第10回 日本臨床薬理学会 1989年11月14~15日 九段会館

無症候性心筋虚血発作に対する薬物療法：硝酸薬、
Ca拮抗薬、 β 遮断薬の効果の比較富田 文*¹ 甲谷 哲郎*¹ 鈴木 喜之*¹
川端 徳子*¹ 伊藤 一輔*² 安田 寿一*¹

最近、虚血発作の中に自覚症状を伴わない無症候性発作がかなりの割合で存在し¹⁾、予後にも影響を及ぼす²⁾として注目されている。このため治療に際して症候性発作ばかりでなく無症候性発作に対しても十分考慮する必要があるが³⁾、いまだ無症候性発作に対する抗狭心症薬の効果については定まった見解が得られていない。今回われわれは労作狭心症において無症候性発作を含む総虚血発作に対する硝酸薬、Ca拮抗薬、 β 遮断薬の効果をホルター心電図法を用いて比較検討した。

対象および方法：対象は運動負荷試験陽性の労作狭心症 41 例、年齢 57 ± 10 歳 (mean $\pm$ SD) である。ホルター心電図を観察期と抗狭心症薬を 1 ~ 2 週間投薬後の治療期に各 1 回記録し、1) 観察期の虚血発作の日内分布と発作時心拍数変化、2) 薬剤投与後の虚血の改善度 (ST 低下度, ST 低下持続時間, Σ (ST 低下度 $\times$ 持続時間), 発作回数) と発作日内分布の変化、について検討した。抗狭心症薬の種類と投与量は、①硝酸薬 (n=17): 持効性 ISDN 40~80 mg, ②Ca拮抗薬 (n=11): Nifedipine 30~40 mg, あるいは Diltiazem 90~180 mg, ③ β 遮断薬 (n=13): Propranolol 30~60 mg, あるいは Metoprolol 60~120 mg であった。ホルター心電図は CM 5, aVF の胸部双極 2 誘導で記録し、記録器は Avionics 447, あるいは Marquette 8500, 解析器は Marquette 8000 T を用いた。

結果：(I) 観察期の虚血発作の日内分布と発

作時心拍数変化：日内分布は症候性と無症候性発作はともに活動時にピークをもつパターンを呈した。発作時心拍数変化は、いずれの発作も心拍数が増加するものが多かった。

(II) 虚血の改善度と発作日内分布の変化：

(1) ST 低下度, ST 低下持続時間, Σ (ST 低下度 $\times$ 持続時間) の変化 (Fig. 1): 1) 硝酸薬: ST 低下度 2.0 ± 0.6 (mean $\pm$ SD) から 1.3 ± 0.8 mm ($P < 0.01$), ST 低下持続時間 6.3 ± 4.0 から 4.0 ± 4.0 分 ($P < 0.05$), Σ (ST 低下度 $\times$ 持続時間)

Fig. 1 ST 低下度, ST 低下持続時間, Σ (ST 低下度 $\times$ 持続時間) の変化.

*¹ 北海道大学医学部循環器内科

〒060 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

*² 国立療養所西札幌病院循環器内科

Fig. 2 虚血発作回数の変化.

102.0±126.9 から 56.5±101.7 mm・分 ($P<0.01$) といずれも有意に減少した. 2) Ca 拮抗薬: それぞれ 2.2±0.6 から 1.6±1.0 mm, 10.2±9.1 から 5.4±4.6 分, 280.4±279.4 から 153.3±249.7 mm・分と減少したが有意ではなかった. 3) β 遮断薬: それぞれ 2.1±0.4 から 1.3±1.0 mm ($P<0.01$), 8.6±5.9 から 4.4±5.6 分, 171.3±225.0 から 29.6±48.8 mm・分 ($P<0.05$) と減少し, ST 低下度と Σ (ST 低下度×持続時間) で有意差が認められた. (2) 発作回数の変化 (Fig. 2): 1) 硝酸薬: 症候性は 3.7±3.0 から 0.9±1.2 回/日と有意に減少したが ($P<0.01$), 無症候性は 1.8±2.0 から 2.8±3.5 回/日とやや増加の傾向を示した. その結果, 総発作回数は 5.5±4.0 から 3.7±3.7 回/日と有意に減少したが ($P<0.05$), その差はあまり著明ではなかった. 2) Ca 拮抗薬: 症候性は 3.7±3.6 から 1.1±2.5 回/日と有意に減少したが ($P<0.05$), 無症候性は 4.9

±4.7 から 4.6±4.3 回/日と不変であり, 総発作回数も 8.6±5.7 から 5.6±5.5 回/日と減少したが有意ではなかった. 3) β 遮断薬: 症候性 3.0±3.7 から 1.1±2.2 回/日, 無症候性 4.0±4.3 から 0.8±0.7 回/日, とどちらも有意に減少し ($P<0.05$), 総発作回数も 7.0±4.9 から 1.9±2.6 回/日と有意に減少した ($P<0.01$). (3) 日内分布の変化: 硝酸薬と Ca 拮抗薬では, 症候性は各時間帯とも減少した. 一方無症候性は深夜から早朝の発作は消失したが, 活動時の発作は不変ないし, やや増加の傾向を示した. これに対し β 遮断薬では, 症候性ばかりでなく無症候性発作もすべての時間帯で減少した.

考案: 労作狭心症の虚血発作 (症候性, 無症候性) に対して単独では β 遮断薬が最も有効であった. この理由として, 今回の検討で無症候性発作も症候性と同様に発作時心拍数の増加するものが多いことから, 労作狭心症においては症候性, 無症候性発作ともに心筋酸素需要の増加が主因となるものが多いためと考えられた. しかし, 労作狭心症の虚血発作にも, 酸素需要の増加ばかりでなく供給の減少が大きく関与していると思われるものがあり, おもに需要の抑制に作用する β 遮断薬を単独で使用するよりも, 冠血流量増加作用をもつ Ca 拮抗薬や硝酸薬を併用することでより高い有効性が期待でき, 今後多数例での検討を要すると思われる.

文 献

- 1) Kohya, T., Tomita, F., Itoh, K. et al.: Silent myocardial ischemia during Holter monitoring in ischemic heart disease. Jpn. Circ. J., **50**: 1399-1406 (1989).
- 2) Gottlieb, S.O., Weisfeldt, M.I., Ouyang, P. et al.: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up for unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol., **10**: 756-760 (1987).
- 3) Cohn P.F.: Time for a new approach to the management of patients with both symptomatic and asymptomatic episodes of myocardial ischemia. Am. J. Cardiol., **54**: 1358-1359 (1984).