



Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Therapeutic Research (1990.05) 11巻5号:1394~1401.

Nicorandil (NIC)とNitroglycerin (NTG)の冠動脈内投与による効果の相違

長谷部直幸、松橋浩伸、川村祐一郎、幸村 近、金内しの
ぶ、小野寺壮吉

Nicorandil (NIC) と Nitroglycerin (NTG) の冠動脈内投与による効果の相違

長谷部直幸 松橋浩伸 川村祐一郎
幸村 近 金内しのぶ 小野寺壮吉

はじめに

nicorandil (NIC) は、 K^+ channel opener としての作用と、nitrate としての作用を併せもつユニークな狭心症治療薬である¹⁾。本薬剤が心筋自体に及ぼす作用は、おもに前者によるものであり、血管系に及ぼす作用は、両者の総和によるものと解されている。本薬剤の静脈内投与に関しては、すでに臨床的検討もなされ、良好な結果が報告されているが^{2,3)}、冠動脈内投与における血行動態の変化や、局所心筋収縮に及ぼす影響の検討は十分ではなく、本薬剤の二面性を考えるとき、その効果には極めて興味深いものがある。

本研究は、NIC の冠動脈内投与の効果を、nitroglycerin (NTG) との比較のうえで明らかにして、臨床適用の可能性を検討することを目的とし、同時に最近われわれが検討している冠静脈洞閉塞による流入冠動脈血流速波形の変化の現象⁴⁾が、両薬剤の血管作動部位の相違を反映しうるか否かを検討した。

1 方法 (図1)

体重 8.5~15 kg の雑種成犬を用い、pento-barbital 静脈麻酔 (25 mg/kg) 後、両側第5肋間で開胸し、心膜 cradle を作製した。左頸動

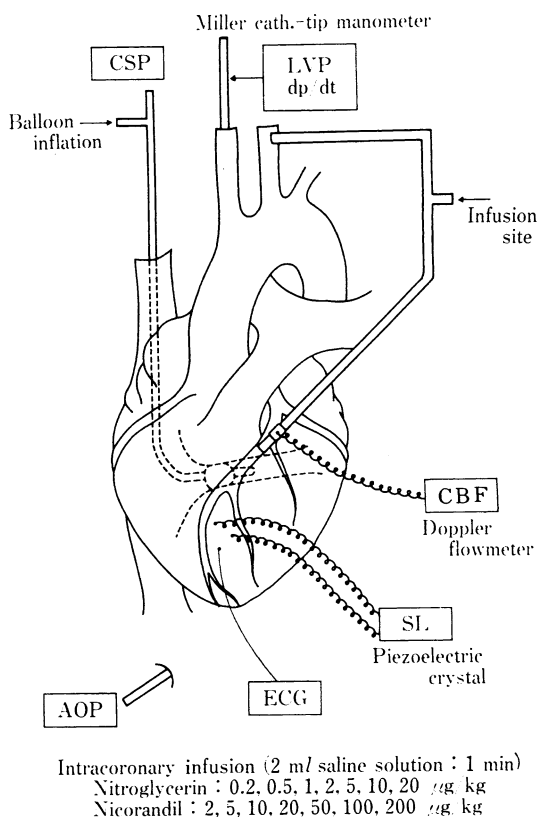


図1 実験方法

Key words: Nicorandil, Nitroglycerin, Intracoronary administration, Hemodynamics, Myocardial contraction, Arrhythmogenic effect

Naoyuki Hasebe ほか：旭川医科大学第一内科

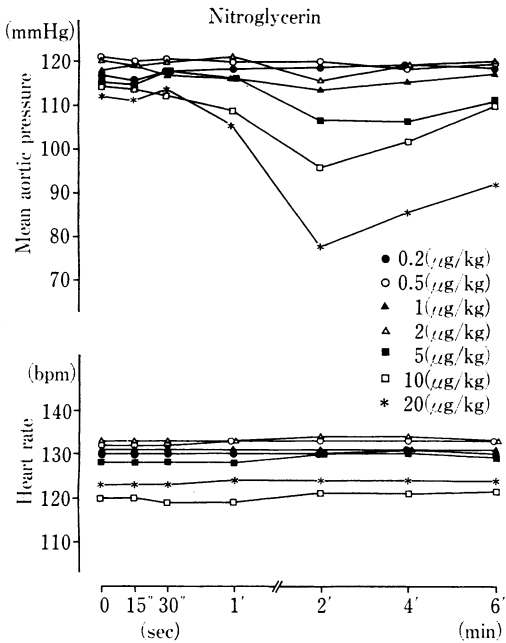
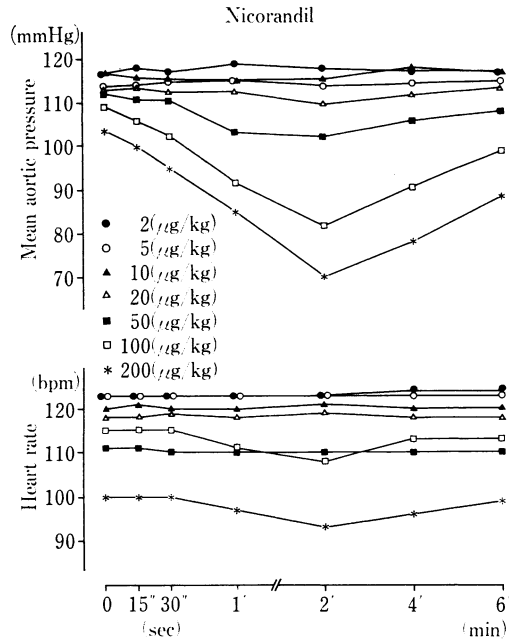


図2 体血圧および心拍数の変化



1) 体血圧および心拍数の変化 (図2)

図2左の NTG では、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で投与終了1分後(計2分後)を peak とする有意の体血圧の低下が出現し、平均動脈圧は5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でそれぞれ、 115.1 ± 5.5 から 106.4 ± 5.7 mmHg, 114.4 ± 5.0 から 95.4 ± 4.1 mmHg, 112.1 ± 4.4 から 77.5 ± 7.9 mmHg へと低下し、投与終了3, 5分と徐々に回復した。心拍数は、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で、わずかではあるが有意な増加を示した。

図2右の NIC でも、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で投与終了1分後を peak とする有意の体血圧の低下が出現し、平均動脈圧は50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でそれぞれ、 111.9 ± 7.4 から 101.9 ± 8.1 mmHg, 109.2 ± 7.8 から 81.7 ± 11.4 mmHg, 103.8 ± 9.8 から 70.0 ± 13.2 mmHg へと低下したが³、投与終了3, 5分で徐々に回復を示した。心拍数では、静脈内投与時に NTG と同様機序として説明されている反射性の頻拍³⁾は本研究では認められず、むしろ100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で、投与終了後有意の減少が認められ、高用量時に知られている陰性変時作用^{6,7)}の表現であると考えられた。

2 結果と考按

以下に各群7頭の間歇的累積投与の結果について述べるが、後述するように重大な循環動態の変化が出現し、各指標の計測が不可能となったものは除外した。図中の各点は、各濃度別に平均値を示した。

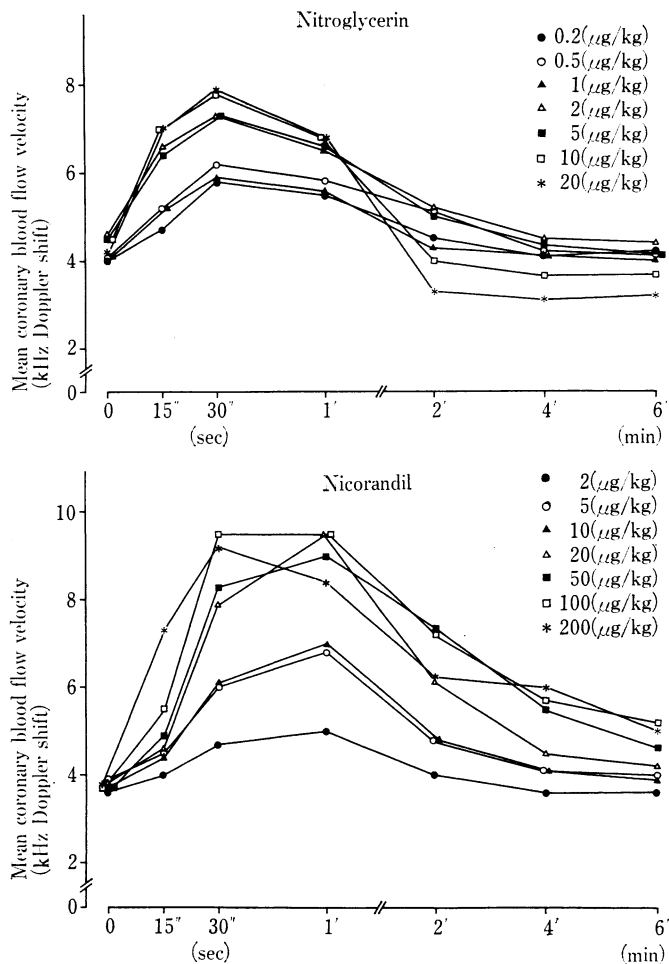


図3 平均冠血流速の変化

2) 冠血流量の変化

超音波 Doppler 血流計による冠血流速は、冠血流量に比例するとされている⁸⁾が、ここでは実測値で表示した(図3)。NTGでは、静脈内投与と異なり、今回のような冠動脈内投与では冠血流が増加することが知られている⁹⁾。図3上段に示したごとくすべての投与量において、投与開始30秒を peak とする有意の濃度依存的な冠血流速の増加が認められ、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 4.0 ± 0.6 から30秒後に 5.8 ± 0.7 (kHz Doppler shift)、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 3.9 ± 0.5 から 7.4 ± 0.5 (kHz Doppler shift) であったが、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上では、投与終了後前値を下回る場合がみられ、冠灌流

圧の低下を反映するものと考えられた。図3下段の NIC でも、NTG と同様にすべての投与量において有意の濃度依存的な増加が認められたが、その peak は、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以外投与終了時点の1分後にあり、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 3.6 ± 0.4 から1分後 5.0 ± 0.5 (kHz Doppler shift)、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 3.7 ± 0.5 から 9.5 ± 1.2 (kHz Doppler shift) であった。この増加は NTG に比して遷延し、また高用量で冠灌流圧の低下した時点でも前値を上回っており、さらに冠血流増加の peak 形成時点の相違などから、NIC の冠血流増加作用には、明らかに NTG とは異なる機序が含まれることが示唆された。

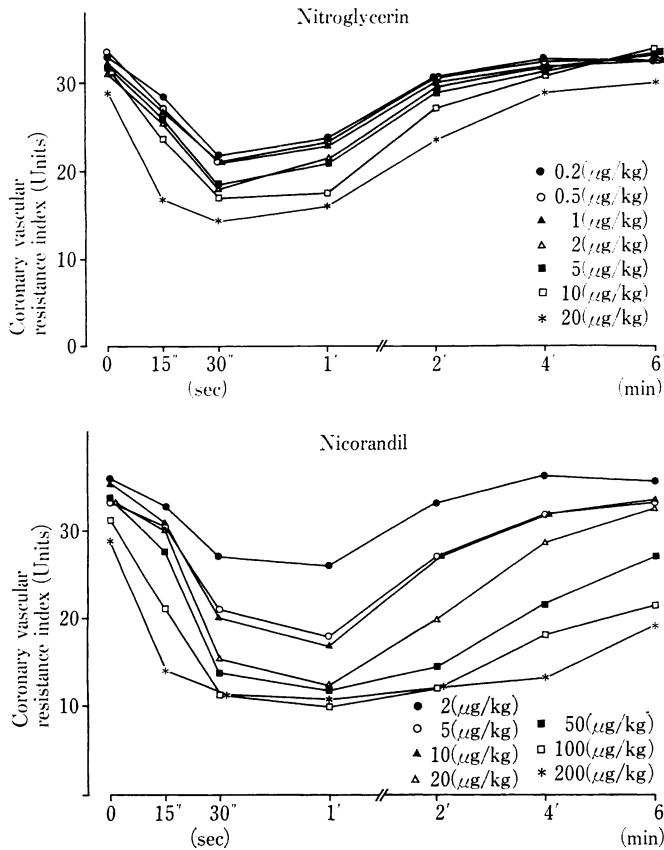


図4 冠血管抵抗の変化

3) 冠血管抵抗の変化

以上より、算出される冠血管抵抗は、NICのほうがより濃度依存的な明らかな低下を示し(図4)、体血圧の低下度と冠血管抵抗の低下度を比率で比較した場合、NICではより後者のほうが大きいことが示唆された。

4) 局所心筋長および心表面心電図の変化

図5に、NIC 50 µg/kg 投与時の1例の実記録を示した。SLでは、拡張末期長が徐々に延長し、1分の時点では収縮期に bulge を形成しており、収縮抑制作用の存在が示唆される。これは、乳頭筋灌流標本で報告されている、高用量時の収縮抑制作用^{7,10)}と合致するものである。Epi-ECG上、control状態では、T波は図5のように陰性に記録されるが、NIC投与によりT波は陽性に転じ、徐々に増高した。SL、

Epi-ECG 両者の変化とも、NIC投与終了後比較的速やかに control レベルに復するのがわかる。Epi-ECGの変化は、20 µg/kg から出現しはじめ、100 µg/kg 以上では心室性期外収縮が散発し、200 µg/kg 投与時には、7例中2例が心室細動に陥った。心筋収縮抑制が顕著になる時点で心室細動が発生したことも、先の摘出心筋灌流標本の実験成績に合致するものである。

図6は、心室細動を免れた例について、SLの変化をNTGと比較したものである。高用量のNTGには、陽性変力作用を指摘する報告もあるが¹¹⁾、その機序を含めてはまだ議論のあるところである。今回の成績では、図6左のNTGで20 µg/kg投与時に拡張末期長のわずかな減少が認められたが、局所短縮率には有意な変化はなかった。図6右のNICでは、50 µg/

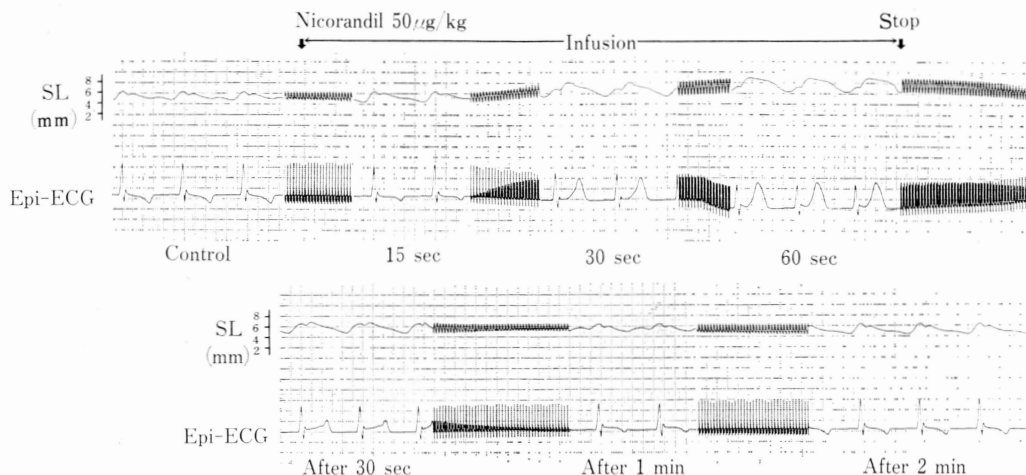


図 5 局所心筋収縮および心表面心電図に及ぼす影響の 1 例

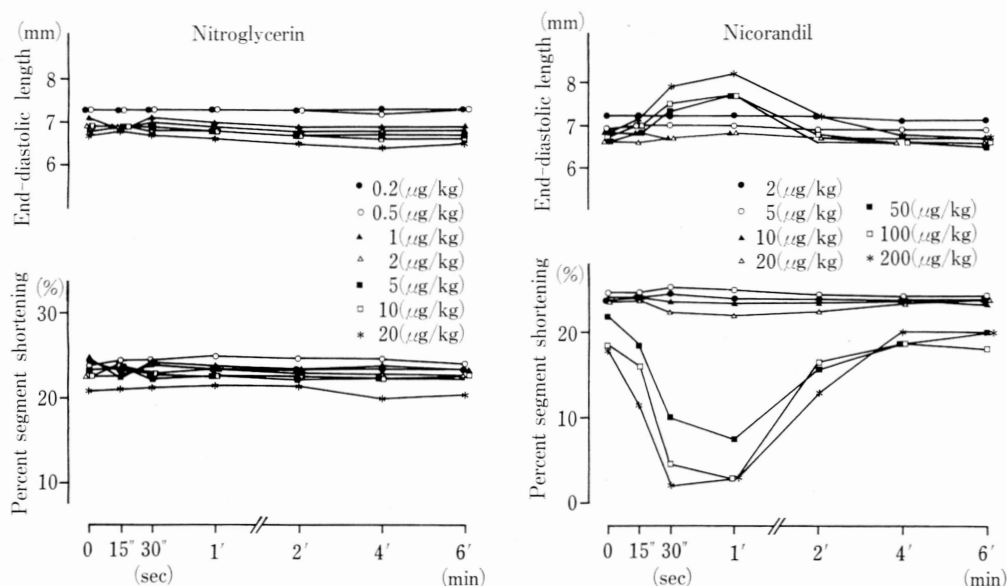


図 6 拡張末期長および局所短縮率の変化

kg 以上で、投与 30 秒から有意な拡張末期長の延長と局所短縮率の低下が認められるが、図 6 に示されるように心室細動を免れた場合には、比較的速やかに control に復しており、高用量で認められるこれらの陰性変力作用の持続時間は、短いことがわかる。

催不整脈作用は、灌流局所心筋の活動電位の持続時間の短縮¹²⁾による電位の不均衡に基づく

ものと考えられるが、Epi-ECG の変化からみて、これらの電気的作用の持続も短時間であることが示唆された。われわれと類似の系で、2.5 mg (単一濃度) の NIC の前下行枝注入を検討した小島らの報告¹³⁾では、同様の一過性の心筋収縮抑制作用が指摘されているが、催不整脈作用に関しては述べられていない。この相違は、今回の検討では投与量を体重で補正し、果

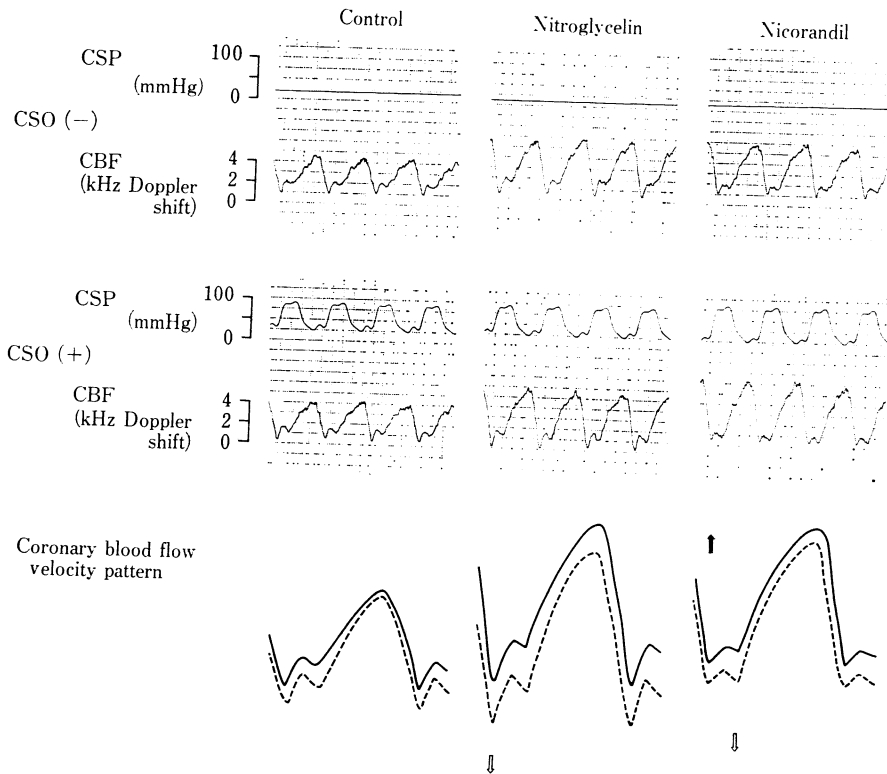


図7 冠血流速パターンの変化と冠静脈洞閉塞による修飾

積的段階投与を行ったことと、彼らの用いた実験犬が、われわれのものより比較的高体重であることによるのかもしれない。

5) 冠静脈洞閉塞法による冠血流速波形の修飾

われわれは、近年冠静脈洞の閉塞と流入冠動脈血流の関係について検討してきた。左冠動脈血流は一定時間の冠静脈洞の閉塞により減少し、開放とともに前値を上回る増加（充血様反応）の二相性変動を示す。一心周期における冠血流速波形成分の変化も冠静脈洞の閉塞によって修飾を受け、その程度は冠血流量、冠灌流圧、冠血管抵抗、心筋内圧など種々の冠循環規定因子の影響を受ける。今回、この現象を用いて、両薬剤の相違を検討した。

図7上段は、冠静脈洞非閉塞時、中段は閉塞時のそれぞれ冠静脈洞内圧と血流速波形を示しており、下段に血流速波形の非閉塞時を実線、閉塞時を波線で模式的に示した。左の control

では、冠静脈洞の閉塞により収縮期、拡張期両成分ともに減少するが、特に冠静脈洞内圧の上昇に一致した収縮中・後期の抑制が顕著である。NTGでは、等容収縮期のdipが保たれた状態で冠血流が増加し、NICではこのdipが浅くなり、波形全体がbase lineから上昇するのが特徴である。冠静脈洞閉塞の追加により、NTGではdipがより深くなるのに対し、NICでは収縮期成分がより平坦で、相対的に拡張前期の抑制が顕著となった。NTGでは表在冠血管の拡張により、damping効果が強く現れたものと考えられる。一方、NICではより末梢の抵抗冠血管が拡張するため波形全体が上昇し、冠静脈洞の充満が頂点に達する拡張前期に至って、血流阻止効果が強く現れたものと考えられた。しかし、今回の実験系では、灌流回路の接続部を前下行枝第一対角枝分岐直後としたため、表在冠血管部分が短縮され、conductive

vessel の拡張効果を検出しにくい条件にあった。そのため両者の相違が、当初予想されたほど顕著には現れなかったものと思われる。

以上のように、NIC の冠動脈内投与は、高用量では心筋収縮抑制作用と催不整脈作用に注意しなければならないが、一定量以内では、NTG とは明らかに異なる冠血流増加様式をもつ、確実な冠拡張作用を期待できる。NTG の冠動脈内投与が無効の病態に対して、NIC の冠動脈内投与が有効であったことを指摘する報告もあり¹⁴⁾、臨床適用の可能性に関してさらに検討する必要がある。

総 括

1) 麻酔開胸犬を用い、NIC と NTG の冠動脈内投与の効果を検討した。両者とも用量依存的に冠血流を増加させるが、1 分間の注入中、NTG では約30秒で頂値に達した後減少するのに対し、NIC では投与終了まで増加が持続した。

2) 高用量では、両者とも同様に体血圧の低下をもたらしたが、NIC のほうが冠血管選択性に優れ、より明らかな用量依存的冠血管抵抗減少をもたらした。

3) 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の高用量の NIC には、明らかな陰性変力作用および Epi-ECG の変化を伴う催不整脈作用が認められた。

4) 冠血流速パターンの変化と冠静脈洞閉塞によるその修飾は、NIC が NTG に比し、より末梢の抵抗冠血管の拡張作用を有することを示唆した。

5) NIC の冠動脈内投与は、高用量の使用では上記のような副作用に十分配慮しなければならないが、一定量以内では、NTG とは明らかに異なる冠血流増加パターンを持つ確実な冠拡張作用を期待でき、臨床適用の可能性に関してさらに検討する必要がある。

文 献

- 1) Taira N: Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am*

J Cardiol **63**: 18J-24J, 1989

- 2) Aizawa T, Ogasawara K, Kato K: Effects of nicorandil on coronary circulation in patients with ischemic heart disease—comparison with nitroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol* **10**(Suppl. 8): S123-S129, 1987
- 3) Kambara H, Tamaki S, Nakamura Y *et al*: Effects of intravenous administration of nicorandil on cardiovascular hemodynamics and left ventricular function. *Am J Cardiol* **63**: 56J-60J, 1989
- 4) 長谷部直幸, 小野寺壮吉, 松橋浩伸ほか: 冠予備能の基礎と臨床—冠静脈洞閉塞法による冠予備能の評価—. *日本臨床生理学会誌* **18**: 97, 1988
- 5) Press KC, Gross GR, Brooks HL *et al*: Hemodynamic actions of nicorandil, a new antianginal agents, in the conscious dog. *J Cardiovasc Pharmacol* **7**: 709-714, 1985
- 6) Nakagawa Y, Takeda K, Katano Y *et al*: Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate on the cardiovascular system. *Jpn Heart J* **20**: 881-895, 1979
- 7) Taira N, Satoh K, Yanagisawa T *et al*: Pharmacological profile of a new coronary vasodilator drug, 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG75). *Clin Exp Pharmacol Physiol* **6**: 301-315, 1979
- 8) Hartley CJ, Cole JS: An ultrasonic pulsed Doppler system for measuring blood flow in small vessels. *J Appl Physiol* **37**: 626-629, 1974
- 9) Gantz W, Marcus HS: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* **46**: 880-889, 1982
- 10) Yanagisawa T, Satoh K, Taira N: Circumstantial evidence for increased potassium conductance of membrane of cardiac muscle by 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). *Jpn J Pharmacol* **29**: 687-694, 1979
- 11) Himori N, Imai N, Taira N: Positive inotropic action of glyceryl trinitrate as observed in the blood-perfused papillary muscle preparation of the dog heart. *Clin Exp Pharmacol* **4**: 257-262, 1977
- 12) Yanagisawa T, Taira N: Effect of 2-nicotina-

- midoethyl nitrate (SG-75) on the membrane potential of left atrial muscle fibers of the dog. Increase in potassium conductance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **312**: 69-76, 1980
- 13) 小島昌治, 盛英三, 宮森亮子ほか: 冠動脈内投与による局所心筋への Nicorandil の効果—Ca²⁺拮抗薬および亜硝酸剤との対比—. 薬理と治療 **13**: 74-81, 1985
- 14) 内田康美, 中村文隆, 東丸貴信ほか: レーザーによる冠動脈攣縮に対する Nicorandil の効果. *Ther Res* **10**: 91-95, 1989

Differences in Effects of Intracoronary Administration of Nicorandil and Nitroglycerin

Naoyuki Hasebe, Hironobu Matsuhashi, Yuichiro Kawamura,
Chikashi Kohmura, Shinobu Kaneuchi and Sohkiichi Onodera
First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

The effects of intracoronary administration of nicorandil (NIC) on coronary circulation and hemodynamics were compared with those of nitroglycerin (NTG) in anesthetized dogs. Each of them increased coronary flow, however, NIC increased it and decreased coronary vascular resistance more significantly and pronouncedly in a dose-dependent fashion. The changes in the wave form of coronary flow velocity and the additional effects of coronary sinus occlusion on them indicated that NIC dilated resistive coronary vessels as well as conductive coronary vessels. Large doses of NIC suppressed the myocardial contraction and produced the arrhythmogenic effect. However, the intracoronary administration of the proper dose of NIC may be as useful as, or in some cases even more useful than NTG for the treatment of acute coronary events.