

〔症例報告〕 Dihydropyridine proischemia に関する考察

石出 猛史* 豊崎 哲也* 依光 一之*
大沼 徳吉* 並木 隆雄* 増田 善昭*
舟波 裕** 洪 有錫*** 沖田 伸也***
鎗田 正***

(平成6年7月12日受付, 平成6年9月6日受理)

要 旨

カルシウム拮抗薬で治療中の, 本態性高血圧症患者3例で心筋梗塞・切迫梗塞を発症した。発症前の血圧の control は, 1例は良好であり, 2例は不良と推定された。Coronary angiography は2例で行われたが, 1例は重症3枝病変を示したために3枝に bypass 手術を, 他の1例については percutaneous transluminal coronary angioplasty を施行した。近年, 虚血性心疾患において, dihydropyridine 系カルシウム拮抗薬で治療中に, 狭心症の増悪, あるいは心筋梗塞を発症したという報告がみられる。発症機序として, 血圧の低下に伴う冠血流量の減少と, 反射性の心拍数の増加が考えられている。High risk 群としては, 重症3枝病変例, 不安定狭心症例などが挙げられている。このため不安定狭心症例では, β 遮断薬との併用が勧められている。自験例においても, 重症3枝病変を示した不安定狭心症例がみられた。Dihydropyridine 系カルシウム拮抗薬使用中の症例においては, 経過中注意深い観察が必要であろう。

Key words: dihydropyridine 系カルシウム拮抗薬, proischemia, 本態性高血圧, 急性心筋梗塞

I. はじめに

カルシウム拮抗薬は, 今日, 高血圧・虚血性心疾患・不整脈の治療薬として, 広く用いられている。しかしその一方で, 心筋梗塞発症後の有効性に関しては, 疑問が提起されている^{1,2)}。また, カルシウム拮抗薬使用中に, 虚血性心疾患が増悪した例, 心筋梗塞を発症した例に関する報告もみられる。

カルシウム拮抗薬使用中に, 心筋梗塞および切迫梗塞を発症した, 本態性高血圧症3例について検討したので報告する。

II. 症 例

症例1. 48歳, 男性。家族歴: 特記すべきことなし。既往歴・現病歴: 10年来, 本態性高血圧症に対して, 降圧薬を服用していた。平成3年6月5日からは, 長時間作用型 nifedipine 20mg と captopril 25mg を朝夕2分服用で, benzbromarone 25mg を朝一回服用していた。服薬の compliance は比較的良好であり, 外来受診時の血圧も良好に control されていた(図1)。

同4年2月4日朝起床直後, 服薬前, 腕立伏せを行っている最中に, 冷汗を伴って心窩部不快感が出現。安静によって軽快したが, 翌日鎗田病院を受診, 心電図で急性心筋梗塞と診断されて, 即日入院となった(図2)。

* 千葉大学内科学第3講座, ** 千葉大学外科学第2講座, *** 鎗田病院内科

Takeshi ISHIDE*, Tetsuya TOYOZAKI*, Kazuyuki YORIMITSU*, Noriyoshi OHNUMA*, Takao NAMIK*, Yoshiaki MASUDA*, Yutaka FUNAMI**, Yushaku KOH***, Shinya OKITA*** and Tadashi YARITA***: Dihydropyridine Induced Proischemia

* 3rd Department of Internal Medicine and **2nd Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260.

*** Department of Internal Medicine, Yarita Hospital, Ichihara 290.

Received July 12, 1994, Accepted September 6, 1994.

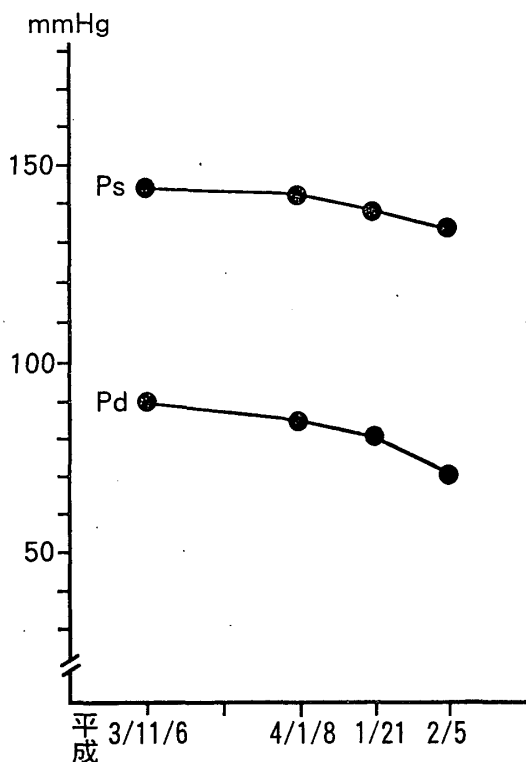


図 1. 症例 1 心筋梗塞発症前の外来通院時血圧経過
収縮期血圧・拡張期血圧ともに良好に control されていた。

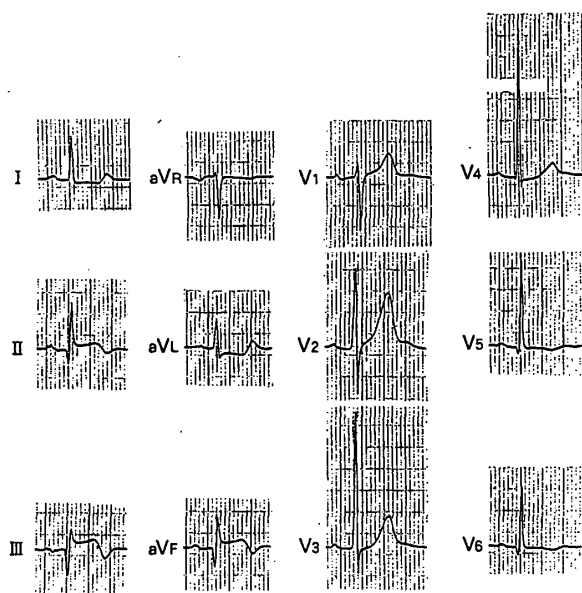


図 2. 症例 1 平成 4 年 2 月 5 日受診時の心電図
II, III, aVF で ST 部分の上昇と q 波が認められ, I, aVL では ST 部分の低下がみられる。また I 度房室ブロックも認められた。

rehabilitation 終了後, 3 月 11 日千葉県急救医療センターで, coronary angiography (CAG) を施行。さらに 4 月 30 日, 同センターで percutaneous transluminal coro-



図 3. 症例 1 3 dimension X 線 CT による冠状動脈の石灰化像
左前下行枝 6 番に相当する部分 (矢印) に著明な石灰化像が認められた。(川崎製鉄千葉病院 SOMATOM PLUS (Siemens) で撮影)

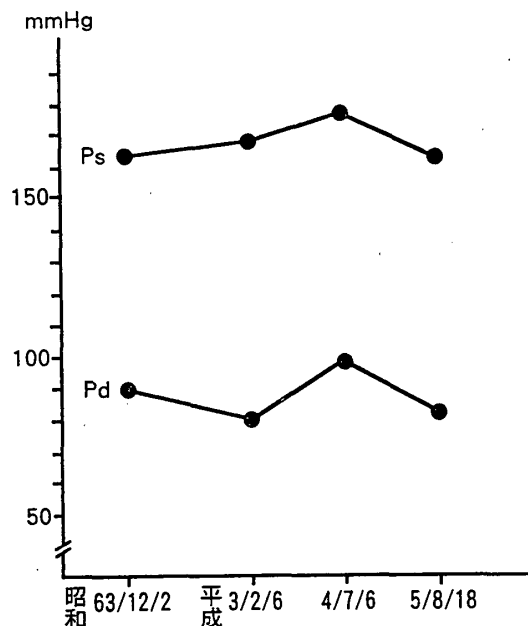


図 4. 症例 2 心筋梗塞発症前の外来通院時血圧経過
血圧の control は良好とはいえない

nary angioplasty (PTCA) を施行。以後経過良好で外来通院中である。この間に施行した X 線 CT では, 冠状動脈左前下行枝に著明な石灰化が認められた (図 3)。

症例 2. 82 歳, 男性。家族歴: 特記すべきことなし。既往歴・現病歴: 昭和 59 年 4 月から高血圧症の治療のために, 鎗田病院に通院。α-methyl dopa 100mg を朝夕 2 分服で control されていた。その後 control が不良となったために, 同 62 年 11 月から長時間作用型 nifedipine 20 mg を朝夕 2 分服で併用した。この間高尿酸血症に対して, allopurinol 150mg も併用していた。その後の血圧の control も良好とはいえないことが推定された (図 4)。

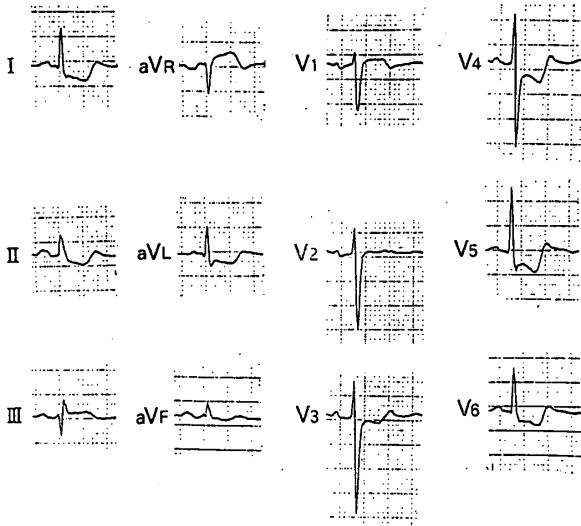


図 5. 症例 2 平均 5 年 8 月 27 日受診時の心電図
I, II, aVL, aVF, V3~V6 の広い範囲
で ST 部分の低下が認められた。

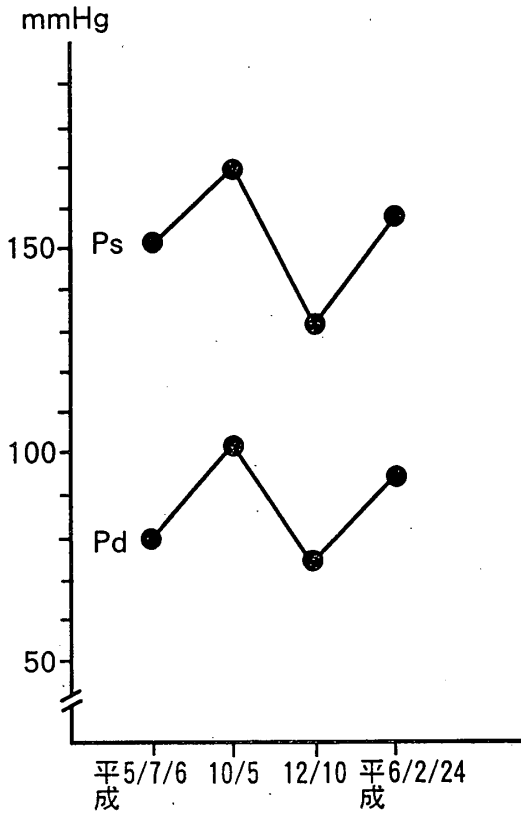


図 6. 症例 3 心筋梗塞発症前の外来通院時血
圧経過
血圧の変動が大きく、control は良好と
はいえない。

平成 5 年 8 月 10 日頃から、安静時・労作時を問わず、頻繁に胸痛を繰り返すようになった。同 26 日、外来受診時に心電図検査を施行。I, II, aVL, aVF, V4-V6

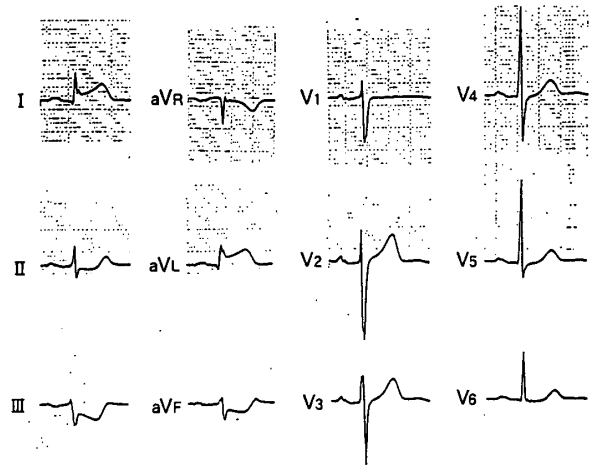


図 7. 症例 3 平成 6 年 2 月 23 日受診時の心電図
I, aVL で ST 部分の上昇と q 波が認めら
れる。また II, III, aVF では ST 部分の低
下がみられる。

で ST 低下が認められた (図 5)。GOT, GPT, LDH, CPK の上昇はみられず、切迫梗塞と診断され即時入院となった。入院後胸痛は nitroglycerine の点滴静注などにより、control されていたが、27 日になって再び胸痛発作を繰り返すようになり、千葉県急救医療センターに転院となった。CAG では、3 枝病変が認められ、9 月 3 日 3 枝 bypass 術が施行された。術後の経過は良好である。

症例 3. 69 歳, 男性。家族歴: 特記すべきことなし。既往歴・現病歴: 平成元年から高血圧の治療のため鎗田病院の外来に通院, nifedipine 60mg/日, clonazepam 30mg/日を服用していた。通院および服薬の compliance は良好とはいえず、血圧は変動が大きく不安定であった (図 6)。平成 6 年 2 月 22 日夜、胸痛が出現。翌日精査目的で鎗田病院を受診。安静時心電図から急性心筋梗塞が疑われて入院となった (図 7)。

入院時の血液検査では、GOT 135IU/dl, GPT 42IU/dl, LDH 725IU/dl, CPK 503IU/dl と、心筋酵素の上昇がみられた。同 26 日の心電図では異常 q 波はみられず、偏位していた ST 部分も基線の位置に回復した。これらの所見から、左室側壁に比較的限極した心内膜下梗塞と診断された。経過は良好で 4 月 2 日退院となった。CAG は患者の了解が得られなかったために、施行していない。

III. 考 察

1. Proischemia について

1978 年 Jariwalla ら³⁾は、nifedipine 内服後に、狭心症に類似した胸痛を訴えた 3 例について報告した。その

後、虚血性心疾患に対する、dihydropyridine 系カルシウム拮抗薬の効果を検討した研究で、control 群と比較して、死亡例・虚血性心疾患の増悪例が多くみられたという、報告がみられるようになった⁴⁻⁶⁾。このカルシウム拮抗薬による予想外の効果に対して、Waters⁹⁾ は抗不整脈薬による不整脈誘発作用と対比して、proischemia と名付けた。

SPRINT の調査⁵⁾では、心筋梗塞急性期における、nifedipine の再梗塞予防効果を検討した結果、投与後6日間で placebo 群に比較して、高い死亡率を示したことを報告している。死亡した多くの例で、入院時に血圧の低下が認められたという。HINT の調査⁴⁾によると、不安定狭心症に行った二重盲検試験の結果、nifedipine 使用群では、急性心筋梗塞の発症が、placebo 群の2倍以上みられたと報告している。多くは投与後6時間以内に発症している。

安定型狭心症例についても、Thadani ら⁷⁾が報告している。同様の報告は、nisoldipine⁷⁾、nicardipine⁶⁾、isradipine¹⁰⁾ などの他の dihydropyridine 系カルシウム拮抗薬でも報告されている。

カルシウム拮抗薬による、虚血性心疾患悪増の機序^{11,12)}として、(1)強力な血圧低下作用からおこる冠灌流圧の低下(2)血圧低下に伴う反射性の心拍数増加から起こる、心筋酸素消費量の増加などが挙げられている。この他に、Schanzenbächer ら¹¹⁾は CAG 施行中に、nifedipine 舌下により、狭心症を誘発した症例の所見から、狭窄部より遠位側の拡張による、冠灌流圧および冠血流量の低下を推定している。しかし、動物実験では、このような現象は見出されていない¹³⁾。Schanzenbächer らの報告では¹¹⁾、nifedipine 投与時に、狭窄部の狭窄がさらに増強したことも、述べられている。これらの所見からむしろ、病変部位に対するカルシウム拮抗薬の反応性の差が推定される。

Proischemia の high risk 群としては、冠状動脈の3枝病変例・β遮断薬を併用していない不安定狭心症例・心筋梗塞急性期例が挙げられている¹²⁾。

2. 症例検討

Proischemia の直接的証明は、CAG 施行中に nifedipine 負荷によって、虚血発作が誘発されるか否かが参考になるであろう。しかし retrospective に推定するためには、個々の症例が、前述の条件を備えているか否かが参考になると考えられる。これまでの報告の多くは、基礎に虚血性心疾患を有する例を対象としている。自験例ではいずれも、dihydropyridine 系カルシウム拮抗薬を用いているが、既往歴には虚血性心疾患は認めら

れていない。しかし、症例1・2. では、CAG で十分な冠動脈硬化性狭窄が認められることより、無痛性虚血性心疾患が潜在していたことが推定される。

症例1では、高血圧の治療中に血圧が低下する傾向がみられるが(図1)、心筋梗塞の発症が腕立て伏せという、動的運動の最中であり、心拡張末期圧の上昇と酸素消費量の増加が推定されることから、カルシウム拮抗薬の影響は考えにくいかもしれない。症例2では、不安定狭心症を発症した時点における血圧は、明らかではない。しかし、CAG の所見で重篤な3枝病変がみられたこと、発症時にβ遮断薬を併用していなかったことから、カルシウム拮抗薬の影響は否定しえない。症例3では、夜間安静時、降圧薬の影響がみられうる時期に発症していることから、症例2同様にカルシウム拮抗薬の影響も否定はできない。

自験例は3例共、カルシウム拮抗薬以外の薬物も併用していた。したがって、併用効果も含めて他剤の影響も考えなくてはならない。これらの併用薬のうち、captopril に関しては¹⁴⁾、同様の報告がみられるが多くはない。

3. カルシウム拮抗薬の動向について

米国政府が不安定狭心症に関して作製した、guideline である、“Unstable Angine: Diagnosis and Management”¹⁵⁾によると、「カルシウム拮抗薬の適応は、β遮断薬あるいは硝酸薬などの他剤が無効な場合」として、第一選択薬としての適応に制限を加えている。

しかしその一方で、stunning などの病態に対する適応も論議されている¹⁶⁾。また、カルシウム拮抗薬には、新たな動脈硬化の予防効果¹⁷⁾、あるいは、軽症動脈硬化の退縮効果がみられるという報告¹⁸⁾もなされている。

自験例では、薬剤の使用とは無関係に発症した可能性も否定しえない。しかし、少なくともこれらの例において、dihydropyridine 系薬剤は、心筋梗塞発症の予防効果はもたせなかったといえよう。またカルシウム拮抗薬の降圧効果が、降圧利尿薬およびβ遮断薬のように、心血管系合併症の減少をもたらすのか否か、その長期使用成績に関して、興味をもたれるところである。

SUMMARY

We report three patients with essential hypertension who were treated with dihydropyridine, a calcium channel blocker, and experienced acute myocardial infarction. Control of blood pressure was good in one case and poor in the other two. Coronary angiography was performed in two of the three cases. One showed very severe three-

vessel disease and was subjected to coronary bypass surgery for the three coronary arteries involved. The other underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty for his localized atherosclerotic lesion.

In recent years, some authors have reported that patients with ischemic heart disease under treatment with dihydropyridine occasionally experienced worsening of their condition, namely, proischemia.

Some mechanisms of proischemia have been proposed. One is that this drug could provoke or worsen ischemia by vasodilation of coronary resistant vessels distal to a severe stenosis and redistributing blood flow away from the needy subendocardium. The other possibility is that dihydropyridine-induced peripheral vasodilation simultaneously reduces coronary perfusion pressure and reflexly increases heart rate.

It is considered that patients with severe three-vessel disease and/or are in the acute phase of unstable angina are at a high risk of developing proischemia. Thus, in patients with unstable angina concomitant administration of a β -blocker is recommended. Among our patients one had both severe triple-vessel disease and unstable angina. Special attention should be paid to patients treated with dihydropyridine during their clinical course.

文 献

- 1) Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, Pearl DL, Turi ZG, Schneider JF, Serfas DH, Tate C, Scheiner E, Sobel BE, Hennekens CH, Braunwald E: Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* **69**: 740-747, 1984.
- 2) Sines PA, Overskeid K, Pedersen TR, Dvdenes A, Froland GS, Kjekshus JK, Landmark R, Sirnes KE, Sundoy A, Torjussen BR, Westlund KM, Wik BA: Evolution of infarct size during the early use of nifedipine in patients with acute myocardial infarction: The Norwegian nifedipine multicenter trial. *Circulation* **70**: 638-644, 1984.
- 3) Jariwalla AG, Anderson EG: Production of ischemic cardiac pain by nifedipines. *Br Med J* **1**: 1181-1182, 1978.
- 4) Report of Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group: Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: A randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* **56**: 400-413, 1986.
- 5) The SPRINT Study Group: The secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT) II: results (abstract). *Eur Heart J* **9** (suppl 1): I-350, 1988.
- 6) Georghide M, Weiner DA, Chakko S, Lessem JK, Klein MD: Monotherapy of stable angina with nifedipine hydrochloride: Double blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J* **10**: 695-701, 1989.
- 7) Thadani U, Zeller SR, Glasser S, Bittar N, Montoro R, Miller AB, Chaitman B, Schulman P, Stahl A, DiBanco R, Bray J, Means WE, Morledge J: Double-blind, dose response, placebo-controlled, multicenter study of nisoldipine: A new second-generation calcium channel blocker in angina pectoris. *Circulation* **84**: 2398-2408, 1991.
- 8) 石川欽司: 薬剤による心筋梗塞予防効果 第58回日本循環器学会学術大会 東京, 1994 3
- 9) Waters D: Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* **84**: 2598-2600 1991.
- 10) Van Den Berg BK, Dehmer GJ: Acute hemodynamic effect of intravenous isradipine. *Am J Cardiol* **61**: 1102-1105, 1988.
- 11) Schanzenbächer P, Deeg P, Liebau G, Kochsiek K: Paradoxical angina after nifedipine: Angiographic documentation. *Am J Cardiol* **53**: 345-346, 1984.
- 12) Rutherford JD, Braunwald E: Chronic ischemic heart disease. In: *Heart Disease*, Braunwald E, ed., 4th ed., pp. 1292-1364, W. B. Saunders, Philadelphia, 1992.
- 13) Gewirtz H, Gross SL, Williams DO, Most AS: Contrasting effects of nifedipine and adenosine on regional myocardial flow distribution and metabolism distal to a severe coronary arterial stenosis: Observations in sedated, closed-chest, domestic swine. *Circulation* **69**: 1048-1057, 1984.
- 14) Baker KM, Johns DW, Ayers CR, Carey RM: Ischemic Cardiovascular complications concurrent with administration of captopril - A clinical note-. *Hypertension* **2**: 73-74, 1980.
- 15) Clinical Practice Guideline: Guideline: Intensive Medical Management. In: *Unstable Angina: Diagnosis and Management*, pp. 55-78, Agency for Health Care Policy and Research, National Heart, Lung and Blood Institute. No. 10: 1994.
- 16) Opie LH: Reperfusion injury and calcium antagonists. *Cardiologia* **35** (suppl 1): 213-221 1990.

- 17) Lichtlen PR, Hugenholts PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Jost S, Decker JW : Relation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Lancet 335 : 1109-1113 1990.
- 18) Waters D, Lespérance J, Francetich M, Causey D, Thérooux P, Chiang YK, Hudon G,

Lemarbre L, Reitman M, Joyal M, Gosselin G, Dyrda I, Macer J, Havel RJ : A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. Circulation 82 : 1940-1953 1990.



手術時の血圧管理に 速効性 確実性 調節性 安全性 にすぐれた

ニトログリセリン注射液

特指 **ミリスロール** 注 新発売

- 特 性**
1. 速やかに血圧を低下させる。
 2. 血圧の調節が容易である。
 3. 過剰な血圧低下がおこらない。
 4. 安全性にすぐれている。
 5. 虚血性心疾患患者の血圧調節に有用である。
 6. 安定な水溶液の注射剤である。

- 効能・効果**
- 手術時の低血圧維持
 - 手術時の異常高血圧の救急処置

- 包 装**
- 2ml : 10, 50アンプル
10ml : 10, 50アンプル

詳細：添付文書参照、または弊社医薬情報担当者面談。

健保適用

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見一丁目11番2号(東京富士見ビル)
TEL. 03(237)5111(代)