



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	Effects of Benidipine and Some Other Calcium Channel Blockers on the Prognosis of Patients with Vasospastic Angina(内容の要旨(Summary))
Author(s)	井尾, 謙介
Report No.(Doctoral Degree)	博士 (再生医科学) 甲 第730号
Issue Date	2007-10-16
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/23163

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名 (本籍)	井 尾 謙 介 (岐阜県)
学位の種類	博 士 (再生医科学)
学位授与番号	甲第 730 号
学位授与日付	平成 19 年 10 月 16 日
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Effects of Benidipine and Some Other Calcium Channel Blockers on the Prognosis of Patients with Vasospastic Angina
審査委員	(主査) 教授 湊 口 信 也 (副査) 教授 竹 村 博 文 教授 小 澤 修

論文内容の要旨

背景

欧米諸国に比べ我が国では、虚血性心疾患や急性心筋梗塞患者における冠攣縮 (Coronary Artery Spasm; CAS) の発症率が高く、CAS は心室細動に関連する突然死や急性心筋梗塞の原因となるため、CAS の背景因子およびその予後についての研究は重要である。本研究では冠攣縮性狭心症 (Vasospastic Angina ; VSA) において、エルゴノビンの冠動脈内投与による CAS 誘発試験所見と心血管イベント発現の関連について調査した。また、VSA の治療薬としての Ca 拮抗薬の種類により心血管イベントの発現に差があるか否かもあわせて検討した。

対象と方法

2000 年 1 月より 2005 年 10 月の間に岐阜大学及び関連 6 施設にて、冠動脈造影を実施した VSA 患者 1,146 例のうち、文書により同意を得た 1,047 例について、2006 年 7 月 1 日時点での状況を、カルテベースおよび質問紙の郵送によって調査した。879 例において CAS 誘発試験が施行されていた。VSA の定義は、(1) 発作時の心電図 ST 上昇が 1mm 以上、(2) 自然発作時およびエルゴノビンの冠動脈注入時に冠動脈造影所見で CAS が認められた、(3) カテーテル挿入時に冠動脈の攣縮が誘発された、の条件の少なくとも一つ以上に該当する症例とした。患者の性、年齢 (65 歳以上)、Body Mass Index (BMI ; 25 以上)、虚血性心疾患の家族歴、合併症 (高血圧、高脂血症、糖尿病)、心筋梗塞のおよび脳卒中の治療歴、器質的冠動脈狭窄、経皮的冠動脈形成術施行の有無、喫煙および飲酒を背景因子とし、処方されていた薬剤についても調査した。冠動脈造影下で CAS 誘発のためエルゴノビン冠動脈内投与を行い、その後ニトログリセリンを投与し最大化した冠動脈径に対し、75%以上の狭窄かつ 1mm 以上の心電図 ST 変化を認めた場合、または 90%以上の冠動脈狭窄を認めた場合に CAS 陽性と診断した。CAS が誘発された部位 (右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下降枝、左冠動脈回旋枝) および誘発された spasm の形態を背景因子として扱った。spasm の形態は、エルゴノビン投与後の血管径がニトログリセリン投与後の血管径に比べ、100%収縮した場合を total spasm、びまん性に 75%以上収縮した場合を diffuse spasm、局所的に 75%以上収縮した場合を segmental spasm と分類した。心筋梗塞、脳梗塞、心不全による死亡および非致死的心筋梗塞の発症を心血管イベントとし、評価項目は心血管イベント発現率と、冠動脈造影検査施行日を基準としたイベント発現日までの日数とした。

結果

追跡期間の中央値、平均値はそれぞれ 3.8 年、3.7 年 (0.00-6.49 年) で、心血管イベントは 34 例 (8.8/1,000 人・年) に発現した。Cox 比例ハザード法により回帰分析を行ったところ、心血管イベン

トの有意な危険因子として、糖尿病の合併（ハザード比：2.90, 95%信頼区間：1.28–6.58, $p<0.05$ ）、高齢（2.74, 1.12–6.67, $p<0.05$ ）、器質的冠動脈狭窄（2.62, 1.09–6.27, $p<0.05$ ）および total spasm（2.55, 1.04–6.26, $p<0.05$ ）が上げられた。狭心発作の回数は、冠動脈造影検査施行時の 2.1 ± 1.2 回/月から追跡調査時に 0.5 ± 1.0 回/月と有意に減少した（ $p<0.001$ Wilcoxon signed rank 検定）。Ca 拮抗薬については VSA 患者のうち 624 例が 1 種類のみ服用していた。内訳はジルチアゼム 394 例、アムロジピン 140 例、ニフェジピン 51 例、ベニジピン 39 例であった。背景因子別に解析すると、高血圧、高脂血症の合併、total spasm、segmental spasm により服用している Ca 拮抗薬の種類に差があることが示された。そこで、年齢、性、喫煙、高血圧、高脂血症の合併、total spasm、segmental spasm について、個々の患者における propensity score を算出し、これを用いて背景因子のマッチした症例を抽出した。これにより 4 種類の Ca 拮抗薬の間で背景因子の差は消失した（ $p>0.15$ ）。続いて、Ca 拮抗薬間の心血管イベント発現に及ぼす影響を解析したところ、ベニジピン（ $n=39$ ）はジルチアゼム（ $n=54$ ）に比べ心血管イベント発現率が有意に低かった。

考察

VSA 患者の予後は比較的良好であると報告されているが、CAS は突然死の原因となる心室細動、心筋梗塞の原因となるため、薬物治療を含め VSA 患者の管理は重要である。VSA の予後については、これまで報告されているように、本研究においても糖尿病と器質的冠動脈狭窄が心血管イベント発現の危険因子であることが追認された。エルゴノビンによる CAS 誘発試験について、誘発された spasm の形態と心血管イベント発現の関連を検討した報告はない。本研究では、部位にかかわらずエルゴノビンにより誘発された total spasm が、心血管イベント発現の危険因子であることを明らかにしたが、これは初めての知見である。本研究は後向き観察研究であるため、患者背景の違いによる薬剤選択の要因を補正するために propensity score を用いた。この方法は後向き観察研究で認められる背景因子の差異を補正できることが知られている。この方法により 4 種類の Ca 拮抗薬間で心血管イベントの発現率を比較したところ、ベニジピンはジルチアゼムに比較して低いことが見出された。VSA 患者において、抗酸化薬が内皮機能依存性の血管拡張反応と狭心発作回数を減少させることが報告されている。ベニジピンは他の Ca 拮抗薬に比べて冠血管選択性が高いこと、抗酸化作用を低濃度で発現することが報告されており、さらに我々が以前に、ウサギ虚血・再灌流モデルを用いベニジピンが NO の産生を増加させること、活性酸素の産生を抑制することを報告している。これらの作用がベニジピンの心血管イベント発現抑制に関与していると推察される。

結論

本研究は total spasm の存在が VSA 患者における心血管イベント発現の独立した危険因子であることを明らかにした初めての報告である。また、Ca 拮抗薬間で VSA 患者の心血管予後が異なり、ベニジピンはジルチアゼムより良好な予後を示した。

論文審査の結果の要旨

申請者 井尾謙介は、冠動脈造影を実施した VSA 患者を対象として、心血管イベントの発現の危険因子を調査した結果、エルゴノビン誘発テストによる total spasm が独立した危険因子であることを明らかにした。また、Ca 拮抗薬のベニジピンが、ジルチアゼムに比較して、予後が良いことを示した。この知見は、循環器病学の発展に少なからず貢献するものと認める。

[主論文公表誌]

Effects of Benidipine and Some Other Calcium Channel Blockers on the Prognosis of Patients with Vasospastic Angina

Arzneimittel-Forschung(Drug Research)57, 573-581 (2007).