

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Additive Effects of Nicorandil on Coronary Blood Flow During Continuous Administration of Nitroglycerin   |
| Author(s)    | 岡村, 篤徳  |
| Citation     | 大阪大学, 2001, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43243">https://hdl.handle.net/11094/43243</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | おかむらあつのり<br>岡村篤徳  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学)  |
| 学位記番号      | 第 16583 号   |
| 学位授与年月日    | 平成13年11月30日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第2項該当  |
| 学位論文名      | Additive Effects of Nicorandil on Coronary Blood Flow During Continuous Administration of Nitroglycerin<br>(ニトログリセリン持続投与時のニコランジル併用による冠血流増加作用) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 荻原 俊男<br><br>(副査)<br>教授 堀 正二 教授 武田 裕   |

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

ニコランジルの抗狭心症作用は、硝酸薬に比し効果的であるという事、また硝酸薬を処方されている患者であってもニコランジルを追加投与することで、不安定狭心症の頻度を減少させることができる事が報告されている。硝酸薬は前負荷および後負荷の軽減作用と冠動脈拡張作用から、狭心症治療薬としての有用性は確立されているが、冠血流量を減少させるとの報告が多い。また硝酸薬使用下で、冠動脈へのニコランジルの追加冠動脈内直接投与は、硝酸薬の追加冠動脈内直接投与に比し、冠血管径をさらに拡張するとの報告がある。ところが、通常ニコランジルは内服か静脈内への全身投与で使用される薬剤であり、冠動脈内投与は全身の血行動態の影響をうける全身投与と異なる点がある。冠血流量は心筋酸素供給量を決定する一つの因子として重要であるが、すでに硝酸薬を処方されている患者に、さらに硝酸薬を追加全身投与すべきか、あるいはニコランジルを追加全身投与すべきかを、冠動脈血流の直接測定によって検討した報告はない。

#### 【方法】

正常冠動脈患者で、ニトログリセリン (NTG: 0.01mg~0.8mg) 単独の末梢静脈からの投与をおこない、ドプラーフローワイヤーを用いて冠動脈血流速を直接測定し、造影検査による冠血管径とから、冠動脈血流量を算出した。さらに、正常冠動脈患者群 (n=6) と狭窄度53%~97%の狭窄病変を持つ患者群 (n=6) について、検査2時間前からのNTG持続投与 (25 $\mu$ g/min) に加えて、NTG0.3mg およびニコランジル6mgを末梢静脈から追加投与した。脈拍、血圧、肺動脈楔入圧、冠血流速、冠血管径を測定し、冠血流量を冠血流速と冠血管径から算出した。また狭窄病変を持つ患者群のなかで、狭窄部が左冠動脈 (n=5) の患者においては、狭窄の無い左前下行枝か左回旋枝にもドプラーフローワイヤーを挿入し、冠血流の盗血現象の有無を確認した。なおこれらの検査に対するインフォームドコンセントを、全例より得た。

#### 【成績】

NTG単独投与 (NTG: 0.01mg~0.8mg) は、冠血管径を有意に増加したが、冠血流量は濃度依存性に減少した (対照54.3cm<sup>3</sup>/min から最小46.3cm<sup>3</sup>/min、 $p < 0.05$ )。NTG持続投与時のNTGおよびニコランジルの追加投与の影響については、NTGは、正常冠動脈患者群、狭窄病変を持つ患者群のいずれにおいても19.7%、21.2%の冠血流量減少を見たが、ニコランジルはそれぞれ54.6% ( $p < 0.01$  vs. NTG)、89.6% ( $p < 0.01$  vs. NTG) の冠血流増加を認めた。

また左冠動脈内においては明らかな冠血流の盗血現象は認められなかった。狭窄病変を持つ患者群において、NTGの追加投与は冠動脈径に影響を与えなかったが、ニコランジルの追加投与は、冠動脈狭窄部径を拡張する傾向にあった ( $2.48 \pm 0.20$  から  $2.50 \pm 0.20$ 、 $p=0.06$ )。なお両薬剤とも NTG 持続投与下では肺動脈楔入圧に影響はなく、脈拍と血圧への影響も両薬剤間で差がなかった。

#### 【総括】

今までの間接的な冠血流測定の結果と同様に、ドプラフローワイヤーを用いた直接的な冠血流測定でも、NTGは単回あるいは持続投与時の追加投与のいずれにおいても過量になると冠血流量の減少を来すと考えられる。ニコランジルの作用は、硝酸薬様の作用と末梢の冠動脈抵抗血管の拡張作用を持つとされる。NTGではほぼ主要な冠動脈が拡張した状態でも、ニコランジルのさらには心外膜下冠動脈狭窄部を拡張する傾向にあり、また冠微小血管も拡張し、明らかな冠血流の盗血現象を起こすことなく冠血流を増加させることができるバランスのとれた冠血管拡張剤であると考えられる。冠血流に関して、両薬剤の経口投与での併用でも同じ効果が認められるか否かは不明であるが、狭心症でのニコランジルの追加投与の有効性の報告は、このような冠血流量改善作用による可能性が考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

虚血性心疾患患者に対するニトログリセリンの全身投与は、前負荷軽減により心筋酸素消費量を減少させ抗虚血作用を発揮するが、冠血流は減少させるとの報告が多い。ニコランジルの抗狭心症作用は、硝酸薬に比し効果的であるという事、また硝酸薬を処方されている患者であってもニコランジルの追加投与することで、不安定狭心症の頻度を減少させることができる事が報告されているが、機序は明らかではない。本研究により、有意冠動脈狭窄病変を有する症例においても、ニトログリセリンの持続静注投与時にニトログリセリンの静注追加投与は冠血流量の減少を来すのに対し、ニコランジルの静注追加投与はさらに心外膜下冠動脈狭窄部を拡張する傾向にあった。また明らかな冠血流の盗血現象を起こすことなく冠微小血管も拡張し、冠血流を増加させることができたことより、ニコランジルのバランスのとれた冠血管拡張剤であると考えられる。

本研究は、虚血性心疾患患者において、すでにニトログリセリンを投与されている場合に、さらにニトログリセリンを追加投与するより、ニコランジルの追加投与するほうが有用であることを冠血流の点から示唆する新しい知見を提供し、学位の授与に値すると考えられる。