

特集

無症候性心筋虚血の予後と治療

甲谷哲郎*

はじめに

ホルター心電図を用いて虚血性心疾患患者の日常生活での虚血発作を検討した多くの成績から、無症候性心筋虚血 (SMI) が虚血性心疾患のいずれの病態においても予想以上に多く出現していることが明らかにされた¹⁾。そこで現在、このような日常生活中における無自覚の一過性心筋虚血に対する治療法、たとえばそれらをすべてなくすための治療が必要なのかという点が問題となっている。しかし、ある治療により虚血エピソードを少なくするあるいは消失させることが、生存率を改善したという prospective study は現在米国で進行中であるものの、まだ結果が得られていないので、今のところ正確な回答はないと言わざるを得ない。したがって、現時点ではこれまでに得られた情報をもとに患者にとって最も有益な治療を選択しなければならないと考える。そこで本稿では、まず無症候性心筋虚血の予後に与える影響を検討し、その上で治療上の問題点について言及したい。

1. 無症候性心筋虚血と予後

陳旧性心筋梗塞において無症候性発作が如何なる影響を与えるかを検討するために、ホルター心電図記録でまったく虚血発作の認められなかった対照群、有症候性発作が認められた胸痛群、無症候性発作の認められた SMI 群に分けて予後を見たところ、SMI 群は胸痛群と差がなく、両者はともに対照群に比べて明らかに予後不良となっており、陳旧性心筋梗塞においては SMI は重要な予後規定因子であることが示された (図1)。一方、梗塞の既往のない安定労作狭心症において同様に予後を検討したところ、対照群、SMI 群、胸痛群の順で心事故が増えたが有意差はなく (図1)、安定狭心症では予後に影響しないという結果であった。

しかし、我々は狭心症における SMI が予後に重大な影響を与えた例を経験している²⁾。たまたまホルター心電図を経時的に施行した症例で、当初は一日あたり有症候性発作1回、無症候性発作2回程度と安定していたが、突然無症候性発作が頻発しだし、急性心筋梗塞の発症に至った (図2)。つまり、この例は自覚的にはほぼ stable であり、

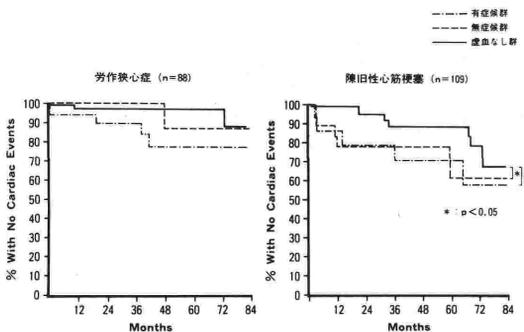


図1 SMIの予後に及ぼす影響

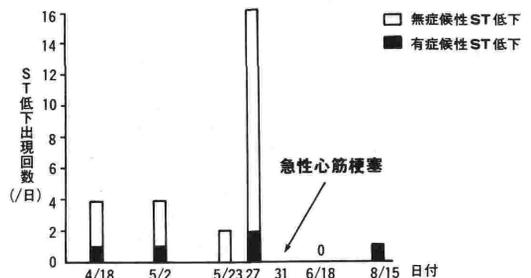


図2 労作狭心症例 (58才・男性) における経時的ホルター心電図所見

*北海道大学循環器内科

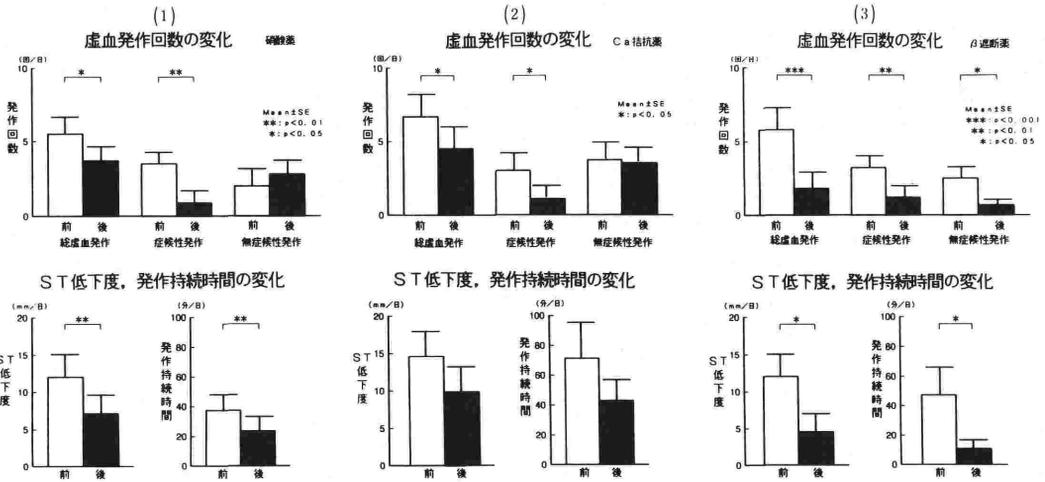


図3 硝酸薬, Ca拮抗薬, β遮断薬の無症候性発作に対する効果の違い

- 1) 硝酸薬 (n=17); 時効性 isorbide dinitrate 40~80 (59±21) mg, 経口または経皮, 分2または分1
- 2) Ca拮抗薬 (n=13); diltiazem 90~180 (159±40) mg, 経口, 分3
- 3) β遮断薬 (n=13); propranolol (n=6), 30~60 (50±16) mg, 経口, 分3, または metoprolol (n=7), 60~120 (86±32) mg, 経口, 分3

一見安定狭心症が突然急性心筋梗塞に移行したとみえるが, ホルター心電図からみると虚血としてはかなり不安定と考えられる。いわば, unstable ischemia ともいふべき状態にあったと考えられ, SMI が急性心筋梗塞発症の前兆となった症例と考えられた。同様な例は文献的には何例か報告されているものの^{3),4)}, このような症例が急性心筋梗塞発症例の中でどのくらいの割合を占めるかが問題となるが, 正確な頻度はまったく不明である。しかし, 今後, このような症例を集積することにより, 虚血性心疾患の自然歴上での不安定化の機序への SMI の関与も検討する必要があると考えられる。したがって, 安定労作狭心症においては SMI は予後に明らかな影響を与えなかったものの, 時に致死的心事故である急性心筋梗塞と直接的な関連がある可能性が示唆されたことより, やはり SMI の存在に注意する必要がある, SMI に対する治療は妥当性があると考えられた。

2. 無症候性心筋虚血の薬物治療上の問題点

(1) 硝酸薬, Ca拮抗薬, β遮断薬の無症候性発作に対する効果の違いに関する検討(図3)

安定労作狭心症を対象とした通常の初期治療上における, また投与時間も発作時間を考慮しない一般的な食後投与での検討である。

(a) 硝酸薬; 図3左は硝酸薬投与前後の17例での成績で, 投与後にホルター心電図からみた総虚血発作回数, 総 ST 低下度, 総発作持続時間はいずれも有意に減少し, 虚血の程度は改善は明らかであった。しかし, 発作回数変化の内訳をみると

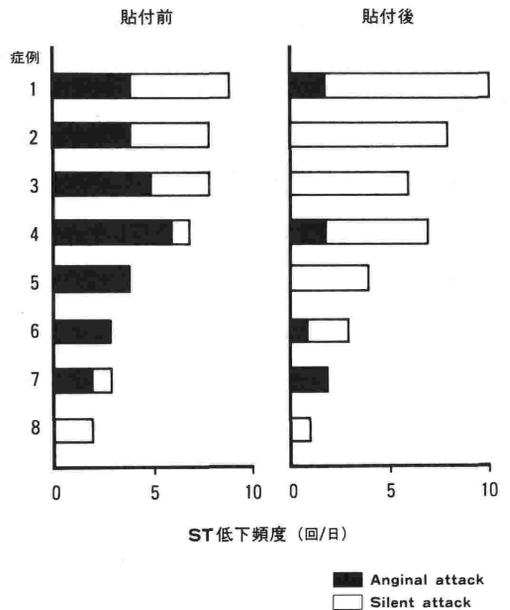


図4 ホルター心電図からみた isorbide dinitrate テープ貼付前後における症例別の ST 低下の質的变化

有症候性発作の減少は顕著であるが、無症候性発作はやや増加傾向を示している。そこで対象例のうち、ISDN テープを使用した8例について、各症例ごとに検討してみたところ(図4)、貼付前後での発作回数は不変だが、有症候性発作が無症候性発作に変化するというSTの質的变化が生じていることが観察された。ホルター心電図からSMIのメカニズムを検討した我々の成績では、梗塞の既往のない労作狭心症では無症候性発作のST低下度と持続時間は有症候性よりも小さい、つまり無症候性発作は有症候性よりもやや程度の軽い虚血との結果を既に得ているので、有症候性から無症候性への変化は虚血の程度は一応改善しているが未だ十分でない状態と考えられる⁹⁾。したがって、治療により自覚症状が消失した後も心筋虚血(SMI)が残存することがあるので、治療後にその存在の有無を確認することが重要である。

(b) Ca拮抗薬(図3中央); Ca拮抗薬についても同様に検討したところ、治療後に総虚血発作回数、総発作持続時間は減少し、虚血の程度の改善は明らかであるが、硝酸薬と同様に無症候性発作の抑制はやや悪かった。

(c) β 遮断薬(図3右); β 遮断薬投与後では、総虚血発作回数、総ST低下度、総虚血持続時間が有意に減少し、虚血の程度の改善は明らかで、さらに硝酸薬やCa拮抗薬と違い、有症候性発作、無症候性発作ともに抑制した。労作狭心症36例について虚血発作時に0.1mVのST低下が出現する際に心拍数が発作前からどれだけ変化したかという変化数(Δ HR)を検討した成績から、有症候性発作、無症候性発作いずれにおいても平均20拍程度は増加して発作が生じていることがわかる(図5)。つまり、労作狭心症における自然発作では有症候性も無症候性発作ともに心拍数の増加、つまりは酸素需要の増加が発作の主要なトリガーとなっていることが推測された。この意味からも β 遮断薬は労作狭心症における日常生活の虚血発作抑制に有効性が高いと考えられた。

(2) 虚血発作日内分布に与える影響に関する検討(図6)

最近、急性心筋梗塞や突然死という致死的心事事故発症の日内分布が心筋虚血発作の日内分布と類似している、つまりいずれもそのピークを午前中

に有していることが判明し、心事故予防のためには治療に際して日内分布にも注意する、つまり午前中のピークを迎える必要があるといわれている。そこでまず硝酸薬が日内分布に与える影響に

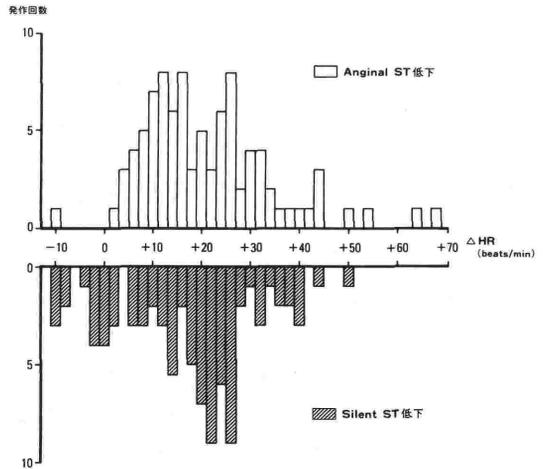


図5 労作狭心症(36例)におけるST低下(0.1mV)出現時の心拍数変化(Δ HR)

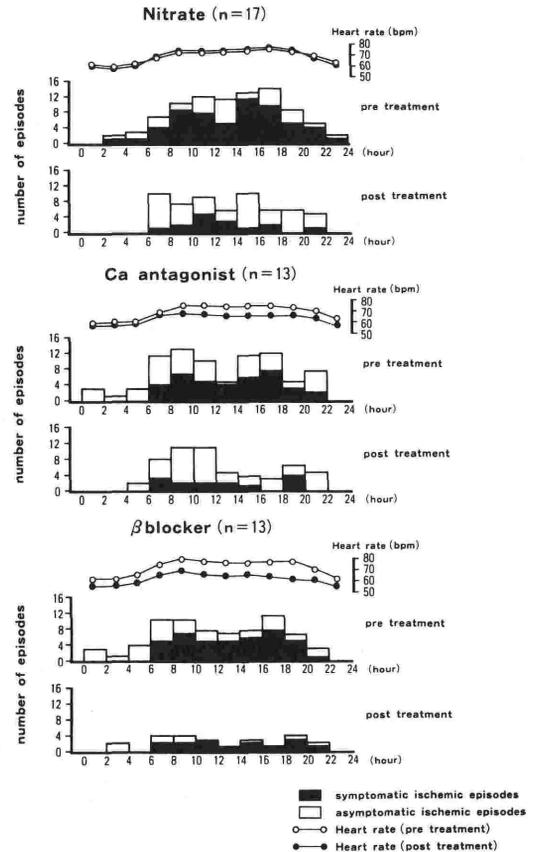


図6 抗狭心症薬の虚血発作日内分布に与える影響

ついて検討したところ、観察期の虚血発作は日中活動時に多く夜間に少ない日内分布を示し、治療期には夜間の発作は完全に抑制されたが、日中の発作の抑制、とくに SMI の抑制が十分ではなく、結果的に日内分布パターンには大きな変化がなかった。また、Ca 拮抗薬の日内分布に与える影響は、硝酸薬と同様にやはり午前中の発作に対する抑制効果が悪いという結果であった。一方、 β 遮断薬治療期には虚血発作はほぼ24時間にわたって抑制され、発作のピークを示す時間帯は消失した。

ま と め

- (1) 虚血性心疾患において SMI の存在は予後に影響するため、SMI を治療することは妥当性があり、重要と考えられた。
- (2) 硝酸薬、Ca 拮抗薬、 β 遮断薬はいずれも虚血の程度を改善したが、日常生活での虚血発作の大部分を占める SMI、そして心事故と関連の強い午前中の虚血発作に対しては β 遮断薬の抑制効果が最も大であった。

文 献

- 1) Kohya, T., et al.: Characteristics and clinical significance of silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with ischemic heart disease. *Jpn. J. Med.* 29:671-672, 190.
- 2) 甲谷哲郎: 無症候性心筋の薬物治療, その妥当性と薬物治療法上の問題点. *医学のあゆみ*, 155: 323-327, 1990.
- 3) Deanfield, J. E., et al.: Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina. its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 2:753-758, 1983.
- 4) Pepine, C. J.: Clinical aspects of silent myocardial ischemia in patients with angina and other forms of coronary heart disease. *Am. J. Med.* 80: 25-34, 1986.
- 5) Kohya, T., et al.: Silent myocardial ischemia during Holter monitoring in ischemic heart disease. *Jpn. Circ. J.* 53:1399-1406, 1989.