

## 不安定狭心症における無症候性心筋虚血と治療

深見 健一\*

## はじめに

不安定狭心症の薬物治療開始後にみられる無症候性心筋虚血発作が予後不良の徴であることは、すでにいくつかの報告によって明らかにされている。その予後の改善のためには症候性 (painful ischemia, PI) のみならず、無症候性心筋虚血 (SMI) をも減少させるような治療が必要と考えられ、種々の薬剤による治療の試みがなされている。硝酸薬の持続点滴や  $\beta$  遮断薬、カルシウム拮抗薬などにより不安定期の PI, SMI が減少し、急性期予後が改善したとの報告もあるが、いまだ病態ごとの確かな治療法が確定されたわけではない。さらに、不安定狭心症における SMI の成因、不安定化機序との関連、急性期および慢性期心事故との関連などはいまだに不明であり、残されている問題が多い。

本シンポジウムでは、著者らが以前に多施設共

同で行なった Nicorandil (NCR) 点滴静注療法の成績を、SMI という点から再検討した結果を報告し、あわせて不安定狭心症における SMI の発生頻度、予後、治療に関する文献的考察を述べることとする。

## 1. 不安定狭心症における SMI と NCR 持続点滴法による治療成績

不安定狭心症における NCR 持続点滴療法の有効性と安全性を検討するために、PI および SMI 発作回数や速効性硝酸薬使用量の推移、治療経過、短期予後などについて、全国34施設共同で臨床試験を行なった<sup>1)</sup>。対象は AHA 診断基準を満たすか、安静狭心症が増悪した不安定狭心症例および心筋梗塞発症後24時間以降10日以内の梗塞後狭心症例である。入院のうへ、硝酸薬、カルシウム拮抗薬、 $\beta$  遮断薬の3種中2種以上の使用にもかかわらず1回/日以上、虚血性心電図変化を伴う

表1 NCR 点滴静注療法前後の SMI の有無と臨床背景

	対照群 (50例)	消失群 (8例)	持続群 (16例)
男性	30例 (60%)	4例 (50%)	9例 (47%)
年齢	66.6±10.2歳	66.4±8.2	66.8±8.0
心筋梗塞症既往例	34例 (68%)	5例 (63%)	11例 (69%)
梗塞後狭心症例	8 (16)	1 (13)	5 (31)
狭心症歴≥1年	22 (44)	4 (50)	9 (56)
狭心症月数	31.8±49.5月	30.5±48.1	56.2±75.2
単独抗狭心症薬投与例	6例 (12%)	1例 (13%)	4例 (25%)
多枝病変例/ CAG 施行例	26/39例(67)	5/7例 (71)	9/13例 (69)
ST 上昇発作例	14例 (28)	1例 (13)	2例 (13)
胸痛持続時間≥15分	37 (74)	4 (50)	16 (100)
発作回数>3回/日	12 (24)	1 (13)	2 (13)
中等～強発作例	47 (94)	4 (50)	7 (44)

\*岩手医科大学第二内科

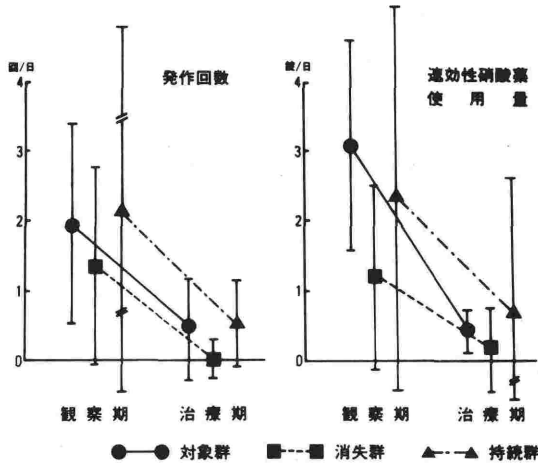


図1 発作回数・速効性硝酸薬使用量の推移

安静時発作が生じる場合に NCR 点滴静注を開始することとした。合計124例で臨床試験が行なわれた。そのうちホルター心電図または長時間圧縮心電図連続記録が得られた74例を、NCR 点滴静注開始前の観察期、治療期ともに SMI がなかった50例 (対照群)、治療期に SMI が消失した8例 (消失群)、治療期にも SMI が観察された16例 (持続群) の3群に分類し、臨床像、冠動脈造影所見、治療に対する反応、短期予後を比較した。SMI の診断基準は無症状で 1 mm 以上かつ1分以上持続する ST 下降または ST 上昇とした。

3群間の臨床背景の比較を表1に示す。男女比、平均年齢、心筋梗塞症既往例や不安定狭心症例、狭心症歴1年以上の例の割合、平均狭心症月数、多枝病変例や発作が重症などの理由で観察期が1剤のみの投与のまま試験を開始した例の割合、観察期発作の重症度などに差はみられなかった。観察期および治療期の PI 回数、速効性硝酸薬使用

量の推移を図1に示す。いずれも3群間に差はなく、治療期には PI 回数、硝酸薬使用量ともに有意に減少した。

表2は3群それぞれの治療経過と治療効果の判定および短期予後を示したものである。一定の基準に従って増量を行ない、最終投与量が 6 mg/hr 以上に至った例の割合に差はなかった。統計学的有意性は認められなかったが、PI 発作が完全に消失した例、完全消失には至らなかったが著明改善または改善と判定された例は消失群に比べ持続群で少ない傾向にあった。一方、不変または悪化の無効例は消失群では8例中1例 (13%) のみであるのに対して、持続群では16例中7例 (44%) で、後者に多い傾向がみられた。緊急冠動脈形成術 (PTCA) や冠動脈バイパス術 (CABG)、および、待機的 PTCA や CABG を要した症例は消失群に比べ持続群で多い傾向を示した。経過中に心筋梗塞症を発症した例および死亡例は消失群では皆無であったが、持続群ではそれぞれ2例ずつ認められた。

臨床背景、発作の重症度、冠動脈病変の重症度などに3群間で差がないにもかかわらず、SMI 持続群では消失群に比べて PI 発作完全消失例、NCR 持続静注有効例が少なく、観血的治療を要した例、心筋梗塞発症例、死亡例が多い傾向がみられたことから、不安定狭心症の薬物治療後にみられる SMI は最終治療方針や短期予後の推定の指針になりうる事が示唆された。

## 2. 不安定狭心症における SMI の臨床的意義

不安定狭心症例での SMI の発生頻度に関する6報告を表3にまとめた<sup>2-7)</sup>。合計347例について24時間または48時間ホルター心電図による観察が

表2 NCR 点滴静注療法前後の SMI の有無と治療経過、効果判定、短期予後

	対照群 (50例)	消失群 (8例)	持続群 (16例)
NCR $\geq$ 6 mg/hr	11例 (22%)	3例 (38%)	6例 (38%)
発作完全消失例	29 (58)	6 (88)	6 (38)
NCR 有効例	34 (68)	7 (75)	9 (56)
無効例	11 (22)	1 (13)	7 (41)
緊急 PTCA・CABG	9 (18)	1 (13)	4 (25)
待機 PTCA・CABG	5 (10)	1 (13)	3 (19)
心筋梗塞発症	5 (10)	0	2 (13)
死亡	4 (8)	0	2 (13)

表3 不安定狭心症例における無症候性心筋虚血の発生頻度

報告者	報告年	症例数	虚血発作 (回)	無症候性心筋虚血		SMI のみ の症例数
				症例数	回数	
Gottlieb	1986 <sup>2)</sup>	70	205	37 (53)	185 (90)	29 (41)
Nademanee	1986 <sup>3)</sup>	41	781		627 (80)	
	1987 <sup>4)</sup>	49	298	28 (57)	271 (91)	14 (29)
Gottlieb*	1988 <sup>5)</sup>	103	176	28 (27)		28 (27)
Serge	1990 <sup>6)</sup>	18	161	7 (39)	147 (91)	
Wilcox	1990 <sup>7)</sup>	66	37	7 (11)	26 (70)	2 (3)
		347	1,658	107 (35)	1,256 (85)	73 (25)

\*梗塞後狭心症, ( )%

行なわれている。SMI の発生頻度は、報告者により様々であるが、症例数で見ると11~57%、平均35%、全虚血発作に占める割合で見ると70~91%、平均85%という結果である。このうち虚血発作のすべてが SMI であった例は3~41%、平均25%であった。不安定狭心症の薬物治療後に SMI が確認される例は決して少なくなく、PI の3倍以上が SMI であることから、SMI には本症における治療効果や予後の推定手段としての意義があると考えられる。

Gottlieb ら<sup>2,8)</sup> は不安定狭心症70例でホルター心電図による観察を行ない、SMI が認められた37例と、認められなかった33例の短期および長期予後を比較した。SMI が認められた例での観察1ヶ月後および2年後の心筋梗塞発症例または CABG や PTCA 例は、虚血所見がない例の、それぞれ5.4倍、9倍であったとしている。特に2年後では SMI 例中の10例が心筋梗塞症を発症し、そのうち2例が死亡したと報告している。また、観察1ヶ月間の心筋梗塞発症または血行再建術を要する狭心症の再発を終点とした時の event free rate は、24時間での虚血時間の合計が60分以上の例で、それ未満の例に比べ不良であったと報告し、虚血発作が持続する例での短期予後が悪いことを示した。

Nademanee ら<sup>4)</sup> は不安定狭心症49例を、虚血発作がなかった20例と、24時間の虚血時間の合計が60分未満の10例、60分以上の18例の3群に分け、その後3~6ヶ月の予後を検討した。計298回の虚血発作のうち271回(91%)が SMI で、PI のみの例は1例であったという。心筋梗塞発症はそれぞれ1例、0例、5例、PTCA または CABG

表4 無症候性心筋虚血を有する不安定狭心症例の予後

報告者	報告年	例数	追跡期間	Relative risk
Gottlieb	1986 <sup>2)</sup>	70	1カ月	5.4
	1987 <sup>8)</sup>		2年	9.0
Nademanee	1987 <sup>4)</sup>	49	3~6カ月	3.4
Von Arnim	1988 <sup>9)</sup>	38	1カ月	3.4
Langer	1988 <sup>10)</sup>	135	入院中	4.0
Pozzati	1988 <sup>11)</sup>	88	1年	2.7
Wilcox	1990 <sup>7)</sup>	66	13カ月	2.8

Relative risk: 虚血所見のない例の心臓死または非致死的心筋梗塞症発生率を1とした時の値

を要した例は0例、2例、12例で、虚血時間の長い例の予後が不良である。さらに、虚血時間の長い例では多枝病変例が多く、近位部病変の場所と本数によって算出したスコアが高いなど、冠動脈病変がより重症であると報告した。

これらの報告を含め、最近の SMI を有する不安定狭心症例の予後に関する7報告を表4にまとめた<sup>2,8,4,9-11,7)</sup>。追跡期間は入院中のみのものから2年に至るまで様々であるが、虚血所見がなかった例の心臓死または非致死的心筋梗塞症の発生率を1としたときの相対危険度は2.7~9倍で、いずれも SMI 例の予後が不良であることを示している。したがって、PI のみならず、SMI を含めた全虚血を指標として、治療の在り方を検討すべきと考えられる。

### 3. 不安定狭心症における SMI と治療

不安定狭心症における SMI と治療に関しては、カルシウム拮抗薬やβ遮断薬を用いた臨床

試験が報告されている。Parodi ら<sup>12)</sup> は不安定狭心症12例で verapamil 480 mg/day とプラセボとの二重盲検交差試験を行ない、前者が有効であったと報告した。

Winniford ら<sup>13)</sup> は9例で、それぞれ2ヶ月間の ISDN 単独期、ISDN+verapamil 期、ISDN+nifedipine 期の発作頻度、速効性硝酸薬使用量、ST 偏位回数などを比較し、ISDN と verapamil または nifedipine の併用が ISDN 単独に比べ有効であったとしている。

Gottlieb ら<sup>14)</sup> は、nifedipine と徐放性 ISDN を服用している81例に、プラセボまたは propranolol のいずれかを無作為二重盲検法で投与し、propranolol 投与群で PI および SMI ともに減少したと報告している。Degre ら<sup>6)</sup> は、不安定狭心症18例を無作為に nitroglycerin 点滴群9例と diltiazem 点滴群9例に分け、治療中の虚血発作の頻度と短期予後を検討した。前者では全例に虚血発作が認められ、そのうち3例は PI、6例は SMI であったのに対し、後者では SMI を1例に認めたのみであった。また、前者の2例が心筋梗塞症を発症したが、後者では発症例はなく、diltiazem の点滴静注が有効であったとしている。

これらの報告はいずれも SMI と PI を区別して観察しているわけではなく、両者を含めた全虚血発作の改善効果のみをみたものであり、現時点では SMI についても PI と同様の考え方で治療を進めていくのが妥当であろう。

不安定狭心症における無症候性狭心虚血の特徴として、安定狭心症や陳旧性心筋梗塞症に比べ高頻度であり、心筋虚血発作の大部分を占めること、心筋酸素需要の増大なしに発生することが多く、心電図学的、血行動態的には PI と同様であること、病勢や冠動脈病変重症度を反映し、予後不良の徴であること、などがあげられる。一方、診断法や病態毎の最適治療法およびそれに対する反応と短期、長期予後との関連などの問題が残されており、今後の研究の成果が待たれる。

## 文 献

- 1) 加藤和三, 飯沼宏之, 広沢弘七郎, 他: 不安定狭心症に対する SG-75 注持続点滴療法の臨床的検討—多施設による第II相臨床試験—. 臨床と研究, **68**: 242, 1991
- 2) Gottlieb, S. O., Weisfeldt, M. L., Ouyang, P., et al.: Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N. Engl. J. Med.* **314**:1214, 1986.
- 3) Nademane, K., Intarchot, V., Singh, P. N., et al: Characteristics and clinical significance of silent myocardial ischemia in unstable angina. *Am. J. Cardiol.* **58**:26B, 1986.
- 4) Nademane, K., Intarchot, V., Josephson, M. A., et al.: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* **10**:1, 1987.
- 5) Gottlieb, S. O., Gottlieb, S. H., Achuff, S. C., et al.: Silent ischemia on holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* **259**:1030, 1988.
- 6) Degre, S. G. L. G., Fang, Z. Y., Sobolski, J., et al.: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic selected population and in unstable angina. Kellermann, J. J., Braunwald, E., (eds): *Silent Myocardial Ischemia: A Critical Appraisal.* *Adv. Cardiol.* Basel, Karger, 137. pp.215, 1990.
- 7) Wilcox, I., Freedman, S. B., Kelly, D. T., et al.: Clinical significance of silent ischemia in unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* **65**:1313, 1990.
- 8) Gottlieb, S. O., Weisfeldt, M. L., Ouyang, P., et al.: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* **10**:756, 1987.
- 9) von Arnim, T., et al.: Silent ischemia in unstable angina. *Eur. Heart. J.* **9**:435, 1988.
- 10) Langer, A., Freeman, M. R., Williams, A. E., et al.: The relationship of holter monitoring ST shift and coronary thrombus in unstable angina. *Circulation* **78**:II-421, 1988.
- 11) Pozzati, A., Bugiardini, R., Borghi, A., et al.: Prognostic significance of myocardial ischemia refractory to maximal medical therapy in unstable angina. *Circulation* **78**:II-421, 1988.
- 12) Parodi, O., Maseri, A., Simonetti, I.: Management of unstable angina at rest by verapamil. A double-blind cross-over study in coronary care unit. *Brit. Heart J.* **41**:167, 1979.
- 13) Winniford, M. D., Gabliani, G., Johnson, S. M., et al.: Concomitant calcium antagonist plus isosorbide dinitrate therapy for markedly active variant angina. *Am. Heart J.* **108**:1269, 1984.
- 14) Gottlieb, S. O., Weisfeldt, M. L., Ouyang, P., et al.: Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* **73**:331, 1986.