第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日～4日 日本都市センター

安定労作性狭心症例の運動負荷試験及び無症候性心筋虚血発作に及ぼす nipradilol の影響

高瀬 凡平* 栗田 明* 上畑 昭美*

西岡 利彦* 永吉 広和* 疋田 浩之*

三谷 秀樹* 里村 公生* 水野 杏一*

中村 治雄*

【目的】：臨床的に有用な Nipradilol (NIP) は nitroglycerin に類似した血管拡張作用と β 遮断作用を有し、労作性狭心症例に有効とされている^{1, 2)} が、運動負荷試験 (ETT) と無症候性心筋虚血 (SMI) に及ぼす影響を同時に比較検討した報告はない。そこで本剤の ETT 及びホルター心電図 (AECG) に及ぼす影響につき検討した。

【方法】：冠動脈造影または運動負荷 Thallium-201 シンチグラフィーにて冠動脈疾患が認められた Screening の 24 時間 AECG にて少なくとも 1 回以上の SMI 発作が認められた安定労作性狭心症例 9 例 (平均 60 ± 8 歳) を対象とした。Placebo 投与による 2 週間の観察期 (Ct1) の後、治療期として NIP (6mg/日) を 4 週間投与し ETT 及び 24 時間 AECG を施行した。ETT は Marquette case system にて 12 誘導 ECG を記録し Bruce protocol にて symptom limits のトレッドミル運動負荷試験を施行し、虚血性心電図変化 (STD) を測定した (J: 60msec, horizontal, downsloping; $\geq 1\text{mm}$, upsloping; $\geq 1.5\text{mm}$)。血圧を Korotkoff 法で測定し pressure rate product (PRP) を算出し、運動耐容時間 (EX time: sec)、STD 及び STD を有する誘導数 (No. STD) を解析した。AECG は CC5、CM5 の 2 誘導を記録し Marquette 8000T で解析し、NIP の日常生活の心拍数 (HR: bpm) 及び SMI に及ぼす影響を調べた。SMI の

判定は、Cohn らの基準³⁾ に従った (J: 60msec, $>1\text{mm}$, $>1\text{min}$.)。

【結果】：Tab. 1 に結果を示す。(1) ETT に及ぼす影響：NIP は安静時の諸指標に有意の影響を及ぼさなかったが、同一負荷時間 (Submax) 及び最大運動負荷時間の HR を有意 ($P < 0.05$) に低下させ、Submax の PRP を低下させる傾向が認められた。また同一負荷時間の STD (Submax STD)、最大 STD (Max STD)、No. STD を有意に改善せしめ、EX time を改善させる傾向が認められた。(2) AECG に及ぼす影響：NIP は 24 時間平均 HR 及び最大 HR を有意 ($P < 0.05$) に低下させるとともに SMI 頻度を有意に改善させた。

【考察】：NIP は、労作性狭心症例に有効とされているが今までの報告^{1, 2)} は運動負荷試験や自覚症状により効果の判定がなされており、24 時間 AECG を用いた報告はない。抗狭心症例の ETT 及び AECG に及ぼす効果が異なる場合があるとの報告があるため^{4, 5)}、本研究では NIP は運動負荷時及び日常生活に置ける HR を有意に抑制し、虚血性心電図変化と SMI の改善をもたらした。これらの報告は今までの報告^{1, 2, 6)} に近い。本研究で本剤が収縮期血圧及び PRP に及ぼす影響が少なかったのは、対象症例が高血圧症例でなかったこと、他の報告に比べ^{1, 2)} NIP の投与量がやや少なかったこと、亜硝酸剤作用の耐性問題等が考えられる。いずれにしても NIP は、運動負荷時及び日常生活時の虚血性 ECG 変化の改善をもたらし、心筋酸素需要の抑制作用を介して効果を発現した可能性が示唆され、臨床的に有用な薬剤と考えられた。

* 防衛医科大学校第一内科
〒359 所沢市並木 3-2

Tab.1 Nipradilolの運動負荷試験及び24時間ホルター心電図に及ぼす影響

	HR(bpm)			STD(mm)		No. STD	EX time(sec)	AECG		
	安静時	Submax	Max	Submax	Max			平均HR(bpm)	最大HR(bpm)	SMI頻度
Ctl	72±16	116±15	127±13	-1.2±0.7	-1.9±0.6	4.0±1.3	365±124	76±9	128±14	4.2±3.1
NIP	61±7	97±11	113±11	-0.5±0.7	-1.5±0.7	2.5±2.2	430±78	64±6	104±13	2.4±2.1
p値	ns	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	<0.01	<0.01	<0.03

(Mean±SD)

【文献】

- 1) 野田省二ほか：Nipradilol(K-351) 単回投与の抗労作狭心症効果持続性の臨床評価. 臨床薬理, 17:527-540(1986)
- 2) 上田英雄ほか：新しいタイプの抗狭心症薬 Nipradilol(K-351) の臨床効果. Therapeutic Research, 4:763-781(1986)
- 3) Cohn P.: Silent myocardial ischemia. Ann. Intern. Med., 109:312-317(1988)
- 4) Takase B. et al.: Effect of diltiazem on silent ischemic episodes. plasma bradykinin and prostaglandin metabolism. Int. J. Cardiol., 37:177-188(1992)
- 5) Shell W. et al.: Dissociation of exercise tolerance and total myocardial ischemic burden in chronic stable angina pectoris. Am. J. Cardiol., 66:42-48(1990)
- 6) Kisida H. et al.: Evaluation of a new antianginal agent, Nipradilol, in effort angina using Holter monitoring. Jpn. Heart J., 29:309-317(1988)