

9. CCU での Ca 拮抗薬の応用

延吉正清* 野坂秀行*

はじめに CCU における Ca 拮抗剤

Ca 拮抗剤は冠攣縮性狭心症の治療薬としてその効果および評価は確立され、広く臨床に用いられている。Ca 拮抗剤のおもな薬理作用は、① 冠動脈および小血管の拡張、② 刺激伝導系の抑制、③ 心収縮抑制である。現在用いられているおもな Ca 拮抗剤は diltiazem, nifedipine および verapamil である。この3者は薬理作用や強度が少しずつ異なるので、その使用方法も異なってくる。すなわち、血管拡張作用は nifedipine がもっとも強い。心収縮力抑制作用は各種 Ca 拮抗剤で大差はない。

Ca 拮抗剤の心収縮抑制作用は、末梢血管拡張作用によって相殺され、むしろ心拍出量を増加させる作用がある。刺激伝導系、とくに房室結節および洞房結節に対する作用もこの3種の Ca 拮抗剤で相違がある。房室結節抑制作用は、臨床的には diltiazem, verapamil が強いが、nifedipine はほとんど抑制作用をもたない。一方、nifedipine はむしろ血管拡張作用にともなう血圧低下による反射性の頻脈傾向に導く。このように、Ca 拮抗剤を CCU で用いる場合、上記のような薬理作用を念頭に置くべきである。

CCU における Ca 拮抗剤を用いる目的は、

- ① 冠攣縮の予防、② 心筋梗塞層拡大予防（心筋保護）、③ 血行動態の改善、④ 抗不整脈効果、および⑤ 降圧効果、に大別されると考えられる。

I. 冠攣縮の予防（抗狭心薬として）

心筋梗塞発症の原因として、冠攣縮が一部関与¹⁻⁵⁾していることはすでに認められている。また、心筋梗塞発症が冠血管の内膜膠原線維の破綻によったとしても、その部位に大部分の症例で二次的に冠血栓^{6,7)}が形成され、こよれり冠動脈収縮物質である thromboxan A₂ や serotonin 等が放出され、冠攣縮が二次的に起こることも考えられる。図1は、心筋梗塞発症まもない時期における冠動脈造影で、図1, A はコントロール造影で、造影遅延が認められ、その後完全閉塞を起こし(B), ISDN の局注にて再疎通を認める(C)が、その後また再閉塞をきたしている(D)。このように、心筋梗塞発症まもない時期には、閉塞部冠動脈は非常に不安定な状態にあり、収縮弛緩を繰り返している症例がある。このように冠攣縮が一次的にせよ、二次的にせよ、梗塞発症に関与していることは間違いない。

つぎに症例を呈示する。

症例 1 (図2~3): 68歳 男性で、器質的狭窄に冠攣縮が加わり梗塞を発症したと思われる症例である。

梗塞発症1カ月前から早朝労作時に、前胸部圧迫感を自覚したが、nitroglycerin が奏効していた。その後、日中の労作時にも自覚するようになり、11月24日7:00 AM 頃から前胸部痛を自覚するようになり当科を受診。ECGにてV₁₋₆のST上昇とII・III_aV_FのST低下を認め(図2), 直ちに行った冠動脈造影では左前下行枝の完全閉塞を認めた(図3, A)。ISDN と urokinase の投与に

* 小倉記念病院 循環器科

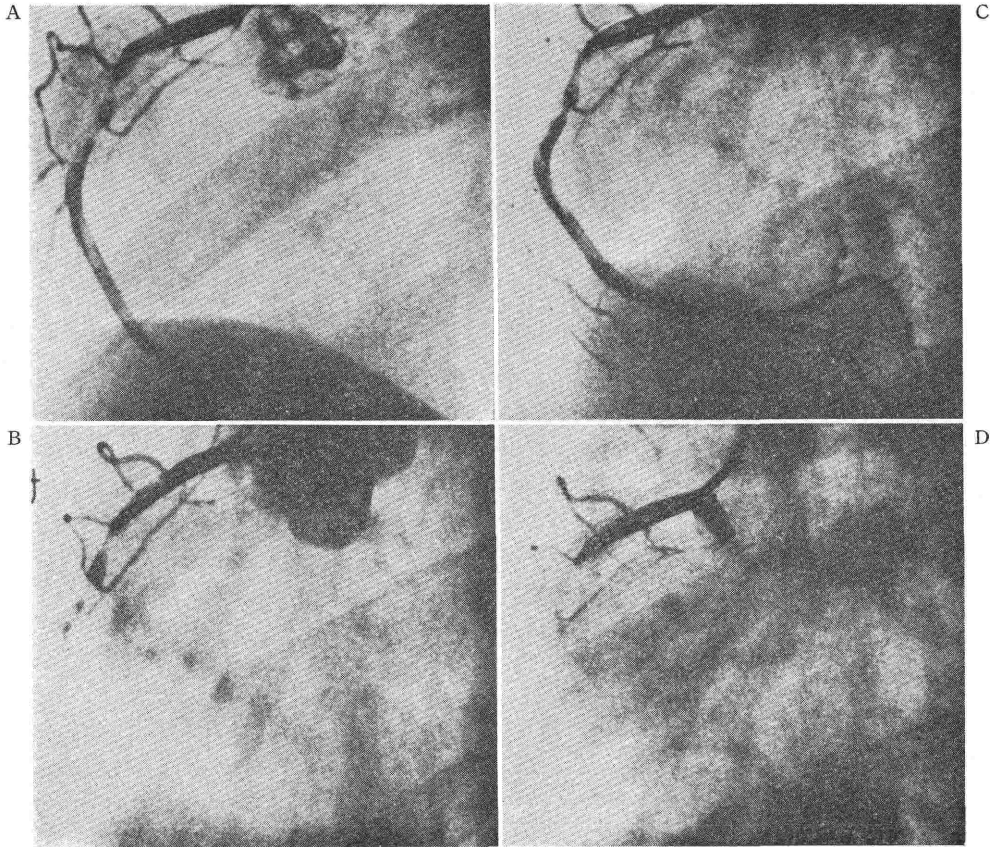


図 1. 急性下壁梗塞患者の救急冠動脈造影

A:コントロール. B:冠スバスムが起こる. C:ISDNの注入により再疎通を認める.
D:その後また再閉塞を来す.

より再疎通に成功した(図3, B). 12月22日, 冠動脈造影を再施行し, ergonovine maleate 負荷により左前下行枝の完全閉塞を認め(図3, C), ECGではV₁₋₄でSTの上昇を認めた(図2, 右). この症例は, フランドール®, diltiazem (ヘルベッサー®)により治療していたが, 2月23日再梗塞をきたし, 抗凝固療法を行った.

また, 冠攣縮は, 心筋梗塞責任冠動脈以外の冠動脈にも心筋梗塞の経過中に起こることも考えられる. このような冠攣縮の予防薬としてCa拮抗剤は非常に有効である. 筆者らは, 心筋梗塞発症直後より, Ca拮抗剤をショックを呈さない症例に使用している. 使用方法としては, 高血圧を有する患者, 徐脈や房室ブロックを有する患者にはnifedipine, その他の症例にはdiltiazemを用いている. 投与量として, nifedipineは30~40mg

／日, diltiazemは90~120mg／日である.

症例2(図4~6): 異型狭心症患者で, 甲状腺の手術を施行時に重症狭心症発作を起こし, diltiazemの点滴にて軽快した例である. 入院当日, 午前5時頃トイレに行ったところ前胸部痛を自覚したが, 自然に消失した. 午前6時頃から同様の症状が頻発し, その都度nitroglycerinを舌下し軽快していたが, diltiazemの点滴静注を行いつつ無事手術を終了した(図4). 胸痛発作時にECG上ST上昇を認め(図5), 冠動脈造影ではergonovine負荷により回旋枝の完全閉塞を認めた(図6).

II. 心筋梗塞壊死層拡大予防効果(心筋保護効果)

動物実験において, 急性心筋虚血に対してCa

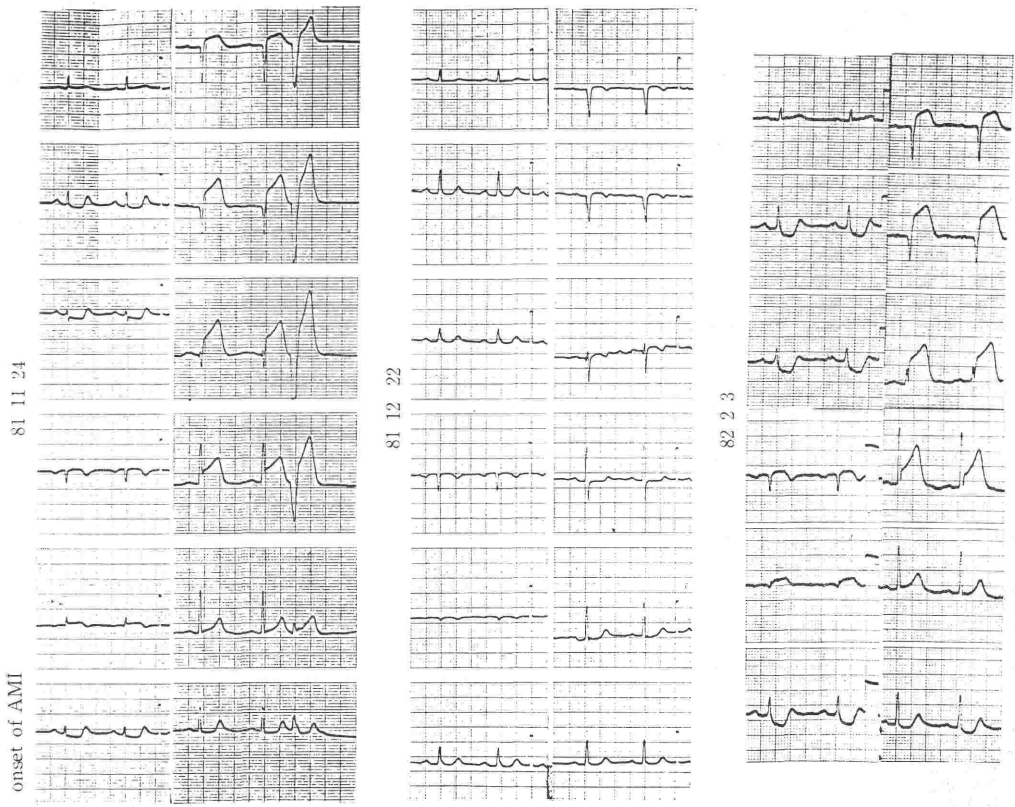


図 2. 症例 1 の心電図

左:急性期で V₁₋₄ で ST 上昇と異常 Q 波を認める. 中:慢性期の ECG で V₁₋₃ で異常 Q 波を認める. 右:Ergonovine 負荷時の ECG で V₁₋₄ で ST 上昇, I, II, aV_F で ST 低下を認める.

拮抗剤は心筋保護作用を有することが認められている⁸⁻¹⁰⁾. その作用は、過剰な Ca による代謝の亢進を減少させること、および冠血流量を増加させることにより心筋保護作用を有すると考えられている。すなわち、Ca 拮抗剤はまず心筋細胞への過剰な Ca の流入を抑えて細胞内 Ca を減少させ、ミトコンドリアへの Ca の沈着を防ぐことにより、ミトコンドリアを保護し、ひいては心筋を保護する。しかしながら、この心筋保護作用は臨床的には確認されていないのが現状である。Mellemgard¹¹⁾は、急性心筋梗塞症患者 61 例に verapamil 使用群と非使用群によって、死亡群では差異を認めなかったが、再梗塞の発生率では verapamil 投与群には 1 例も認められなかったのに対し、非投与群では 4 例に認められたと報告している。しかしながら、verapamil 投与が心筋梗塞壊死層拡大予防に効果があったか否かはこのデータから

では不明である。われわれは、不安定狭心症患者における治療薬と予後の関係を Ca 拮抗剤投与群と非投与群について比較した。合併症については表 1 のとおりである。図 7 に示すように、急性期においては、両者間に有意差を認めなかったが、慢性期を含めた合併症の頻度は Ca 拮抗剤非投与群で有意に高かった。

一方、β ブロッカー投与群と非投与群の比較では、急性期では有意差を認めなかったが、慢性期を含めた合併症の頻度は β ブロッカー投与群で有意に高かった。抗凝固剤投与群と非投与群の比較では、急性期における合併症の頻度は、投与群で有意に高かったが、これは投与群に重症例が多かったためと思われる。このように、CCU においては、Ca 拮抗剤投与と非投与群では有意差を認めなかったが、予後期には Mellemgard と同様に良好という成績をえた。

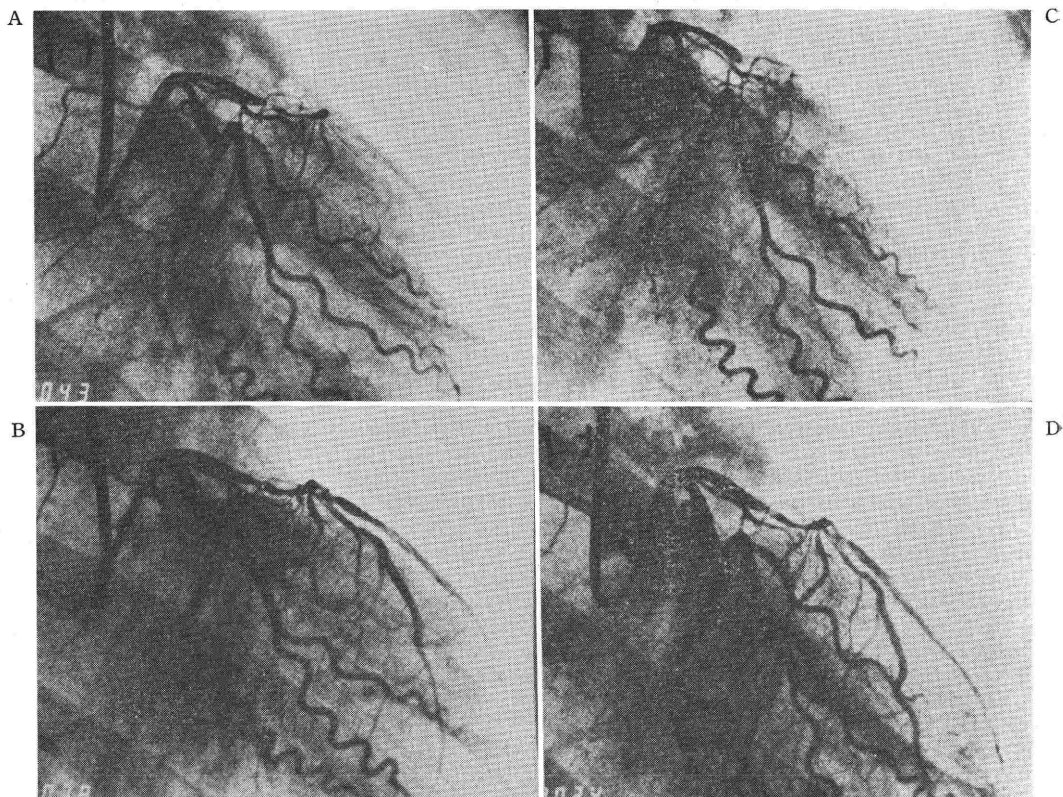


図 3. 症例 1 の冠動脈造影

- A:急性心筋梗塞発症約 3 時間後の冠動脈造影, 前下行枝の完全閉塞を認める.
- B:ISDN, urokinase 注入後の冠動脈造影, 前下行枝は90%狭窄となる.
- C:慢性期の ergonovine 負荷で前下行枝の完全閉塞を認める.
- D:ISDN 投与後の冠動脈造影, 急性期にほぼ同じ90%狭窄を認める.

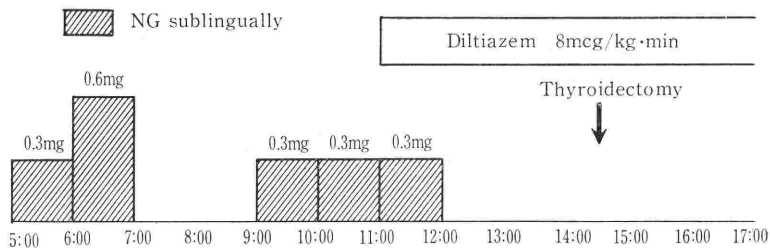


図 4. 症例 2 の甲状腺手術時における diltiazem 点滴投与およびその経過

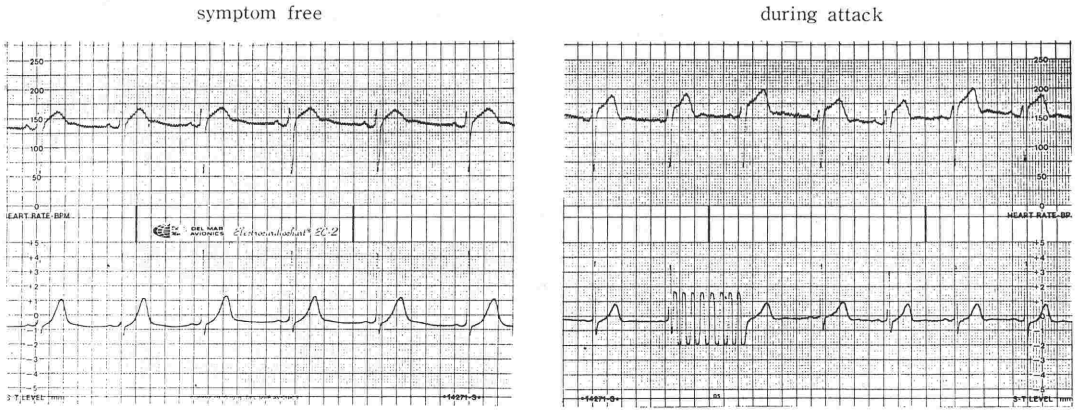


図 5. 症例 2 の狭心発作時の ECG

Case M. A.

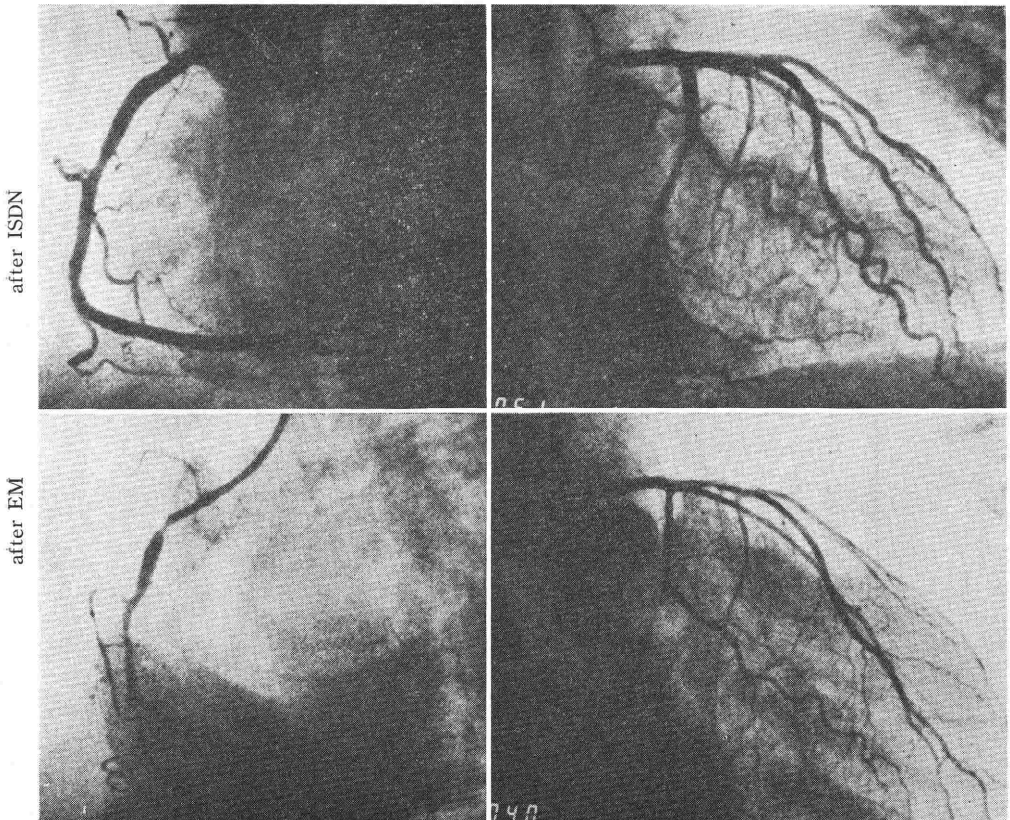


図 6. 症例 2 の冠動脈造影

上段は nitroglycerin 投与後.

下段は ergonovine 負荷時, 右冠動脈と回旋枝 1 : 高度冠スパスムを認める.

表 1. 不安定狭心症の予後

Prognosis

AT REST (n=27)	stable	26	CABG	2
	unstable (4%)	1	AMI	1 - death 1
OF EFFORT (n=15)	stable	15	CABG	1
	unstable (0%)	0	AMI	1
CHANGING RATTERN				
E→R (n=41)	stable	35	CABG	9
	unstable (15%)	6	unstable	1 sudden death 1
R→R (n=20)	stable	18	CABG	5 - death 2
	unstable (10%)	2	death	1
R→E (n=3)	stable	3	CABG	1
	unstable (0%)	0	suddenddeath	1

Relationship between medical therapy and incidence of complications

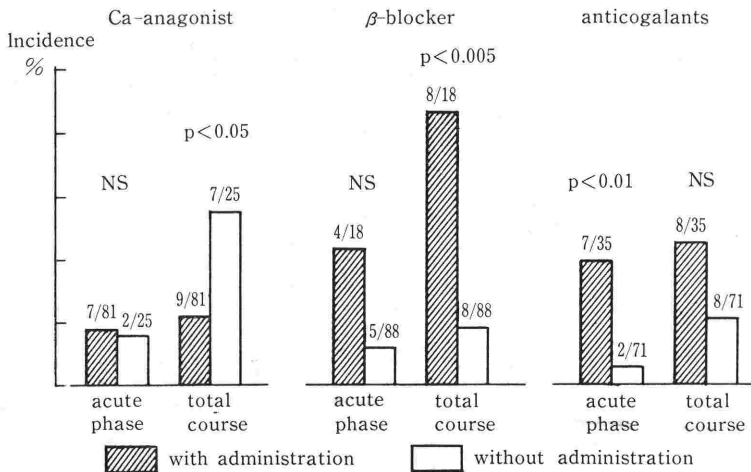


図 7. 106例の不安定狭心症の治療と予後の関係

Ca拮抗剤投与群では非投与群に比べ急性期における合併症の頻度に差はなかったが、全臨床経過における合併症の頻度に有意な差を認めた。

さて、近年心筋梗塞の治療法として発症まもない時期に urokinase^{7,12~14)}, streptokinase^{15~18)} の冠動脈内注入療法が行われ、その効果が認められている。この冠動脈内注入により閉塞冠動脈に再疎通が起こり、このとき、reperfusion arrhythmia が起こる。これは、reperfusion injury に対して動物実験では、Ca 拮抗剤は予防するといわれる。すなわち、Bing¹⁹⁾は、冠動脈結紮後再灌

流し、CPK 流出量を diltiazem 投与群と非投与群で比較し、diltiazem 投与群において有意に CPK 流出量が減少したと報告している。

心筋梗塞発症まもない時期に、urokinase の局注療法を行い、再疎通直後に心室頻拍を起こした症例を呈示する。

症例 3: 54歳 男性で、入院時 ECG は急性下壁心筋梗塞の所見であった (図 8, 左)。発症

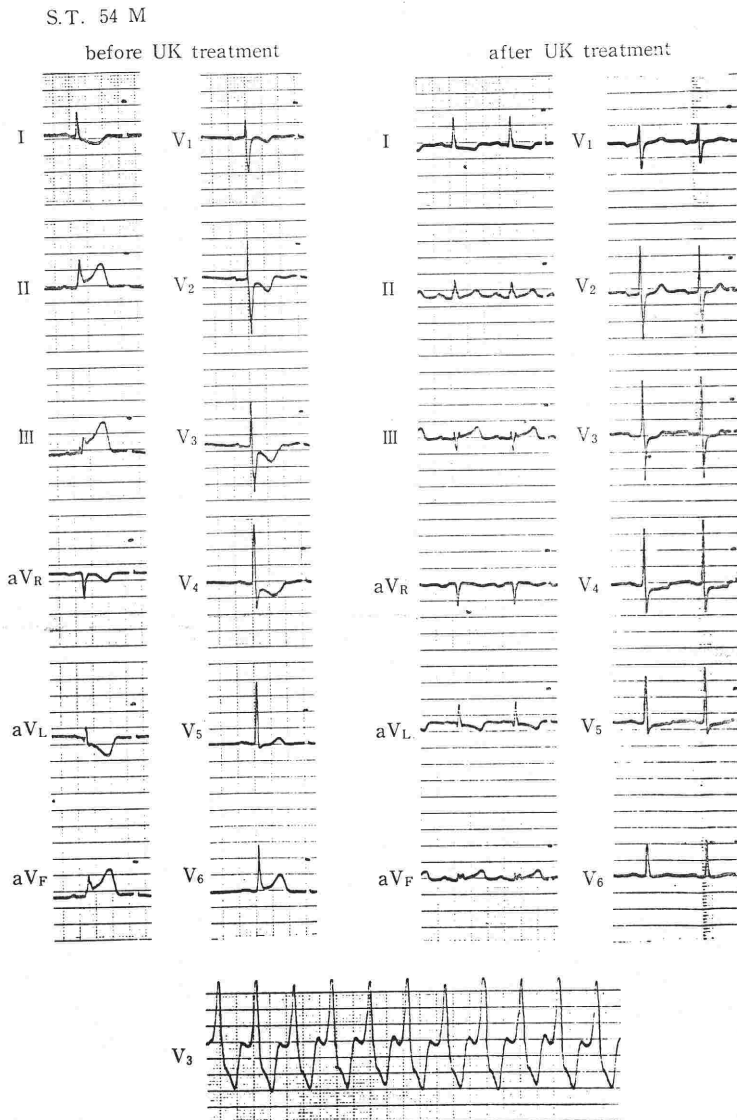


図 8. 症例 3 の心電図

左:急性心筋梗塞発症後 UK 療法を行う直前の ECG.
 右:UK 療法後の ECG. 下:UK 療法を行い再疎通の時に認められた心室性頻拍症。

S. T. 54 M

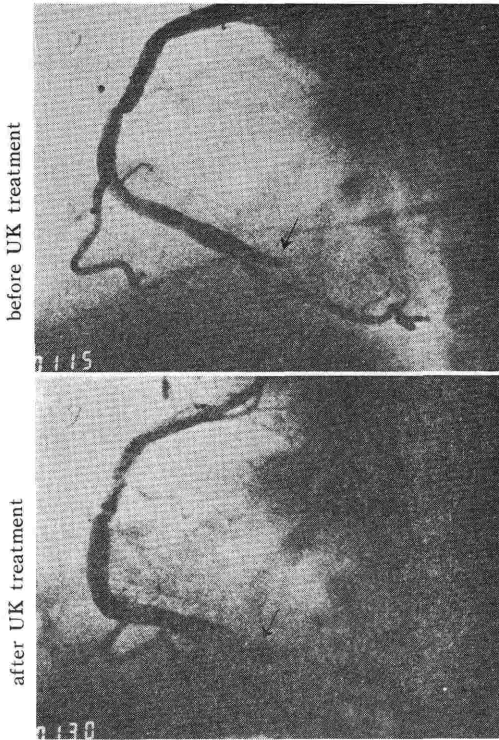


図 9. 急性下壁梗塞の緊急冠動脈造影
 上段はコントロール。
 下段はurokinase 持続点滴後再疎通を認めた
 ときの造影である。

後 2 時間で緊急冠動脈造影を行い、コントロール造影(図 9, 上)にて右冠動脈の完全閉塞を認めた。ISDN 5 mg の右冠動脈内注入に引きつづき、urokinase 120,000 単位を責任冠動脈内に局注したところ、わずかながら再疎通が認められた。さらに、urokinase 240,000 単位を右冠動脈口近位部のパ

ルサルバ洞より持続注入を行ったところ、99%狭窄に所見の改善が認められ、血栓を伴っていた。さらに血栓を融解すべく urokinase 240,000 単位持続注入を行っていたところ、約15分後に突然心室性頻拍症が起こった(図 8, 下)。キシロカイン計 150mg の静注にて洞調律に復した。最後の造影にて、責任病変部位は90%狭窄に所見は改善し(図 9, 下), 心電図上 II, III, V_F の ST 上昇はほとんど消失した(図 8, 右)。この心室頻拍症は reperfusion arrhythmia と思われる。

III. 急性心筋梗塞症患者に対する血行動態の効果

Thereuxら²⁰⁾によると、図10に示すように急性心筋梗塞患者に Ca 拮抗剤を投与し、その血行動態の効果を検討している。心拍出係数では、nifedipine で上昇が認められたが、他の Ca 拮抗剤と有意差はなかった。全身血管抵抗は3者とも減少し、酸素消費の指標である pressure rate product は diltiazem が20%と有意に減少を認めたと報告している。すなわち、心筋梗塞症患者においては、心筋酸素消費を diltiazem が一番減少すると報告している。

IV. 抗不整脈剤として

Ca 拮抗剤は、前に述べたように、刺激伝導系に対して抑制的に働く。とくに発作性上室性頻拍症に対しては verapamil が非常に効果的であることは近年報告^{21,22)}されている。症例を呈示する。症例は、Epstein 病にともなう発作性の上室性頻拍症に対する verapamil の効果である。図11

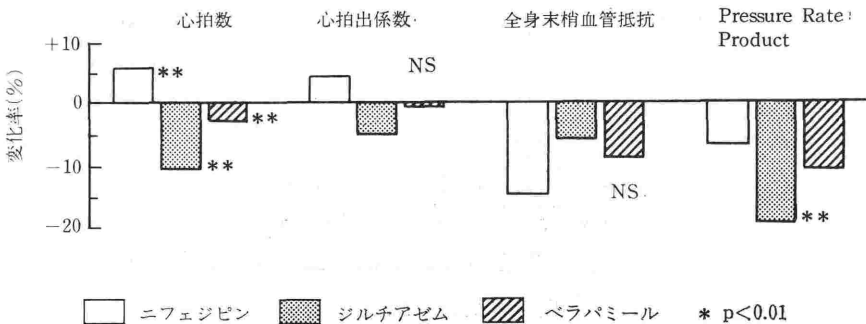


図 10. 心筋梗塞患者(急性期)における Ca 拮抗薬の心・血行動態に対する効果
 (Theroux, P. et al. : Clin. Invest. Med. 3:1980)

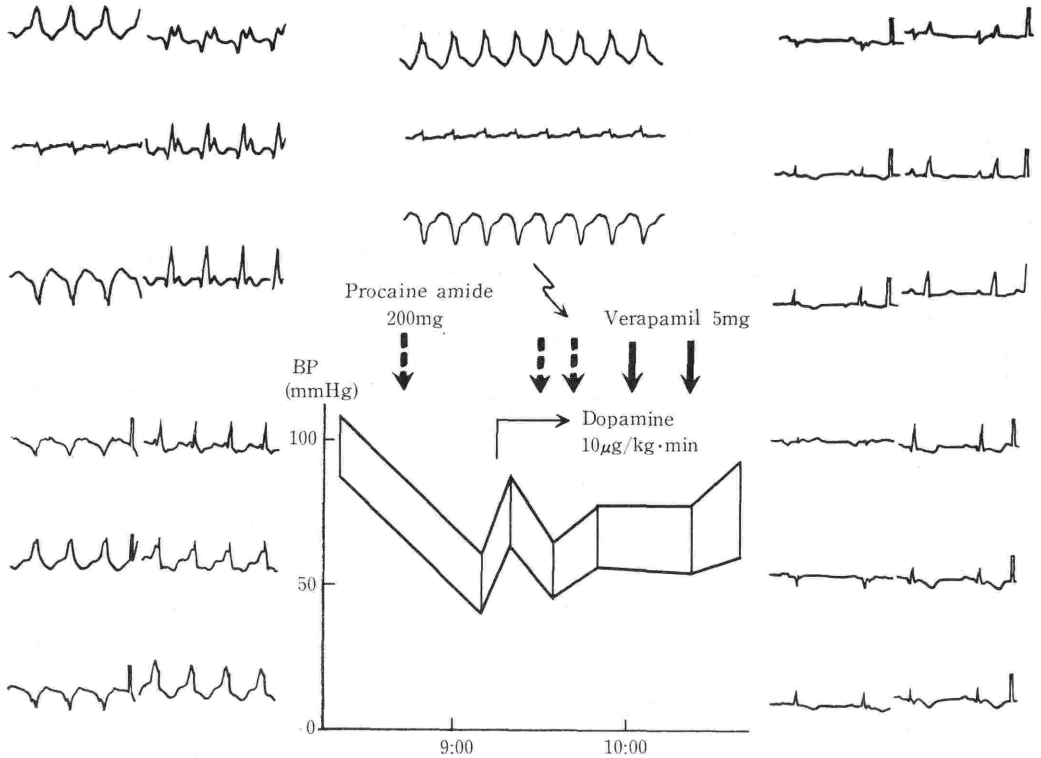


図 11. Epstein 病に合併する上室性頻拍症に対する verapamil の効果
Verapamil 5 mg を 2 回静注により軽快する。

に示すように procain amide を 200mg 静注して血圧が低下したため、procaine amide を中止し、dopamin を使用して血圧を上昇させ、verapamil 5 mg を 2 回静注したところ頻拍発作は停止した。このように、verapamil は心筋梗塞に伴う上室性発作性頻拍症や、難治性的上室性頻拍症に効果を

有する。他の抗不整脈剤に対して血圧低下が軽いのが特徴である。

V. 降圧剤として

Ca拮抗剤は、末梢血管拡張作用を有し、そのために血圧降下作用を有する。とくに nifedipine

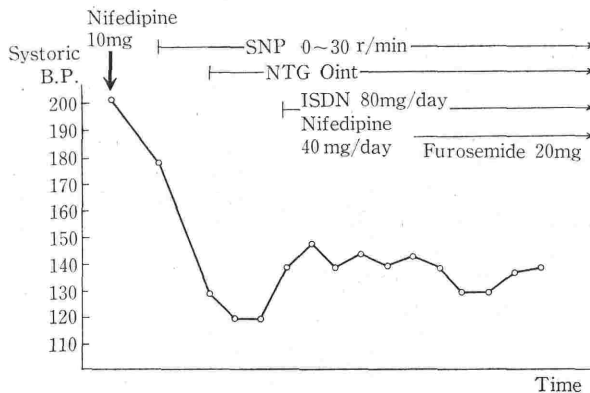


図 12. 急性前壁中隔梗塞に高血圧を合併した患者の nifedipine による降圧効果
nifedipine 10mgの舌下服用にて急速に降圧がえられた。

は、その作用が強力であるために降圧剤としてCCUで用いられることがある。

症例:は、53歳 男性で、約1カ月前より労作兼安静狭心症を有していた。当院CCUに急性前壁中隔梗塞症にて緊急入院。このとき、図12に示すように血圧が210mmHgと高く前胸部痛が持続するため、Adalat® 1カプセル投与する。前胸部痛の軽快とともに図に示すように、降圧作用が認められた。以後 nifedipine, nitroglycerin ointment で経過良好で軽快した症例である。このように、nifedipine は、抗狭心剤のみでなく、救急の降圧剤として舌下投与はとくに有効である。

文 献

- 1) Oliva, P. B., Breckinridge, J. C. : Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation* **56**:366, 1977.
- 2) Maseri, A. *et al.* : Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction — a conclusion derived from the study of 'preinfarction', angina —. *N. Engl. J. Med.* **299**:1271, 1978.
- 3) 延吉正清ほか: 急性心筋梗塞における冠動脈痙攣. 循環器科 **7**: 1, 1980.
- 4) 延吉正清: 梗塞発生と冠動脈スパズム, 内科 **50**:18, 1982.
- 5) 延吉正清: 急性心筋梗塞と冠攣縮. 循環器科 **11**: 260, 1982.
- 6) Dewood, M. A. *et al.* : Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **303**: 897, 1980.
- 7) 延吉正清: 急性心筋梗塞の冠動脈造影と血栓および Spasm. 進歩する心臓研究 **3**:27, 1982.
- 8) Reimer, K. A., Lowe, J. E., Jennings, R. B. : Effects of the calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusions in dogs. *Circulation* **55**:581, 1977.
- 9) Weishaar, R., Bing, R. J., *et al.* : Effect of diltiazem, a calcium antagonist on myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* **43**:1137, 1979.
- 10) Weishaar, R., Bing, R. J. : The beneficial effect of a calcium channel blocker, diltiazem, on the ischemic-reperfused heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **12**:933, 1980.
- 11) Mellemegaard, K. : Current clinical experience with verapamil in the treatment of patients with myocardial infarction. In cooperation with The Danish Multicenter Study on Verapamil in Myocardial Infarction. Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy: experience with verapamil, ed. by Zanchetti, A., Krikler, D. M., Excerpta Medica, Amsterdam, p. 301, 1981.
- 12) 延吉正清: 急性心筋梗塞症に対する Isosorbide dinitrate と Urokinase の選択的冠動脈注入療法——冠攣縮軽減と冠血栓融解について. 心臓 (投稿中).
- 13) 梶原長雄ほか: 冠動脈血栓溶解療法. 内科 **50**: 115, 1982.
- 14) 上松瀬勝男ほか: 実験的心筋梗塞における局所線溶療法. 心臓 **13**:157, 1981.
- 15) Rentrop, P. *et al.* : Initial experience with transmural recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction—comparison with conventionally treated patients. *Clin. Cardiol.* **2**:92, 1979.
- 16) Cowley, M. J. *et al.* : Effects of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **102**:1149, 1981.
- 17) Rentrop, P. *et al.* : Changes in left ventricular function after intracoronary streptokinase infusion in clinically evolving myocardial infarction. *Am. Heart J.* **102**:1188, 1981.
- 18) Ganz, W. *et al.* : Intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction — experimental background and clinical experience—. *Am. Heart J.* **102**:1145, 1981.
- 19) Bing, R. J. : ジルチアゼムの作用機序と心筋保護作用. Progress in Cardiology for the 1980's, ed. by Eiichi Kimura, Excerpta Medica, 東京, p. 25, 1982.
- 20) Theroux, P., Bourassa, M. G. *et al.* : Hemodynamic effects of calcium ion antagonists after acute myocardial infarction. *Clinical and Investigative Med.* **3**:nos 1/281, 1980.
- 21) Krikler, D. M., Spurrell, R. A. J. : Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgrad. med. J.* **50**:447, 1974.
- 22) Rosen, M. R., Wit, A. L., Haffman, B. F. : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VI. Cardiac effects of verapamil. *Am. Heart J.* **89**:665, 1975.