

論文要旨

Comparison of effect between nitrates and calcium channel antagonist on vascular function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries

〔 軽度冠動脈病変を有する症例における
硝酸薬とカルシウム拮抗薬の冠血管機能への影響の比較検討 〕

二宮 雄 一

【背景】硝酸薬は虚血性心疾患患者に広く投与されているが、硝酸薬の長期投与が虚血性心疾患の予後を改善しない可能性が示唆されている。また、硝酸薬とカルシウム拮抗薬の狭心症に対する長期投与の効果は不明な点が多い。本研究の目的は、長期に硝酸薬とカルシウム拮抗薬を投与された軽度冠動脈病変を有する症例において、冠動脈内皮機能と冠動脈攣縮の有無を比較検討することである。

【方法】対象は、狭心症が疑われたが正常あるいは軽度の冠動脈病変であった 42 例。前医で狭心症が疑われ硝酸薬を投与された群が 18 例、カルシウム拮抗薬を投与された群が 24 例でいずれの症例も一年以上内服を継続している。冠血管機能は、Doppler guidewire を左冠動脈前下行枝に留置しパパベリン、アセチルコリン(Ach) 3 μ g、ニトログリセリンを投与し評価を行った。Ach 30 μ g 投与時、左前下行枝本幹において最も冠攣縮の強い部位での冠動脈最大収縮率の測定も行った。

【結果】Ach 投与時の冠血流量ならびに冠血管径増加率は、硝酸薬内服群において有意に小であった (30 \pm 74 vs. 83 \pm 77%, $P < 0.05$, -3 \pm 16 vs. 11 \pm 12%, $P < 0.01$, respectively)。また、Ach 投与時の冠動脈最大収縮率は硝酸薬内服群において有意に大であった (49 \pm 39 vs. 15 \pm 32%, $P < 0.02$)。

【結論及び考察】正常および軽度冠動脈病変を有する症例において、硝酸剤の長期内服は、冠動脈内皮機能の低下や冠動脈攣縮の誘発の程度が大となる可能性が示唆された。

(Heart and Vessels 掲載予定)

論文審査の要旨

報告番号	医研第 665 号	氏名	二宮 雄一
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	上村 裕一	宮田 篤郎

軽度冠動脈病変を有する症例における硝酸薬とカルシウム拮抗薬の冠血管機能への影響の比較検討

Comparison of effect between nitrates and calcium channel antagonist on vascular function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries

硝酸薬は虚血性心疾患患者に広く投与されているが、硝酸薬の長期投与が虚血性心疾患の予後を改善しない可能性が示唆されている。カルシウム拮抗薬も虚血性心疾患患者に投与されており、長時間型では心事故を増加させないことを示唆する研究が報告されている。本研究の目的は、長期に硝酸薬とカルシウム拮抗薬を投与された軽度冠動脈病変を有する症例において、冠動脈内皮機能と冠動脈攣縮の程度を比較検討することである。

対象は、狭心症を疑われたが正常あるいは軽度の冠動脈病変を認めた 42 例。前医で狭心症が疑われ硝酸薬を投与された群が 18 例、カルシウム拮抗薬を投与された群が 24 例でいずれの症例も一年以上内服を継続している。冠血管機能は、Doppler guidewire を左冠動脈前下行枝に留置しババペリン 12.5 mg (抵抗血管における血管内皮非依存性血管拡張薬)、アセチルコリン(Ach) 3 μ g (導管血管、抵抗血管における血管内皮依存性血管拡張薬)、ニトログリセリン 200 μ g (導管血管における血管内皮非依存性血管拡張薬)を投与し評価を行った。安静時の冠動脈ずり応力は、ヘーゲン・ポアズールの公式より算出した。Ach 30 μ g 投与時、左前下行枝本幹において最も冠攣縮の強い部位での冠動脈最大収縮率の測定も行った。

その結果、安静時の冠動脈ずり応力は硝酸薬内服群にて有意に大であった (109 ± 54 vs. 76 ± 30 dynes/cm², $P < 0.02$)。Ach 投与時の冠血流量ならびに冠血管径増加率は、硝酸薬内服群において有意に小であった (33 ± 74 vs. $83 \pm 77\%$, $P < 0.05$, -3 ± 16 vs. $11 \pm 12\%$, $P < 0.01$, respectively)。すなわち硝酸薬内服群は、カルシウム拮抗薬内服群と比較し抵抗血管レベルと導管血管レベルいずれの冠動脈内皮機能も低下していた。また、Ach 投与時の冠動脈最大収縮率は硝酸薬内服群において有意に大であった (44 ± 39 vs. $15 \pm 32\%$, $P < 0.02$)。すなわち硝酸薬内服群は、カルシウム拮抗薬内服群と比較し冠動脈攣縮の易誘発性が大であった。

本研究により、正常および軽度冠動脈病変を有する症例において、硝酸薬の長期内服は、冠動脈ずり応力の増大による冠動脈内皮機能の低下や冠動脈攣縮の易誘発性をもたらす可能性が示された。

本研究は、臨床症状より狭心症が疑われ一年以上長期に硝酸薬あるいはカルシウム拮抗薬を投与された軽度冠動脈病変症例において、冠動脈内皮機能と冠動脈攣縮の程度を比較検討し、硝酸薬長期投与の問題点を示した。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 665 号	氏名	二宮 雄一
審査委員	主査	坂田 隆造	
	副査	上村 裕一	宮田 篤郎
<p>主査および副査の3名は平成20年1月29日、学位請求者 二宮 雄一 に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には以下のような質疑応答がされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>【質問1】硝酸薬とCa拮抗薬を選んで検討を行っているが、ACE(angiotensin-converting enzyme)阻害薬/ARB(angiotensin II type 1 receptor blocker)との検討は行わなかったですか。</p> <p>[回答] 狭心症を疑った症例に対する検討なので、硝酸薬に対比する薬剤としてはCa拮抗薬が適切であると考えました。今後、ACE/ARBとの検討も行なっていきたいと思います。</p> <p>【質問2】硝酸薬とCa拮抗薬を比較することで硝酸薬の長期内服の問題点を浮かび上がらせていますが、今回の検討からCa拮抗薬の利点は言えましたか。</p> <p>[回答] 硝酸薬とCa拮抗薬の2群間比較ですので、わかりません。プラセボとの3群比較を行えばCa拮抗薬の利点が言えたかもしれません。</p> <p>【質問3】Ach 30μg投与による血管収縮はすべての患者で起こっているということですか。そうであれば、正常者にAch 30μg投与を行っても収縮するということですか。</p> <p>[回答] Total spasm 症例は除外していますが、程度の差はあれすべての症例で血管収縮が起こっております。30歳未満の若年者において高濃度Achの投与により、冠動脈は有意に拡張し、逆に30歳以上では収縮したことを示した報告もあり、本研究も同様の結果と考えられます。</p> <p>【質問4】硝酸薬とCa拮抗薬でShear stressに差があるのは、粘稠度μによるものなのでしょうか。</p> <p>[回答] 粘稠度μは、ヘマトクリットと総蛋白で規定されております。両群間で有意差ないことから、shear stressの計算は便宜上定数0.03を使用しました。Shear stressは、冠血流量に比例し、血管半径の3乗に反比例します。硝酸薬群においては、有意差はありませんが安静時冠血管径が小さいので、このことがshear stressの有意差になっていると考えられます。</p> <p>【質問5】なぜ硝酸薬群において冠血管径が小さいのですか。長期間硝酸薬を投与すると冠血管径が小さくなっていくということですか。</p> <p>[回答] 硝酸薬群とCa拮抗薬群の冠血管径は、いずれも血管拡張薬休薬下での冠血管径よりも大ですが、硝酸薬群の冠血管径はCa拮抗薬群より小です。硝酸薬群においてshear stressは増加しており、急性期は硝酸薬自体のNO直接作用と血管内皮のmechanoreceptorを介するNO産生により冠血管は拡張しています。しかし、慢性的にshear stressが高い状態にさらされると、内皮機能が正常に機能することを前提として生じる冠血管の代償性血管拡大反応(positive remodeling)が起こると同時にchemoreceptorのダウンレギュレーションによる冠動脈内皮機能低下が生じると考えられます。その結果、硝酸薬群においては、耐性による硝酸薬自体の血管拡張作用の減弱に加え、内皮機能が低下してくるためにpositive remodelingも起こりにくくなり、血管径がCa拮抗薬と比較した場合には相対的に小さくなっているのではないかと考えております。</p> <p>【質問6】Ca拮抗薬群でもずり応力が正常より増大しているのに、なぜ硝酸薬群での冠動脈内皮機能低下がより顕著なのですか。</p> <p>[回答] Ca拮抗薬は連用による耐性がなく、内皮機能改善作用もあるといわれております。ずり応力以外のこれらの要因も内皮機能に影響していると考えられます。</p>			

最終試験の結果の要旨

- 【質問 7】患者背景の中で、Ca 拮抗薬群に高血圧・喫煙例が多いが、このことが結果に影響している可能性はありますか。
- 【回答】高血圧を合併した冠攣縮性狭心症を疑った症例に Ca 拮抗薬が多く投与されていると考えられます。本研究では、硝酸薬群の内皮機能が低下しており、高血圧・喫煙以上に硝酸薬投与が内皮機能に悪影響を及ぼしている可能性があると思います。
- 【質問 8】日本人では冠動脈の易攣縮性が欧米人に比較して高いとの報告があるということですが、その機序は何か言われていますか。
- 【回答】冠攣縮性狭心症患者の eNOS 遺伝子変異が高率であったという報告があり、遺伝的要因が冠動脈易攣縮性の一因である可能性があります。
- 【質問 9】正常あるいは狭窄率 30% 未満の軽度冠動脈病変患者に一年以上硝酸薬を飲ませていたのは、間違っていたということですか。
- 【回答】近医で症状のみから狭心症を疑って硝酸薬が投与されておりますので、間違っていたというわけではありません。
- 【質問 10】「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2006 年改訂版)」で硝酸薬長期持続投与は class III となっています。それにも関わらず、多くの患者が投与されているのはなぜですか。
- 【回答】本研究をおこなったのは 2003 年であり、ガイドライン改訂前です。現在では硝酸薬の漫然投与は減ってきております。
- 【質問 11】インフォームドコンセントについてお聞きします。スタディープロトコルの説明は、冠動脈造影を行なう患者すべてに事前に行なっているのですか。
- 【回答】すべての患者へ説明しております。
- 【質問 12】2 群間で内服薬投与前の内皮機能に差がない事を調べる必要はなかったですか。投与前から内皮機能に差があった症例の 2 群間比較である可能性はありませんか。
- 【回答】ご指摘の通りで、retrospective study の限界と思います。可能なら狭心症が疑われる症例を無作為に硝酸薬群、Ca 拮抗薬群に割り付けて内皮機能を投与前後で比較したいところですが、硝酸薬の漫然投与は良くないことがわかっており倫理的に問題があると思います。
- 【質問 13】休業した場合の shear stress はどれぐらいになりますか。
- 【回答】当科のデータでは血管拡張薬休業下の shear stress は平均 65 dynes/cm^2 で、本研究での硝酸薬群 ($109 \pm 54 \text{ dynes/cm}^2$)、Ca 拮抗薬群 ($76 \pm 30 \text{ dynes/cm}^2$) の shear stress はいずれもそれより上昇しております。硝酸薬群の血管径は休業下と比較し拡張しておりますが、それ以上に冠血流量も増加しており、shear stress 上昇の要因となっております。
- 【質問 14】長期的に硝酸薬が投与されている症例に対しニトログリセリンを投与する理由は何ですか。
- 【回答】導管血管レベルの内皮非依存性血管拡張反応を評価する目的で投与しました。硝酸薬群でニトログリセリンに対する反応が低下するのではないかと予想しましたが、両群間での有意差はありませんでした。
- 【質問 15】ACE/ARB 投与症例が半数以上含まれていますが、除外した場合の 2 群間での比較検討は行いましたか。
- 【回答】検討しておりません。硝酸薬と ACE 阻害薬の併用が内皮機能を改善したという報告もあり、今後検討してみたいと思います。
- 【質問 16】Methods の Coronary wall shear stress の blood viscosity と dynamic viscosity の違いは何ですか。
- 【回答】同じです。
- 【質問 17】ニコランジルは NO ドナーですので、Ca 拮抗薬群から除外するべきではなかったでしょうか。
- 【回答】ご指摘の通りです。
- 【質問 18】Ca 拮抗薬は何を使用していますか。
- 【回答】商品名ノルバスクとアダラート CR です。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。