

虚血性心疾患の治療：長期予後からみた薬物療法**Evidence-Based Pharmacological Therapy of Ischemic Heart Disease: With Reference to the Long-Term Prognosis**

石川 欽司

Kinji ISHIKAWA, MD, FJCC

Abstract

Scientists verified facts. Physicians are also scientists, and should act in accordance with the verified facts. Considering the issue of therapeutic agents, medication should be based on drugs with proven efficacy for the treatment required, *i. e.*, evidence-based medicine.

Consideration of pharmacotherapy of ischemic heart disease in Japan from the aspect of improvement of long-term prognosis shows that calcium antagonists and nitrates, for which there is no evidence of improved long-term mortality, are commonly prescribed, whereas the use of β -blockers, for which there is clear evidence of improvement, lags well behind Western countries. In the 1980s, when the efficacy of β -blockers was proven in Western countries, calcium antagonists first appeared. Of course both patients and physicians tended to use these antagonists because of the excellent effects. Possibly the continuous marketing of new calcium antagonists has led to negative attitudes among physicians toward β -blockers. In Japan close attention has never been paid to the FDA's advisory notice about nitrates issued in 1993. When a drug proves effective, then it becomes widely used. However, if a report demonstrates no efficacy of a drug, such evidence is not widely publicized in Japan even if the trial was internationally approved such as GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) and ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival). We should learn from the number of excellent megatrials conducted in Western countries. In treating patients, drugs with evidence of verified efficacy from those megatrials should be selected. The problems we have experienced with the short-acting calcium antagonists and Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) studies must not be repeated.

—J Cardiol 1998; 31 (2) : 115-123

Key Words

Myocardial infarction, Prevention (primary, secondary), Cardiac event, Calcium channel blocking drugs, Nitrates, Beta-adrenergic receptor blockers

はじめに

科学者とは証明された事実を尊重する者である。医師も科学者であり、証明された事実には則り行動することは言うまでもない。治療薬に関して考えれば、その薬剤が患者の治療に有効であったと証明されたものを処方すべきであり、これは evidence-based medicine (証

拠に立脚した医学)である。しかし、これがそのとおり実行されていないことに気付いたゆえに、最近 evidence-based medicine が強調されているのであろう。

Ca拮抗薬を例にとると、本薬剤は冠動脈を拡張させ、冠血流を増やし、心筋酸素消費量を抑え、実験的心筋梗塞では心筋気絶(stunning)を抑制し、抗不整脈

近畿大学医学部 第一内科：〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka

Address for reprints: ISHIKAWA K, MD, FJCC, The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Ohno-higashi 377-2, Osaka-sayama, Osaka 589-8511

Received for publication November 18, 1997

作用もある。臨床的にも狭心症発作はたちどころに抑えられ、高血圧患者には著明な降圧効果が認められる。Ca拮抗薬(短時間作用型)が有用であり、また長期間の投薬が患者の幸福につながると信じたことは至極当然と言えよう。しかし、実は長期間の投薬が、例えば心筋梗塞発症を抑え、心事故を防ぐという証拠は存在しなかったのである。短時間作用型のnifedipineにその効果のないことは、1980年中頃には相次いで報告されていた¹⁻³⁾、大きく取り上げられることはなかった。否、これらのevidenceを打ち消すほど、またこの薬剤は患者に有効であることは間違いないと医師が信じ込むに足るほど、基礎実験の成績は良く、臨床的にもシャープな切れ味があったのである。医師は科学者でありながら、「効いた」というevidenceがないまま、「効くはずだ」との信念で処方を下していたのである。

そこで一般に広く虚血性心疾患の治療薬として我が国で処方されているものに関して、果たしてどの程度、「効いた」というevidenceがあるか再考してみるべきであろう。Ca拮抗薬、硝酸薬、抗血小板薬、 β 遮断薬、高脂血症治療薬などが我が国で大量に処方されている。Ca拮抗薬(短時間作用型)は心事故予防の面からは無効であり、nifedipineは量が多い場合は心事故を増加させる⁴⁾とのショッキングな報告がなされてから、我が国での処方が長時間作用型に移行しつつあることは幸いなことである。しかし、長時間作用型Ca拮抗薬も期待が持てるものの、有効性が完全に証明されたとは言えない。

硝酸薬は我が国ではCa拮抗薬以上に高頻度に、虚血性心疾患に処方されている。しかし、硝酸薬の長期連用効果は明らかではなく、FDAは本薬剤は一度限りの使用、すなわち頓用(single use)のみに限り、慢性的使用(chronic use)とすべきでないと勧告している⁵⁾。しかし、これも大きく取り上げられることなく、処方が続けられている。その後、GISSI-3(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico)⁶⁾、ISIS-4(Fourth International Study of Infarct Survival)⁷⁾において数千例を対象とした臨床治験がなされたが、硝酸薬の有効性は証明されていない。

そこで本稿では虚血性心疾患治療薬として繁用されている主なものについて、どの程度有効性が証明されているかを振り返ってみることにしたい。狭心症発作の解消など、数日、数週間といった短期的な効果は重

Selected abbreviations and acronyms

BHAT= β -Blocker Heart Attack Trial
 CAST=Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
 DAVIT=DANish Verapamil Infarction Trial
 DEFIANT=Doppler flow and Echocardiography in Functional cardiac Insufficiency: Assessment of Nisoldipine Therapy
 DRS=Diltiazem Reinfarction Study
 GISSI=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico
 GMT=Göteborg Metopropol Trial
 ISIS=International Study of Infarct Survival
 ISMN=isosorbide 5-mononitrate
 MDPIT=Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial
 NMS=Norwegian Multicenter Study
 SPRINT=Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial
 TIBBS=Total Ischemic Burden Bisoprolol Study

要ではあるが、ここでは数年の長期的観点、特に心事故予防、生命予後改善の立場から考えてみたい。

Ca拮抗薬

虚血心筋に対するCa拮抗薬の効果が実験的に明らかにされていることは前述したが、虚血性心疾患に長期間服用させた場合、期待される長期予後改善効果がないことは、既に1980年後半には明らかであった。短時間作用型nifedipineでは、狭心症発作の増悪⁸⁾や、不安定狭心症の梗塞進展防止に効果がないこと⁹⁾、実験的事実と異なり、急性心筋梗塞患者の梗塞サイズが縮小しないこと、また不安定狭心症では症状悪化の恐れがあることが報告されていた。短時間作用型nifedipineの効果に関して、急性心筋梗塞後の症例を多数、長期間にわたり予後調査したものにイスラエルのSPRINT(Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial)¹⁰⁾がある。急性心筋梗塞発症7-21日後の症例2,276例を無作為にnifedipine 1日30mg服用群とプラセボ群に分け10ヵ月間観察した。その結果、非致死性再梗塞はそれぞれ4.4%、4.8%、死亡率は5.8%、5.7%であり、nifedipineの有効性は認められなかった。予想外の結果に驚いたためか、nifedipineを急性心筋梗塞発症早期から、より大量投与して効果の判定を試みたのがSPRINT-2である(Table 1)¹¹⁾。この表でみるように、nifedipineの有効性は見出し難く、更に死亡率がnifedipine群でわずかながら高いことに不気味さを感じざるをえない。動物実験で証明された数々の良

Table 1 Effect of nifedipine on mortality in patients with acute myocardial infarction

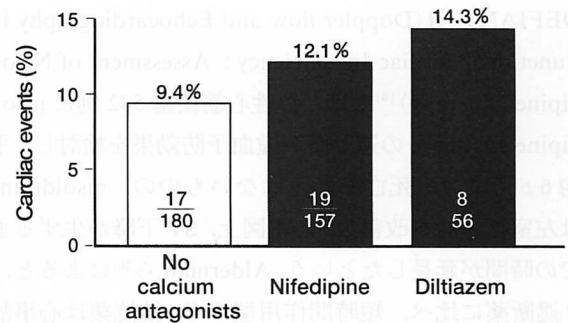
AMI 3hrs after onset	n	Nonfatal recurrent MI	Mortality	
			6 days	6 months
Nifedipine (60 mg/day)	498	5.1%	7.8%	18.7%
Placebo	508	4.2%	5.5%	15.6%

(A) MI = (acute) myocardial infarction.

[Cited from SPRINT-2: Arch Intern Med 1993; 153: 345-353]

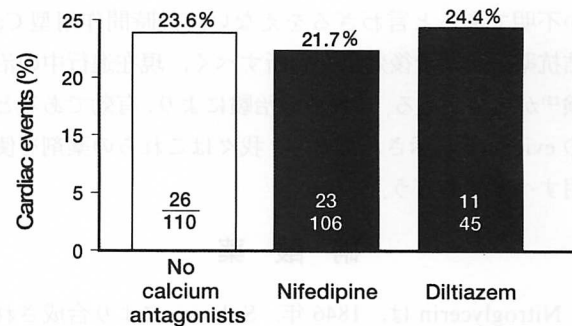
好な現象はヒトでは再現出来なかったのである。動物で証明された現象がその部分部分、正しい所見であったとしても、ヒトへの影響は更に複雑だったのである。

Nifedipineの結果は diltiazem や verapamil には当てはまらない¹⁰⁾。頻脈と急激な血圧下降をもたらす nifedipine に対して、徐脈作用を有する diltiazem, verapamil では、ある病態の心筋梗塞のものに限れば、有効性が示されている。1986年発表された DRS (Diltiazem Reinfarction Study)¹¹⁾では、非貫壁性梗塞発症から平均76時間経過した576例を対象に、diltiazem 90 mgを6時間間隔で服用した群とプラセボ群に分け、14日間観察した結果、死亡率は3.8%と3.1%で両群に差はないものの、再梗塞はそれぞれ5.2%, 9.3%と、diltiazem 群で51.2%の減少が示され、薬剤抵抗性の梗塞後狭心症 (refractory postinfarction angina) も減少したとしている。続いて MDPIT (Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial)¹²⁾では、心筋梗塞2,466例を diltiazem 1日240 mg服用群とプラセボ群に分け、平均25ヵ月経過を観察し、肺鬱血のない群(1,909例)に限ると心事故は diltiazem により有意に減少したが、肺鬱血のある490例ではかえって心事故が増加したという。その後の追加調査¹³⁾では、非貫壁性梗塞で再梗塞が防げるのは発症6ヵ月までであり、それ以降の症例では diltiazem には再梗塞予防効果はないとしている。Diltiazem はこのように、ある限られた病型では有効性が証明されている。Verapamil についても肺鬱血のない心筋梗塞では心事故予防効果が報告されている (DAVIT: DANish Verapamil Infarction Trial)^{14,15)}。Diltiazem, verapamil のいずれも、全ての病態を合計しては心筋梗塞後の心事故を予防するとは言えない。当科の集計では diltiazem (短時間作用型) は肺鬱血のない症例や非貫壁性梗塞、あるいは発症直後の症例に

**Fig. 1** Effects of short-acting calcium antagonists in patients with healed myocardial infarction complicated with hypertension

Neither short-acting nifedipine nor diltiazem are effective to reduce cardiac events in post-myocardial infarction patients complicated with hypertension.

[Cited from Ishikawa K, *et al*: Circulation 1997; 95: 2368-2373]

**Fig. 2** Effects of short-acting calcium antagonists in patients with healed myocardial infarction complicated with angina pectoris

Short-acting calcium antagonists are also not effective to reduce cardiac events in post-myocardial infarction patients complicated with angina pectoris.

[Cited as in Fig. 1]

限っても心事故を予防するという所見はなかった¹⁶⁾。高血圧や狭心症を合併した心筋梗塞であれば、例え短時間作用型でも nifedipine や diltiazem に効果が期待されるが、そのような evidence は得られなかった (Figs. 1, 2)¹⁶⁾。

短時間作用型の Ca 拮抗薬が、長期予後の面から有効性を得ることが出来なかった原因は明白ではないが、理由の一つに服用に伴う頻脈、血圧の急激な下降、catecholamine 分泌などの神経体液性調節が考えられる^{17,18)}。したがって、第2あるいは第3世代の Ca 拮抗薬といわれる長時間作用型であれば、短時間作用型の欠陥を補い、長期予後の有効性が期待されている。

DEFIANT-II (Doppler flow and Echocardiography in Functional cardiac Insufficiency: Assessment of Nisoldipine Therapy)¹⁹⁾では、急性心筋梗塞 542 例に nisoldipine coat-core の運動時の虚血予防効果を検討し、平均 6 ヶ月までの死亡率に差はないものの、nisoldipine は左室拡張能を改善し、心電図上、ST 下降が生ずるまでの時間が延長したという。Alderman ら²⁰⁾によると、 β 遮断薬に比べ、短時間作用型の Ca 拮抗薬は心事故予防効果の点では劣っていたが、長時間作用型では同等であったとしている。これらは第 2・第 3 世代の Ca 拮抗薬の長期予後改善効果の可能性を示している。一方、nifedipine-retard は高血圧患者における糖負荷時の catecholamine 分泌を、正常血圧群や captopril 治療群に比べ、有意に増加させるとの報告²¹⁾もあるので、長時間作用型 Ca 拮抗薬が本当に長期生命予後を改善するか不明であると言わざるをえない。長時間作用型 Ca 拮抗薬の長期予後効果を判断すべく、現在進行中の治験²²⁾が幾つかある。これらの治験により、有効であるとの evidence が示されてから、我々はこれらの薬剤を使用すべきであろう。

硝 酸 薬

Nitroglycerin は、1846 年、Sobrero により合成されて間もなく、狭心症発作時の特効薬として使用され、その重要性は現在も変わらない。ヒトはこの優れた効果を継続するようにと工夫し、優れた製薬技術により経口あるいは貼付薬として持続使用を可能にした。一方、硝酸薬には耐性と反跳(rebound)の問題が nitroglycerin 工場で働く者たちの間で認識されていた^{23,24)}。持続性硝酸薬の開発はここ 20-30 年の間に進歩し、硝酸薬の耐性・反跳の問題を抱えたまま、臨床に普及したと言える。その証拠に、硝酸薬が長期連用により生命予後にいかなる効果をもたらすか、1994 年の GISSI-3⁶⁾および 1995 年の ISIS-4⁷⁾がこれを無効と発表するまで明白でなかったと言える。

Rapaport²⁵⁾は急性心筋梗塞 139 例の平均 11 ヶ月間の予後を調査し、持続性硝酸薬非使用群に死亡率が高かったとしている。1988 年の Yusuf ら²⁶⁾の集計では、静注用の硝酸薬は急性心筋梗塞発症 1 週間までの死亡率減少に有効だが、この時期を過ぎた症例には効果がなかったとしている。Jugdutt 一派²⁷⁾は、急性心筋梗塞での硝酸薬使用は左室 remodeling を抑制することを

Table 2 Effect of isosorbide 5-mononitrate (ISMN) on mortality in patients with acute myocardial infarction

n = 360	Mortality	
	5 days	6 months
ISMN	4.9%	14.1%
	with CHF 7.9%	
	without CHF 4.1%	
Placebo	4.0%	10.5%
	with CHF 12.9%	
	without CHF 2.1%	

CHF=congestive heart failure.

[Cited from Fitzgerald LJ, *et al*: Eur Heart J 1990; 11: 120-126]

示し、その有効性を主張しているが、死亡率が減少するか否かは明示していない。Fitzgerald と Bennett²⁸⁾は、ISMN (isosorbide 5-mononitrate) について 360 例の急性心筋梗塞を対象とした多施設二重盲検試験を実施した。その結果、心不全合併例では硝酸薬により死亡率は減少したが、心不全のない群ではむしろ死亡率の増加傾向があり、6 ヶ月後の死亡率を比較しても、ISMN の有効性は証明されていない (Table 2)。その後の Yusuf ら²⁹⁾のまとめにより、nitroprusside を含めた硝酸薬の静注は急性心筋梗塞の死亡率を 18% から 12% へと有意に減少させることを示し、このことは CCU 入院中の急性心筋梗塞患者への持続静注法の有効性を意味している。同時に行った経口硝酸薬 5 治験の集計では、硝酸薬服用群 560 例の死亡率は 10%、対照群 521 例のそれは 12.3% であり、この差は有意でない。これらの状況を鑑み FDA は、

“Oral anti-anginal nitrates should be indicated only for single, not chronic, use in absence of long-term data, FDA cardio-renal drugs advisory CMTE. concludes”³⁰⁾と、いわゆる pink sheet の勧告文を出している。

我々は 1986 年以降、心筋梗塞後の二次予防効果にどの薬剤が有効であるか集計を続けてきた。その結果、硝酸薬はむしろ心事故を増加させることが判明し、日本心臓病学会、日本循環器学会、日本内科学会などで発表し、また、誌上发表も行ってきた³⁰⁻³²⁾。この間、GISSI-3⁶⁾と ISIS-4⁷⁾が発表され、硝酸薬の長期使用は急性心筋梗塞後の症例に有効性が明らかでないことが分かった (Tables 3, 4)。当科の成績では陳旧性心筋梗塞を対象に平均 18 ヶ月の経過観察中、硝酸薬服用群

Table 3 Effect of nitrates on acute myocardial infarction

	<i>n</i>	Total mortality 6 weeks after onset	
i.v. for 24hr after onset followed by transdermic nitroglycerin 10mg	9,453	6.5%	NS
Control	9,442	6.9%	

[Cited from GISSI-3: Lancet 1994; 343: 1115-1122]

621 例の心事故発生率は 6.6%, 非服用群 381 例は 3.1% であり, 硝酸薬服用群では有意に心事故が増加していた³²⁾。硝酸薬が本当に心事故を増加させるか否かは 1 施設の成績のみで判定すべきでないが, 最近の欧米の虚血性心疾患治療に関するガイドライン^{33,34)}でも, 硝酸薬は長期予後効果が明らかでないものとして扱われている。

硝酸薬が虚血性心疾患の長期予後改善に無効であるとすれば, その機序は何かということに関し明らかな見解はない^{23,24,32)}。硝酸薬服用患者にみられるレニン活性上昇に象徴されるごとく, 神経体液性調節への影響, 血管過敏性 (vascular hypersensitivity) の出現, 反跳現象などがその原因として想定され, 加えて耐性の出現は重要な機序と考えられる³²⁾。

FDA は硝酸薬の eccentric dose (非対称性投薬) を勧告している。日中, 虚血発作のある症例では経口硝酸薬を朝と午後 3 時に服用させ, 夕方あるいは夜の服用を止め, 服用中止により生じる nitrate-free interval により耐性の獲得を防止しようというものである。夜間・早朝発作のある症例では夕方, または就寝前のみ服用させ, 日中は nitrate-free とする方法である。これらの eccentric dose が本当に臨床的に有用であるか否かは, これから明らかにされるであろう。

β 遮断薬

虚血性心疾患の長期生命予後改善に効果のあることが早くから証明されているにもかかわらず, 我が国ではあまり処方されていない薬が β 遮断薬である。1965 年, Snow³⁵⁾ は急性心筋梗塞 93 例を propranolol 1 日 30 mg 経口服用群と対照群に分け, 28 日後の退院までの死亡率を比較し, propranolol 服用群の死亡率は 16%, 対照群は 35% と, propranolol が死亡率を低下させたことを発表した。その後, GMT (Göteborg Meto-

Table 4 Effect of nitrates on acute myocardial infarction

	<i>n</i>	Total mortality 5 weeks after onset
Controlled-release ISMN 60 mg p.o. once a day	2,129	7.34%
Placebo	2,190	7.54%

Abbreviation as in Table 2.

[Cited from ISIS-4: Lancet 1995; 345: 669-685]

propranolol³⁶⁾, NMS (Norwegian Multicenter Study: timolol)³⁷⁾, BHAT (β-Blocker Heart Attack Trial: propranolol)³⁸⁾ などの 1,000 例を超える大規模で, 整然と企画された二重盲検試験が実施され, 多くの試験で β 遮断薬が心事故防止, 全死亡率低下に有効であると結論された。これらの大規模試験を集計し, 1985 年には, 退院後の症例では β 遮断薬の長期服用が有効で, 全死亡率は 25% 減少する³⁹⁾ と結論されるに至っている。その後の Hjalmarson と Olsson⁴⁰⁾ による総説で, β 遮断薬の有用性が更に明瞭に示され, その効果には, 突然死抑制が大きな役割を演じていること, 非致死性再梗塞が 25% 減少することなどが強調されている。欧米では心筋梗塞後の症例の長期予後改善に β 遮断薬が有効であるとの立場から, 禁忌のない限り, 全例に β 遮断薬を使用すべきとされている⁴¹⁾。当科での陳旧性心筋梗塞に対する β 遮断薬使用率は約 60% と欧米並みであった。これらの症例の心事故発生率を後ろ向きに解析してみると, β 遮断薬服用群 653 例の心事故発生率が 3.2% であったのに対し, 非服用群 516 例では 7.6% と, 本薬剤が有効であるとの結論を得た (Fig. 3)⁴²⁾。

この間, 欧米では種々の臨床試験がなされ, 血管拡張作用のある β 遮断薬 (carvedilol)⁴³⁾ の有効性も発表され, β 遮断薬の重要性は更に高まってきている。TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study)⁴⁴⁾ では, bisoprolol が心筋虚血発作を抑え, 心事故防止につながると報告している。Soriano ら⁴⁵⁾ は急性心筋梗塞後の 71 試験を集計し, β 遮断薬の全死亡率低下の有効性を示し, 各種の β 遮断薬の中で, β₁ 選択性があり, 脂溶性 (lipophilic), ISA (-), MSA (-) のもの (metoprolol, bisoprolol など) がより優れるとしている。

1996 年発表された American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) ガイドライン⁴¹⁾ によれば, 急性心筋梗塞後の症例はロウリスク

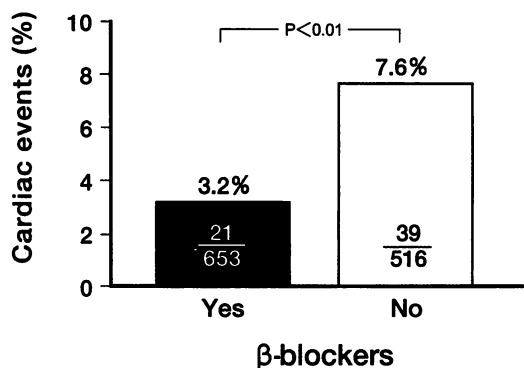


Fig. 3 Reduction of cardiac events in patients with healed myocardial infarction by β -blockers
[Cited from Ishikawa K, *et al*: Jpn J Geriatr Med 1997; 34: 273-277]

Table 5 Main reasons why Japanese cardiologists hesitate to use β -blockers

1. Coronary vasospasm
2. Congestive heart failure
3. Bradycardia
4. Aged patients
5. Others
 - Diabetes mellitus
 - Lipid metabolism
 - Arteriosclerosis obliterans
 - Quality of life
 - Hypersensitivity to β -blockers

群はともかく、禁忌のない限り β 遮断薬を“indefinitely”に投与すべきであると勧告している。ヨーロッパ心臓病学会の安定狭心症ガイドライン³³⁾でも β 遮断薬の使用を推奨している。

一方、 β 遮断薬は副作用がむしろ多い薬剤であり、使用にあたっては十分な注意を要する。このため、数々の良いevidenceがあるにもかかわらず、使用を控えがちである。その原因は幾つかあるが、特に我が国で懸念される理由をTable 5に掲げてみた。日本人には冠攣縮性狭心症が多いとされ、 β 遮断薬により冠攣縮が増悪するという懸念がある。HjalmarsonとOlsson⁴⁰⁾は、 β 遮断薬は冠攣縮を誘発すると理論的に考えられるが、臨床的には無視しようと述べている。当科の陳旧性心筋梗塞のうち、これに冠攣縮が合併している症例が5.1%存在した⁴⁶⁾。このうち、たまたま β 遮断薬を服用した例があったが、これにより心事故が増加することはなかった(Fig. 4)⁴⁶⁾。1997年8月、ストックホルムで第19回ヨーロッパ心臓病学会が開催された折、異

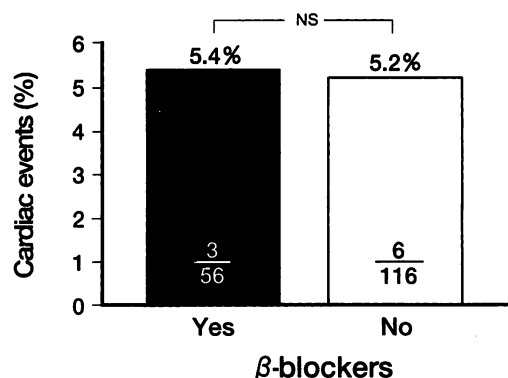


Fig. 4 Effects of β -blockers on cardiac events in patients with healed myocardial infarction complicated with variant angina

Our result shows that β -blockers do not increase cardiac events in post-myocardial infarction patients complicated with variant angina. This result supports the conclusions of Hjalmarson *et al.*⁴⁰⁾ and a personal communication from Dr. Maseri.

[Cited from Ishikawa K, *et al*: Junkanki-Semmoni 1997; 5: 3-7]

型狭心症の世界的権威であるイタリアのA. Maseri教授と座談会を持つ機会があった。彼は β 遮断薬で冠攣縮が増強されることは理論的には考えられるが、実際にはそういう現象はないだろうと述べ、当科の成績に同意していた⁴⁷⁾。つまり、我が国では冠攣縮のことを懸念するあまり、そのようなevidenceが明らかでないにもかかわらず、 β 遮断薬を使い控えていると言える。 β 遮断薬は心不全を惹起する恐れがあるため、そのような重症心筋梗塞には禁忌と考えがちであるが、1980年代の数々の臨床治験³⁶⁻³⁸⁾では、むしろこれらの重症例に β 遮断薬がより有効であることが繰り返し証明されており、幾つかの総説にもこのことが示されている^{40,48)}。 β 遮断薬により心拍数が減少することが、死亡率減少効果を生む一つの原因である⁴⁹⁾。高齢者には β 遮断薬が使いにくい点はあるが、当科の集計では⁴²⁾高齢者に対しても有効であった。ハーバード大学のSoumeraiら⁵⁰⁾は、85歳以上の症例でも若年者と同様に有効であることを示し、高齢者という理由で、 β 遮断薬でなくCa拮抗薬を使用すれば死亡率は2倍となり、再入院患者の増加をきたすため、更なる β 遮断薬の使用を強調している。イタリアでも1980年前半-1990年前半にかけて、心筋梗塞に対する β 遮断薬使用は3倍に増えたが、それでもまだ31.4%にしか処方されてお

らず、特に効果が大きいハイリスク患者への使用を呼びかけている⁵¹⁾。糖尿病を合併した心筋梗塞への β 遮断薬は比較的禁忌とする教科書があるが、安定した糖尿病患者での β 遮断薬の効果は、糖尿病非合併例と比べ、全死亡率抑制に対する効果は劣ることなく、むしろより大きいとする論文も少なくない⁵²⁾。閉塞性動脈硬化症や生活の質(QOL)への悪影響についても明確なevidenceはない⁴⁸⁾。Soumeraiら⁵⁰⁾は、 β 遮断薬の普及を遅らせている理由は、左室心機能低下例や糖尿病には使用出来ない、あるいはQOL低下が生ずるかもしれないという誤解(mistaken belief)であるとしている。ViskinおよびBarron⁴⁸⁾も、 β 遮断薬は心不全を起こした症例や左心機能低下、糖尿病合併例、高齢者に著効を示すことを認識すべきであるとしている。これらの情報は遺憾ながら我が国では普及しておらず、逆に異型狭心症が増悪するという明確なevidenceのない懸念が加わって、ACC/AHA⁴¹⁾やヨーロッパ心臓病学会³³⁾の勧告も無視されている現状と言っても過言ではない。

む す び

Evidence-based medicine に基づいた薬物療法を虚

血性心疾患の長期予後改善の立場からみた時、我が国では生命予後を改善するというevidenceのないCa拮抗薬や硝酸薬が高頻度に使用され、このevidenceが明らかな β 遮断薬が欧米なみには導入されていないという面がある。 β 遮断薬の有効性が欧米において証明されつつあった1980年代、Ca拮抗薬が登場し、切れ味が良かったため患者および医師がこの使用に傾いたのは当然であろう。次々と登場する新しいCa拮抗薬のマーケティングが β 遮断薬に対する消極性を医師に生み出したと、Soumeraiら⁵⁰⁾は指摘している。硝酸薬についても、FDA勧告⁹⁾が我が国で大きく取り上げられたことはない。薬物が有効であるとの結果が出されれば大きく報じられる。しかし、薬物が有効でなかったとする報告は、例えGISSI-3⁹⁾やISIS-4⁷⁾のように国際的に評価のある治験でも、我が国では大きく取り上げられない。我々は欧米でなされた数多くの優れた大規模治験に学ぶべきであろう。これらの報告から有効であるというevidenceの証明された薬剤を治療に選択すべきである。短時間作用型Ca拮抗薬やCAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) Studyで味わった失敗を二度と繰り返してはならない。

要 約

科学者とは証明された事実を尊重する者である。医師も科学者であり、証明された事実には則り行動することは言うまでもない。治療薬に関して考えれば、その薬剤が患者の治療に有効であったと証明されたものを処方すべきであり、これはevidence-based medicine (証拠に立脚した医学)である。

Evidence-based medicine に基づいた薬物療法を虚血性心疾患の長期予後改善の立場から考える時、我が国では生命予後を改善するというevidenceのないCa拮抗薬や硝酸薬が高頻度に使用され、このevidenceが明らかな β 遮断薬が欧米なみには導入されていないという面がある。 β 遮断薬の有効性が欧米において証明されつつあった1980年代、Ca拮抗薬が登場し、切れ味が良かったため患者および医師がこの使用に傾いたのは当然であろう。次々と登場する新しいCa拮抗薬のマーケティングが β 遮断薬に対する消極性を医師に生み出した。硝酸薬についても、FDA勧告が我が国で大きく取り上げられたことはない。薬物が有効であるとの結果が有効でなかったとする報告は、例えGISSI-3やISIS-4のように国際的に評価のある治験でも、我が国では大きく取り上げられない。我々は欧米でなされた数多くの優れた大規模治験に学ぶべきであろう。これらから有効であるというevidenceの証明された薬剤を治療に選択すべきである。短時間作用型Ca拮抗薬やCardiac Arrhythmia Suppression Trial Studyで味わった失敗を二度と繰り返してはならない。

J Cardiol 1998; 31 (2) : 115-123

文 献

- 1) Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, Pearle 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* 1984; **69**: 740-747
- 2) The Israeli Sprint Study Group: Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT): A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; **9**: 354-364
- 3) Held PH, Yusuf S, Furberg CD: Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: An overview. *Br Med J* 1989; **299**: 1187-1192
- 4) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; **92**: 1326-1331
- 5) Oral anti-anginal nitrates should be indicated only for single, not chronic, use in absence of long-term data, FDA cardio-renal drugs advisory CMTE. concludes. *FDC Reports: The Pink Sheet*, 7 June, 1993; p 16
- 6) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; **343**: 1115-1122
- 7) ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; **345**: 669-685
- 8) Jariwalla AG, Anderson EG: Side effects of drugs: Production of ischemic cardiac pain by nifedipine. *Br Med J* 1978; **1**: 1181-1182
- 9) Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E, for the SPRINT Study Group: Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction: The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 345-353
- 10) Messerli FH: "Cardioprotection": Not all calcium antagonists are created equal. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 855-856
- 11) Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghiu M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE, Young PM, Schechtman K, Perryman MB, Roberts R, the Diltiazem Reinfarction Study Group: Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; **315**: 423-429
- 12) The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; **319**: 385-392
- 13) Wong S-C, Greenberg H, Hager WD, Dwyer EM Jr: Effects of diltiazem on recurrent myocardial infarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1421-1425
- 14) The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; **5**: 516-528
- 15) Hansen JF, for the Danish Study Group on verapamil in myocardial infarction: Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction: Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991; **42**(Suppl 2): 43-53
- 16) Ishikawa K, Nakai S, Takenaka T, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, Yamamoto T, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Yabushita H, Katori R, on behalf of the secondary prevention group: Short-acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Circulation* 1997; **95**: 2368-2373
- 17) Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH: Calcium channel blockers and myocardial infarction: A hypothesis formulated but not yet tested. *JAMA* 1995; **274**: 654-655
- 18) Opie LH, Messerli FH: Nifedipine and mortality: Grave defects in the dossier. *Circulation* 1995; **92**: 1068-1073
- 19) The DEFIANT-II Research Group: Doppler flow and Echocardiography in Functional cardiac Insufficiency: Assessment of Nisoldipine Therapy: Results of the DEFIANT-II Study. *Eur Heart J* 1997; **18**: 31-40
- 20) Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S: Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; **349**: 594-598
- 21) Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML: Metabolic effects of long-term treatments with nifedipine-retard and captopril in young hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; **10**: 600-610
- 22) Boden WE, Scheldewaert R, Walters EG, Whitehead A, Coltart DJ, Santoni J-P, Belgrave G, Starkey IR, for the Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis Post-Thrombolysis (diltiazem) (INTERCEPT) Research Group: Design of a placebo-controlled clinical trial of long-acting diltiazem and aspirin versus aspirin alone in patients receiving thrombolysis with a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 1120-1123
- 23) Mangione NJ, Glasser SP: Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 1994; **128**: 137-146
- 24) Frishman WH: Tolerance, rebound, and time-zero effect of nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1992; **70**: 43G-48G
- 25) Rapaport E: Influence of long-acting nitrate therapy on the risk of reinfarction, sudden death, and total mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; **110**: 276-280
- 26) Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R: Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; **1**: 1088-1092

- 27) Jugdutt BI: Role of nitrates after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; **70**: 82B-87B
- 28) Fitzgerald LJ, Bennett ED: The effects of oral isosorbide 5-mononitrate on mortality following acute myocardial infarction: A multicentre study. *Eur Heart J* 1990; **11**: 120-126
- 29) Yusuf S, Sleight P, Held P, McMahon S: Routine medical management of acute myocardial infarction: Lessons from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation* 1990; **82**(Suppl II): II-117-II-134
- 30) 石川欽司, 金政 健, 濱 純吉, 小川 巖, 山下圭造, 竹中俊彦, 内藤武夫, 宮崎俊夫, 鎌田勲昭, 山本忠彦, 嶋元 徹, 中井章至, 小柳津美樹, 香取 瞭: 各種薬効別薬剤の心筋梗塞2次予防効果. *近畿大医誌* 1992; **17**: 9-21
- 31) 石川欽司, 金政 健, 濱 純吉, 小川 巖, 竹中俊彦, 内藤武夫, 鎌田勲昭, 中井章至, 山本忠彦, 小柳津美樹, 木村彰男, 山本健太郎, 香取 瞭: 薬剤による心筋梗塞再発予防効果. *Jpn Circ J* 1994; **58**(Suppl IV): 1288-1292
- 32) Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Kamata N, Yamamoto T, Nakai S, Hama J, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Aso N, Arai M, Yabushita H, Katori R: Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1996; **60**: 779-788
- 33) Management of stable angina pectoris: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; **18**: 394-413
- 34) The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: Acute myocardial infarction: Pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; **17**: 43-63
- 35) Snow PJD: Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1965; **II**: 551-553
- 36) Herlitz J, Elmfeldt D, Holmberg S, Målek I, Nyberg G, Pennert K, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C, Hjalmarson Å: Göteborg Metoprolol Trial: Mortality and causes of death. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 9D-14D
- 37) The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; **304**: 801-807
- 38) β -Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: Mortality results. *JAMA* 1982; **247**: 1707-1714
- 39) Yusuf S, Peto R, Lewis J, Colins R, Sleight P: Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; **27**: 335-371
- 40) Hjalmarson Å, Olsson G: Myocardial infarction Effects of β -blockade. *Circulation* 1991; **84**(Suppl VI): VI-101-VI-107
- 41) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE III, Weaver WD: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary. *Circulation* 1996; **94**: 2341-2350
- 42) 石川欽司, 金政 健, 濱 純吉, 小川 巖, 竹中俊彦, 木村彰男, 香取 瞭: 高齢者陳旧性心筋梗塞の β 遮断薬による心事故予防効果. *日老医誌* 1997; **34**: 273-277
- 43) Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A: Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1997; **96**: 183-191
- 44) von Arnim T: Prognostic significance of transient ischemic episodes: Response to treatment shows improved prognosis: Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 20-24
- 45) Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE: Increased survival with β -blockers: Importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; **39**: 445-456
- 46) 石川欽司: 心筋梗塞の予防と治療: 一次, 二次予防としての薬物療法. *循環器専門医* 1997; **5**(Suppl): 3-7
- 47) 石川欽司, Falk RH, Maseri A, 丸山幸夫: 第19回欧州心臓病学会特集: 欧米では虚血性心疾患のガイドラインの普及に伴い, 診療および大規模臨床試験ともに変容しつつある. *メディカルトリビューン* 1997; **30**(付録): 1-17
- 48) Viskin S, Barron HV: Beta blockers prevent cardiac death following a myocardial infarction: So why are so many infarct survivors discharged without beta blockers? *Am J Cardiol* 1996; **78**: 821-822
- 49) Kjekshus JK: Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 43F-49F
- 50) Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L: Adverse outcomes of underuse of β -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; **277**: 115-121
- 51) Avanzini F, Zuanetti G, Latini R, Colombo F, Santoro E, Maggioni AP, Franzosi MG, Tognoni G, on behalf of Gruppo Italiano di Studio sulla Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) Investigators: Use of beta-blocking agents in secondary prevention after myocardial infarction: A case for evidence-based medicine?: GISSI experience, 1984-1993. *Eur Heart J* 1997; **18**: 1447-1456
- 52) Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U, Behar S, for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group: Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 1273-1277