窄指数の間には関連がなかった。

3) 負荷前、負荷中の一回心仕事量、肺動脈楔入圧を座標とした心機能曲線を検討すると、狭心症群は正常対照群における心機能曲線の右下方に偏位していたが、ニトログリセリン舌下投与により正常対照群の曲線と近似するようになった。

4) 労作時の冠攣縮が証明された労作性狭心症の 1 例でも、運動負荷反応はニトログリセリン投与前後ともに、器質的冠動脈狭窄を有する狭心症群とほぼ同一であり、一回仕事量、肺動脈楔入圧で表現される心機能曲線も狭心症群の曲線と同様であった。

5) 肺動脈楔入圧 (前負荷) が、ほぼ同一である「ニトログリセリン舌下投与前中等度負荷値」と「舌下投与後最大負荷値」の比較では、後者の一回心仕事量は、より大であり、しかも虚血は認められなかった。

以上の成績から、狭心症におけるニトログリセリン

の作用機序の主体をなすものは、前負荷軽減作用でなく、冠動脈拡張効果が主作用であると結論される。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導、御教示を頂いた元田憲教授に心から感謝致します。併せて、本研究遂行に際し、多大な御協力を頂きました金沢大学第二内科循環器グループの各位に深く感謝致します。

なお本論文の一部は、第21回日本脈管学会総会において発表した。

文 献

- 1) **Feldmann, R. L. & Conti, C. R.** : Editorial: Relief of myocardial ischemia with nitroglycerin: What is the mechanism? *Circulation*, **64**, 1098-1100 (1981).
- 2) **Müller, O. & Rarvik, K.** : Hemodynamic consequences of coronary heart disease with observations during anginal pain and of the effect of nitroglycerin. *Brit. Heart J.*, **20**, 302-310 (1958).
- 3) **Parker, J. O., Di Giorgi, S. & West, R. O.** : A hemodynamic study of acute coronary insufficiency precipitated by exercise with observations on the effect of nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.*, **17**, 470-483 (1966).
- 4) **Najami, M., Griggs, D. M., Kasparian, H. & Novack, P.** : Effect of nitroglycerin on hemodynamics during rest and exercise in patients with coronary insufficiency. *Circulation*, **35**, 46-54 (1967).
- 5) **Ganz, W. & Marcus, H. S.** : Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing induced angina. *Circulation*, **46**, 880-889 (1972).
- 6) **Hoeschen, R. J., Bousaros, G. A., Klassen, G. A., Fam, W. M. & McGregor, M.** : Hemodynamic effect of angina pectoris and of nitroglycerin in normal and anginal subjects. *Brit. Heart J.*, **28**, 221-230 (1969).
- 7) **Cohn, P. F., Madelox, D., Holman, B. L., Markis, J. E., Adams, D. F., See, J. R. & Idoine, J.** : Effect of sublingually administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patient with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, **39**, 672-678 (1977).
- 8) **Maseri, A., Chierchia, S. L. & Abbate, A.** : Pathogenetic mechanisms underlying the clinical events associated with atherosclerotic heart disease. *Circulation*, **62**, (Suppl. V), V 3-V 13 (1980).
- 9) **Brown, B. G., Bolson, E., Petersen, R. B., Pierce, C. D. & Dodge, H. T.** : The mechanism of nitroglycerin action; stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation*, **64**, 1089-1097 (1981).
- 10) **Klein, R. C., Grehl, T. M., Stengert, K. B. & Mason, D. T.** : Evaluation of the effect of systemic nitroglycerin on perfusion of ischemic myocardium in coronary heart disease, associated intraoperatively by antegrade blood flow through intact asphenous vein bypass graft. *Am. Heart J.*, **101**, 292-299 (1981).
- 11) **Vatner, S. F., Pagani, M., Manders, W. T. & Pasipoularides, A. D.** : Alpha adrenergic vasoconstriction and nitroglycerin vasodilatation of large coronary arteries in the conscious dog. *J. Clin. Invest.*, **65**, 5-14 (1980).
- 12) **Harder, D. R., Belardinelli, L., Sperelaris, N., Rubio, R. & Berne, R. M.** : Differential effect of adenosine and nitroglycerin on the action potentials of large and small coronary arteries. *Circ. Res.*, **44**, 176-183 (1979).
- 13) **Feldman, R. L., Pepine, C. J. & Conti, R.** : Magnitude of dilatation of large and small coronary arteries by nitroglycerin. *Circulation*, **64**, 324-332 (1981).
- 14) **Feldman, R. L., Pepine, C. J., Curry, R. C. & Conti, C. R.** : Case against routine use of glyceryl trinitrate before coronary angiography. *Br. Heart J.*, **40**, 992-997 (1978).
- 15) **McGregor, M.** : The nitrate and myocardial ischemia. *Circulation*, **66**, 680-692 (1982).
- 16) **Green, D. J., Carlisle, R., Grant, C. & Bunnell, I. L.** : Estimation of left ventricular volume by one plane cineangiography. *Circulation*, **35**, 61-69 (1967).
- 17) **Kennedy, J. W., Trenholme, S. E. & Kasser, I. S.** : Left ventricular volume and mass from single-plane cineangiogram. A comparison of anterior-posterior and right anterior oblique method. *Am. Heart J.*, **80**, 343-352 (1970).
- 18) **Austen, W. G., Edward, J. E., Frye, R. L., Gensini, G. G., Gott, V. L., Criffith, L. S., McGoan, G. G., Murphy, M. L. & Roe, B. B.** : A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Council on cardiovascular

- surgery. American Heart Association. *Circulation*, **51** (News from the American Heart Association), 7-40 (1975).
- 19) **Bookstein, J. J. & Kahn, D. R.**: Appraisal of coronary arteriography in evaluating the hemodynamic significance of experimental coronary artery stenosis. *Radiology*, **88**, 672-679 (1967).
- 20) **Bergner, R. & Hwang, N. H. C.**: Critical arterial stenosis; A theoretical and experimental solution. *Ann. Surg.*, **180**, 39-50 (1973).
- 21) **Gould, K. L., Lipscomb, K. & Hamilton, G. W.**: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.*, **33**, 87-94 (1974).
- 22) **Lawrie, D. J., Levinsky, R. A., Levis, R. M., Thopson, H. K. & Cole, J. S.**: A mathematical model describing the effect of coronary artery stenosis on coronary blood flow in resting and stressed dogs. *Card. Res. Bull.*, **13**, 52-60 (1975).
- 23) **Lipscomb, K. & Gould, K. L.**: Mechanism of the effect of coronary artery stenosis on the coronary artery flow in the dog. *Am. Heart J.*, **89**, 60-67 (1975).
- 24) **Logan, S. E.**: On the fluid mechanics of human coronary artery stenosis. *IEEE Trans Bio. Eng. BME*, **22**, 327-334 (1975).
- 25) **Lipscomb, K. & Hooten, S.**: Effect stenotic dimensions and blood flow on the hemodynamic significance of model coronary arterial stenosis. *Am. J. Cardiol.*, **42**, 781-792 (1978).
- 26) **Froelicher, V. F., Thompson, A. J., Longo, M. R., Triebwasser, J. H. & Lancaster, M. C.**: Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. *Prog. Card. Dis.*, **18**, 265-275 (1976).
- 27) **Erikssen, J., Enge, I., Forfgang, K. & Storsstein, O.**: False positive diagnostic test and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. *Circulation*, **54**, 371-376 (1976).
- 28) **Cokkinos, D. V., Patsouros, K. D., Klotsotrias, G., Kanellaki, M. & Pastilnakas, J.**: Evaluation of antianginal drug treatment by precordial exercise electrocardiography. *Cardiology*, **68** (Suppl. 2), 141-146 (1981).
- 29) **Bussmarr, W. D., Schöfer, G., Kurita, A. & Ganz, W.**: Nitroglycerin in acute myocardial infarction X; Effect of small and large doses of nitroglycerin on sigma ST segment elevation. Experimental and clinical results. *Clin. Cardiol.*, **2**, 106-112 (1979).
- 30) **Kattus, A. A., Brock, L. L., Naughton, J., Bruce, R. A., Parmley, L. F., Fox, S. M., Taylor, H. L., Haskell, W. L., Zohman, L. R. & Hellersstein, H. K.**: Exercise testing and training of apparently healthy individuals. A handbook of physicians, p4-5, American Heart Association, New York, 1972.
- 31) **Kronzon, I., Wiener, H. & Glasman, E.**: Isolated diagonal artery disease. *Am. J. Med. Sci.*, **275**, 187-191 (1978).
- 32) **Tsujioka, K., Abe, H., Fukui, S. & Minamoto, T.**: Site and severity of coronary narrowing and infarct size in man. *Brit. Heart J.*, **44**, 271-279 (1980).
- 33) **Iscandrian, A. S., Segal, B. L., Kimbiris, D. & Bemis, C. E.**: Coronary artery disease confined to secondary artery system. *Clin. Cardiol.*, **4**, 130-133 (1980).
- 34) **Rowe, G. G., Thomsen, J. H., Stenlund, R. R., Mckenna, D. H., Sialer, S. & Corliss, R. J.**: A study of hemodynamics and coronary blood flow in man with coronary artery disease. *Circulation*, **39**, 139-148 (1969).
- 35) **Knoebel, S. B., Elliot, W. C., Mchenry, P. L. & Ross, E.**: Myocardial blood flow in coronary artery disease correlation with severity of disease and treadmill exercise response. *Am. J. Cardiol.*, **27**, 51-58 (1971).
- 36) **Cohn, P. F., Vokonas, P. S., Most, A. S., Herman, M. V. & Gorlin, R.**: Diagnostic accuracy of two-step post exercise ECG, results in 305 subjects studied by coronary arteriography. *JAMA*, **220**, 501-506 (1972).
- 37) 石村孝夫・山口 洋: 冠動脈狭窄と負荷心電図-冠動脈造影に基づく検討. *綜合臨牀*, **26**, 395-403 (1977).
- 38) 神川 繁・元田 憲・多賀邦章・清水賢己・炭谷哲二・文字 直・布田伸一・竹田亮祐・吉村 陽: エルゴメーター負荷にて誘発された冠動脈攣縮. *循環器科*, **10**, 366-371 (1981).
- 39) **Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A., Nagao, M., Miwa, K. & Tanaka, S.**: Exertional angina

pectoris caused by coronary arterial spasm; Effect of various drugs. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 647-652 (1979).

40) Fuller, C. M., Raizuer, A. E., Chahine, R. A., Nahormek, P., Ishimori, T., Verani, M., Nitishin, A., Mokotoff, D. & Luchi, R. L.: Exercise-

induced coronary arterial spasm; angiographic demonstration, documentation of ischemia by myocardial scintigraphy and results of pharmacologic intervention. *Am. J. Cardiol.*, **46**, 500-506 (1980).

Clinical Studies on the Mechanism of Nitroglycerin Action for the Improvement of Myocardial Ischemia due to Coronary Artery Stenosis Shigeru Jinkawa, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - *J. Juzen Med. Soc.*, **94**, 921-934 (1985)

Key words: coronary spasm, coronary stenosis index, ergometer exercise, nitroglycerin, pulmonary wedge pressure

Abstract

In order to clarify the mechanism of nitroglycerin action for the improvement of myocardial ischemia, a two-graded-(moderate and maximal work load) exercise test using a bicycle ergometer was performed in 25 subjects (12 normal control subjects and 13 patients with angina pectoris due to significant coronary artery stenosis) before and after the sublingual administration of nitroglycerin. The relationship between the coronary stenosis index (CSI) and various hemodynamic parameters was analyzed. In five patients with exertional angina pectoris, pulmonary artery wedge pressures were recorded during the test in order to compare them with other hemodynamic parameters.

In the maximal work load before the sublingual administration of nitroglycerin, the CSI and increases in stroke work index (Δ SWI) were inversely correlated ($r=0.644$, $p<0.01$), whereas the CSI and the degree of myocardial ischemia (Σ ST) in electrocardiogram were directly correlated ($r=0.732$, $p<0.001$).

After the sublingual administration of nitroglycerin, Δ SWI increased and Σ ST was relieved, demonstrating a significant correlation between the CSI and both Δ' SWI and $\Delta\Sigma$ ST (the differences of Δ SWIs and Σ STs before and after the sublingual nitroglycerin administration) ($r=0.833$, $p<0.01$ between CSI and Δ' SWI : $r=0.883$, $p<0.01$ between CSI and $\Delta\Sigma$ ST). However, neither the CSI nor the degree of myocardial ischemia were significantly correlated with the changes in peripheral vascular resistance.

Before and after the sublingual administration of nitroglycerin in normal control subjects, the ventricular function curve, which expresses the relationship between the pulmonary artery wedge pressure and the stroke work index, was characterized by the same sharp curve. On the other hand, in patients with angina pectoris due to significant coronary artery stenosis, the curve shifted downward to the right before the administration, while, the curve approximated that of the normal group after the administration. This hemodynamic change was the same as that of a patient with angina pectoris due to coronary spasm.

In the patients with angina pectoris, preload under the moderate work load before the administration of nitroglycerin was almost equalled to that under the maximal work load after the administration. However, only under the condition of maximal work load after the admini-

stration, myocardial ischemia in electrocardiographic findings, and the stroke work index were significantly greater than that under the moderate work load before administration. This hemodynamic alteration was the same as that of a patient with angina pectoris due to coronary artery spasm.

From these results, it may be concluded that the main mechanism of nitroglycerin action in patients with angina pectoris due to coronary artery stenosis lies in direct improvement of coronary circulation by relaxing the stenotic lesions in the coronary arteries.