薬剤による心筋梗塞再発予防効果

Effects of drugs on preventing recurrent myocardial infarction in patients with healed myocardial infarction

近畿大学 第一内科

石川 欽司・金政 健・浜 純吉・小川 巖
竹中 俊彦・内藤 武夫・鎌田 勲昭・中井 章至
山本 忠彦・小柳津美樹・木村 彰男・山本健太郎
香取 瞭

First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine. Kinji Ishikawa, Ken Kanamasa, Junkichi Hama, Iwao Ogawa, Toshihiko Takenaka, Takeo Naito, Noriaki Kamata, Shoji Nakai, Tadahiko Yamamoto, Miki Oyaizu, Akio Kimura, Kentaro Yamamoto, Ryo Katori

心筋梗塞の急性期離脱後の症例には病態に応じ、カルシウム (Ca) 拮抗薬、硝酸塩、抗血小板薬、 β 遮断薬、高脂血症治療薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬など、各種の投薬がなされている。これらのうちで、心筋梗塞再発予防 (心筋梗塞2次予防; 心事故再発予防) に有効であると判明しているものは比較的少ない。 β 遮断薬は1965年 Snow¹⁾ がプロプラノロールは心筋梗塞後の心事故を減少させると報告して以来、幾多の大規模臨床試験が欧米で実施され、 β 遮断薬は心事故予防に有効とする報告が多い²⁾。最近では、抗血小板薬 (主としてアスピリン) も同様に心筋梗塞後の再発予防に有効であるとする報告³⁾ が多数みられるようになった。一方、Ca拮抗薬は狭心症に有効であることは証明されているが、再梗塞予防には否定的な報告⁴⁾ があり、硝酸塩に至っては再発予防効果はほとんど知られていない⁵⁾。

我々は昭和60年の時点でCa拮抗薬、硝酸塩、抗血小板薬の再発予防効果は判明していないとの立場で、これら3薬剤の無作為割付け prospective studyを開始し、その結果抗血小板薬は再発予防に有効、Ca拮抗薬、硝酸塩は無効であるとの結論をえたので報告する。尚、集計はこれまで毎年実施しており^{6, 7, 8)}、本報告は第4報である。

[対象・方法]

対象は心筋梗塞延べ2866件、男2340・女526件、年齢 59 ± 11 歳 (±標準偏差)、入院359・外来2507件である。調査期間は昭和61年1月から平成5年6月迄で、この期間中、当科で治療したすべての心筋梗塞症例を登録した。急性心筋梗塞で入院した症例は、急性期の不安定期を除く目的で発症8日目で登録した。陳旧化した心筋梗塞で外来受診した場合はその時点で登録した。

発症から登録までの期間は 19.9 ± 28.0 か月、観察期間は 13.0 ± 15.3 か月であった。当院の患者ID番号は8桁であり、その下4, 3, 2桁の数字をそれぞれCa拮抗薬、硝酸塩、抗血小板薬の数字に割り当て、それぞれが偶数のとき服用群、奇数のとき非服用群とした。Ca拮抗薬、硝酸塩はいずれも多種類の薬剤があるが、どの薬剤にするかは主治医の判断に任せた。ニトログリセリン舌下錠など屯用は服用例とはしなかった。抗血小板薬はアスピリン50mgとジピリダモール150mgの併用、あるいはアスピリン50mgとチクロピジン200mgの併用とした。規定に従う治療は急性心筋梗塞では発症3週間目からとし、陳旧化した症例では登録時からとした。但し、3薬剤いずれについても病状により主治医が規定に従わず治療する必要があると認めた場合は主治医の判定を優先させた。 β 遮断薬は既に心筋梗塞再発予防効果がほぼ認められていた^{1, 2)}ため、禁忌のない限り原則として全例投与することとした。ワルファリン、高脂血症治療薬、抗不整脈薬は無作為割付け投薬は実施していないが、再発予防効果が期待されるため、retrospectiveに効果を判定した。観察期間中、PTCAやCABGをうけた場合、その前後で症例は別扱いとした。調査薬剤中、1つでも処方に変更があった場合、同様にその前後で別扱いとした。このため1症例が2件以上となることがあり、延べ2866件を構成する実患者数は1042名であった。

患者背景は表1の如く調査し、服用・非服用群間で結果の判定に影響のないことを確認した。End pointは心事故 (cardiac event) である。心事故とは非致死性再梗塞、致死性再梗塞、心不全死、突然死とし、それぞれ67, 20, 11, 21件合計119件 (2866件の4.2%)であった。非心臓死は53件、追跡不能

表 1 各種薬剤服用・非服用群間の心事故と患者背景

		抗血小板薬		Ca拮抗薬		硝酸塩	
		あり N=1783	なし N=1083	あり N=1650	なし N=1216	あり N=1983	なし N=883
症例数 (延べ件数) 調査方法		prospective		prospective		prospective	
心事故							
非致死性再梗塞	n (%)	26 (1.5)	41 (3.8)**	45 (2.7)	22 (1.8)	52 (2.6)	15 (1.7)
致死性再梗塞	n (%)	11 (0.6)	9 (0.8)	16 (1.0)	4 (0.3)	16 (0.8)	4 (0.5)
心不全死	n (%)	6 (0.3)	5 (0.5)	4 (0.2)	7 (0.6)	8 (0.4)	3 (0.3)
突然死	n (%)	12 (0.7)	9 (0.8)	11 (0.7)	10 (0.8)	17 (0.9)	4 (0.5)
合計	n (%)	55 (3.1)	64 (5.9)**	76 (4.6)	43 (3.5)	93 (4.7)	26 (2.9)*
odds比 (95%信頼限界下限~上限)		0.51 (0.35~0.73)		1.32 (0.90~1.93)		1.62 (1.04~2.52)	
非心臓死	n (%)	29 (1.6)	24 (2.2)	32 (1.9)	21 (1.7)	41 (2.1)	12 (1.3)
全死亡率	n (%)	58 (3.3)	47 (4.3)	63 (3.8)	42 (3.5)	82 (4.1)	23 (2.6)
性別 男/女							
年齢	(才)	60±11	59±11	60±11	59±11	60±11	59±11*
血圧 収縮期圧	(mmHg)	125±20	129±22**	127±21	126±20	126±20	129±22**
拡張期圧	(mmHg)	74±11	76±13**	74±12	75±12	74±12	76±13**
心拍数	(l/min)	65±11	66±12	65±11	66±12	65±11	65±12
心房細動	(%)	4.3	5.1	5.2	3.9	3.8	6.4
入院/外来	(件)	239/1544	120/963	187/1463	172/1044	287/1696	72/811
発症から登録まで	(月)	18.2±25.9	22.7±31.0**	19.8±28.5	20.0±27.3	18.2±27.3	23.9±29.2**
平均観察期間	(月)	12.5±14.4	13.9±16.5*	13.5±15.4	12.5±15.1	12.3±14.5	14.6±16.8**
無作為割付実施率	(%)	59.7	66.5**	59.8	69.6**	58.9	73.8**
初回梗塞急性期病態							
梗塞部位 前壁	(%)	39.0	36.8	36.6	40.3	36.6	41.7*
下壁	(%)	28.2	31.7	29.9	28.9	29.1	30.4
Non Q	(%)	19.1	18.7	20.1	17.4	19.7	17.4
多発性その他	(%)	13.7	12.7	13.4	13.3	14.6	10.5**
Forrester class		1.55±0.93	1.43±0.87*	1.47±0.89	1.55±0.94	1.51±0.92	1.48±0.90
Killip class		1.24±0.62	1.25±0.66	1.20±0.58	1.30±0.69**	1.24±0.66	1.25±0.58
罹患血管数		1.73±0.82	1.56±0.82**	1.70±0.85	1.65±0.78	1.74±0.83	1.50±0.79**
peak CPK	(U/L)	2645±2112	2385±2032*	2358±2028	2796±2135**	2420±2028	2887±2197**
慢性期エコー Wall motion index		8.0±5.6	7.9±5.7	7.9±5.5	8.1±5.7	8.0±5.7	8.2±5.5
慢性期 ECG QRS Score		5.5±3.4	5.2±4.2	5.2±3.8	5.6±3.6	5.0±3.5	6.4±4.1**
狭心症	(%)	35.6	32.3	40.5	26.3**	37.7	26.7**
冠危険因子保有率							
高脂血症	(%)	49.8	49.5	51.7	47.1*	50.3	48.3
高血圧	(%)	43.8	53.9**	52.3	41.1**	47.3	47.8
喫煙	(%)	70.7	61.6**	68.2	66.5	69.0	63.9*
糖尿病	(%)	27.9	25.2	30.8	22.0**	28.1	24.3
肥満	(%)	23.5	18.2**	22.9	20.1	23.0	18.5*
痛風	(%)	13.1	17.4**	14.2	15.3	12.9	18.4**
諸検査成績							
尿酸	(mg/dl)	6.1±1.5	6.1±1.7	6.0±1.6	6.2±1.6	6.1±1.6	6.2±1.6
空腹時血糖	(mg/dl)	112±41	110±36	113±39	110±39	112±39	111±38
総コレステロール	(mg/dl)	205±41	207±43	207±42	204±42	205±41	208±43
中性脂肪	(mg/dl)	167±102	176±181	172±128	169±148	167±121	178±169
HDL	(mg/dl)	42.1±11.8	43.0±15.3	42.1±14.5	42.8±11.2	42.3±12.1	42.6±15.6
血漿ノルアドレナリン	(ng/ml)	0.66±0.68	0.55±0.75	0.45±0.50	0.74±0.80*	0.69±0.78	0.44±0.37
運動負荷ECG陽性率	(%)	44.5	38.6*	43.6	40.9	46.3	32.8**
Interventional therapy施行率							
血栓溶解療法	(%)	38.1	29.9**	33.5	37.4	36.6	32.0*
PTCA	(%)	21.9	6.2**	15.9	16.3	16.2	15.7
CABG	(%)	4.6	3.8	4.8	3.7	5.1	2.5**
併用薬使用頻度							
抗血小板薬	(%)	100.0	0.0	62.3	62.1	63.3	58.7*
高脂血症治療薬	(%)	34.6	26.0**	30.3	32.8	30.9	32.4
β遮断薬	(%)	64.7	55.0**	58.4	64.6**	59.8	63.9*
ワルファリン	(%)	31.6	24.2**	28.4	29.3	31.2	23.3**
Ca拮抗薬	(%)	57.7	57.4	100.0	0.0	58.8	54.8
ACE阻害薬	(%)	11.9	13.6	10.2	15.8**	12.3	13.1
硝酸塩	(%)	70.4	67.1	70.7	67.2	100.0	0.0
抗不整脈薬	(%)	4.3	4.9	4.5	4.6	5.0	3.4
平均±標準偏差		* p<0.05		** p<0.01			

平均±標準偏差

* p<0.05

** p<0.01

は47件あった。

[結果]

心筋梗塞後の心事故発生率に及ぼす効果を Odds 比により評価すると、抗血小板薬が最も有効であった(図1, 表1)。このうち、アスピリンとチクロピジンの併用群は心事故発生率が著明に低かった(図2)。アスピリンとジピリダモール併用群も有意に心事故が少なかった。何らかの理由で単剤服用となった群では心事故は減少する傾向はあったが、有意ではなかった。次いで高脂血症治療薬、 β 遮断薬が有効であった(図1)。ワルファリンは服用群で心事故は少なかったが、有意ではなかった。Ca拮抗薬は服用群でむしろ心事故が高かったが(図3)、同じく有意ではなかった。Ca拮抗薬をニフェジピンとジルチアゼムにわけてみても、心事故はそれぞれ965件中48件(5.0%)、371件中18件(4.9%)と非服用群の1216件中43件3.5%よりむしろ高い傾向があった。この傾向は急性期に心不全のない心筋梗塞や非貫壁性梗塞、梗塞後狭心症のある例でも同様であった。硝酸塩は服用群では心事故は有意に非服用群に比べて高率であった(図3)。この傾向も Ca拮抗薬同様、心不全、梗塞部位、梗塞後狭心症など、表1に掲げたすべての患者背景別に集計しても同様であった。梗塞後の心室性不整脈を Lown 分類により評価すると心臓死発生率は Lown II度以下の340例中15件4.4%であったがIII度以上の294件では

21例7.1%と Lown 分類上重症になるにつれ心臓死は増加した。しかし、抗不整脈薬(メキシレチン 60, アプリンジン 13, ジソピラミド 9, その他 15件)服用群 97件の心臓死は13.4%と非服用群の4.3%より有意に高かった(図4)。Lown 分類3度以上につき比較しても服用群 76件中心臓死は14.5%で非服用群 263件中5.7%より高かった(図4)。

[考察]

無作為割付により prospective に調査した3薬剤(Ca拮抗薬、硝酸塩、抗血小板薬)のうち、抗血小板薬は心事故予防に有効であった。欧米ではアスピリン単剤の有効性を報告したものが多く、145の治療を集計した英国の Antiplatelet Trialists' Collaboration³⁾によれば vascular event は、抗血小板薬(主としてアスピリン単剤)により17%から13%へ減少すると報告している(減少率23.5%)。我々の調査でも単剤により心事故は5.9%から4.6%へとほぼ同程度の減少(減少率22.0%)があるものの、症例数の関係で有意性が証明できなかったと思われる。しかし、アスピリン 50 mg とチクロピジン 200 mg の併用がきわめて有効であり、ジピリダモール 150 mg との併用も著効があった。作用機序の異なる抗血小板薬の併用により、強力な効果がえられたためと解釈される⁶⁻⁸⁾。

Ca拮抗薬は欧米では心事故予防のための治療が数多く実施されたが、著効を示したものはない。特

図1 心筋梗塞後の心事故に及ぼす各種薬剤の影響

図3 心事故に及ぼす Ca拮抗薬、硝酸塩の影響

図2 抗血小板薬の心事故防止効果

図4 Lown III度以上の不整脈を有する心筋梗塞患者の心臓死発生率に与える抗不整脈薬の影響

にニフェジピンでは心事故が減少すると報告したものではない⁴⁾。ジルチアゼム、ベラパミルについては発症6か月迄の非貫壁性梗塞⁹⁾や心不全のない例に限れば¹⁰⁾有効性があるなど、条件付きの有用性が報告されている。我々の集計では心不全のない例、非貫壁性梗塞、狭心症のある例いずれについても良い結果はえられていない。Ca拮抗薬服用後の一過性血圧下降、頻拍、カテコールアミン分泌、レニン・アンギオテンシン系への影響などが心事故を増やす原因として論じられている¹¹⁾。

硝酸塩は心筋梗塞急性期には死亡率を低下させる良い薬剤であり、ventricular remodelingを防ぐ効果も証明されている。しかし、陳旧化した症例への心事故防止効果をみたものは欧米にもほとんど見当たらない⁵⁾。我々の集計では硝酸塩は心事故を増加させており、この結果は心不全、梗塞サイズや梗塞後狭心症などの有無に無関係であった。硝酸塩が心事故を増やす機序は明らかではないが、Ca拮抗薬同様、血圧下降、頻拍などの反応に加えて長期連用による耐性も考えられよう。本薬剤は冠拡張薬であるが、1か月連用では血中濃度は上昇していながら冠動脈拡張効果は消失している¹²⁾、あるいは無痛性虚血発作は減少していない¹³⁾との報告もある。梗塞後の症例への硝酸塩の投与は注意を要する。

高脂血症治療薬、β遮断薬、ワルファリン、抗不整脈薬はいずれもretrospective studyであり、結果の信憑性は抗血小板薬、Ca拮抗薬、硝酸塩らのそれに比べて乏しい。しかしながら高脂血症治療薬、β遮断薬、ワルファリンについては今迄の報告同様、有効性を示している。抗不整脈薬はCAST study¹⁴⁾によりencainideとflecainideが心室性期外収縮を減少させるものの死亡率を増加させることが報告され、大きな反響を呼んでいる。我々の研究でも、Lown分類上、重症な心室性期外収縮のある症例ほど、心臓死は多いが、これを治療すべく抗不整脈薬(主としてメキシレチンとアプリンジン、ジソピラミド)を投与した群で心臓死がかえって高率であり、CAST studyと類似の結果となった。

Ca拮抗薬、硝酸塩、抗不整脈薬はそれぞれ狭心症、不整脈の治療に有効でありながら、長期予後改善に役立たないことが知れた。これらの薬剤の臨床応用は単に狭心症や不整脈の減少のみで決めることなく、心事故に及ぼす影響など、より究極的な立場から判定すべきであろう。

【まとめ】

陳旧性心筋梗塞延べ2866件に対するCa拮抗薬、硝酸塩、抗血小板薬の効果を無作為割付法によりprospectiveに調査した。抗血小板薬は心事故発生防止に有効であった。他の2剤は無効であった。高脂血症治療薬、β遮断薬、ワルファリン、抗不整脈薬についてはretrospectiveに調査した。高脂血症

治療薬、β遮断薬、ワルファリンは心事故予防に有効の傾向があったが、抗不整脈薬では心臓死が増加した。心筋梗塞後の症例に対する薬剤の効果は臨床症状や検査成績ではなく、長期観察による心事故への影響などから総合的に判定すべきであると結論された。

【文 献】

- 1) SNOW PJD: Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1965; **2**: 551-553.
- 2) HAMPTON JR: Secondary prevention of acute myocardial infarction with beta-blocking agents and calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 3C-8C.
- 3) ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 1994; **308**: 81-106.
- 4) GOLDBOURT U, BEHAR S, REICHER-REISS H, ZION M, MANDELZWEIG L, KAPLINSKY E: Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 345-353.
- 5) RAPAPORT E: Influence of long-acting nitrate therapy on the risk of reinfarction, sudden death, and total mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; **110**: 276-280.
- 6) 石川欽司, 金政 健, 浜 純吉, 小川 巖, 山下圭造, 竹中俊彦, 内藤武夫, 宮崎俊夫, 鎌田勲昭, 山本忠彦, 中井章至, 嶋元 徹, 小柳津美樹, 香取 暁: 抗血小板薬の心筋梗塞二次予防効果. *心臓* 1992; **24**: 784-790.
- 7) 石川欽司, 金政 健, 小川 巖, 竹中俊彦, 内藤武夫, 鎌田勲昭, 山本忠彦, 中井章至, 小柳津美樹, 香取 暁: 抗血小板薬, 抗狭心症薬の心筋梗塞再発予防効果. *心臓* 1993; **25**: 637-644.
- 8) 石川欽司, 金政 健, 浜 純吉, 小川 巖, 竹中俊彦, 内藤武夫, 鎌田勲昭, 山本忠彦, 中井章至, 小柳津美樹, 木村彰男, 山本健太郎, 香取 暁: 薬剤による心筋梗塞二次予防. *日本医事新報* 1993; **3623**: 27-31.
- 9) THE MULTICENTER DILTIAZEM POSTINFARCTION TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; **319**: 385-392.
- 10) THE DANISH STUDY GROUP ON VERAPAMIL IN MYOCARDIAL INFARCTION: Effect of verapamil on mortality and major events after

- acute myocardial infarction (The Danish verapamil infarction trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; **66**:779-785.
- 11) GAUDRON P, BLUMRICH M, ERTL G: Aggravation of left ventricular dilatation and reduction of survival by a calcium channel blocker in rats with chronic myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; **125**:1226-1233.
- 12) 大屋 健, 石川勝憲, 吉野孝司, 川本俊治, 栗山 洋: Alacepril の亜硝酸剤耐性に対する抑制効果の検討. *Jpn Circ J* 1994; **58** (Suppl 1): 172.
- 13) ROSSETTI E, LUCA C, BONETTI F, CHIERCHIA SL: Transdermal nitroglycerin reduces the frequency of anginal attacks but fails to prevent silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 337-342.
- 14) THE CAST INVESTIGATORS: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; **321**: 406-412.