

特集

# 薬物療法の選択

草間芳樹\*

冠動脈疾患は急性冠動脈疾患と慢性冠動脈疾患に分類され、急性冠動脈疾患には不安定狭心症、急性心筋梗塞が、慢性冠動脈疾患には安定狭心症、陳旧性心筋梗塞が含まれる。ここでは主に慢性冠動脈疾患に対する薬物療法について述べる。

## 冠動脈疾患の治療対象と治療目標

冠動脈疾患の治療対象には心筋虚血、また、その原因となる器質的冠動脈狭窄、冠動脈攣縮、冠動脈血栓がある。さらに、心筋虚血、心筋壊死の結果発生する不整脈、心不全も治療の対象となり、長期的には高脂血症、糖尿病などの冠危険因子のコントロールも重要である。このような治療対象をコントロールすることにより、患者の quality of life を改善し、心筋梗塞、突然死などの心事故を予防することが冠動脈疾患の治療目標と言える。

## 狭心症に対する薬物療法

図1は、安定狭心症患者にどのような薬物が使用されているかを、当科で調査したデータである。各薬物の使用頻度は、硝酸薬81%、Ca拮抗薬は全体で89%（内訳はDiltiazem 45%、Nifedipine 25%、その他のCa拮抗薬が19%）、Nicorandil 35%、β遮断薬26%、ACE阻害薬22%、抗血小板薬92%であった。患者を高血圧の有無で分類すると、高血圧のある例では、Nifedipine、β遮断薬、ACE阻害薬の使用頻度が高い傾向がみられた。

このような薬物のなかで、抗狭心症薬として用いられる硝酸薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、ニコランジルはいずれも抗心筋虚血作用を有すが、薬物の種類、投与法の選択には、心筋虚血発作の病態、虚血発作の日内変動を考慮する必要がある。

図2は、安定狭心症における心筋虚血発作の日内分布と、心筋虚血閾値の変化を示し、虚血発作の頻度は午前と午後に二峰性のピークを示すが、虚血閾値は夜間から早朝にかけて低く、午前中から昼前後に高い一峰性の変化を呈する<sup>1)</sup>。従って、心筋虚血発作の発現機序には心筋酸素需要の増加が強く関与する場合と、冠動脈トーンスの増加が

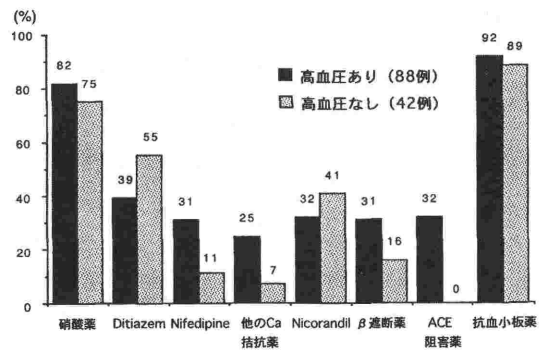


図1 安定狭心症患者における各薬物の使用頻度

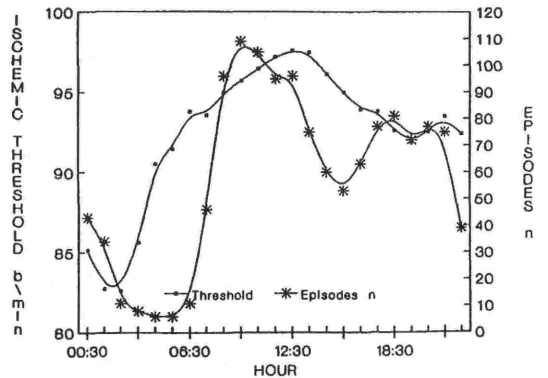


図2 安定狭心症における心筋虚血発作の日内分布と、心筋虚血閾値の変化。(文献<sup>1)</sup>より引用)

\*日本医科大学第一内科

関与する場合があります、一日のなかでも時間帯により心筋虚血発生の機序が異なると考えられる。

$\beta$ 遮断薬であるナドロールの安定狭心症に対する効果を検討した成績では<sup>2)</sup>、午前8時から午後4時の間にみられる心拍数の増加を伴う心筋虚血発作は、ナドロールの使用によりプラセボ使用時に比べ、30%以下に減少した。しかし、午後4時から午前8時の間の心拍数の増加を伴わない虚血発作はナドロールの使用によりむしろ増加している(図3)。このように、 $\beta$ 遮断薬は、心筋酸素需要の増加により発現する虚血発作に有効で、午前中にみられる虚血発生のピークを抑制するが、冠動脈トーンが関与する夜間の発作には効果はない。

我が国で多くみられる冠攣縮による異型狭心症における虚血発作の日内分布をみると、早朝の午前4時頃に高いピークが認められ、午後8時から9時頃に次のピークがある。図4は、異型狭心症に対するNifedipine徐放剤の効果を検討したデータであるが、上段の観察期に比べ下段の治療期終了時には、ST上昇が消失し、1日1回投与でも24時間にわたり効果が維持されると考えられる<sup>3)</sup>。このように、心筋虚血発作に対する薬物の種類、投与方法の選択には、心筋虚血発作の病態、虚血発作の日内変動を考慮する必要がある。

### 心筋梗塞後における薬物療法

心筋虚血発作に対する効果の他に、心筋梗塞、突然死などの心事故を予防することが冠動脈疾患の重要な治療目標であり、心筋梗塞患者において、薬物療法が長期予後を改善するかを検討する様々な臨床試験が行われてきた。その結果、 $\beta$ 遮断薬、

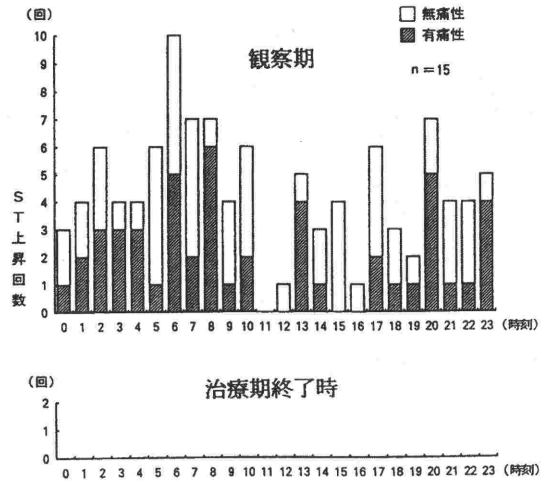


図4 異型狭心症に対するNifedipine徐放剤の効果。上段：観察期 下段：治療期終了時 (文献<sup>3)</sup>より引用)

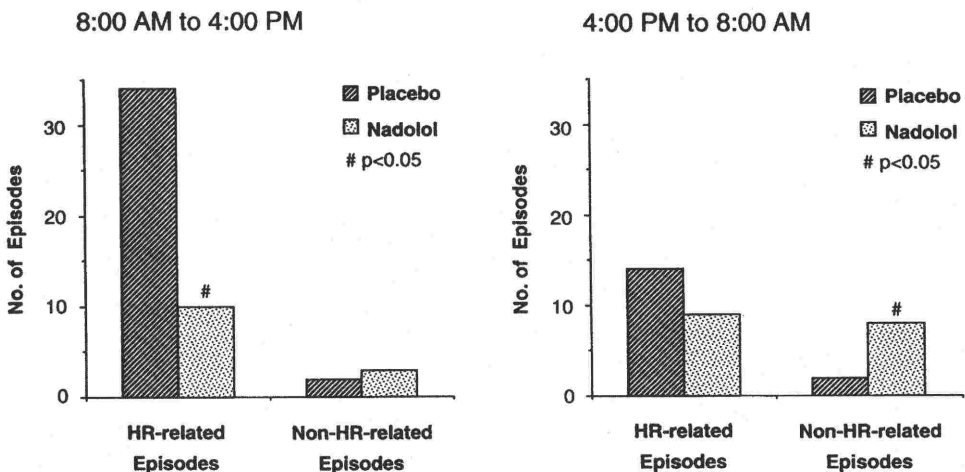


図3 ナドロールの安定狭心症に対する効果。(文献<sup>2)</sup>より引用) 左側：午前8時から午後4時の間の心筋虚血発作に対する効果 右側：午後4時から午前8時の間の心筋虚血発作に対する効果

抗血小板薬, ACE 阻害薬, 高脂血症薬については予後改善効果が示されているが, カルシウム拮抗薬では一部で予後改善効果が認められたのみであり, 硝酸薬に関しては明確なデータは得られていない. これらの薬物のうち,  $\beta$  遮断薬とカルシウム拮抗薬に関する主な二次予防試験について述べる.

表1に $\beta$ 遮断薬を用いた主要な試験の成績を示すが, 複数の $\beta$ 遮断薬が二次予防効果を有している. 検討された $\beta$ 遮断薬のうち, 過半数において予後改善効果が認められており, 内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有す薬物が ISA の無いものに比べ予後改善効果が高いとされている<sup>4)</sup>. Propranolol を使用した  $\beta$ -Blocker Heart Attack Trial (BHAT) では, 観察期間中に発生した致死性的または非致死的心筋梗塞の頻度が, プラセボ群13%, propranolol 群10%で, propranolol により心事故発生率が23%減少したという結果が示されている<sup>5)</sup>.

カルシウム拮抗薬を用いた主要な試験であるが, 代表的薬物である nifedipine, diltiazem, verapamil のいずれにおいても, 対象群全体の予後を改善したとの結果は得られていない (表2). しかし, diltiazem, verapamil では心不全の無い例において予後改善効果が認められている. 図5は Multi-

center Diltiazem Post-infarction Trial の結果を示すが, 肺鬱血のある群では diltiazem の使用により心事故発生率が増加したのに対し, 肺鬱血の無い群では心事故が減少している<sup>6)</sup>. また, 左心室駆出率と心事故発生率の関係をみると, EF 40%以上の群では diltiazem の使用は長期予後を改善するが, 左心機能が悪い群ではむしろ予後に悪影響を及ぼすとの結果が得られている. また, Danish Verapamil Infarction Trial II の結果では, 心不全を伴う群では有意差は認められていないが, 心不全の無い群では, 死亡率がプラセボ群の11.8%に比べ, verapamil 使用群では7.7%と低値であり, 心事故発生率も verapamil 使用群で有意に低く, 心不全の無い例では verapamil の使用により長期予後が改善したと報告されている<sup>7)</sup>.

このように, 欧米での大規模試験では,  $\beta$  遮断薬, カルシウム拮抗薬の一部, さらに ACE 阻害薬, 抗血小板薬などで心筋梗塞後の予後改善効果が示されている. そこで, 急性心筋梗塞で入院した例に, 退院時どのような薬物が使用されているかを当科で調査した結果を図6に示す. 各薬物の使用頻度は, 硝酸薬95%, Ca 拮抗薬が全体で30

表1  $\beta$  遮断薬による主要な二次予防試験

|           | 薬物          | 観察期間  | 成績      |
|-----------|-------------|-------|---------|
| BHAT      | propranolol | 25ヵ月  | p<0.01  |
| Norwegian | timolol     | 17ヵ月  | p<0.001 |
| LIT       | metprolol   | 12ヵ月* | NS      |
| Sarathia  | metprolol   | 12ヵ月* | p<0.05  |
| APSI      | acebutolol  | 27ヵ月  | p<0.02  |
| EIS       | oxprenolol  | 12ヵ月* | NS      |

\*study design

表2 Ca<sup>++</sup>拮抗薬による主要な二次予防試験

|           | 薬物         | 観察期間  | 成績       |
|-----------|------------|-------|----------|
| SPRINT    | nifedipine | 10ヵ月  | NS       |
| SPRINT-II | nifedipine | 12ヵ月* | NS       |
| MDPIT     | diltiazem  | 25ヵ月  | NS(一部有効) |
| DAVIT     | verapamil  | 6ヵ月   | NS       |
| DAVIT-II  | verapamil  | 16ヵ月  | NS(一部有効) |

\*study design

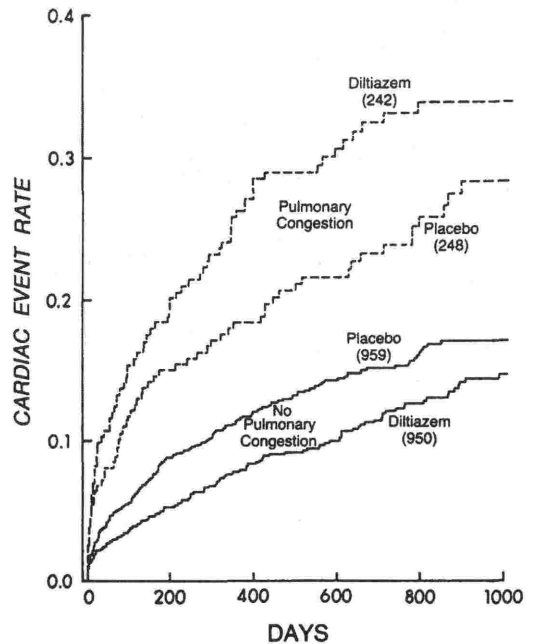


図5 Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial における心事故発生率. (文献<sup>6)</sup>より引用)

% (Diltiazem 17%, Nifedipine 7%, その他のCa拮抗薬6%), Nicorandil 12%,  $\beta$ 遮断薬18%, ACE阻害薬75%, 抗血小板薬97%であった。対象を高血圧の有無で分類すると、Nifedipineは高血圧のある例の16%で使用され、高血圧の無い例では使用されておらず、一方、ACE阻害薬は高血圧の無い群でも70%に使用されていた。このように、心筋梗塞では安定狭心症に比べ、ACE阻害薬の使用頻度が高く、Ca拮抗薬の使用頻度が低いという結果であった。

### 安定狭心症における冠血行再建法と薬物療法の選択

最近、PTCAなどによる冠血行再建法が進歩し、特に急性冠動脈疾患におけるPTCAの効果は著しく、これにより薬物療法の位置づけも変化している。ここでは、安定狭心症患者に対する冠血行再建法と薬物療法の選択について述べる。

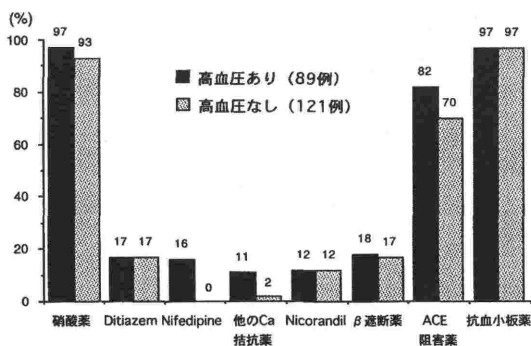


図6 急性心筋梗塞患者の退院時における各薬物の使用頻度。

Parisらが安定狭心症患者を薬物療法とPTCAに割り付け経過を検討した成績では、6カ月間の観察期間終了時に、PTCA群では薬物療法群に比べ運動耐容能が改善している。しかし、観察期間中の心事故については、急性心筋梗塞の発症率、死亡率には両群間で差はないものの、PTCA群では6カ月間に約7%でCABGが行われ、また15%の例で再度PTCAが施行されており、PTCAは運動耐容能の改善度は高いが、CABG、再PTCAを必要とする割合が多いという結果であった<sup>8)</sup>。

次に、当科で安定労作狭心症患者において、薬物療法により治療した群(46例)と冠血行再建法を施行した群(47例：PTCA 43例、CABG 4例)の予後を検討した成績を示す。予後の検討に際し、不安定狭心症または心筋梗塞の発症、心臓死を心事故として扱い、平均観察期間は薬物療法群65カ月、冠血行再建群26カ月である。観察期間中の心事故は、薬物治療群で不安定狭心症3例、心筋梗塞2例、冠血行再建群では不安定狭心症3例で、心事故発生率は薬物療法群で2年2.5%、5年13.8%、一方、血行再建群では2年5.4%、5年9.7%であった(図7)。このように安定労作狭心症では、薬物療法による予後は比較的良好であり、冠血行再建法の適応決定には、冠動脈病変の他、薬物療法による運動耐容能などを検討すべきである。

### まとめ

以上をまとめると、

- 1) 抗狭心症薬の使用に際しては心筋虚血発作の病態、日内変動を考慮した薬物および投与方法の選択が必要である。
- 2) 冠動脈疾患患者の予後改善効果に関する欧米での大規模研究の成績では、 $\beta$ 遮断薬、抗血小板薬、ACE阻害薬、高脂血症薬は予後改善効果を有すが、カルシウム拮抗薬に関しては、一部を除き予後改善効果は証明されていない。我が国では、冠攣縮の関与する冠動脈疾患が多いなど、欧米との差異が指摘されており、本邦独自の大規模研究の実施が望まれる。
- 3) 安定労作狭心症に対するPTCAと薬物療法を比較すると、PTCAは心筋虚血発作減少、運動耐容能改善効果では薬物療法に勝る。しかし、長期予後改善効果は明らかでなく、冠動脈病変の他、薬物療法による運動能力などを検討し治

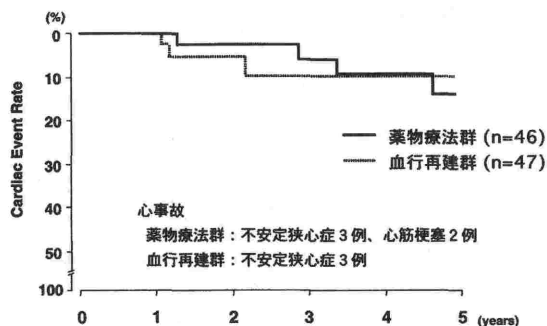


図7 安定労作狭心症患者における薬物療法群と冠血行再建群の予後。

療方針を決定すべきである。

## 文 献

- 1) Benhorin J, Banai S, Moriel M, et al : Circadian variations in ischemic threshold and their relation to the occurrence of ischemic episodes. *Circulation* 87 : 808-814, 1993
- 2) Parker JD, Testa MA, Jimenez AH, et al : Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease. Importance of physical activity and increased cardiac demand. *Circulation* 84 : 604-614, 1994
- 3) 加藤和三, 岸田 浩, 平盛勝彦ら : Nifedipine 徐放性製剤 (BAY a 1040-0D 錠) の異型狭心症に対する臨床評価. Nisoldipine を対照薬とした二重盲検比較試験. *薬理と治療* 25 : 227-257, 1997
- 4) Boissel JP, Leizorovics A, Picolet H, et al : Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction With low-dose acebutolol. *Am J Cardiol* 66 : 251-260, 1990
- 5)  $\beta$ -Blocker Heart Attack Trial Research Group : A randomized trials of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Morbidity results. *JAMA* 250 : 2814-2819, 1983
- 6) The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group : The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 319 : 385-392, 1988
- 7) The Danish Study Group of Verapamil in Myocardial infarction : Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trail II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 66 : 779-785, 1990
- 8) Parisi A, Folland ED, Hartigan P, et al : A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 326 : 10-16, 1992