

〈循環器科〉

①硝酸薬

②蓼原 太

③木原康樹*

④循環器臨床サピア 8 心不全の急性期対応

⑤ P76-79

硝酸薬

●Point

- ▶急性心不全患者の呼吸困難を即効的に改善する。
- ▶「急性心不全治療ガイドライン」では急性心不全の初期治療として硝酸薬の舌下、スプレーおよび静注投与はクラスI, レベルBで推奨されている。
- ▶適応となる急性心不全は急性非代償性うっ血性心不全, 高血圧性急性心不全, 急性肺水腫, 高拍出性急性心不全である。
- ▶低用量フロセミドと硝酸薬の高用量使用は高度の肺水腫治療に安全かつ有効である。
- ▶急性右心不全, 心原性ショックの場合は使えない。

*1「急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版)」(JCS 2006)。

Memo

急性心不全治療ガイドライン

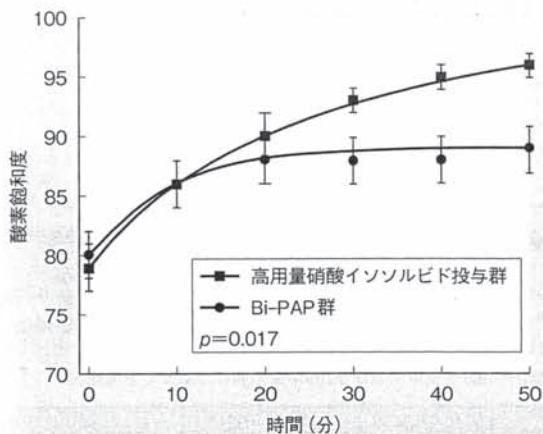
- 「急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版)」(JCS 2006)(丸山幸夫班長):循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2004-2005年度合同研究班報告)。
- HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12(1): e1-2.
- Niemenen MS, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.

急性心不全治療ガイドラインにおける位置づけ*1

- ニトログリセリンや硝酸イソソルビドの舌下, スプレー, 静注投与は, 急性心不全や慢性心不全急性増悪時の肺うっ血の軽減に有効である(クラスI, レベルB)。
- 著明な高血圧を伴う急性肺水腫におけるニトログリセリンや硝酸イソソルビド, ニトロプルシド静脈内投与による降圧は有効である(クラスI, レベルC)。
- 急性大動脈弁閉鎖不全症, 急性僧帽弁閉鎖不全症による急性心不全ではニトロプルシドによる後負荷軽減作用が有効である(クラスI, レベルC)。

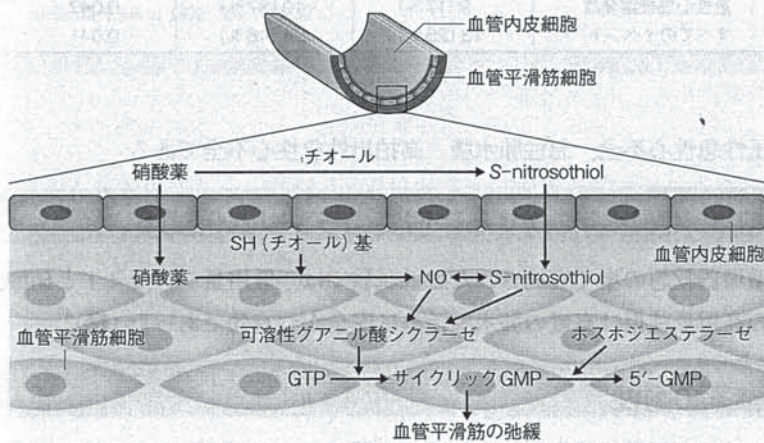
硝酸薬の作用

- 急性心不全患者の呼吸困難を即効的に改善する(①)¹⁾。
- 硝酸薬は血管平滑筋細胞内で一酸化窒素(NO)に変化し, このNOを介して血管拡張を引き起こす(②)²⁾。
- 低用量では静脈系容量血管の平滑筋を, 高用量では動脈系抵抗血管のそれも拡張し, 前負荷軽減効果(肺毛細管圧低下)および後負荷軽減効果(末梢血管抵抗低下に伴う心拍出量の上昇)を発現する。



① 急性心不全初期治療の酸素投与と硝酸薬の呼吸困難改善効果

bi-level positive airway pressure (Bi-PAP) による呼吸管理をした群 (Bi-PAP 群) と硝酸薬 (高用量硝酸イソソルビド) 投与群に分け、動脈血酸素飽和度の変化を比較すると硝酸薬投与群は Bi-PAP 群をしのぐ酸素飽和度の改善を示した。(Sharon A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000¹⁾より)



② 硝酸薬の作用機序

硝酸薬は血管平滑筋細胞内で一酸化窒素 (NO) に変化し、この NO と細胞外で非酵素的に生成された S-nitrosothiol が細胞内可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック GMP を増加させ、その結果として血管内 Ca^{2+} の排出や筋小胞体への取り込みが促進され、細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下して血管平滑筋は弛緩し、血管拡張が起こるとされている。(Ignarro LJ, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1981²⁾より)

硝酸薬の注射薬の種類

- 注射薬では、ニトログリセリン (ミリスロール[®])、硝酸イソソルビド (ニトロール[®])、ニトロプルシド (ニトプロ[®]) が使用可能である。
- ニトロプルシドは、ニトログリセリンや硝酸イソソルビドに比べて動脈系抵抗血管拡張作用が大であるが、現在わが国では心不全に対する保険適応がなく、また左心不全を伴う急性心筋梗塞患者の急性期に投与すると死亡率を増加させるとの報告がある³⁾。

硝酸薬が適応となる急性心不全の病態

- 急性心不全の病態がクリニカルシナリオ (clinical scenario: CS) 1, CS 2 または CS4 で血圧が 110 mmHg 以上あれば、肺うっ血の改善およびその維持のために用いる。
- 適応となる急性心不全の臨床状態は急性非代償性うっ血性心不全、高血

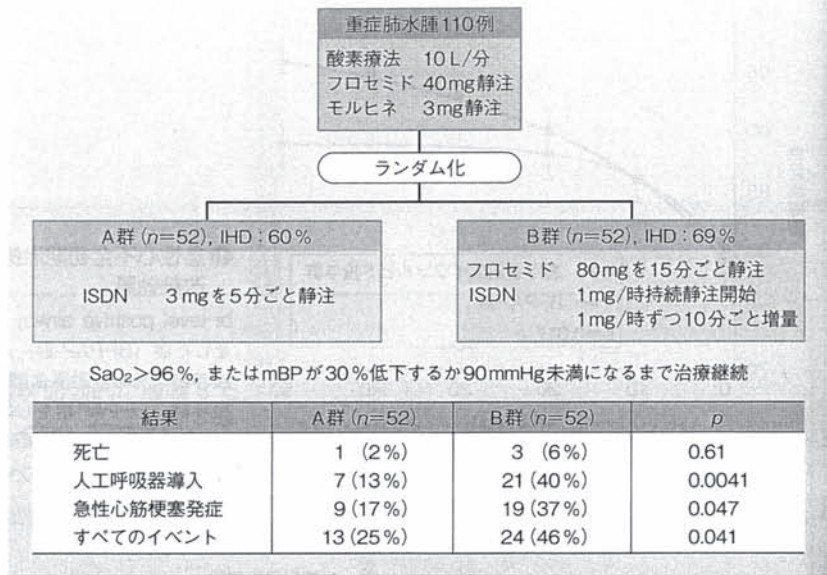
Key word

クリニカルシナリオ (CS)
急性心不全の超急性期の病態を 5 つの型に分ける考え方。
CS1: 呼吸困難を急激に発症する (収縮期圧 > 140 mmHg)
CS2: 徐々に浮腫や体重増加を呈する (収縮期圧 100 ~ 140 mmHg)
CS3: 徐々に、あるいは比較的急に低心拍出による症状を呈する (収縮期圧 < 100 mmHg)
CS4: 急性冠症候群
CS5: 右心不全

③ 高用量硝酸薬と高用量利尿薬の治療の比較

Cotter らは初期治療として酸素 10 L と 40 mg のフロセミドが投与された重症肺水腫症例 110 症例を「高用量硝酸薬静注反復投与群」と「高用量フロセミド投与+低用量硝酸薬持続静注群」に分けて比較試験を行ったところ、前者で人工呼吸器導入と急性心筋梗塞発症の頻度が少なかった。

IHD：虚血性心疾患，ISDN：硝酸イソソルビド，mBP：平均血圧。
(Cotter G, et al. *Lancet* 1998⁴⁾より)



圧性急性心不全，急性肺水腫，高拍出性急性心不全である。

重度肺水腫患者に対する硝酸薬のランダム化試験

- 循環器救急の場で実施された比較試験では，低用量フロセミドと硝酸薬の高用量使用は高度の肺水腫治療に安全かつ有効であった (③)⁴⁾。

硝酸薬の耐性

- 比較的高用量の静注投与に伴って早期 (16~24 時間) から耐性が発現する。
- 予防法は，投与用量の調節，投与間隔をおく (間欠投与；昼のみ，または夜のみ投与など)，SH 基を補充する (グルタチオンなど)，などがあげられる。
- 硝酸イソソルビドのほうが，ニトログリセリンよりも耐性が起こりにくい。

硝酸薬の禁忌と注意点

- 勃起不全治療薬であるシルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ[®])，バルデナフィル塩酸塩 (レビトラ[®]) との併用は，過度の血圧低下となることがあり禁忌である。
- 硝酸薬は閉塞隅角緑内障患者の眼圧を上昇させる恐れがある。
- 硝酸薬は塩化ビニル製の輸液セットに吸着されるので，点滴時にはポリエチレン製またはポリプロピレン性の非吸着性輸液ラインを使用する。
- 急性右心不全と心原性ショックに硝酸薬使用は禁忌である。

Memo

硝酸薬の用法・用量

ニトログリセリン吸入薬：1
パフが 0.3 mg。血圧低下
に注意しながら 5~10 分
間隔で使用。

ニトログリセリン：0.5~
10.0 μg/kg/分 持続静注。
耐性発現に注意。

硝酸イソソルビド：1~8 mg/
時，0.5~3.3 μg/kg/分。
耐性発現に注意。

ニトプロシド：0.5 μg/kg/
分 持続静注から開始し，血
行動態により用量調節 (0.5
~3.0 μg/kg/分)。

- 副作用は血圧低下と肺内シャント増加に由来する動脈血酸素飽和度の低下がある。

(蓼原 太, 木原康樹)

●文献

- 1) Sharon A, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 832-837.
- 2) Ignarro LJ, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 739-749.
- 3) Cohn JN, et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1129-1135.
- 4) Cotter G, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-393.

〈循環器科〉

①虚血性心室細動に対しバイスタンダー CPR の有無が生死を分けた 2 症例

② 住居晃太郎

③ 五明幸彦、清水嘉人、折田裕一

④ 心臓

⑤ 42:180-184, 2010

虚血性心室細動に対し バイスタンダーCPRの有無が 生死を分けた2症例

住居晃太郎 五明幸彦 清水嘉人
折田裕一

マツダ株式会社マツダ病院循環器科
(〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南2-15)

Two cases of ischemic ventricular fibrillation to which performance of bystander CPR determined life or death

Kotaro Sumii, Yukihiko Gomyo, Yoshito Shimizu,
Yuichi Orita
Department of Cardiology, Mazda Motor Corporation
Mazda Hospital

Key words

心室細動
心筋梗塞
バイスタンダーCPR
虚血再灌流治療

§ 抄録

症例1：49歳、男性、自衛隊員。訓練で10km完走直後倒れこんだ。CPRは施行されず6分後に医師によりAED作動させると心室細動(VF)から無脈性電気活動(PEA)となった。その後、救急隊到着し当院に搬送された。来院時心リズムは心静止(asys)であった。ACLS施行し心拍再開後の心電図で急性前壁梗塞と診断しカテーテル室へ直行。心肺補助装置(PCPS)、大動脈内バルーンポンプ(IABP)補助下に冠動脈造影(CAG)を施行し左前下行枝(LAD) #7に75%狭窄を認め、カッティングバルーンで拡張し手技終了。治療継続したが心機能回復せず死亡した。

症例2：26歳、男性。激しい胸痛で当院へ緊急搬送された。急性前壁梗塞と診断し緊急CAG施行。LAD#6に99%狭窄(TIMI2)を認めた。IABP準備中VF発生し、速やかにCPR開始。数回の除細動にても洞調律からVF再発した。VF持続のまま10分後IABP、30分後PCPS挿入。PCI用の動脈ルートがとれず90分後にLAD閉塞部をバルーン拡張後、血流再開した。除細動にて心拍再開し、その1分後に開眼し問いかけに返答した。LADにステント留置後手技終了。高次脳機能は正常で18日後に退院した。

§ 症例1

患者：49歳、男性、自衛隊員。

既往歴：冠攣縮性狭心症と診断され投薬中。

冠危険因子：喫煙20本/日、高血圧あり、高脂血症なし、糖尿病なし。

現病歴：2007年1月から労作時胸痛のため頻回にニトロ舌下していた。2007年3月某日、朝の訓練で10kmマラソンを走った。途中で胸痛のため休んだが、胸痛が改善したためマラソン再開し、ゴール手前の1kmをラストスパートしてゴールし、そのまま倒れこみ意識消失した。次に到着した同僚が発見し救急通報をしたが、CPRは施行されなかった。心停止6分後に自衛隊医官により自動体外式除細動器(AED)を作動させると心室細動(VF)であり、除細動後、無脈性電気活動(PEA)となった。その後からCPRが開始され10分後に救急隊到着しCPRを引き継いだ。コンビチューブ挿入され機械式CPRを施行され、心停止から40分後に当院に搬送された。

来院時の心電図波形は心静止(asys)であった。2次救命処置を行い、心電図波形がVFとなり、除細動後にPEAとなった。12誘導心電図で前胸部誘導のST上昇あり急性心筋梗塞(AMI)と診断し、CPR施行しながらカテーテル室へ直行した。

経皮的な心肺補助装置(PCPS)、大動脈内バルーンポンプ(IABP)を装着し、その後冠動脈造影(CAG)を施

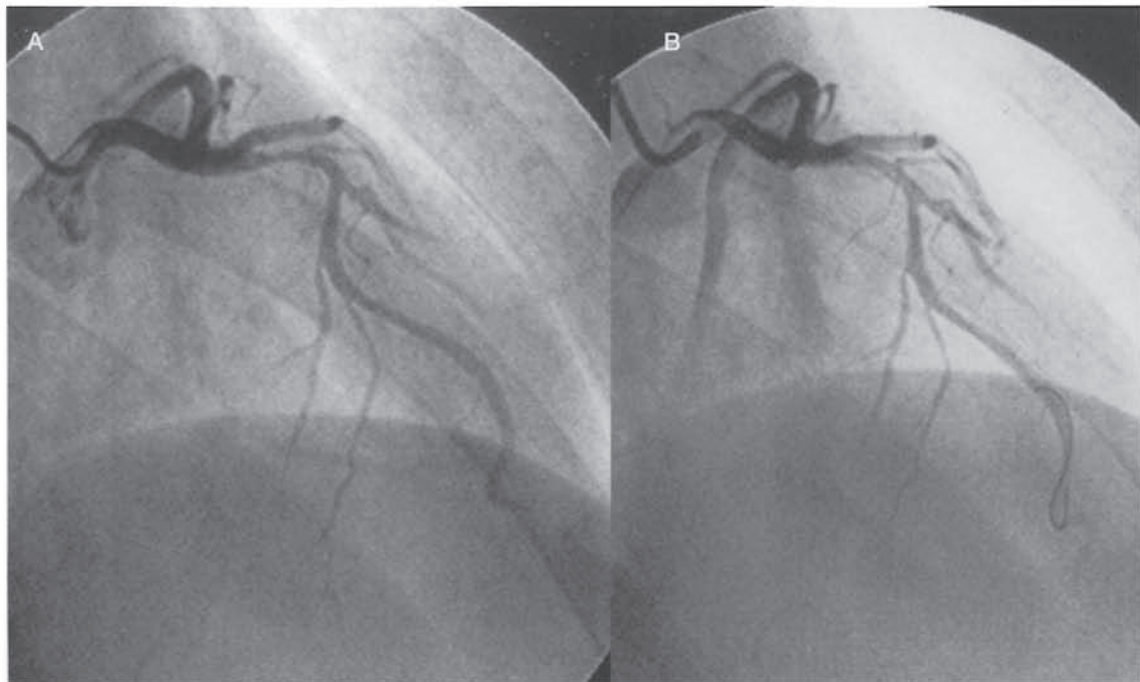


図1 左冠動脈造影

- A: 左前下行枝に75%狭窄を認めた
- B: カッティングバルーンで拡張後の造影

行した。緊急冠動脈造影では、右冠動脈に有意狭窄はなく、左冠動脈前下行枝(LAD)segment 7に75%狭窄(TIMI3の血流)を認めた(図1)。抗血小板薬が投与されておらず、ステント留置は行わず、カッティングバルーン3.5×10mmで病変部を拡張し手技を終了した(図1)。

血圧低値ながら血行動態維持されたが、意識回復はなかった。PCI後、CCUに帰室後も心原性ショックが持続し、血行動態安定のための治療を行った。心原性ショック状態が持続したため、低体温治療は行われなかった。次第に血圧が維持できなくなりポンプ失調のため、入院当日死亡した。

§ 症例2

患者：26歳、男性。

既往歴：特記事項なし。

冠危険因子：喫煙30本/日×6年，LDL-C 139mg/dL 高血圧なし，糖尿病なし。

家族歴：なし

現病歴：ラグビー部出身で肥満体格の独身。大学卒業後、住宅販売営業の仕事を行い、毎日不規則な生活を送っていた。食事は外食のみで体重が最大120kgまで増加(大学時代は110kg)していたが、その後113kg

まで減量していた。2007年8月から週に1～2回程度の頻度で胸痛発作を自覚していたが、胸を叩くなどすれば自然経過するため放置していた。2007年11月某日、朝出勤後に突然の胸痛、冷汗が出現し、近医を受診した。12誘導心電図にて前胸部誘導での著明なST上昇を認め、急性心筋梗塞疑いで当院へ緊急搬送された。発症から来院時間1時間20分であった。

身体所見：身長；181cm，体重113kg，意識；清明，前胸部痛，冷汗あり，BP 166/94mmHg，PR 76/分・整，RR 21/分，SpO2 100% 鼻カニューレ2L，眼球；貧血黄染なし，心音；異常心音聴取せず，肺呼吸音；正常，腹部；圧痛なし，下肢；浮腫なし，KillipII度。

緊急冠動脈造影のため心カテール室に移動した。右大腿動脈からのアプローチでCAGを行った。右冠動脈に有意狭窄はなかった。左冠動脈優位でLAD入口部(segment 6)に血栓を伴う完全閉塞を認め、造影後に造影遅延を伴う99%狭窄(TIMI2)となった(図2)。検査前からプレショック状態で心室性期外収縮連発を認めたためIABPの準備を開始したが、造影終了直後にVF発生したため速やかにカテ台の上で胸骨圧迫開始した。除細動2回，エピネフリン1mg投与でVFは停止したがすぐに再発した。VFは難治性であり除細動後にPEAからPVCを引き金にVFを再発を繰り返し

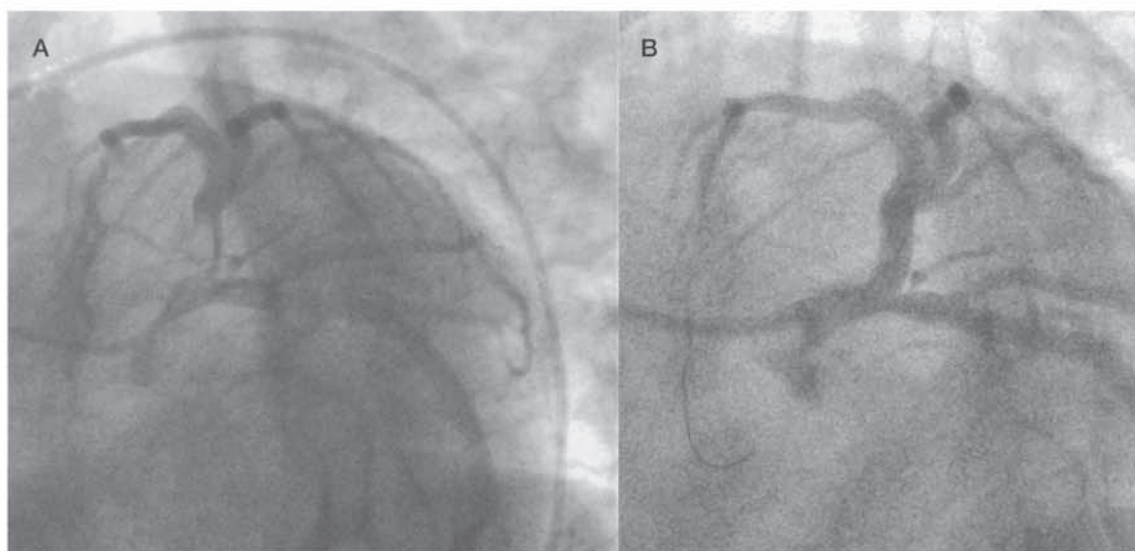


図2 左冠動脈造影

A：左前下行枝分岐直後に血栓を認め造影遅延を認めた
B：ステント留置後の最終造影

た。アドレナリン、アミオダロン、アトロピンなどを投与しながら計6回除細動するがVFは停止しなかった。心停止10分後に準備されたIABPを右大腿動脈より挿入した。気管内挿管と人工呼吸器装着した。胸骨圧迫を継続しながら、左大腿動脈よりPCPS用の動脈、静脈ルートを確認し、心停止30分後にPCPSが装着されるまで胸骨圧迫は継続され、その後中止した。引き続き、PCI用の動脈ルートを両側上腕動脈から穿刺し探したが、腕周りが太く穿刺できなかった。止むを得ず右大腿動脈に挿入されたIABPをガイドワイヤーで置換して抜去し、ルートを確認した後、PCIを開始した。心電図波形はVFが継続していた。心停止から78分後、LADを2回血栓吸引し、2.0mmのバルーンで拡張後、TIMI3の血流が再開した。85分後、除細動を施行し洞調律に回復した。患者はその1分後に開眼し呼びかけに反応しうなずいた。病変部にDriverステント3.5×18mmを留置した(図2)。治療終了後、右大腿動脈からIABPを再挿入し、PCPS、IABP作動下でCCUへ搬送した。

第2病日にPCPS抜去し、第3病日にIABP抜去した。第4病日に呼吸器離脱した。経過順調で、第18病日、高次脳機能障害なく元気に退院した。

§ 考察

今回、LAD病変に起因する虚血性VFが原因で心停止となった2症例を報告した。症例1は、冠動脈造影にてLADは75%狭窄のみであり、おそらく激しい運

動から虚血性VFを惹起し心停止となったと考えられた。冠動脈閉塞はなかったのでバイスタンダーCPRがあれば、AEDによって現場で蘇生された可能性が高いと思われた。症例2は、LAD入口部の完全閉塞があり、質の高いCPRの継続を施行し、薬剤投与下に除細動を行ったが難治性VFで停止できなかった。PCPSを装着するまで心停止後30分以上、質の高いCPRを継続したことで脳障害を阻止しえたと考えた。LADが閉塞した状況では除細動を施行してもVFは解除されなかったが、バルーンで拡張後にTIMI3の血流が再開した後の除細動にて心拍再開を得た。心拍再開後1分で開眼し意識も回復したことから、心拍再開の効果が胸骨圧迫やPCPSよりも効果的であったことと、心拍再開まで質の高いCPRを継続することが何よりも大切であると実感した症例であった。

Spauldingらは、蘇生に成功した院外心停止患者84例中に緊急CAGを行ったところ、60例(71%)で有意な冠動脈病変が認められ、40例(48%)で冠動脈の閉塞が認められたと報告した。さらに、PCI成功は生存を予測する因子であった¹⁾。よって、蘇生成功例では冠動脈造影を行い有意な冠動脈病変を治療する必要がある。また、Burkeらは心臓突然死における男性剖検例141例の冠動脈を検討し、労作時の心停止では68%(17/25例)、安静時心停止では23%(27/116例)で冠動脈プラークの破裂を認め、急性心筋梗塞の所見は労作時の心停止では0%、安静時心停止では13%(15/116例)で認めたと報告している²⁾。心臓突然死において

は、急性心筋梗塞による心筋壊死を引き起す以前に、VFのために心停止をきたすことが多いと考えられる。

WangらはブタのLADをバルーンで閉塞(平均5.7分)することにより全例(10匹)でVFが発生することを報告した。バルーンを抜去後7分間放置した後に5分間のCPRを行って平均5回の除細動で洞調律に復帰し全例72時間生存した³⁾。さらに、彼らはこの実験方法でVFを発生させ、バルーン抜去群とバルーン留置(約75%狭窄モデル)群で7分間放置後、2分間のCPRと除細動を繰り返し、狭窄解除群では全例(8/8匹)72時間生存したが、狭窄残存群では2/8匹は心拍再開できず、2/6匹は72時間生存できないことを報告した⁴⁾。このように、LADの虚血はVFを発生させ、冠血流が不十分な場合は心拍再開が得られない可能性が高いことが示された。症例2では冠動脈が閉塞した状態では除細動を行ってもVFを繰り返したが、再灌流成功後は除細動により正常洞調律に復帰した。難治性VFに対し、冠動脈の血行再建が除細動の成功に大切であることを示唆する所見と考えられた。

症例2では、除細動成功後1分で血圧も回復し、患者は呼びかけに対し開眼し、呼びかけにうなずいた。絶え間ないCPRに引き続くPCPSの効果が脳保護をしており、さらに自己心拍再開が意識の回復に重要であることを示した。Imbertiらは、交通事故後で入院し、脳血流など測定されている状態の患者に誤ってKC1を誤注射したためCPAになった症例を報告した⁵⁾。不十分なCPRでは脳虚血の閾値である脳内酸素分圧を8 mmHgが維持できず、十分なCPRを行って脳灌流圧25 mmHg以上に保つと脳内酸素分圧を8 mmHgが維持できた。効果的なCPRは自己心拍再開のためにも、脳保護のためにも大切であり、ガイドライン2005で、特に強調されている。また、Cavusaらの別の研究によると、ブタに電氣的VF発生させ4分間放置し、その後、CPRを開始した時の脳灌流圧と脳内酸素分圧を報告している。脳灌流圧は心停止直後から速やかに0 mmHgとなり、脳内酸素分圧もほぼ0 mmHgとなった。CPR開始後は脳内酸素分圧が10分かけて上昇し8 mmHg以上が維持された。脳灌流圧はある程度上昇しその後低下した。自己心拍再開後は、脳灌流圧も脳内酸素分圧もCPR中に比してかなり高くなった⁶⁾。このように症例2では心拍再開により脳灌流圧と脳内酸素分圧が上昇することで意識回復にまでいたったものと思われ興味深い症例であった。

§ 文献

- 1) Spaulding CE, Joly LM, Rosenberg A, et al : Immediate Coronary Angiography in Survivors

of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 1997 ; **336** : 1629-1633

- 2) Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al : Plaque Rupture and Sudden Death Related to Exertion in Men With Coronary Artery Disease. *JAMA* 1999 ; **281** : 921-926
- 3) Wang J, Weila MH, Tanga W, et al : A comparison of electrically induced cardiac arrest with cardiac arrest produced by coronary occlusion. *Resuscitation* 2007 ; **72** : 477-483
- 4) Ristagno G, Tanga W, Xua TY, et al : Outcomes of CPR in the presence of partial occlusion of left anterior descending coronary artery. *Resuscitation* 2007 ; **75** : 357-365
- 5) Imberti R, Bellinzona G, Riccardi F, et al : Cerebral perfusion pressure and cerebral tissue oxygen tension in a patient during cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2003 **29** : 1016-1019
- 6) Cavusa E, Beina B, Döesa V, et al : Brain tissue oxygen pressure and cerebral metabolism in an animal model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2006 ; **71** : 97-106

§ 質疑応答

座長：白田和生(富山県立中央病院内科)

小谷英太郎(日本医科大学多摩永山病院
内科・循環器内科)

白田(座長：富山県立中央病院) どうもありがとうございました。ただいまのご発表に対して、ご質問、コメントなどいかがでしょうか。

冲重(横浜市立みなと赤十字病院) 2例目に関しては、先生も最後で反省されていますが、血栓が相当ありますね。VFが起こってなかなか除細動できない場合、われわれの施設ではマッサージをしながら、血栓吸引療法を行ったりして、とにかく血行再建を先に、だめだったらバルーンパンピングとかにいけます。まずは血行再建、血栓吸引を行うべきだったのか、批判的で申し訳ありませんが、いかがお考えですか。

住居(演者：マツダ病院) 虚血を解除すればVFが止まった可能性があるのですが、結果的には虚血の解除を優先すべきだったかもしれません。ただ、この症例は胸骨を圧迫しながらCAG

が終わった段階でIABPの準備が始まっており、直後にVFになって、ACLSに準じた治療でVFが停止すると思っていました。最初から胸骨を圧迫しながらのPCIは、無理と考えていました。まず一番にできそうだったのがIABPだったので、まずはIABPを入れてしまいました。今後、同じ状況では試みてみたいと思います。

沖重 私共の施設でも本当に似たようなVF症例でしたが、CAGで血栓がごっそりあって、最初にスロンバスターで血栓吸引をしておかないと、あといくらPCIをやっても、どんどんディスタールに飛んだり、low flowになったり、いいことはありません。こういう症例は最初の段階で血栓は引けるだけ引いたほうが、結果がよかったのかなと思って伺いました。ありがとうございます。

白田 1例目は、先生ご指摘のとおりCPRの遅れが致命的だったと思います。自衛隊の部隊には衛生隊員が必ずいると思いますが、CPRの訓練はされていなかったのですか。

住居 労作性胸痛がある方にマラソンをさせたことと、バイスタンダーCPRがされなかったことについては私も憤りを感じて、あとで文句を言いました。戦場で突然心停止があっても助ける余裕がないのでBLSの訓練が不要なのでしょう。少なくとも、発見した隊員はそういう訓練をされていなかった。もちろん医務官の方は、そういうことができたのですが、すでに手遅れだったということです。BLSをしっかりやったほうがいいというのは抗議的に言いました。

白田 よろしいでしょうか。それでは先生どうもありがとうございます。