

特 集

労作狭心症患者における無症候性 心筋虚血発作に対する β 遮断薬・ Ca 拮抗薬の有用性とその差異

大津 文雄*

労作狭心症患者における心筋虚血発作の大部分は自覚症状を伴わない無症候性の心筋虚血発作であり¹⁾、狭心症の主な治療薬である硝酸薬、 β 遮断薬・Ca 拮抗薬はいずれも自覚症状を伴う狭心症発作ばかりでなく無症候性発作に対してもその有用性が報告されている²⁾³⁾⁴⁾。一方、propranolol, diltiazem, nifedipine の無症候性心筋虚血発作に対する効果を二重盲検法により比較した Braunwald らの ASIS study においては、propranolol が著効を示したのに対し diltiazem の効果は軽度であり、nifedipine の有効性は認められなかったとし、三薬剤間の有効性の差は各薬剤の心拍数減少作用の差によると報告した⁵⁾。そこで今回は、 β 遮断薬 atenolol と Ca 拮抗薬 diltiazem の無症候性心筋虚血発作に対する効果を全国15施設の参加により検討した我々の成績を紹介するとともに、労作狭心症患者における無症候性心筋虚血に対する両薬剤の有効性の差異と問題点につき検討した。

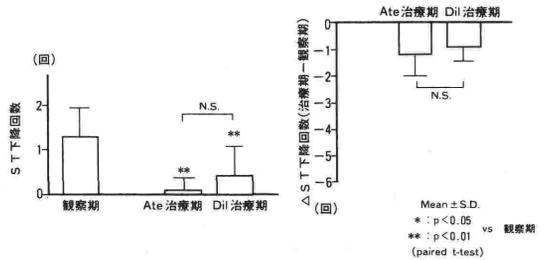
1. 対象と方法

労作または労作兼安静狭心症患者28例を対象とし、2～4週間の観察期間の後、double blind cross-over 法にて atenolol 50 mg (Ate 治療期) または diltiazem 90 mg (Dil 治療期) を各2週間投与した。Holter 心電図、Bruce 法による treadmill 運動負荷試験は観察期および各治療期終了時に施行、狭心症発作回数、発作時舌下硝酸薬使用量は症状日誌より調査した。また Holter 心電図所見における有意の ST 下降は、狭心症々状の有

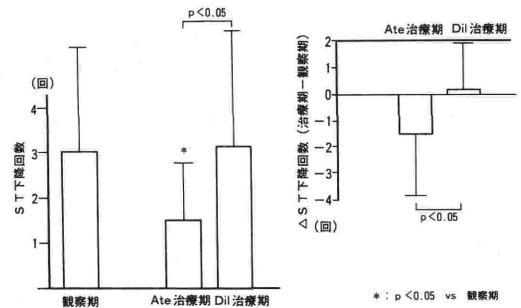
無にかかわらず 0.1 mv 以上の虚血性 ST 下降が 1 分以上持続した場合とした⁶⁾。

2. 狭心症発作と無症候性心筋虚血発作に対する効果の差異

狭心症発作回数は観察期の週平均6.8回より Ate 治療期の4.3回、Dil 治療期の4.1回へ、硝酸薬使用量もそれぞれ3.5錠より1.5錠、1.3錠へ両薬剤とも有意に減少させ、薬剤間にも差は認めら



有症候性 ST 下降発作回数 (回/24時間)



無症候性 ST 下降発作回数 (回/24時間)

図1 有症候性および無症候性 ST 下降発作に対する Atenolol と Diltiazem の効果

*日本医科大学多摩永山病院内科

れなかった。

Holter 心電図に記録された24時間の総 ST 下降回数は、観察期の平均3.0回に比し Ate 治療期では1.6回と有意に減少したが、Dil 治療期においては3.0回と改善は見られなかった。しかし図1上段に示すごとく、有症候性発作 (Holter 心電図に記録され狭心症発作) 回数は両薬剤とも有意に減少しており、この ST 下降回数の差は図1下段に示すごとく無症候性発作に対する両薬剤の効果の差によることが示唆された。すなわち Ate 治療期においては無症候性発作回数が有意に減少したのに対し Dil 治療期では改善が認められず、無症候性発作に対しては Braunwald らの成績⁵⁾ 同様 β 遮断薬に比し Ca 拮抗薬でその効果が弱かった。また Holter 心電図に記録された24時間の総心拍数は Ate 治療期において Dil 治療期に比し有意に減少した。

3. 運動負荷試験における無症候性心筋虚血時間に対する効果の差異

Ate 治療期の運動耐容時間が観察期の平均374秒より422秒、ST 1 mm 下降までの時間は224秒より347秒、胸痛出現までの時間は275秒より337

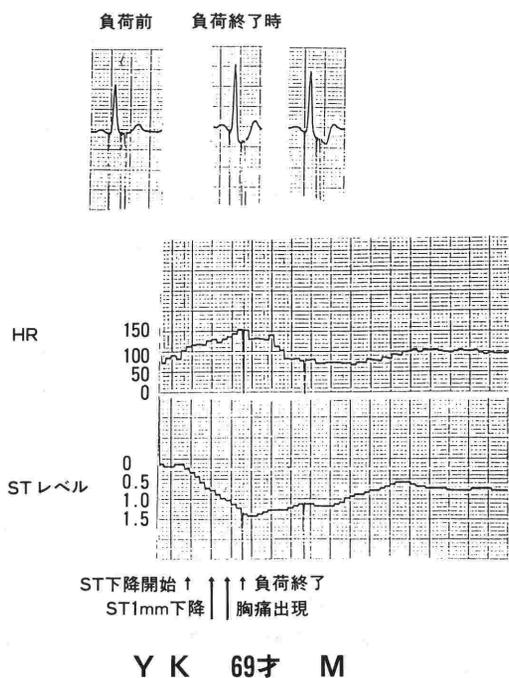


図2 運動負荷試験中の心電図変化

秒に有意に延長したのに対し、Dil 治療期では406秒、255秒、298秒と延長傾向は認められたもののその程度は Ate 治療期に比し軽度であった。労作狭心症患者の運動負荷試験における負荷後の心電図変化は図2のごとく負荷開始後まず心拍数が増加、ついで ST が下降を始め一般に狭心痛出現時の ST 下降度は 1 mm 以上の場合が多い。今回の負荷試験成績の運動時間と ST 下降度の関係を検討すると、図3のごとく diltiazem では ST 下降開始までの時間が延長したまま直線が右、すなわち運動時間延長の方向に移動しているのに対し、atenolol では ST 下降開始より ST 1 mm 下降までの時間の延長が顕著であり、さらに胸痛出現までの時間は ST 1 mm 下降までの時間より短く、観察期、Dil 治療期とは時間的關係が逆転した。

図4上段のごとく Holter 心電図の無症候性心筋虚血に一致する ST 1 mm 下降より胸痛出現までの時間は、atenolol では観察期、Dil 治療期に比し有意に短く、運動負荷試験においても atenolol は無症候性心筋虚血時間を有意に短縮していた。しかし、心筋の虚血性変化は心電図変化の出現前よりすでに始まっていることはよく知られている。そこで運動負荷心電図における心筋虚血の始まりを ST 下降開始時と仮定すると、図4下段に示すごとく観察期、Ate および Dil 治療期間に有意の差は認められなかった。

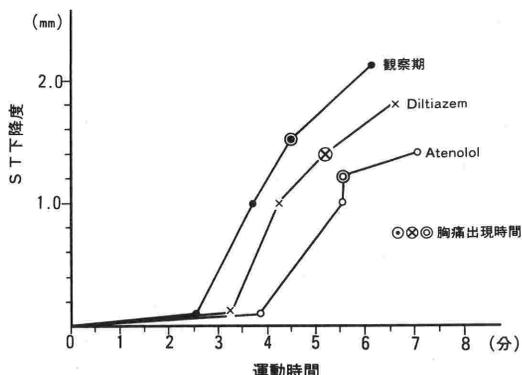
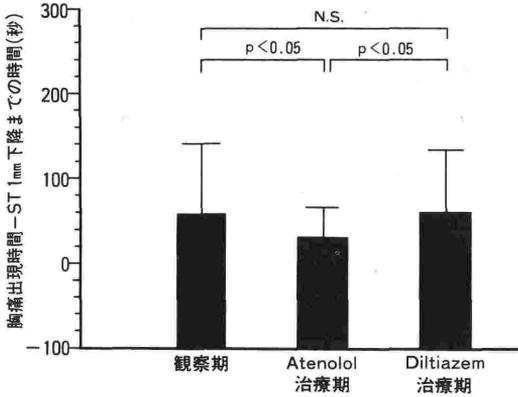
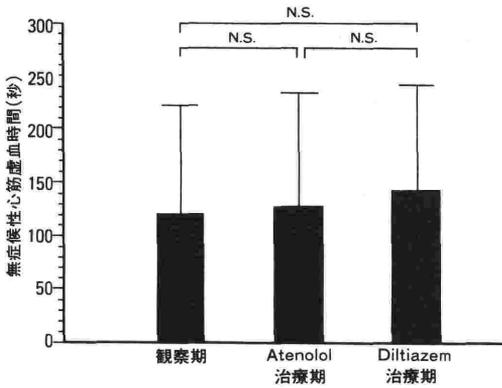


図3 Atenolol と Diltiazem の運動負荷試験時 ST 下降度と運動時間の関係



Treadmill 運動負荷試験における ST 1mm 下降より胸痛出現までの時間



Treadmill 運動負荷試験における 無症候性心筋虚血時間 (胸痛出現時間 - ST 下降開始時間)

図4 運動負荷試験時の無症候性心筋虚血時間

4. 無症候性心筋虚血発作に対する両薬剤の効果の差異と問題点

狭心症にかぎらず、虚血性心疾患における無症候性心筋虚血発作に対する薬効評価は、ほとんどが Holter 心電図を用いて行われている。しかし、Holter 心電図における無症候性心筋虚血発作の評価は、技術的な問題もあり 1mm 以上の ST 下降が30秒⁷⁾⁸⁾あるいは1分以上持続する場合¹⁾とする報告が多い。これらの方法を用い、労作狭心症患者の無症候性心筋虚血発作に対する Ca 拮抗薬と β 遮断薬の効果を検討した報告では、β 遮断薬ばかりでなく Ca 拮抗薬においても心拍数を減少させる diltiazem, verapamil では有効、心

拍数をむしろ増加させる nifedipine では無効と報告されている⁹⁾。今回の Holter 心電図所見にみられた両薬剤の無症候性心筋虚血発作に対する効果の差も、心拍数減少度の差による可能性が示唆された。

しかし、ST 下降開始点をより正確に把握できる運動負荷心電図所見において、Holter 心電図の無症候性心筋虚血発作に一致する ST 1mm 下降より胸痛出現までの時間が atenolol では有意に短縮したのに対し、胸痛出現までの時間、運動負荷試験における無症候性心筋虚血時間である ST 下降開始より胸痛出現までの時間には差がなく、atenolol では胸痛出現時間が ST 1mm 下降までの時間より短縮していた。さらに Ate 治療期における胸痛出現時の ST 下降度は観察期、Dil 治療期より軽度であり、胸痛出現時の RPP も β 遮断薬では低下することを考慮すると、Holter 心電図における β 遮断薬の効果は、単に胸痛閾値の上昇あるいは無症候性の心筋虚血域の拡大によるものではなく、ST 下降開始までの時間の延長、すなわち心筋虚血閾値の上昇による可能性が示唆された。しかし、β 遮断薬治療後は心筋虚血に対する胸痛閾値の低下により 1mm 以下の ST 下降にて胸痛が出現する可能性もあり、Holter 心電図成績にて β 遮断薬の無症候性心筋虚血発作に対する効果を明らかにするためには、1mm 以下の ST 下降を示す心筋虚血発作の出現頻度、より軽度の ST 下降を示す心筋虚血発作の臨床的意義などについても検討する必要があると思われた。

文 献

- 1) Schang, S. J., Pepine, C. J.: Transient asymptomatic S-T segment depression during daily activity. *Am. J. Cardiol.* 39:396-402, 1977.
- 2) Weiner, D. A., Ryan, T. J., McCade, C. H., et al.: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 59:725-729, 1987.
- 3) Parmley, W. W.: Prevalence and clinical significance of silent myocardial ischemia. *Circulation* 80(6):IV-68-IV-73, 1989.
- 4) Younis, L. T., Byers, S., Shaw, L., et al.: Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 14:1635-1641, 1989.

- 5) Peter, H. S., Robert, S. G., Stephen, P. G., et al.: Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. Differential effects on ambulatory ischemia, exercise performance, and anginal symptoms. *Circulation* 82(6):1962-1972, 1990.
- 6) 加藤和三, 大津文雄, 杉本恒明, 他: 労作狭心症における無症候性および有症候性心筋虚血発作に対する Atenolol と Diltiazem の効果—多施設二重盲検交差比較法による検討—. *臨床医薬*, 7(4) : 891-916, 1991.
- 7) Tzivoni, T., D. Gavish, A., Benhorin, J., et al.: Myocardial ischemia during daily activities and stress. *Am. J. Cardiol.* 58:47B-50B, 1986.
- 8) Nademanee, K., Intarachot, V., Josephson, M. A., et al.: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10:1-9, 1987.
- 9) Crawford, M. H.: Theoretical considerations in the use of calcium entry blockers in silent myocardial ischemia. *Circulation* 80(6):IV-74-IV-77, 1989.