

薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症に対しニフェジピンが著効した1例

Beneficial Effect of Nifedipine Controlled Release (CR) Tablet on Coronary Spastic Angina Resistant to Other Calcium Channel Blockers

舟山 哲* 宮下 武彦 加藤 重彦 佐々木 敏樹 渡邊 哲 久保田 功

Akira FUNAYAMA, MD*, Takehiko MIYASHITA, MD, PhD, Shigehiko KATO, MD, Toshiki SASAKI, MD, Tetsu WATANABE, MD, PhD, Isao KUBOTA, MD, PhD, FJCC

山形大学医学部第一内科

要約

われわれは薬剤抵抗性CSAに対し、ニフェジピン徐放錠(NCR)が著効した症例を経験した。症例は60歳男性。2007年7月にST上昇を伴う狭心症発作が出現し、ISDNにて消失。CAGにて有意狭窄は認めず、症状・心電図変化・経過よりCSAと診断。ジルチアゼム(DIL) 200 mg, ベニジピン(BEN) 4 mg, ニコランジル(NCO) 15 mg, アスピリン100 mgで内服加療したが、10月より胸痛再発。12月に洞機能不全症候群を認めたためDILを100 mgに減量したところ、発作頻発し不安定狭心症として入院、BENを8 mgに増量した。心電図上、洞徐脈と2秒以上pauseを夜間に認めるためDILを中止。Holter心電図装着により、著明ST上昇に続き心室頻拍を認めた。1月よりCCBをNCR 40 mgに変更したところ、発作が著明減少し、ST変化も認めなくなり退院。その後、狭心発作は認めず外来通院中である。

<Keywords> 冠攣縮性狭心症
塩酸ジルチアゼム
洞機能不全症候群

塩酸ベニジピン
ホルター心電図
ニフェジピン徐放錠

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 153 – 157

はじめに

冠攣縮性狭心症に対して、Ca拮抗薬投与は冠攣縮予防に極めて有効であり、第一選択と考えられる。しかし、各種Ca拮抗薬での発作抑制作用の差異、併用投与などに関して、客観的エビデンスはまだ得られていないのが現状である。今回、われわれは、薬剤抵抗性の冠攣縮性狭心症に対して、ニフェジピン徐放錠を投与して発作をコントロールできた症例を経験したので報告する。

症例

症例 60歳代、男性。

冠危険因子：高血圧・喫煙（1日40本38年間、20-58歳）。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

2005年頃から、年1回程度の頻度で、寒い日の労作時に胸部絞扼感を自覚していたが、心電図上明らかなST変化は

認めず、近医で硝酸イソソルビド頓用を処方されていた。

2007年7月9日、腰部椎間板ヘルニア手術前検査のためマスターダブル負荷心電図検査を施行したが、虚血反応は認めず、7月10日に当院で腰部椎間板ヘルニアに対する手術を施行。術後の7月13日未明、就寝中に胸痛が出現。心電図でⅡⅢaVF誘導でST上昇を認め、酸素投与、硝酸イソソルビド舌下投与で5分後に胸痛は消失。心電図でもST変化は消失していた。症状消失後の経胸壁心臓超音波検査では左室壁運動に異常を認めなかった。7月18日、冠動脈造影検査を施行。冠動脈に有意狭窄は認めず、症状・心電図変化・経過より冠攣縮性狭心症と診断。以後、塩酸ジルチアゼム 200 mg, 塩酸ベニジピン 4 mg, ニコランジル 15 mg, アスピリン 100 mgの内服で胸痛発作なく、7月28日に退院。当院外来でfollowされていた。

2007年10月上旬から再び胸痛発作が出現するようになった。12月上旬の外来での心電図検査でST変化は認めなかったものの、夜間の洞徐脈および2秒程度の洞停止を呈する洞機能不全症候群（RubensteinⅡ型）を認めたため、塩酸

*山形大学医学部第一内科

990-9585 山形市飯田西 2-2-2

E-mail: afunayam@med.id.yamagata-u.ac.jp

2009年11月12日受付, 2009年12月21日改訂, 2009年12月25日受理

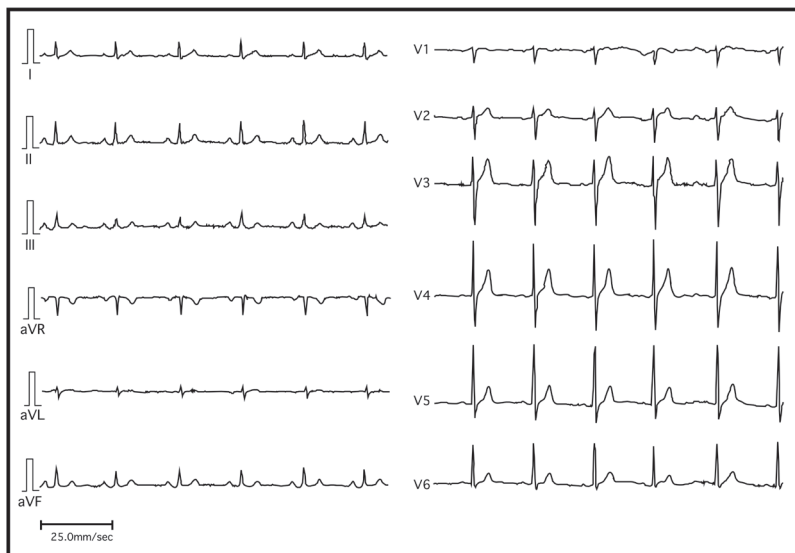


図1 入院時 ECG.

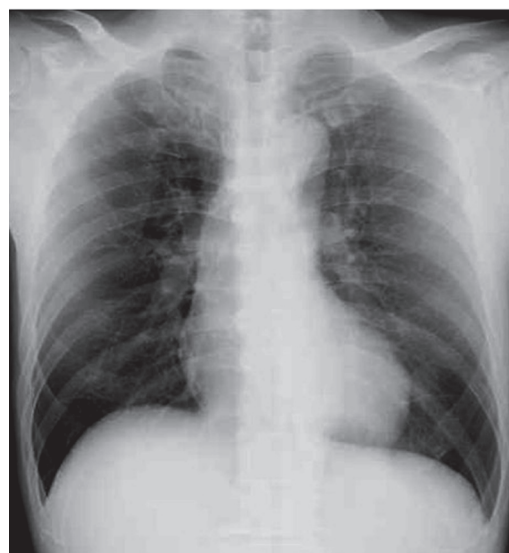


図2 入院時胸部 X 線写真.

表 1 入院時検査所見および入院時内服薬.

| 入院時検査所見 | | | | 入院時内服薬 | | |
|-------------|------------------------------|---------------|-------------|----------|------------|--------|
| WBC | 5460 / μ l | AST | 29 IU/l | 塩酸ジルチアゼム | 【ヘルベッサ R】 | 100 mg |
| Neut % | 58.57 % | ALT | 35 IU/l | ニコランジル | 【シグマート】 | 15 mg |
| Lymp % | 33.11 % | LDH | 215 IU/l | アスピリン | 【バイアスピリン】 | 100 mg |
| Mono % | 5.57 % | ALP | 313 IU/l | 硝酸イソソルビト | 【フランドルテープ】 | 40 mg |
| Eos % | 2.37 % | γ -GTP | 31 U/l | 硝酸イソソルビト | 【ニトロール R】 | 20 mg |
| Baso % | 0.38 % | CK | 285 IU/l | 塩酸オラバタジン | 【アレロック】 | 10 mg |
| RBC | 498×10^4 / μ l | CK-MB | 6.2 IU/l | | | |
| Hb | 15.9 g/dl | BUN | 14 mg/dl | | | |
| Hct | 45.90 % | Creatinine | 0.90 mg/dl | | | |
| MCV | 91.9 fl | Na | 138 mEq/l | | | |
| PLT | 23.6×10^4 / μ l | K | 4.7 mEq/l | | | |
| TP | 7.1 g/dl | Cl | 103 mEq/l | | | |
| T.Bilirubin | 0.9 mg/ml | CRP | 0.10 mg/dl | | | |
| D.Bilirubin | 0.2 mg/ml | Troponin I | <0.06 ng/ml | | | |

ジルチアゼムを100 mgに減量。12月8日より発作が頻回となり、硝酸イソソルビト舌下投与も効果不十分のため、同日当院救急部を受診。その際も明らかな心電図変化は認めず帰宅。しかし、その後も胸痛発作が頻発するため、不安定

狭心症として精査・加療目的に入院。入院時心電図(図1)、入院時胸部X線写真(図2)、入院時L/D(表1)12月23日から塩酸ベニジピンを8 mgへ増量し、セロトニン拮抗薬の塩酸サルボグレラート 300 mgを追加した。モニター心電図

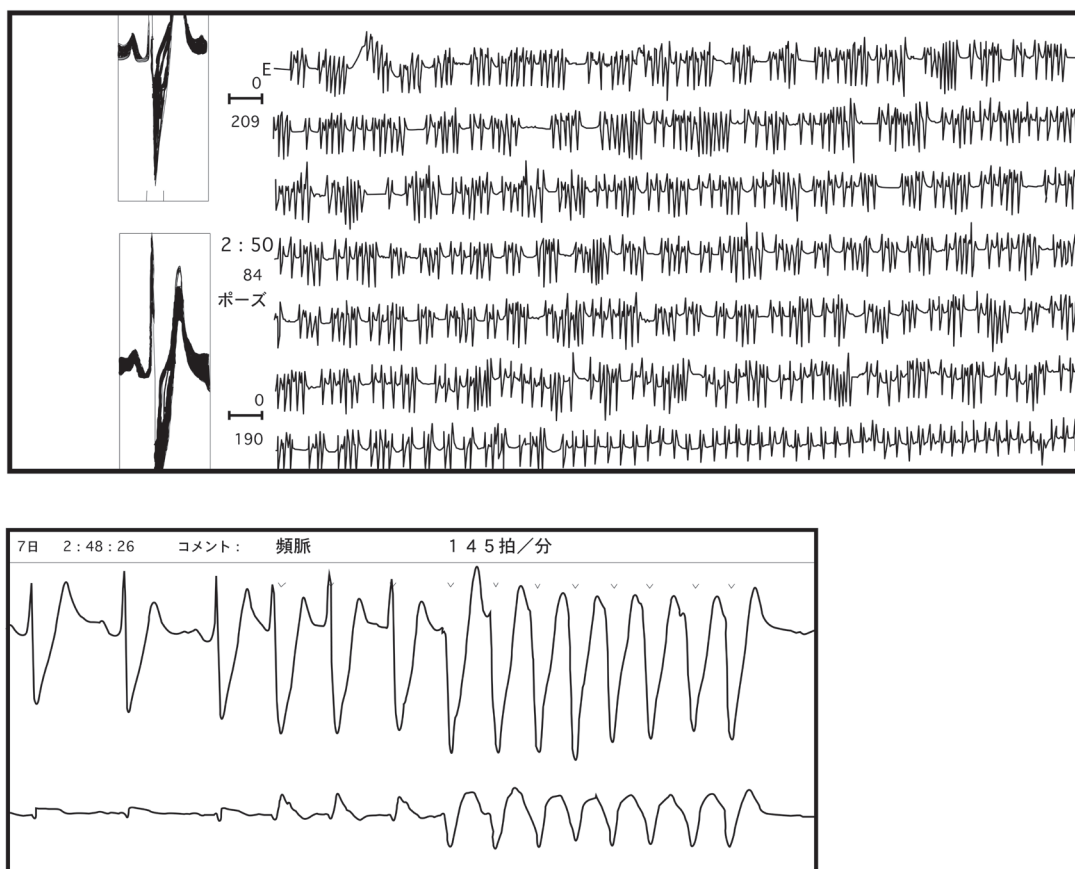


図3 胸痛発作時ホルター ECG.

上、洞徐脈と2秒以上のpauseを夜間に認めるため、12月26日より塩酸ジルチアゼムを中止した。入院後は明らかな胸痛は認めず経過した。そのため、12月26日にHolter心電図を装着して試験外泊したところ、胸痛を伴うST上昇に引き続き、多形性心室頻拍を認めた(図3)。心筋虚血による心室頻拍が考えられた。現時点での薬剤無効と考え、12月27日から、デノパミン 30 mgを追加した。その後もST上昇を伴う胸痛、心室頻拍を認めたため、内服によるコントロールは困難と考え、12月30日から硝酸イソソルビド点滴を開始。1月1日から内服の硝酸イソソルビドとニコランジルを増量した。胸痛、心室頻拍発作はやや減少したが、完全には抑制できなかった。1月5日からカルシウム拮抗薬をニフェジピン徐放剤 40 mgに変更したところ、狭心症発作は著明に減少した。このためニフェジピン有効と判断し、ニフェジピン徐放剤を60 mgに増量し、硝酸イソソルビド点滴より離脱した。

1月15日のHolter心電図では狭心症発作なく、ST変化も認めなかった。狭心症発作は消失したが、めまいを伴うpauseを認めるようになった。Ca拮抗薬の中止は困難であり、洞機能不全症候群に対し、1月23日にDDDペースメーカー植え込み術を施行。その後は問題なく経過し、1月30日退院。以後、狭心症発作は認めず、外来通院中である(図4)。

考 察

冠攣縮性狭心症は、本邦では、虚血性心疾患における冠攣縮の関与が大きいことが知られている¹⁾。また、冠攣縮性狭心症の生命予後は一般に良いとされているが、冠動脈の器質的狭窄に冠攣縮を合併した場合や冠攣縮が不安定化した場合には急性心筋梗塞や突然死を起こすことも知られている^{2,3)}。本症例も発作時にST上昇と多形性心室頻拍を認め、突然死の可能性もあった極めて難治性の冠動脈攣縮性

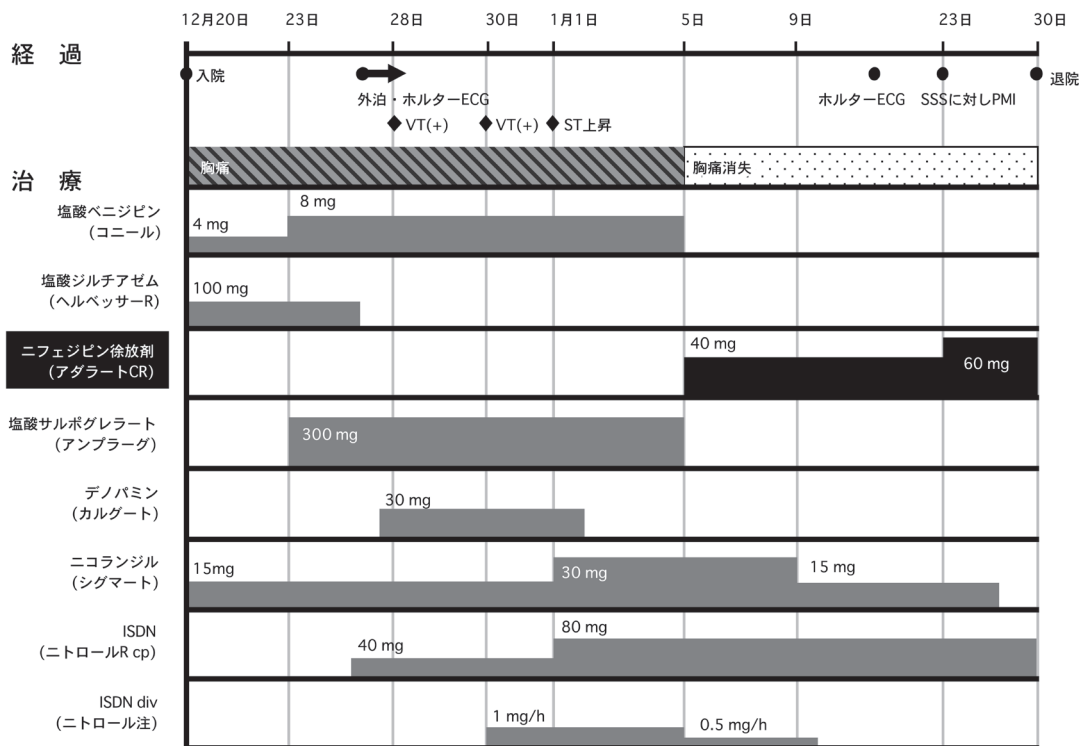


図4 薬剤抵抗性冠攣縮狭心症患者の治療経過。

狭心症であった。

血管平滑筋細胞内Ca²⁺流入を抑制するCa拮抗薬は、冠攣縮予防に極めて有効であり、冠攣縮性狭心症治療の第1選択薬と考えられる^{4,5)}。しかし、各種Ca拮抗薬に関する発作抑制作用の差異、併用投与や組み合わせ投与について検討したエビデンスは得られていない。今回われわれはニフェジピン徐放錠の投与によって、ニフェジピン以外のCa拮抗薬及び各種薬剤の併用によっても抑制できなかった難治性の冠攣縮性狭心症発作を完全に抑制することができた症例を経験した。

ニフェジピンが効果的であった主な理由としていくつかの文献的報告が挙げられる。まず、冠攣縮の要因として内皮機能異常、すなわち内皮細胞からの一酸化窒素(nitric oxide: NO)産生の低下が関係することは、従来から指摘されており⁶⁾、ニフェジピン投与によって、NOの産生増加、冠血管拡張・冠血流が増加したとの報告がある^{7,8)}。また、ヒト橈骨動脈摘出血管において、ニフェジピン、ジルチアゼム、アムロジピンの攣縮抑制作用を比較したところ、ニフェジピン

は血管攣縮に対して優れた抑制作用を示した報告もある⁹⁾。さらに、各種Ca拮抗薬の酸化ストレスマーカーへの影響を調査した報告では、ニフェジピンが有意に酸化ストレスを下げた¹⁰⁾という報告もあり、抗酸化作用による内皮機能改善効果により冠攣縮を防止する作用があることが示唆される。さらに、ニフェジピンはNF-κBの活性を抑制するとの報告¹¹⁾があり、抗炎症作用によって、内皮機能の改善、NO活性の増加につながった可能性も考えられる。

近年、スタチンが内皮機能改善効果・冠攣縮抑制効果を示すことが報告されている¹²⁾。今後、Ca拮抗薬のみならず、スタチンも冠攣縮性狭心症の治療薬として考慮する必要があると考えられる。

難治性の冠動脈攣縮をきたす症例において、ニフェジピン徐放剤が有効であった。Ca拮抗薬に抵抗を示す冠攣縮性狭心症では、他のCa拮抗薬への変更も治療戦略の一つであると考えられ、また、今回の症例のようにニフェジピンが有効である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1102-1108.
- 2) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75: 1110-1116.
- 3) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential. *Circulation* 1988; 78: 1-9.
- 4) Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, Liang CS, Heupler F, Achuff S, Reichel N, Geltman E, Kerin NZ, Neff RK, Braunwald E. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *N Engl J Med* 1980; 302: 1269-1273.
- 5) Kimura E, Kishida H. Treatment of Variant angina with drugs. a survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* 1981; 63: 844-848.
- 6) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, Yoshimura M, Motoyama T, Inobe Y, Kawano H. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94: 266-271.
- 7) Kitakaze M, Asanuma H, Takashima S, Minamino T, Ueda Y, Sakata Y, Asakura M, Sanada S, Kuzuya T, Hori M. Nifedipine-induced coronary vasodilation in ischemic hearts is attributable to bradykinin- and NO-dependent mechanisms in dogs. *Circulation* 2000; 101: 311-317.
- 8) Brovkovich V, Kalinowski L, Muller-Peddinghaus R, Malinski T. Synergistic antihypertensive effects of nifedipine on endothelium. *Hypertension* 2001; 37: 34-39.
- 9) Bond BR, Zellner JL, Dorman BH, Multani MM, Kratz JM, Crumbley III AJ, Crawford Jr. FA., Spinale FG. Differential effects of calcium channel antagonists in the amelioration of radial artery vasospasm. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1035-1041.
- 10) Lupo E, Locher R, Weisser B, and Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with α -tocopherol. *Biochemical and Biophys Res Commun* 1994; 203: 1803-1808.
- 11) Matsumori A, Nunokawa Y, Sasayama S. Nifedipine inhibits activation of transcription factor NF- κ B. *Life Sci* 2000; 67: 2655-2661.
- 12) Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, Ogawa H, Tayama S, Honda T, Hokimoto S, Ohshima S, Hokamura Y, Kugiyama K, Horie M, Yoshimura M, Harada M, Uemura S, Saito Y; SCAS (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1742-1748.