

特集

狭心症における心筋虚血発作の日内変動と薬物治療

甲谷哲郎*

はじめに

日常生活中に見られる無症候性心筋虚血 (silent myocardial ischemia : SMI) 発作を主とする一過性心筋虚血発作は、その日内分布の類似性から急性心筋梗塞や突然死などの致死的心事故との関連が注目されて、治療対策上からも重要性が指摘されている¹⁾。一方、一過性心筋虚血発作の発生機序を明らかにすることは抗狭心症薬の選択上重要であるが、その発生に酸素需要増加あるいは供給低下のいずれが主因をなしているかは意見の分かれるところである。そこで心筋虚血発作の薬物治療上の問題点を明らかにするために、(1)抗狭心症薬 (硝酸薬, Ca拮抗薬, β 遮断薬) の心筋虚血発作日内分布に与える影響, ついで(2)心筋虚血発作時の心拍数変化から見たその発生機序と各薬剤の効果の違いについて、安定労作狭心症患者 56例 (57 \pm 10歳, 男46例, 女10例) を対象に検討した。

抗狭心症薬の心筋虚血発作日内分布に与える影響

図1は、我々がホルター心電図を用いて、労作狭心症、陳旧性心筋梗塞、異型狭心症、不安定狭心症における心筋虚血発作出現の日内分布をみた成績である²⁾。異型狭心症以外は、いずれも午前中にその頻度が多いことが明らかで、しかもその大部分を無症候性心筋虚血発作が占めている。このような日常生活中に見られる無症候性心筋虚血発作を主とする一過性心筋虚血発生のピークが、急性心筋梗塞や突然死といった心事故発生のピークと一致している¹⁾ことが指摘され (図2), こ

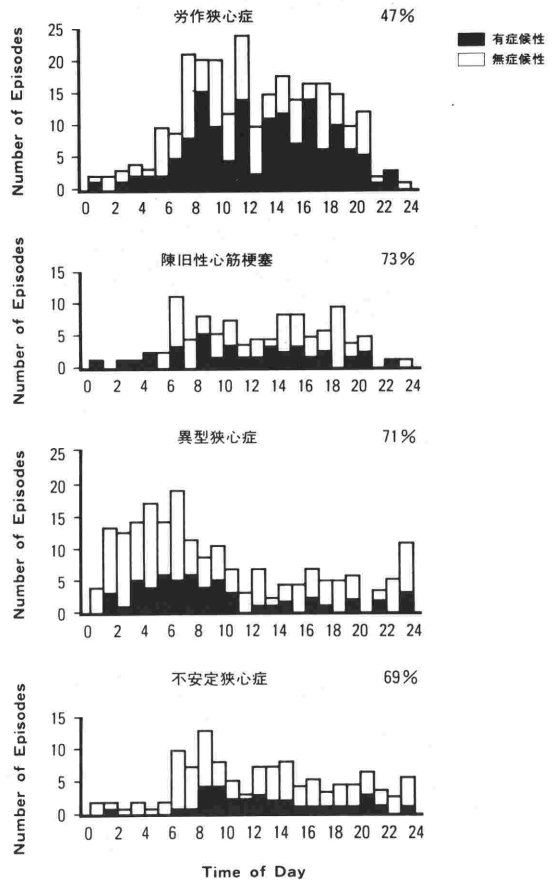


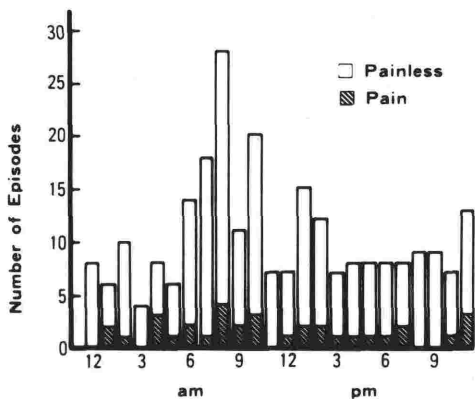
図1 ホルター心電図からみた虚血発作の日内分布

これらの心事故を予防するためには午前中の虚血発作を防止することが重要であると注目されている。

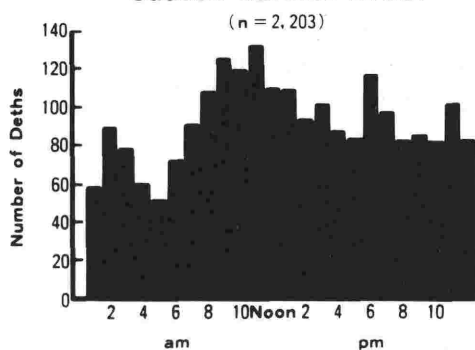
そこで、現在使われている代表的な抗狭心症薬 (硝酸薬, Ca拮抗薬, β 遮断薬) の虚血発作日内分布に与える影響について、運動負荷試験陽性の安定労作狭心症を対象にホルター心電図を用いて検討した³⁾。使用した薬物は、代表的な抗狭心症薬である硝酸薬, Ca拮抗薬, β 遮断薬の3種

*北海道大学循環器内科

Transient Ischemic Episodes



Sudden Cardiac Death



Acute Myocardial Infarction

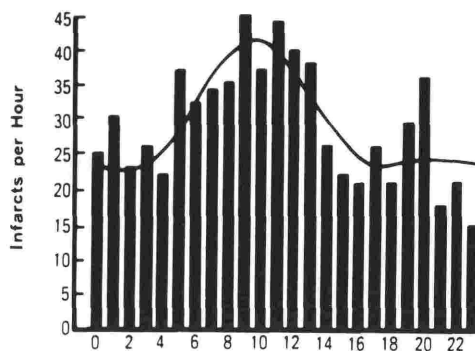


図2 一過性虚血発作, 突然死, 急性心筋梗塞の発症の日内分布

類で, いずれも初回使用量であり, その投与時間も発作の発生時間などは考慮しない通常の食後2回~3回の投与方法とした. 今回使用したのは, 硝酸薬として持効性 isosorbide dinitrate 40~80 (59 ± 21) mg : 17例, Ca拮抗薬として diltiazem 90~180 (159 ± 40) mg : 13例, β遮断薬として propranolol 30~60 (50 ± 16) mg : 6例または metoprolol 60~120 (86 ± 32) mg : 7例である.

結果は図3に示すように, 抗狭心症薬の効果を

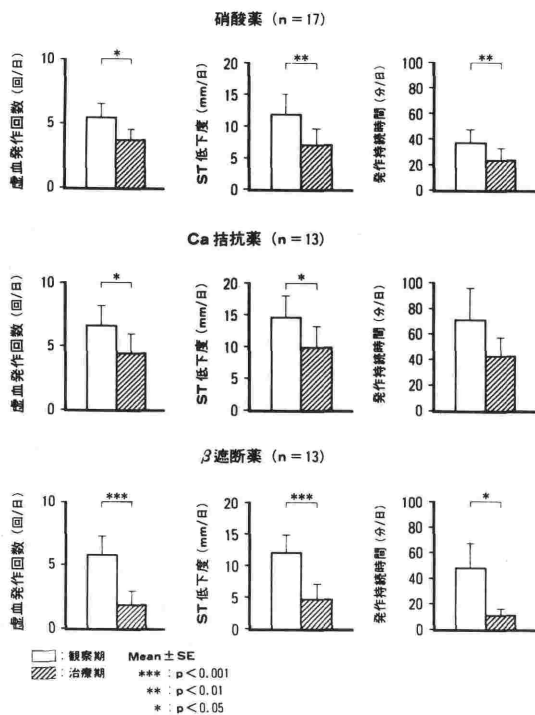


図3 ホルター心電図からみた心筋虚血の程度と比較—24時間の総虚血発作回数, 総ST低下度, 総発作持続時間の変化—

ホルター心電図における一日の発作回数, ST低下度, 持続時間に対する効果で判定すると, いずれの薬剤もその虚血改善効果は明らかであった. しかし, 日内分布への影響は薬剤間で大きな違いがみられた(図4). まず硝酸薬では, 投与前には発作が日中活動時に多い日内分布が明らかであるが, 治療後には発作総数は減少しているものの, 午前中の発作は変化していない. Ca拮抗薬でも同様に検討すると, 治療前はやはり午前中にピークを有する日内分布があるが, 治療後もやはりそのピークは残存している. 最後にβ遮断薬では, 日中活動時に多かった虚血発作は, 治療後にはそのピークは消失している. 図5は, 虚血発作の出現時間帯を22~6時, 6~14時, 14~22時の3つに分けて, それぞれの薬剤の効果を比較したものである. 硝酸薬, Ca拮抗薬の6~14時における有効性が低いのが明らかである. 一方, β遮断薬は6~14時で効果が高い. なお, 夜間, 早朝における発作に対しては, 硝酸薬, Ca拮抗薬が有効であるが, β遮断薬もこの時間帯にも効いている. すなわち, まとめると, 抗狭心症薬はいずれも虚血の程度を改善はさせたが, 虚血発作の午前中

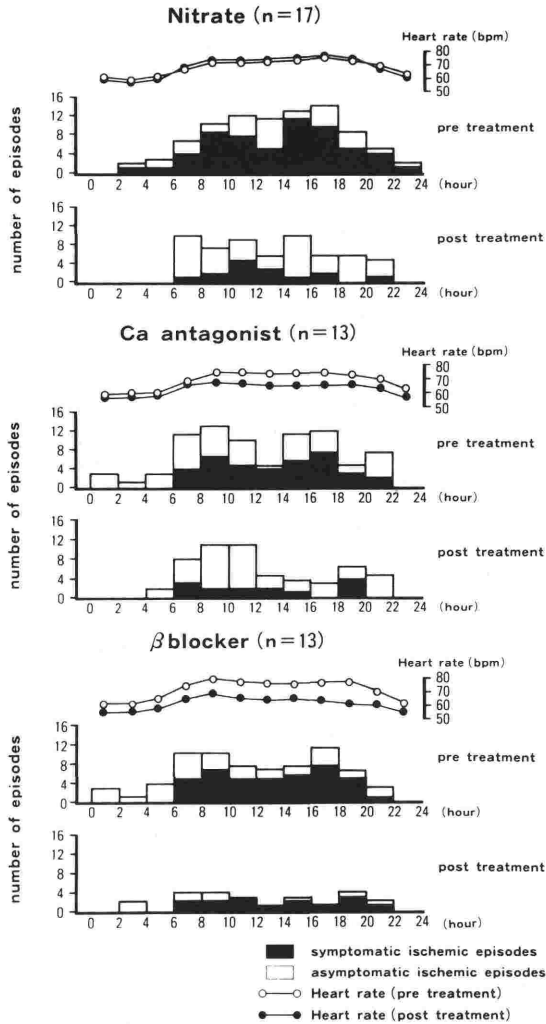


図4 抗狭心症薬の虚血発作日内分布に与える影響

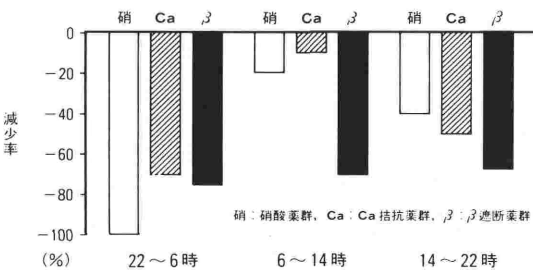


図5 時間帯別の虚血発作減少率—薬剤別の比較—

に多いというピークに対する抑制効果は、 β 遮断薬が最も大きいという結果であった。

日常生活中心筋虚血発作出現時の心拍数変化と抗狭心症薬の効果

心筋虚血発作の発生機序を検討するために、虚血発作を発作時心拍数増加の有無により分類し、各群の日内分布と抗狭心症薬に対する反応を検討した。すなわち、ST低下0.1mVが出現する際にどれだけ心拍数が変化するか(Δ HR)を検討し、 Δ HRが5心拍未満のものを非増加発作、5以上10未満のものを境界群、10以上のものを増加発作と定義分類した。図6は、その実例であるが、非増加発作ではSTトレンドで1mm低下しているところでは、なんらHRは変化していない。すなわち、心筋酸素需要の増加はあまりなく、冠血管トーンの変化の関与が大きい発作と推測される。一方、増加型ではST低下1mmの時点で明らかな心拍数の増加がみられ、心筋酸素需要の増加が発作の主因と推測された。

労作狭心症でみられた虚血発作235回の検討では、心拍数増加発作が約80%を占め、非増加発作は約10%という分布であった(図7)。それぞれの型の発作の出現時間帯について検討すると、増加型、境界型は6~14時の日中活動時に多く分布しているが、22~6時の夜間、早朝には多くはない。一方、心拍数非増加発作の分布は、夜間、早朝ばかりではなく、日中活動時にも出現しており、

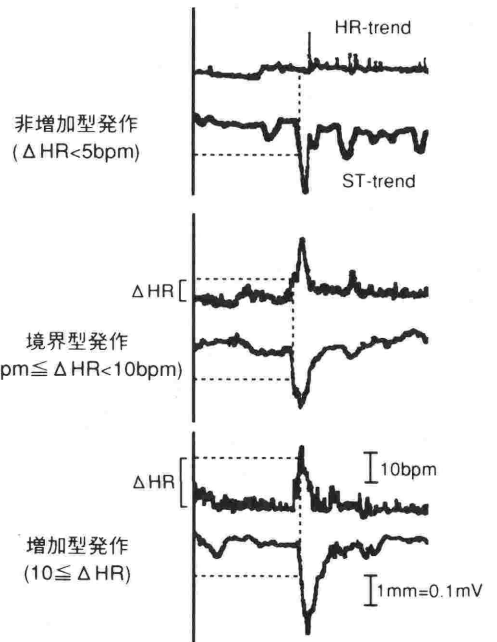


図6 ST 0.1mV 低下時の心拍数変化(Δ HR)による虚血発作の分類

Δ HRにより、5bpm未満(非増加型)、5以上10bpm未満(境界型)、10bpm以上(増加型)に分類した。図には、それぞれの発作型のホルター心電図トレンドグラム(HR, ST)の実例を示した。

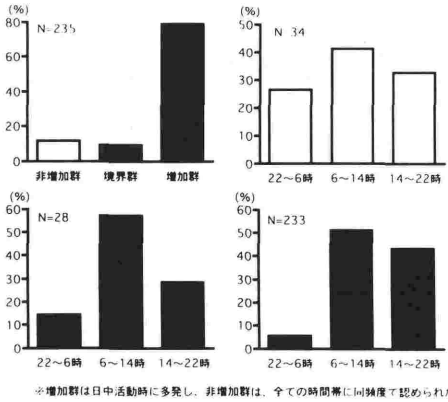


図7 各発作群の頻度と日内分布

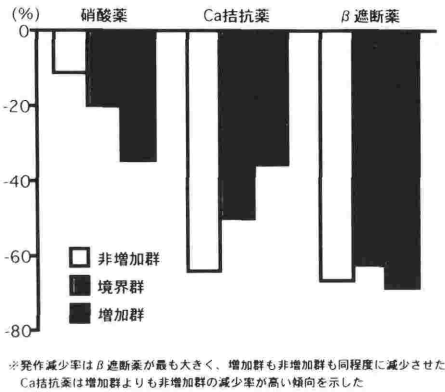


図8 各虚血発作の薬剤別減少率

ほぼ一日中平均して起こっているという結果が得られた。

さらに抗狭心症薬の効果を検討した。図8は、非増加型、境界型、増加型の発作が、治療後にどれだけ減少したかを薬剤別にまとめたものである。すなわち、Ca拮抗薬は心拍数非増加発作に対する減少率が大きい傾向が見られる。一方、β遮断薬は心拍数増加発作に対しての減少率が高いことに加えて、非増加発作に対しても高い減少率を示した。

すなわち、心筋酸素需要が関係すると考えられる心拍数増加発作は、約80%を占め、午前中に多い日内分布を示した。一方、心筋酸素供給の減少が大きく関与していると考えられる心拍数非増加発作は、予想に反して、昼夜ほぼ同じ頻度で出現していた。薬剤効果では、Ca拮抗薬が非増加発作により有効であったのに対して、β遮断薬は増加発作はもちろんのこと、非増加発作に対しても

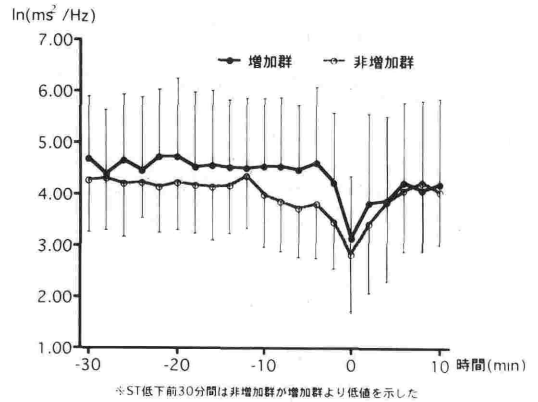


図9 観察期ST低下開始(Omin)前後のHFの推移

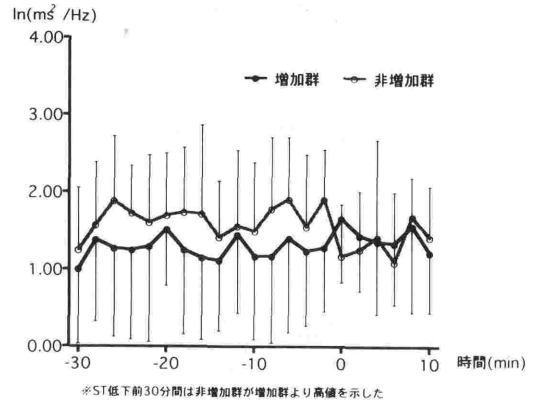


図10 観察期ST低下開始(Omin)前後のLF/HFの推移

有効性が高いことが示された。

そこで、なぜβ遮断薬が有効であったかを検討するために、心拍変動スペクトル解析を用い、発作出現前の自律神経活性について、非増加発作と増加発作で比較を行った。すなわち、各虚血発作発生前30分間のRR間隔データをMarquette社Heart Rate Variability解析プログラムで高速フーリエ変換し、低周波成分(LF) 0.04~0.15Hzと高周波成分(HF) 0.15~0.40Hzを求め、HFを副交感神経、LF/HFを交感神経の指標とし、発作時の自律神経活性を推定した。その結果は、図9に示したように、HFで示される副交感神経活性は心拍数非増加発作が増加発作よりも低値の傾向があった。また、LF/HFで示される交感神経活性は、非増加発作が増加発作よりも大きい傾向がみられた(図10)。すなわち、非増加発作はCa拮抗薬がより有用なことから、酸素供給の低下が大きく関与しているのは明らかであると思われる

が、発作前の自律神経活性の結果から交感神経活性の亢進を伴っていることが推測された。このことが β 遮断薬も心拍数非増加発作に対して有用であった理由と考えられた。

ま と め

安定狭心症における日常生活の一過性心筋虚血発作の発生機序およびその日内分布の成因には、心筋酸素需要の増加、交感神経活性の増加が大きく影響しており、 β 遮断薬の有用性が高かった。

文 献

- 1) Muller JE, Tofler GH, Stone PH : Circadian Variation and Triggers of Onset of Acute Cardiovascular Disease. *Circulation* 79:733-743, 1989
- 2) 甲谷哲郎, 安田寿一 : Silent Myocardial Ischemia (無症候性心筋虚血)の診断法と治療. *Jpn Circ J* 56(Suppl) :1491-1494, 1992
- 3) 甲谷哲郎, 安田寿一 : 「無症候性心筋虚血の薬物治療 ; その妥当性と薬物治療上の問題点」, *医学のあゆみ* 155 : 323-327, 1990