

# 陳旧性心筋梗塞に対する 硝酸薬間欠投与の安全性

北山 耕司 林 孝浩 金政 健 石川 欽司

近畿大学医学部第1内科学教室

## 抄 録

米国 Food Drug Administration (FDA) が勧告している硝酸薬の間欠投与法による心事故発生率ならびに狭心症発作の出現状況を明らかにし、異型狭心症の多い日本人でも間欠投与法が安全に施行できるか検討した。平成9年1月の時点で近畿大学第一内科で加療中の心筋梗塞606症例を硝酸薬連続投与と間欠投与および非投与群に分け狭心症発作と心事故発生率の差異を平成9年9月まで観察した。陳旧性心筋梗塞606例のうち、硝酸薬間欠投与になったものは186例あった。この群の心事故発生率は1.1%であり、従来通りの硝酸薬連続投与群 (n=107) の心事故発生率3.7%に比べ心事故発生率は低かった。また、硝酸薬非使用時間帯 (nitrate-free interval) で平均4ヶ月の観察期間中に狭心症発作増悪を訴えたものはなかった。硝酸薬間欠投与群では陳旧性心筋梗塞における心事故は連続投与に比べ少なく、また硝酸薬非使用時間帯で狭心症発作の増悪はみられなかった。したがって、硝酸薬の間欠投与は従来の連続投与に比べ陳旧性心筋梗塞における心事故の発生をおさえることが明らかとなった。

**Key words:** 硝酸薬間欠投与法, 陳旧性心筋梗塞, 心事故発生率, 狭心症発作

## 緒 言

硝酸薬は製薬技術の進歩により、注射薬、長時間作用型経口薬、軟膏、貼布薬、口腔内用薬、噴霧剤など数々の剤型が開発され使用されている。硝酸薬としての成分も、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド (isosorbide dinitrate, ISDN)、一硝酸イソソルビド (isosorbide-5-mononitrate, ISMN) など<sup>1</sup> が発売され、狭心症発作の寛解だけでなく虚血性心疾患の予後改善に寄与すると考えられてきた。世界的にも硝酸薬は虚血性心疾患の治療薬として広く一般に用いられ、外来患者などに長期間処方されている。しかし、硝酸薬は耐性が生じる欠点<sup>2-4</sup> があり、長期連用の生命予後に与える影響あるいは心事故予防効果が明らかでない<sup>1,5,6</sup>。急性心筋梗塞発症時<sup>7,8</sup> など限られた期間での硝酸薬は死亡率減少に有効であるにも拘わらず、長期連用で効果のない<sup>9</sup> 理由の一つとして耐性出現<sup>1,3,9</sup> が考えられている。

耐性出現を抑え、長期間硝酸薬の有効性を保ちながら使用する手段として、欧米では間欠投与法 (intermittent treatment, 非対称性投与法, eccen-

tric dosing)<sup>1,3,4</sup> が一般化している。この投与法は狭心症発作が生じる時間帯でのみ、硝酸薬の血中濃度を上げ、発作のない時間帯ではこの濃度を下げて (硝酸薬非使用時間帯)、耐性出現を抑えようというものである。しかし、間欠投与法では硝酸薬非使用時間帯に狭心症発作の増悪 (rebound angina) が生ずるとする報告<sup>10-12</sup> と、安全であるという報告<sup>1,4,13-15</sup> がある。特に日本人には異型狭心症が多く、硝酸薬非使用時間帯における狭心症発作の増悪が懸念され、欧米と同様に硝酸薬の間欠投与法が安全に施行できるかは明らかでない。

本研究では陳旧性心筋梗塞における硝酸薬間欠投与法を試み、心事故、硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作出現状況を連続投与法のそれと比較して、明らかにした。

## 方 法

### 調査対象

対象は平成9年 (1997年) 1月の時点で近畿大学第一内科で加療中の心筋梗塞606症例で、男495、女111例、発症時年齢47.7才~67.3才、入院52、外来554

例, 心筋梗塞発症から観察開始までの期間は0~85.9か月であった。これらの症例のうち, 観察開始の時点で硝酸薬を使用中のものをすべて間欠投与に変更するよう呼びかけた。但し, 主治医が間欠投与が不適とするものは非投与もしくは連続投与とした。投薬変更の際には患者に耐性出現など本投与法の必要性を十分説明し, それでも理解の得られない場合は従来通りとした。また, 硝酸薬内服の有無については以前から患者のID番号により無作為に割り付けられていた。

#### 使用薬剤

使用した硝酸薬はニトログリセリン貼布(1枚10 cm<sup>2</sup>, 25 mg)(ノバルティス)(1枚5 cm×10 cm, 5 mg)(日本化薬), 硝酸イソソルビド(isosorbide dinitrate, ISDN, 持効型20 mg経口又は貼布1枚63.5 mm×63.5 mm又は10 cm×10 cm, 40 mg)(エーザイ, トーアエイヨー)及び一硝酸イソソルビド(isosorbide-5-mononitrate: ISMN, 1錠20 mg経口)(トーアエイヨー, 山之内)であった。

#### 硝酸薬投与方法

従来の硝酸薬連続投与方法とは貼布薬は1日24時間貼布したもの, 経口薬は2回分服の場合朝と夕あるいは朝と夜に分服したもの, あるいは1日3回毎食後又はそれ以上分服したものとした。間欠投与とは日中労作時に狭心症発作のある例では貼布薬は朝貼布し, 夜入浴時などに剝離し, 経口硝酸薬は朝1回のみ, あるいは朝・昼の2分服とした。夜間や早朝に発作の生ずる例では貼布薬は夜貼布し, 翌朝これを剝離し, 経口薬は夕方あるいは眠前1回服用とした。狭心症発作の明らかでないものは日中労作型(朝1回のみあるいは朝・昼の2分服)に準じた。これはFDAの勧告する耐性予防のための投与方法に基づくものである。経口ISDNは不均等に一日3回投与, 経口ISMNは朝8時と昼3時に内服するのがFDAの勧告であるが, 患者のコンプライアンスを考慮し上記投与方法とした。一般にISDNの作用持続時間は短いもので3~5時間, 長いもので8~12時間であり除去半減期は約90分, ISMNの作用持続時間は約12時間で除去半減期は約270分である。いずれの硝酸薬投与群でも狭心症発作時の硝酸薬服用などの注意事項は十分に患者に説明した。(表1)

#### 患者背景と併用薬剤

患者背景については急性期の病態の他, 表2の項目について調査した。患者は外来通院の場合, 2~4週間隔で診察した。観察は平成9年9月で終了した。平均観察期間は4.3か月であった。観察事項は心筋梗塞再発, 突然死, 心不全死, 狭心症増悪, 硝酸薬非使用時間帯(硝酸薬血中濃度の低下している時間帯)

表1 硝酸薬投与群の内訳

連続投与群 (continuous treatment) (従来通りの群)

薬剤	投与方法	症例数
経口 ISDN 1錠20 mg 徐放錠	朝・昼・夕	24
	朝・夕	19
	朝・昼・夕・眠前	10
経口 ISMN 1錠20 mg	朝・昼・夕	9
	朝・夕	19
	朝・眠前	9
貼布 ISDN 40 mg	1日中	7
貼布 ニトログリセリン 25 mg	1日中	10
		合計 107例

間欠投与群 (intermittent treatment, eccentric dosing, 非対称性投与)

薬剤	投与方法	症例数
経口 ISDN 1錠20 mg 徐放錠	朝	15
	朝・昼	11
	眠前	1
経口 ISMN 1錠20 mg	朝	44
	朝・昼	62
	眠前	4
貼布 ISDN 40 mg	朝~夜	29
	夜~朝	2
貼布 ニトログリセリン 25 mg	朝~夜	13
	夜~朝	5
		合計 186例

での狭心症発作の増悪<sup>1,6</sup>である。カルシウム拮抗薬の併用は従来通りの投与群(連続投与群)で多かった。アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤,  $\beta$ 遮断剤の併用率は硝酸薬非投与群, 連続投与群, 間欠投与群の3群間で差はなかった。

#### 統計処理

数値は平均値±標準偏差あるいは頻度(%)で示した。3群間の平均値の差の検定はone-way ANOVA(分散分析)とmultiple comparison検定(Scheffe)を用い, 頻度の差の検定は $\chi^2$ 検定を用い, 相対危険率はodds ratioで表し95%信頼限界(95%CI)を求めた。p<0.05で有意性ありとした。

#### 成 績

平成9年1月観察を開始した時点で加療中の陳旧性心筋梗塞は606例であり, そのうち313例は硝酸薬非投与群, 293例は投与群であった。投与群のうち107例は従来通りの投与方法(連続投与), 186例は間欠投与となった(表1)。硝酸薬非投与群, 連続投与群, 間欠投与群の3群の患者背景は表2に示した。男性患者数での従来通り投与群は非投与群及び間欠投与群に比べ有意に少なかった。平均観察期間は両投与

表2 患者背景

		非投与群 n=313	投与群	
			連続 (continuous) n=107	間欠 (intermittent) n=186
性別 (男)	(%)	85.3	71.0**	81.7 <sup>†</sup>
年齢	(才)	56.9±10.0	57.7±9.3	58.3±9.6
平均観察期間	(月)	4.0±0.7	4.4±1.4	4.8±2.4*
発症から登録	(月)	0.5~88.5	0~78.6	0~85.2
血圧 収縮期	(mmHg)	126±19	123±18	127±19
拡張期	(mmHg)	74±11	73±11	74±11
心拍数	(bpm)	65±10	66±12	65±12
急性期心筋梗塞病態				
梗塞部位 前壁	(%)	44.4	41.0	40.4
下壁	(%)	28.1	32.4	31.1
Non Q	(%)	19.0	21.9	17.5
その他	(%)	8.5	4.8	10.9
Forrester I	(%)	65.2	57.1	72.6
II III IV	(%)	34.8	42.9	27.4
Killip I	(%)	86.7	84.2	90.7
II III IV	(%)	13.3	15.8	9.3
罹患血管数 0.1枝	(%)	54.0	48.2	44.5
多枝	(%)	46.0	51.8	55.5
血栓溶解療法	(%)	47.8	33.7**	45.5
PTCA	(%)	35.8	30.0	36.9
CABG	(%)	13:0	19.0	13.6
Peak CK	(IU/L)	2854±2298	3023±2752	2823±2136
Wall motion index		6.7±5.2	7.1±5.5	6.3±4.5
ECG ORS score		4.7±3.4	4.3±3.8	5.1±3.5
梗塞後狭心症	(%)	14.0	22.5	23.4*
負荷 ECG 陽性	(%)	29.8	38.9	37.6
異型狭心症	(%)	3.4	5.6	8.1*
Lown 分類 (III以上)	(%)	44.7	44.2	47.1
心房細動	(%)	4.9	4.1	2.4
冠危険因子				
高脂血症	(%)	53.2	50.0	45.5
高血圧	(%)	45.7	56.0	41.5 <sup>†</sup>
喫煙	(%)	71.7	72.6	70.4
糖尿病	(%)	28.7	32.3	28.4
肥満	(%)	26.4	28.1	29.1
痛風	(%)	12.9	17.8	8.5
併用薬				
Ca拮抗薬	(%)	36.4	52.3**	39.8 <sup>†</sup>
抗血小板薬	(%)	76.4	75.7	73.7
ACE阻害剤	(%)	34.5	30.8	31.7
β遮断薬	(%)	65.5	62.6	64.5
ワルファリン	(%)	24.6	26.2	29.0
高脂血症治療薬	(%)	52.7	43.0	44.6
抗不整脈薬	(%)	7.9	9.6	10.2
平均±標準偏差 (SD)	非投与群との差 連続と間欠との差		*p<0.05 **p<0.01 <sup>†</sup> p<0.05	

群とも非投与群より、0.4~0.8カ月長かった。年齢、心筋梗塞発症から登録までの期間、血圧、心拍数、

梗塞部位、Forrester 分類、Killip 分類、冠動脈罹患血管数、PTCA 施行率、peak CK 値、心エコー wall

motion index<sup>17</sup>, 心電図 QRS スコア<sup>18</sup>, 負荷心電図陽性率などは 3 群間に差はなかった。梗塞後の狭心症及び異型狭心症患者数は間欠投与群で非投与群に比べ有意に多かった。

#### 心事故発生率

心事故発生率は非投与群 1 例 (0.3%), 連続投与群 4 例 (3.7%), 間欠投与群 2 例 (1.1%) で, 連続投与群では非投与群に比べ有意に高頻度であった (表 3)。再梗塞は非投与群には発生せず, 連続投与群に 3 例, 間欠投与群に 1 例発生した。連続投与群で致死性再梗塞を発症した 1 例はその 2 年前, 右冠動脈 segment 1 が責任冠動脈の下壁梗塞となった 3 枝病変の症例であった。今回は ISDN 40 mg 朝夕 2 分服であったが左冠動脈 segment 6 の完全閉塞を来して心原性ショックで死亡した。連続投与群の残りの 2 例はそれぞれ ST 上昇を伴う自然発作があり, アセチルコリン負荷にて ST 上昇と冠動脈造影上冠動脈攣縮を誘発しえた症例で, 非致死性再梗塞を発症したが, いずれも再梗塞後の冠動脈造影上有意狭窄は認めなかった。この 2 例の内 1 例は外来に

て処方の変更され, 経口 ISDN 40 mg 朝夕 2 分服が中止となった 48 時間後の午前 7 時の発症であった。間欠投与群で致死性再梗塞となった 1 例は 20 年前に心筋梗塞に罹患, 2 年前には発作性上室性頻拍で当科を初めて受診して, ISDN 貼布 (朝 9 時貼布, 夜 9 時剥離) 中に夕食後胸部不快感と呼吸困難を発症し救急搬送中に死亡した。剖検はされなかった。間欠投与群で狭心症発作が増悪した 1 例は僧帽弁狭窄症を合併した 71 才男性で, ISMN 40 mg 朝・昼に 2 分服開始 4~5 か月後, 月 5-6 回であった胸部症状の発作頻度が次第に増加し, ほぼ毎日症状を訴える様になった。しかし, 治療薬を変更することなく外来通院のまま, 自然に症状は軽快した。間欠投与群で, 硝酸薬非投与時間帯に狭心症状が増悪したもの (rebound angina) はなかった。梗塞後狭心症の有無別に硝酸薬服用・非服用群の心事故発生率を検討した (表 4) が, いずれも統計上有意味な差異は無かった。β 遮断薬やカルシウム拮抗薬の併用の有無別に硝酸薬服用に関する 3 群間での心事故発生率も同じく統計上, 有意な差異はなかった。

ACE 阻害薬併用の有無別にみても同様に統計上有意味な差はなかった (odds ratio 0.59, 95% CI: 0.10~3.62)。

表 3 心事故発生率

		投与群		
		非投与群 n=313	連続 (continuous) n=107	間欠 (intermittent) n=186
再梗塞	死亡	0	1	1
	生存	0	2	0
心不全死		1	1	0
狭心症憎悪		0	0	1
心事故	合計	1(0.3%)	4(3.7%)*	2(1.1%)
odds ratio & 95% CI		9.06(1.41-58.28) 2.82(0.37-21.55)		

非投与群との差 \*p<0.05

#### 考 察

硝酸薬間欠投与により硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作の発生が懸念されていたが, この投与法に従った陳旧性心筋梗塞 186 例を 4.3 か月間観察した範囲内で, 心事故発生率の増加はなく, 硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作の増悪のないことが示された。

#### 硝酸薬間欠投与の有用性と問題点

硝酸薬の耐性を回避するため, 欧米では 1980 年後半より間欠投与が提唱されている<sup>1,3,4,10,11,14,15,19-22</sup>。特にニトログリセリン貼布薬が米国で使用されるに

表 4 患者背景別にみた心事故発生率

		投与群		
		非投与群	連続 (continuous)	間欠 (intermittent)
梗塞後狭心症	あり	1/42 (2.4%)	2/23 (8.7%)	1/41 (2.4%)
	なし	0/259 (0%)	2/79 (2.5%)	1/134 (0.8%)
β 遮断薬	服用群	0/205 (0%)	2/67 (3.0%)	2/120 (1.7%)
	非服用群	1/108 (0.9%)	2/40 (5.0%)	0/66 (0%)
カルシウム拮抗薬	服用群	0/114 (0%)	2/56 (3.6%)	1/74 (1.4%)
	非服用群	1/199 (0.5%)	2/51 (3.9%)	1/112 (0.9%)
ACE 阻害薬	服用群	1/108 (0.9%)	0/33 (0%)	1/59 (1.7%)
	非服用群	0/205 (0%)	4/74 (5.4%)	1/127 (0.8%)

n/N (%) : 心事故発生例数/全症例数 (%)

至って、一日中貼布し続ける連続投与が無効となることが判明し<sup>23</sup>、貼布薬は剥離する時間帯を設けることの有用性が提唱されている<sup>10,11,13,20</sup>。経口のISDN<sup>1</sup>やISMN<sup>1,24</sup>についても同様に間欠投与の有用性が報告されている。この投与方法が耐性回避に有効であるとして、夜間など硝酸薬血中濃度が低下している時間帯（硝酸薬非使用時間帯）に狭心症発作が増悪することの報告<sup>10-12,14,19</sup>と、これを否定するもの<sup>1,13,15,19-21,24,25</sup>がある。

われわれの調査で心筋梗塞発症は硝酸薬服用群でのみ4例みられ、連続投与で多い傾向であったが、うち1例は経口ISDN中止48時間後の発症であり、2例では冠攣縮が示されたことから、冠攣縮と硝酸薬非使用時間帯とは密接な関係のあることが示唆された。Langeら<sup>26</sup>はニトログリセリン火薬工場の労働者200名中、休日に心筋虚血発作が9例にみられ、この中に冠動脈造影上、動脈硬化性病変の存在しない5例が存在したことから、冠攣縮がnitrate-free intervalに生ずることを示した。実験的にもニトログリセリン中止後、家兎で冠動脈の攣縮が証明されている<sup>27</sup>。

われわれの調査では硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作の増悪を訴える症例は1例もなかった。しかし、DeMotsとGlasser<sup>11</sup>は安定狭心症に対しニトログリセリン貼布の間欠投与をしたところ、貼布薬を剥離する時間帯でnonexertional anginaが増加したとしている、Ferratiniら<sup>10</sup>も同様に安定狭心症10例でニトログリセリン貼布の間欠投与とこれを1日中貼布した群とにわけて狭心症発作回数を比較したところ、間欠投与群で発作回数がむしろ増加するとしている。しかし、硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作を否定し、間欠投与を支持する報告<sup>1,12,14,15,19-25</sup>がむしろ多い。本研究では狭心症発作の有無は自覚症状に基づいており、無痛性虚血を検索していない。しかし、Foxら<sup>25</sup>の報告によれば貼布薬を剥離した時の夜間の無痛性虚血発作は心電図モニター上、増加しなかったという。

#### 使用薬剤による影響

併用した $\beta$ 遮断剤、カルシウム拮抗剤、ACE阻害薬はそれぞれの種類の規定量の範囲内で投薬した。

#### 1. $\beta$ 遮断剤

Cowan<sup>4</sup>は硝酸薬使用に関する総説のなかで間欠投与を支持する論文を数多く引用しながらも、硝酸薬非使用時間帯での狭心発作は500例の集計から2~4%は存在し、それを防ぐ目的で $\beta$ 遮断薬の併用を推奨している。冠攣縮の多い日本人では $\beta$ 遮断薬の併用はむしろこの増悪を懸念する向きもあるが、われわれの集計では $\beta$ 遮断薬併用の有無は心事

故発生や硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作の誘発に関与しなかった（表4）。

#### 2. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬は冠攣縮の強力な治療薬であるが、硝酸薬との併用により硝酸薬による心事故の増加が抑えられる結果は得られなかった。

#### 3. ACE阻害薬

ACE阻害薬は硝酸薬耐性防止に有効であるとする報告<sup>28,29</sup>があるが見解は一定していない<sup>13</sup>。集計では硝酸薬投与群の2群を合計し、ACE阻害薬服用の有無で心事故発生率を比較したが、硝酸薬を併用した場合の心事故発生率はACE阻害薬服用群1.1%、非服用群2.5%と差があるが、統計学的に有意とならなかった。

#### 狭心症合併例における検討

硝酸薬非使用時間帯での狭心発作は狭心症合併例に出現する可能性があり、狭心症合併の有無別に心事故発生率を比較した。狭心症合併群4.7%、非合併群1.4%と差があるが統計学的に有意とならず、この合併群で硝酸薬服用が心事故を抑える、あるいは硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作が増加するとは考えられなかった（表4）Parkerら<sup>13</sup>は1995年にニトログリセリン貼布の間欠投与について大規模二重盲検成績を発表し、貼布薬使用の217例、30日間の観察で連続投与と比較してこの使用法の有用性を証明している。この問題を長年研究し続けているParkerらの総説<sup>1</sup>によれば安定狭心症に対する硝酸薬の間欠投与は硝酸薬使用時間帯に狭心症発作が増悪するという少し問題（懸念）は残るものの、むしろ硝酸薬の耐性が回避できるという有用性を説明している。我々の集計でも硝酸薬の間欠投与群は従来の連続投与に比べ心事故発生の増加はなく、硝酸薬非使用時間帯での狭心発作は認められなかったことから、この有用性を示した。しかし、連続投与群で冠攣縮に基づくと思われる心事故が発生していることから、硝酸薬を連用するにあたっては投与法の如何を問わず、狭心症発作の増悪には注意が必要であろう。

#### 硝酸薬連続投与による心事故増加作用

本研究のもう1つの注目すべき結果は、硝酸薬投与群で心事故発生はむしろ増加したことである。既報<sup>9</sup>では陳旧性心筋梗塞1002例の予後を18.0か月間観察したところ、硝酸薬投与群（主としてISDN 40mg朝・夕2分服の連続投与）の心事故発生率は6.6%で、非投与群の3.1%に比べ有意に高かったことを報告した。同じく陳旧性心筋梗塞の4.3か月間の観察でも心事故発生率は連続投与群3.7%、非投与群0.3%で前者で心事故の頻度が有意に高かった。間欠投

与群では従来通りの連続投与のごとく、心事故発生率の増加はなかったものの、これを非投与群より減らす効果は見い出せなかった。これは急性心筋梗塞18,895例を6週間観察し、ニトログリセリン貼布(早朝貼布, 臥床時剥離)により死亡率が低下しなかったとする GISSI-3 の報告及び同じく急性心筋梗塞58,050例を5週間観察し、ISMN(60 mg 1日1回経口投与)により死亡率の低下は生じないとした ISIS-4 の報告と同じく、硝酸薬の長期効果を否定するものであった。

硝酸薬の連続投与は予想に反して心事故を増加させること<sup>9</sup>, 間欠投与でも心事故予防効果のないことの機序は、硝酸薬連用に伴う耐性出現, rebound 現象, 神経体液性調節, 血管感受性の亢進などが関連すると予想される<sup>1,2,9,14,24,29</sup>。冠動脈は硝酸薬投与により拡張するが、長時間使用を続けるとその反応は消失する<sup>30</sup>。低下していた肺動脈圧は投与前値に復する<sup>31</sup>。又、循環血液量は増加し、血中レニン活性は上昇し、ヘマトクリット値は低下し、血中カテコールアミンは上昇する<sup>1-3</sup>。このような神経体液性調節は虚血性心疾患に有益な反応ではない。硝酸薬投与によりいくつかの血管収縮物質放出が増加する<sup>1</sup>。経口、貼布などによるいわゆる外因性一酸化窒素に反応し、硝酸薬長期使用例では、エピネフリン、ノルエピネフリン、セロトニン、アンギオテンシン II, KCl に対し血管収縮反応が増強する (vascular hypersensitivity to vasoconstrictors)<sup>2</sup>。硝酸薬長期連用により血管内皮の反応性に変化を来たした症例が、硝酸薬投与を中断した場合、本集計中にもみられた如き、冠攣縮を誘発し、心事故に至ることは十分予想される。硝酸薬の耐性の機序はニトログリセリンから NO の生成までの過程に必要なチオールの枯渇にあるという仮説が広く受け入れられてきた。In vitro の動物実験の検討では、NO 生成に至る過程で耐性が生ずるとする考え方が一般的である。しかし、硝酸薬の耐性を導入した in vivo の動物モデルで実際に NO を測定した結果、硝酸薬から NO 生成に至る過程が障害されなかったとする報告もあり、すべての説が臨床の場合にあてはまるかについては慎重を要すると考えられる。

本研究により硝酸薬の間欠投与は硝酸薬非使用時間帯での狭心症発作が懸念されるものの、従来通りの連続投与に比して心事故が増加することはないことが確認された。しかし、この投与方法により心事故発生率は決して低下しないことも示された。以後は間欠投与以外に硝酸薬の耐性獲得を阻止する手段<sup>1,28,32</sup>などを導入し、硝酸薬による虚血性心疾患の長期予後改善策を講ずる必要がある。

## ま と め

硝酸薬の定期投与が、連続投与の場合に耐性が生じることが問題となっており、一部の報告では心事故を増加させるという懸念もある。欧米では連続投与は既に行われておらず間欠投与が行われている。この際硝酸薬非使用時間帯 (nitrate-free interval) における狭心症発作の増悪 (rebound angina) が懸念されているが、本邦では異型狭心症が多いため、間欠投与が同様に適応できるかを検討した。同時に陳旧性心筋梗塞に対する当薬物の有用性について、以下のことが示された。

- 1) 連続投与では心事故が増加した。
- 2) 間欠投与に切り替えた症例では、rebound angina を生じなかった。
- 3) 間欠投与では心事故を非投与群よりも、低くすることはできなかった。

以上より、硝酸薬の間欠投与は異型狭心症の多い日本人ではより安全に施行できることが判明した。

## 文 献

1. Parker JD, Parker JO (1998) Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 338: 520-531
2. Münzel T, Kurz S, Heitzer T, Harrison DG (1996) New insights into mechanisms underlying nitrate tolerance. *Am J Cardiol* 77: 24C-30C
3. Mangione NJ, Glasser SP (1994) Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 128: 137-146
4. Cowan JC (1992) Avoiding nitrate tolerance. *Br J Clin Pharmacol* 34: 96-101
5. Ishikawa K (1998) Evidence-based pharmacological therapy of ischemic heart disease: With reference to the long-term prognosis *J Cardiol* 31: 115-123
6. Wood D (1998) European and American recommendations for coronary heart disease prevention *Eur Heart J* 19 (suppl A): A12-A19
7. Thadani U (1996) Secondary preventive potential of nitrates in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1996 17 (Suppl F): 30-36
8. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology (1997) Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 18: 394-413
9. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith III EE, Weaver WD (1996) ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary. *Circulation* 94: 2341-2350
10. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (1996) Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 17: 43-63
11. Yusuf S, Sleight P, Held P, McMahon S (1990) Rou-

- tine medical management of acute myocardial infarction Lessons from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation* 82 (suppl II) : II-117-II-134
12. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R (1988) Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1 : 1088-1092
  13. 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 (1996) Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 60 : 779-788
  14. Morris JL, Zaman AG, Smyllie JH, Cowan JC (1995) Nitrates in myocardial infarction: influence on infarct size, reperfusion, and ventricular remodelling. *Br Heart J* 73 : 310-319
  15. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) collaborative group (1995) 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* 345 : 669-685
  16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343 : 1115-1122
  17. Fitzgerald LJ, Bennett ED (1990) The effects of oral isosorbide 5-mononitrate on mortality following acute myocardial infarction: A multicentre study. *Eur Heart J* 11 : 120-126
  18. Amsterdam EA (1992) Rationale for intermittent nitrate therapy. *Am J Cardiol* 70 : 55G-60G
  19. Silber S, Vogler AC, Krause K-H, Vogel M, Theisen K (1987) Induction and circumvention of nitrate tolerance applying different dosage intervals. *Am J Med* 83 : 860-870
  20. Ferratini M, Pirelli S, Merlini P, Silva P, Pollavini G (1989) Intermittent transdermal nitroglycerin monotherapy in stable exercise-induced angina: A comparison with a continuous schedule. *Eur Heart J* 10 : 998-1002
  21. Demots H, Glasser SP. on behalf of the Transderm-Nitro Trial Study Group (1989) Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 13 : 786-793
  22. Dickstein K, Knutsen H (1985) A double-blind multiple crossover trial evaluating a transdermal nitroglycerin system vs placebo. *Eur Heart J* 6 : 50-56
  23. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, Heilman JM, Hougham AJ, Vollmer MC, Wilson RR, and the Minitran Efficacy Study Group (1995) Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. Clinically effective without tolerance or rebound *Circulation* 91 : 1368-1374
  24. Freedman SB, Daxini BV, Noyce D, Kelly DT (1995) Intermittent transdermal nitrates do not improve ischemia in patients taking beta-blockers or calcium antagonists: potential role of rebound ischemia during the nitrate-free period. *J Am Coll Cardiol* 25 : 349-355
  25. Parker JO, and the Isosorbide-5-mononitrate, Study Group (1993) Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 72 : 871-876
  26. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R (1993) Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 72 : 1249-256
  27. Olsson G, Allgén J, Amtorp O, Nyberg G, Parker JO (1992) Absence of pre-dose rebound phenomena with once daily 5-ISMN in a controlled-release formulation. *Eur Heart J* 13 : 814-817
  28. Scardi S, Camerini F, Pandullo C, Pollavini G, and the collaborative nitro group (1991) Efficacy of continuous and intermittent transdermal treatment with nitroglycerin in effort angina pectoris: a multicentric study. *Int J Cardiol* 32 : 241-248
  29. Thadani U, Maranda CR, Amsterdam E, Spaccavento L, Friedman RG, Chernoff R, Zellner S, Gorwit J, Hinderaker PH (1994) Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann Intern Med.* 120 : 353-359
  30. FDC Reports (7 June, 1993) 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* page 16
  31. Frishman WH (1992) Tolerance, rebound, and time-zero effect of nitrate therapy. *Am J Cardiol* 70 : 43G-48G
  32. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H (1980) Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 61 : 1113-1118
  33. Wagner GS, Freye CJ, Palmeri ST, Roark SF, Stack NC, Ideker RE, Harrell FE, Selvester RH (1982) Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size I. Specificity and observer agreement. *Circulation* 65 : 342-347
  34. Parker JD, Parker AB, Farrell B, Parker JO (1995) Intermittent transdermal nitroglycerin therapy. Decreased anginal threshold during the nitrate-free interval. *Circulation* 91 : 973-978
  35. Schaer DH, Buff LA, Katz RJ (1988) Sustained antianginal efficacy of transdermal nitroglycerin patches using an overnight 10-hour nitrate-free interval