

安定狭心症に対するニコランジルの短期的有効性・安全性に関するシステマティック・レビュー： β 遮断薬・持続性亜硝酸薬・Ca拮抗薬との比較花井雄貴,^{*,a,b} 三田充男,^a 菱沼 滋,^a 庄司 優^aA Systematic Review on the Short-term Efficacy and Safety of Nicorandil for Stable Angina Pectoris in Comparison with Those of β -Blockers, Nitrates and Calcium AntagonistsYuki HANAI,^{*,a,b} Mitsuo MITA,^a Shigeru HISHINUMA,^a and Masaru SHOJI^a^aDepartment of Pharmacodynamics, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan, and ^bDepartment of Pharmacy, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan

(Received April 8, 2010; Accepted August 13, 2010)

Nicorandil significantly reduced the incidence of major coronary events in patients with stable angina in a long-term trial, although there are few reports on its short-term efficacy in the treatment and prevention of angina symptoms. We performed a meta-analysis of the short-term efficacy of nicorandil compared with antianginal drugs for stable angina. We selected 20 reports (vs. β -blockers, $n=6$; vs. nitrates, $n=6$; vs. calcium antagonists, $n=8$) of prospective controlled trials from MEDLINE, the Cochrane Library, and Japana Centra Revuo Medicina. The trials were short in duration (median 5 weeks). We combined the results using odds ratios (OR) for discrete data and weighted mean differences (WMD) for continuous data. Compared with antianginal drugs, nicorandil did not show significant reduction of angina episodes per week (vs. β -blockers, -1.50 [95% confidence interval (CI): $-4.09, 1.09$]; vs. nitrates, 0.22 [95% CI: $-1.22, 1.65$]; vs. calcium antagonists, -0.23 [95% CI: $-1.37, 0.90$]). Furthermore, there were no significant differences in time to ischemia (total exercise duration, time to 1-mm ST depression, time to onset of pain). Although the total numbers of adverse events with each antianginal drug were similar, heart rate and blood pressure were significantly decreased by calcium antagonists but not changed by nicorandil (8.09 [95% CI: $3.20, 12.98$] and 8.64 [95% CI: $3.28, 13.99$], respectively). Thus this study suggests that short-term therapy with nicorandil is as effective as standard therapy and that nicorandil can also be used as a first-line agent in patients with stable angina.

Key words—nicorandil; angina pectoris; meta-analysis; β -blocker; calcium antagonist; nitrate

緒 言

近年、狭心症を始めとする虚血性心疾患は増加傾向にあり、総死亡者数は年間 75000 人に及ぶと報告されている。¹⁾ また、全狭心症の約 6 割を占める安定狭心症は、その病態が不安定狭心症や心筋梗塞へ進展することにより心臓死の危険率が高まると言われている。したがって、早期から安定狭心症の症状を安定化させ病態の進展を抑制することが、日常生活の QOL 向上のみならず、心血管死亡率抑制の面からも重要となる。

日本で開発された狭心症治療薬のニコランジルは

ユニークな薬理作用を持ち、 β 遮断薬や Ca 拮抗薬と並び広く使用されている。その作用機序として、血管平滑筋細胞膜の K^+ 透過性亢進を介する細胞外から細胞内への Ca^{2+} 流入抑制やニトログリセリン様作用等を有するとされ、これらの総合作用により冠血管拡張と抗狭心症効果を発揮する。²⁾ 特に K^+ 透過性亢進作用は持続性亜硝酸薬 (硝酸薬) 及び Ca 拮抗薬の作用と異なる。さらに、英国 Glasgow 大学グループの IONA (The Impact of Nicorandil in Angina) 試験により、ニコランジルは安定狭心症患者に平均 1.6 年投与した際の心血管イベント抑制効果が証明されており、標準薬が投与されている患者に併用した場合においても、安定狭心症患者に対する長期的効果を併せ持つ薬剤であることが報告された。³⁾

^a明治薬科大学薬効学教室, ^b東邦大学医療センター大森病院薬剤部

*e-mail: yuuki.hanai@med.toho-u.ac.jp

既に β 遮断薬、硝酸薬及びCa拮抗薬の安定狭心症治療における有効性においては、Heindenreich *et al.*⁴⁾ や Sculpher *et al.*⁵⁾ によるメタ解析等により示されており、欧米のガイドラインにおける安定狭心症治療指針においてエビデンスの多い β 遮断薬が最初に選択すべき薬剤とされている。⁶⁻⁹⁾ しかし、ニコランジルの有効性に関しては、狭心症症状の緩和、運動耐容能改善を目的とした比較臨床試験の報告が少なく、第2・3選択としての位置付けとなっている。一方、日本の虚血性心疾患におけるガイドラインでは、安定狭心症治療に関する明確な記載がない。そのため、邦文も含めた臨床研究まで系統的に調査した報告もみられず、短期的な有効性に関して十分な検討がなされていない。

そこで、本研究では比較的早期に改善すべきである狭心症症状の緩和、運動耐容能改善を短期的な指標とした際の、狭心症治療効果に関する研究報告を邦文論文まで含めて系統的に収集し、メタ解析の手法を用い、安定狭心症におけるニコランジルと他の標準的な狭心症治療薬との短期的な有効性・安全性について比較検討した。

方 法

1. 文献検索 MEDLINE (1966年-2010年2月)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (2010, Issue 2)、及び医学中央雑誌 (1983年-2010年2月) を対象データベースとして使用し、安定狭心症患者に対するニコランジルの有効性・安全性について検討した比較試験を以下に示す検索用語と検索式より系統的に検索し、該当論文を抽出した。また、電子データベースの検索に加えて、検索された論文の引用文献リストを利用してハンドサーチを行った。

(MEDLINE 及び Cochrane Library)

- # 1. angina pectoris [Mesh]
- # 2. angina
- # 3. myocardial ischemia [Mesh]
- # 4. myocardial ischemia
- # 5. ischaemi*
- # 6. ischemi*
- # 7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- # 8. nicorandil [Mesh]
- # 9. nicorandil

#10. #8 OR #9

#11. #7 AND #10 [Limits: human]

(医学中央雑誌)

- # 1. nicorandil/TH or ニコランジル/AL
- # 2. nicorandil/TH or シグマート/AL
- # 3. nicorandil/TH or ペリサロール/AL
- # 4. nicorandil/TH or nicorandil/AL
- # 5. nicorandil/TH or sigmart/AL
- # 6. nicorandil/TH or perisalol/AL
- # 7. nicorandil/TH or SG-75/AL
- # 8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- # 9. 狭心症/TH or 狭心症/AL
- #10. 冠疾患/TH or 冠疾患/AL
- #11. 心筋虚血/TH or 心筋虚血/AL
- #12. #9 OR #10 OR #11
- #13. #8 AND #12 [Publication Type : 原著論文]

2. 採用基準 研究論文中、以下に示す条件を満たす論文を採用した。

(研究デザイン)

- 前向き比較対照試験

(対象患者)

- 安定狭心症患者又は安定した狭心症発作を有する虚血性心疾患患者

安定狭心症とは、安定した狭心症症状を有する場合、短時間作用型硝酸薬使用により発作改善する場合、運動負荷試験によりST低下を認める場合とした。また、心筋梗塞の既往の有無は対象としなかった。

(介入)

- ニコランジル単独投与 vs. β 遮断薬、硝酸薬、Ca拮抗薬単独投与

- 服用方法：経口投与

(観察期間)

- 狭心症症状の緩和又は運動耐容能改善をエンドポイントとした試験のうち、各薬剤投与後から1週間以上追跡した試験

(言語)

- 制限なし

3. データ抽出 採用基準を満たした論文から、以下のデータを抽出した。解析対象論文からのデータ抽出は、「方法」の項と「結果」の項で別々のフォームを用意し、同一人物が時間をおいて行った。

- 研究デザイン

- 対象患者数, 平均年齢

〈有効性のエンドポイント〉

- 各論文における薬剤投与前及び介入終了時点での薬剤投与後の1週間当たりの狭心症発作回数, 1週間当たりの短時間作用型硝酸薬使用量

- 各論文における薬剤投与前及び介入終了時点での薬剤投与後の運動負荷試験の各評価項目 (最大運動時間・STが1mm低下するまでの運動時間・発作が誘発されるまでの運動時間)

また, 運動負荷試験において, 介入終了時での薬剤投与何時間後に各運動時間を測定したか記載のあるデータについては, 投与1-2時間後の測定値 (peak) と投与12-24時間後の測定値 (trough) とのサブグループに分けてデータを抽出した.

〈安全性のエンドポイント〉

- 全副作用発現率, 頭痛発現率, 安静時心拍数 (heart rate: HR), 収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP)

4. エンドポイントと評価方法

- 運動負荷試験の各評価項目とそのサブグループにおいては, ニコランジル群と対照群の薬剤投与前の運動時間に差異が生じる可能性があるため, 各群内で介入終了時点の薬剤投与後から薬剤投与前の運動時間を差し引き, 介入前後の運動時間の延長で評価した.

- 1週間当たりの狭心症発作回数, 1週間当たりの短時間作用型硝酸薬使用量, HR, SBPにおいては, 薬剤投与前の測定値に差異が生じる可能性があるが, 介入終了時点の薬剤投与後から薬剤投与前の測定値を差し引いた介入前後の発作回数差等を算出できなかったため, 介入終了時点の測定値で評価することとした.

5. 研究の質の評価 解析対象論文の研究の質は Jadad *et al.* のスコアリングシステム¹⁰⁾を用いて評価した. 最高スコアを5点として, 3点以上を質の高い研究, 2点以下を質の低い研究とした.

6. 統計解析 統合方法として, 1週間当たりの狭心症発作回数, 1週間当たりの短時間作用型硝酸薬使用量, HR, SBPにおいては, 共通尺度で評価されているため “Mean Difference 法” を用いて統合した. 運動負荷試験の各評価項目においては, 各試験により運動負荷量, 運動プロトコル等が異なる

ため共通尺度で評価できないと判断し “Standardized Mean Difference 法” を用いて統合した. また, 全副作用発現率, 頭痛発現率においては, “Mantel-Haenszel 法” を用いて統合した. まず, 解析する研究について結果の不均一性を Q 検定により評価し, 不均一性が棄却された場合には “fixed-effect model” を, 不均一性は棄却されないが, 併合可能と判断できる場合には “random-effect model” をそれぞれ用いた.

1週間当たりの狭心症発作回数, 1週間当たりの短時間作用型硝酸薬使用量, 運動負荷試験における各評価項目, HR, SBP は研究毎の重み付け平均値差 (weighted mean difference: WMD) とその 95% 信頼区間 (confidence interval: CI) から, 副作用発現率はオッズ比 (odds ratio: OR) とその 95% CI から安全性を評価した.

運動負荷試験におけるサブグループ解析は, “Standardized Mean Difference 法” を用いて統合し, 研究毎の WMD とその 95% CI から評価した.

統合解析には, Cochrane Review Manager 5.0.17 (RevMan 5.0.17) を用い, 有意差判定は, α 危険率 5%で行った.

結 果

1. 検索結果 MEDLINE 検索の結果 333 報, Cochrane Central Register of Controlled Trials 検索の結果 111 報, 医学中央雑誌検索の結果 565 報の研究論文が検索された. 各データベースの検索で二重に検索されている研究論文を除き, ハンドサーチで追加した 2 報を含めると合計 863 報の研究論文が検索された. このうち, 重複と考えられる 1 報¹¹⁾を除き, 採用基準に合致した論文は 20 報であり, 対照薬が β 遮断薬であるものが 6 報,¹²⁻¹⁷⁾ 硝酸薬であるものが 6 報,¹⁸⁻²³⁾ Ca 拮抗薬であるものが 8 報²⁴⁻³¹⁾であった. 20 報のうち 8 報が邦文論文であった (Fig. 1).

2. 解析対象論文の特徴 本研究において解析対象とした論文の要約を Table 1 に示した. 解析対象とした論文において, 研究対象数の範囲は 11-246 名で, 参加人数が 100 名未満を対象とした研究が 75% を占めていた. β 遮断薬と比較した研究論文において, 採用した論文数 6 報のうち邦文論文は 3 報^{12,13,17)} 含まれており, 採用人数は 53% を占めて

いた。同様に、硝酸薬との比較では論文数 6 報のうち、邦文論文は 1 報,¹⁸⁾ 採用人数は 10% を占め、Ca 拮抗薬との比較では論文数 8 報のうち、邦文論

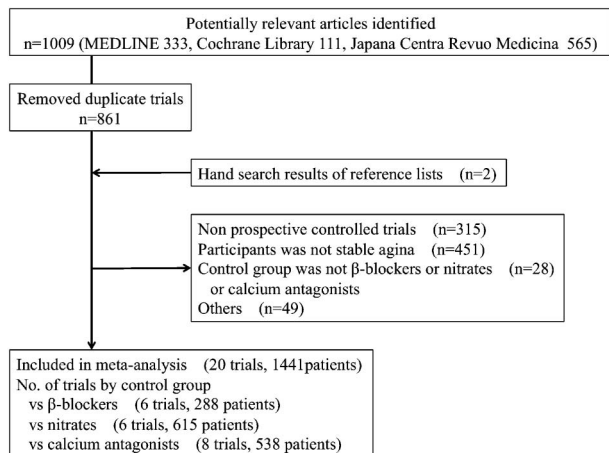


Fig. 1. Flow of Trial Selection Process

文は 4 報,^{24-26,30)} 採用人数は 37% を占めていたため、ニコランジルの研究試験は邦文で記載されたものが多く含まれている傾向がみられた。また、採択論文におけるニコランジルの投与量は 10 mg から 60 mg であった。これは、本邦で推奨されている投与量 (15-30 mg/d) とほぼ同様であった。観察期間は 2-12 週間であり、数週間程度の短期的な抗狭心症効果を比較した研究論文が多かった。

3. 研究の質の評価 Jadad *et al.* のスコアリングシステム¹⁰⁾ による評価点より、解析対象論文 20 報のうち、13 報^{12,14-16,19,20,22-24,27-29,31)} を研究の質の高い論文、7 報^{13,17,18,21,25,26,30)} を質の低い論文とした (Table 1)。研究の質が低いと評価した論文のうち、4 報^{13,18,25,30)} は非ランダムと非マスク試験、1 報²⁶⁾ は非ランダム試験、1 報¹⁷⁾ は非マスク試験であった。また、脱落者の人数や理由について記載のない論文は 6 報^{13,17,21,25,26,30)} であった。本解析におい

Table 1. Description of Included Studies

Reference	Publication year	Country	Study design	Age (mean)	Number of entry patient nicorandil /control	Dose (mg) nicorandil /control	Control drug	Duration (week)	Jadad score
vs. β-Blockers									
Murao S <i>et al.</i> ¹²⁾	1982	Japan	RCT	56.6-59.2	52/60	15-60/30-60	Propranolol	3	5
Yamagami T <i>et al.</i> ¹³⁾	1986	Japan	CCT	53-54.7	7/15	NA	β-blocker	2-4	0
Hughes LO <i>et al.</i> ¹⁴⁾	1990	U.K.	RCT	61	19/18	20-40/100-200	Atenolol	6	4*
Meeter K <i>et al.</i> ¹⁵⁾	1992	Netherland	RCT	61-62	38/39	20-40/120-240	Propranolol	6	4
Di Somma S <i>et al.</i> ¹⁶⁾	1993	Italy	RCT	54.4	10/10	20-40/200	Metoprolol	6	3
Tomita F <i>et al.</i> ¹⁷⁾	1994	Japan	CCT	NA	10/10	15/60	Metoprolol	2	2
vs. Nitrates									
Mimura G <i>et al.</i> ¹⁸⁾	1985	Japan	CCT	60.5-64.4	35/25	15-30/40-48	ISDN	4	1
Lai C <i>et al.</i> ¹⁹⁾	1991	Italy	RCT	47-70	18/18	NA	ISMN	2	4
Doring G_a ²⁰⁾	1992	Germany	RCT	62.9	63/63	40/40	ISMN	8	5
Doring G_b ²⁰⁾	1992	Germany	RCT	58-60.6	32/34	30-60/20-40	ISDN	6	5
Falcon C <i>et al.</i> ²¹⁾	1993	Italy	RCT	57.7	21/20	20-40/80	ISDN	6	2
Udaykumar P <i>et al.</i> ²²⁾	2003	India	RCT	54.9	20/20	10-40/20-80	ISMN	8	3
Zhu WL <i>et al.</i> ²³⁾	2007	China	RCT	55.1-56.6	123/123	15/40	ISMN	2	4
vs. Calcium antagonists									
Yamada K <i>et al.</i> ²⁴⁾	1982	Japan	RCT	NA	60/62	15/30	Nifedipine	2	5
Kurogane H <i>et al.</i> ²⁵⁾	1987	Japan	CCT	64.4	16/16	15/30	Nifedipine	4	0
Nakamura Y <i>et al.</i> ²⁶⁾	1989	Japan	RCT	59.4-60.4	17/17	30/90	Diltiazem	>2	1
Sasaki J <i>et al.</i> ²⁷⁾	1992	Japan	RCT	61-65	20/17	15/60	Diltiazem	12	3
Ulvenstam G <i>et al.</i> ²⁸⁾	1992	Sweden	RCT	62.2	29/29	20-40/40	Nifedipine	8	4
Guermontprez JL <i>et al.</i> ²⁹⁾	1993	France	RCT	60.1-60.7	60/63	20-40/180	Diltiazem	12	4
Ohyama Y <i>et al.</i> ³⁰⁾	1993	Japan	CCT	NA	6/5	15/90	Diltiazem	2	0
The SWAN Study Group ³¹⁾	1999	Switzerland Austria	RCT	62	57/64	20-40/5-10	Amlodipine	8	4

RCT, Randomized controlled trial; CCT, Clinical controlled trial; ISDN, Isosorbide dinitrate; ISMN, Isosorbide mononitrate; NA, not available. * Data was calculated in reference to methods of Ref. 11.

ては、採択論文の参加人数が少なかったため、研究の質の低い論文も含め、すべての研究を統合した。

4. 不均一性の検定 本研究で行った解析のうち、硝酸薬、Ca拮抗薬との比較試験における1週間当たりの狭心症発作回数、 β 遮断薬との比較試験におけるSTが1mm低下するまでの運動時間のtroughデータ解析の結果に統計学的不均一性が認められた。それ以外の評価項目の結果においては、統計学的不均一性は認められなかった。

5. 解析結果

5-1. ニコランジル群と β 遮断薬群の比較 1週間当たりの狭心症発作回数、短時間作用型硝酸薬消費量を検討している研究は1報¹²⁾のみであり、介入終了時点での狭心症症状の抑制効果において、両群に有意差は認められなかった(狭心症発作回数: WMD, -1.50 [95% CI: $-4.09, 1.09$], 短時間作用型硝酸薬消費量: WMD, -1.05 [95% CI: $-3.67, 1.57$]; Fig. 2)。同様に、運動負荷試験を検討している研究は4報¹³⁻¹⁶⁾であり、介入前後での最大運動時間の延長作用、STが1mm低下するまでの運動時間の延長作用、発作が誘発されるまでの運動時間の延長作用のいずれにおいても、両群に有意差は認められなかったため、運動耐容能の改善効果に有意な差は得られなかった(最大運動時間: WMD, -0.12 [95% CI: $-0.45, 0.21$], 1mm-ST低下時間: WMD, -0.10 [95% CI: $-0.46, 0.25$], 発作誘発時間: WMD, 0.17 [95% CI: $-0.21, 0.55$]; Fig. 2)。また、運動負荷試験の各評価項目におけるpeakとtrough別のサブグループ解析においても、最大運動時間、STが1mm低下するまでの運動時間、発作が誘発されるまでの運動時間の延長作用のWMDすべてにおいて両群に有意差は認められなかった(Fig. 3)。しかし、ニコランジルと β 遮断薬を比較検討した研究においては報告数及び対象患者数も少なかったため、両群の効果について十分な検出ができなかった可能性も考えられる。副作用に関しては、全副作用発現率を検討している研究は2報^{12,16)}頭痛発現率は3報^{12,14,16)}HRは3報^{12,16,17)}SBPは2報^{12,16)}であり、全副作用発現率とSBPは両群に有意差は認められなかった(全副作用発現率: OR, 1.13 [95% CI: $0.46, 2.77$], SBP: WMD, 2.90 [95% CI: $-6.75, 12.54$]; Fig. 4)。それに対して、ニコランジル投与の際に注意すべき頭痛においては、ニコ

ランジル群で有意に発現率が高く(OR, 8.14 [95% CI: $2.56, 25.89$]; Fig. 4)、逆にHRにおいては β 遮断薬群で有意なHRの低下が認められた(WMD, 8.09 [95% CI: $3.20, 12.98$]; Fig. 4)。副作用による中止率に有意な差は認められなかった。また、治療中止に関する詳細な内容について、記載されていなかった。

5-2. ニコランジル群と硝酸薬群の比較 1週間当たりの狭心症発作回数を検討している研究は4報^{18,20,22,23)}短時間作用型硝酸薬消費量は2報^{18,23)}であり、介入終了時点での狭心症症状の抑制効果において、両群に有意差は認められなかった(狭心症発作回数: WMD, 0.22 [95% CI: $-1.22, 1.65$], 短時間作用型硝酸薬消費量: WMD, 0.04 [95% CI: $-0.88, 0.95$]; Fig. 5)。同様に、運動負荷試験を検討している研究は5報¹⁹⁻²³⁾であり、介入前後での最大運動時間の延長作用、STが1mm低下するまでの運動時間の延長作用、発作が誘発されるまでの運動時間の延長作用のいずれにおいても、両群に有意差は認められなかったため、運動耐容能の改善効果に有意な差は得られなかった(最大運動時間: WMD, 0.15 [95% CI: $-0.03, 0.32$], 1mm-ST低下時間: WMD, -0.02 [95% CI: $-0.19, 0.16$], 発作誘発時間: WMD, 0.17 [95% CI: $-0.06, 0.39$]; Fig. 5)。硝酸薬については運動負荷試験のpeakとtrough別に記載された研究がみられなかったため、サブグループ解析を行うことができなかった。副作用に関しては、全副作用発現率を検討している研究は3報^{18,22,23)}頭痛発現率は4報^{18,20,22,23)}HRは3報^{19,20,23)}SBPは3報^{19,20,23)}であり、各検討項目のすべてにおいて両群に有意差は認められなかった(全副作用発現率: OR, 0.82 [95% CI: $0.46, 1.47$], 頭痛発現率: OR, 1.04 [95% CI: $0.68, 1.58$], HR: WMD, -0.17 [95% CI: $-1.88, 1.55$], SBP: WMD, -0.98 [95% CI: $-3.67, 1.71$]; Fig. 6)。副作用による中止率に有意な差は認められなかった。また、治療中止に関する詳細な内容について、記載されていなかった。

5-3. ニコランジル群とCa拮抗薬群の比較 1週間当たりの狭心症発作回数を検討している研究は6報^{24-28,31)}短時間作用型硝酸薬消費量は5報^{24,25,27,29,31)}であり、介入終了時点での狭心症症状の抑制効果において、両群に有意差は認められなかった(狭心症

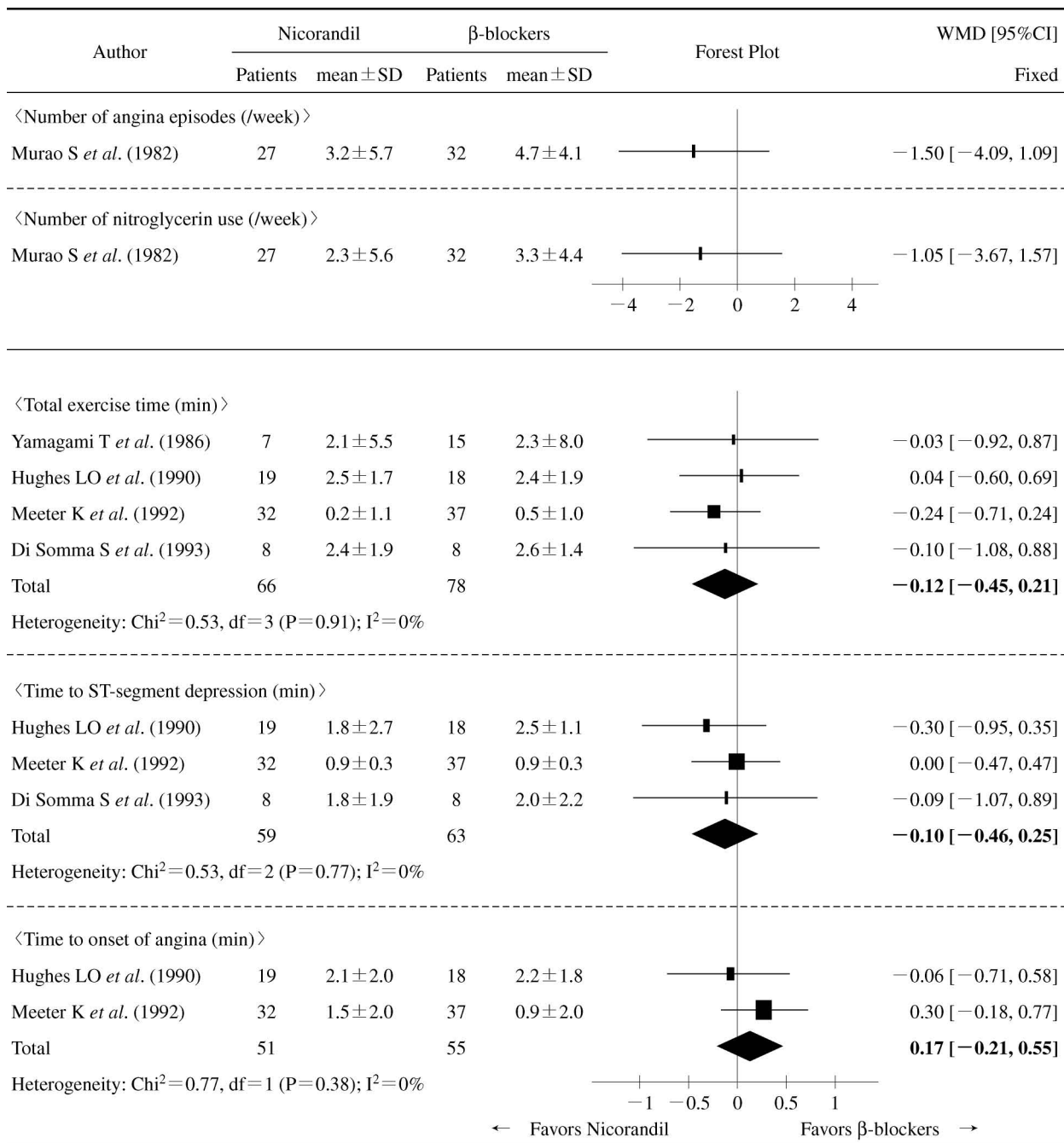


Fig. 2. Effectiveness of Nicorandil to the Number of Angina Episodes and Nitroglycerin Use, and Prolonged Duration of Total Exercise Time, Time to ST-Segment Depression and Time to Onset of Angina Compared with β -Blockers

発作回数：WMD, -0.23 [95% CI: -1.37, 0.90], 短時間作用型硝酸薬消費量：WMD, -0.18 [95% CI: -0.36, 0.01]; Fig. 7). 同様に、運動負荷試験を検討している研究は6報^{25,26,28-31)}であり、介入前後での最大運動時間の延長作用、STが1mm低下するまでの運動時間の延長作用、発作が誘発されるまでの運動時間の延長作用のいずれにおいても、両群に有意差は認められなかったため、運動耐容能の改

善効果に有意な差は得られなかった(最大運動時間：WMD, 0.01 [95% CI: -0.20, 0.23], 1mm-ST低下時間：WMD, 0.06 [95% CI: -0.16, 0.29], 発作誘発時間：WMD, -0.01 [95% CI: -0.25, 0.23]; Fig. 7). また、運動負荷試験の各評価項目におけるpeakとtrough別のサブグループ解析においても、最大運動時間、STが1mm低下するまでの運動時間、発作が誘発されるまでの運動時間の延長作用の

Outcomes (No. of trials)	Nicorandil	Control	WMD [95%CI] Fixed
	Patients	Patients	
vs β-blockers			
〈Total exercise time (min)〉			
2 hour after medication intake (2) ^{14, 15)}	51	55	-0.14 [-0.52, 0.24]
12 hour after medication intake (3) ^{14, 15, 16)}	59	63	-0.13 [-0.49, 0.22]

〈Time to ST-segment depression (min)〉			
2 hour after medication intake (2) ^{14, 15)}	51	55	-0.10 [-0.49, 0.28]
12 hour after medication intake (3) ^{14, 15, 16)}	59	63	-1.17 [-3.31, 0.96]*

〈Time to onset of angina (min)〉			
2 hour after medication intake (2) ^{14, 15)}	51	55	0.17 [-0.21, 0.55]
12 hour after medication intake (2) ^{14, 15)}	51	55	-0.17 [-0.55, 0.22]
vs Ca antagonists			
〈Total exercise time (min)〉			
2 hour after medication intake (2) ^{28, 29)}	75	69	0.04 [-0.30, 0.37]
12 hour after medication intake (1) ³¹⁾	56	62	-0.05 [-0.41, 0.31]

〈Time to ST-segment depression (min)〉			
2 hour after medication intake (2) ^{28, 29)}	73	76	0.15 [-0.17, 0.48]
12 hour after medication intake (1) ³¹⁾	56	62	-0.10 [-0.46, 0.26]

〈Time to onset of angina (min)〉			
2 hour after medication intake (2) ^{28, 29)}	73	78	0.15 [-0.18, 0.47]
12 hour after medication intake (1) ³¹⁾	56	62	-0.21 [-0.58, 0.15]

Fig. 3. The Effects of Nicorandil on Prolonged Duration of Total Exercise Time, Time to ST-Segment Depression and Time to Onset of Angina 2 and 12 Hour after Medication Compared with β -Blockers or Ca Antagonists

*Random-effect model was used.

WMD すべてにおいて両群に有意差は認められなかった (Fig. 3). 副作用に関しては, 全副作用発現率を検討している研究は 4 報,^{24,28,29,31)} 頭痛発現率は 4 報,^{24,28,29,31)} HR は 5 報,²⁴⁻²⁸⁾ SBP は 4 報^{24,25,27,28)} であり, 全副作用発現率と HR は両群に有意差は認められなかった (全副作用発現率: OR, 1.01 [95

% CI: 0.76, 1.33], HR: WMD, 0.22 [95% CI: -3.33, 3.76]; Fig. 8). それに対して, 頭痛においてはニコランジル群で有意に発現率が高く (OR, 2.18 [95% CI: 1.13, 4.20]; Fig. 8), SBP においては Ca 拮抗薬群で有意な SBP の低下が認められた (WMD, 8.64 [95% CI: 3.28, 13.99]; Fig. 8). 副作用

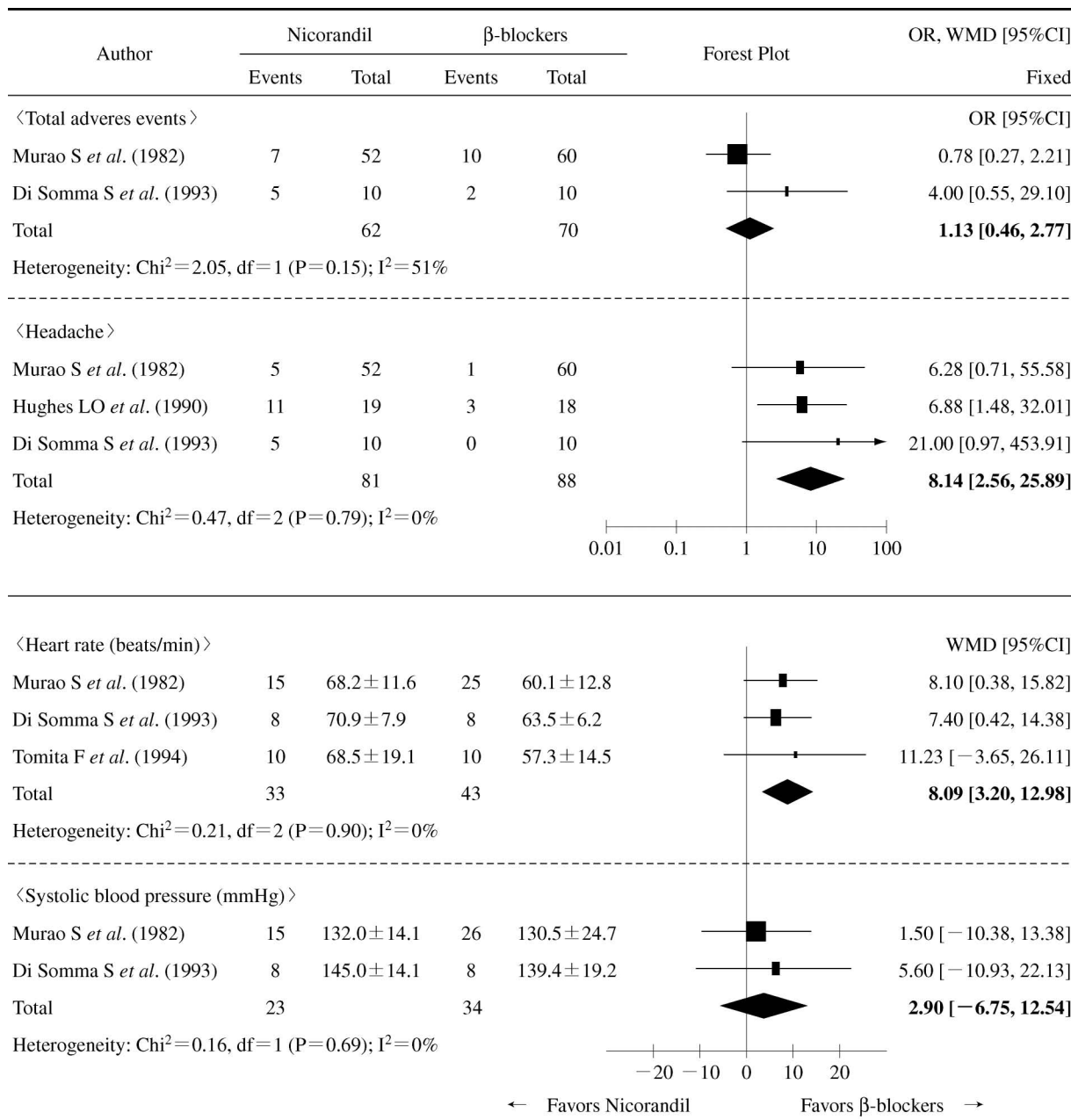


Fig. 4. Frequency of Total Adverse Events, Headache and Hemodynamic Parameters to Nicorandil Compared with β-Blockers

による中止率に有意な差は認められなかった。また、治療中止に関する詳細な内容について、記載されていない。

考 察

本研究のメタ解析において、安定狭心症におけるニコランジルと標準的な狭心症治療薬との有効性・安全性を比較した結果、統計学的な有意差は認められなかった。したがって、ニコランジルはすべての有効性の指標において既存の標準薬に優る効果は証

明されなかったものの、標準薬と比較しても遜色のない狭心症発作予防効果、運動耐容能改善効果を有することが示唆された。しかし、この結果に関しては、統計学的検出力が十分であったかが問題となる。そこで、過去の標準的な狭心症治療薬とプラセボとの比較研究における有効性の差を参考値とし、狭心症発作の予防効果に関しては、治療前の平均的な狭心症発作回数がおよそ1週間あたり10回程度であったことから薬剤間で2回/週の差が認められれば臨床上意義のある差があると判断し、また、運

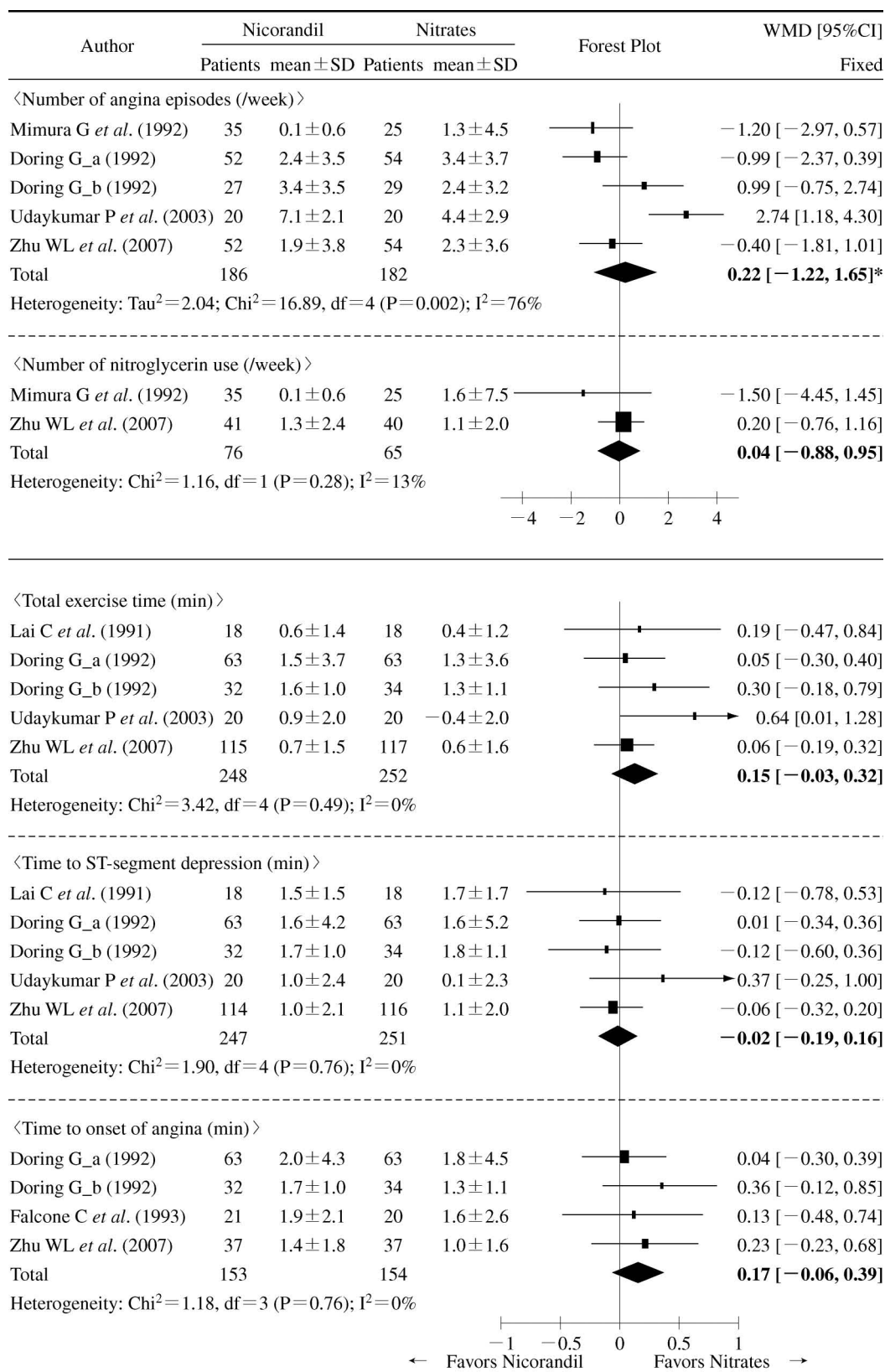


Fig. 5. Effectiveness of Nicorandil to the Number of Angina Episodes and Nitroglycerin Use, and Prolonged Duration of Total Exercise Time, Time to ST-Segment Depression and Time to Onset of Angina Compared with Nitrates

*Random-effect model was used.

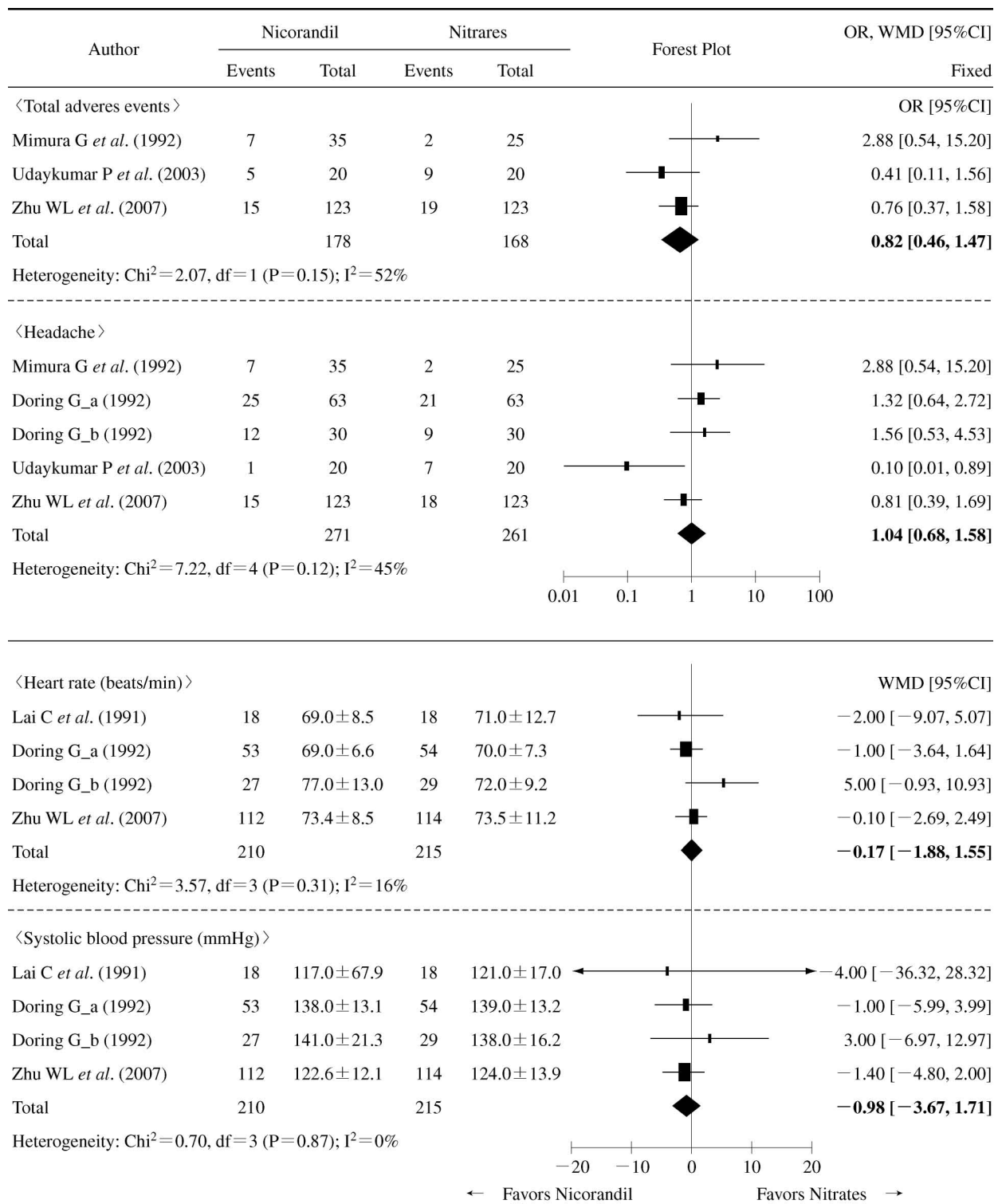


Fig. 6. Frequency of Total Adverse Events, Headache and Hemodynamic Parameters to Nicorandil Compared with Nitrates

動耐容能の改善効果に関しては、治療前の平均的な最大運動時間がおよそ7分程度であったことから薬剤間で1分の差が認められれば臨床意義のある差があると判断し、これらの差を基に統計学的検出力

を算出した。その結果、ニコランジル群 vs. 硝酸薬群、ニコランジル群 vs. Ca拮抗薬群を比較した際の統計学的検出力は、狭心症発作の予防効果においてはともに約89%であり、運動耐容能の改善効

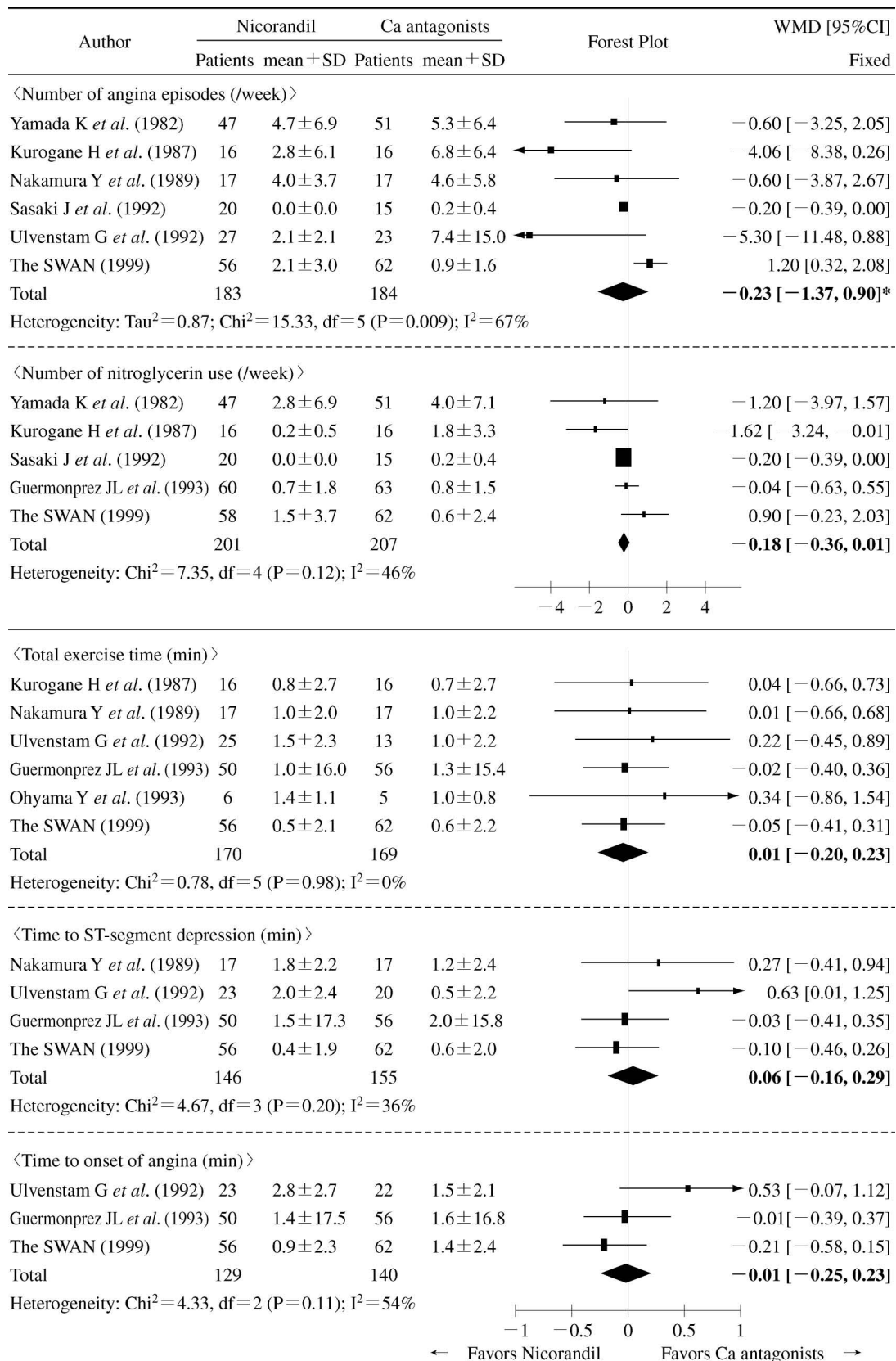


Fig. 7. Effectiveness of Nicorandil to the Number of Angina Episodes and Nitroglycerin Use, and Prolonged Duration of Total Exercise Time, Time to ST-Segment Depression and Time to Onset of Angina Compared with Ca Antagonists

*Random-effect model was used.

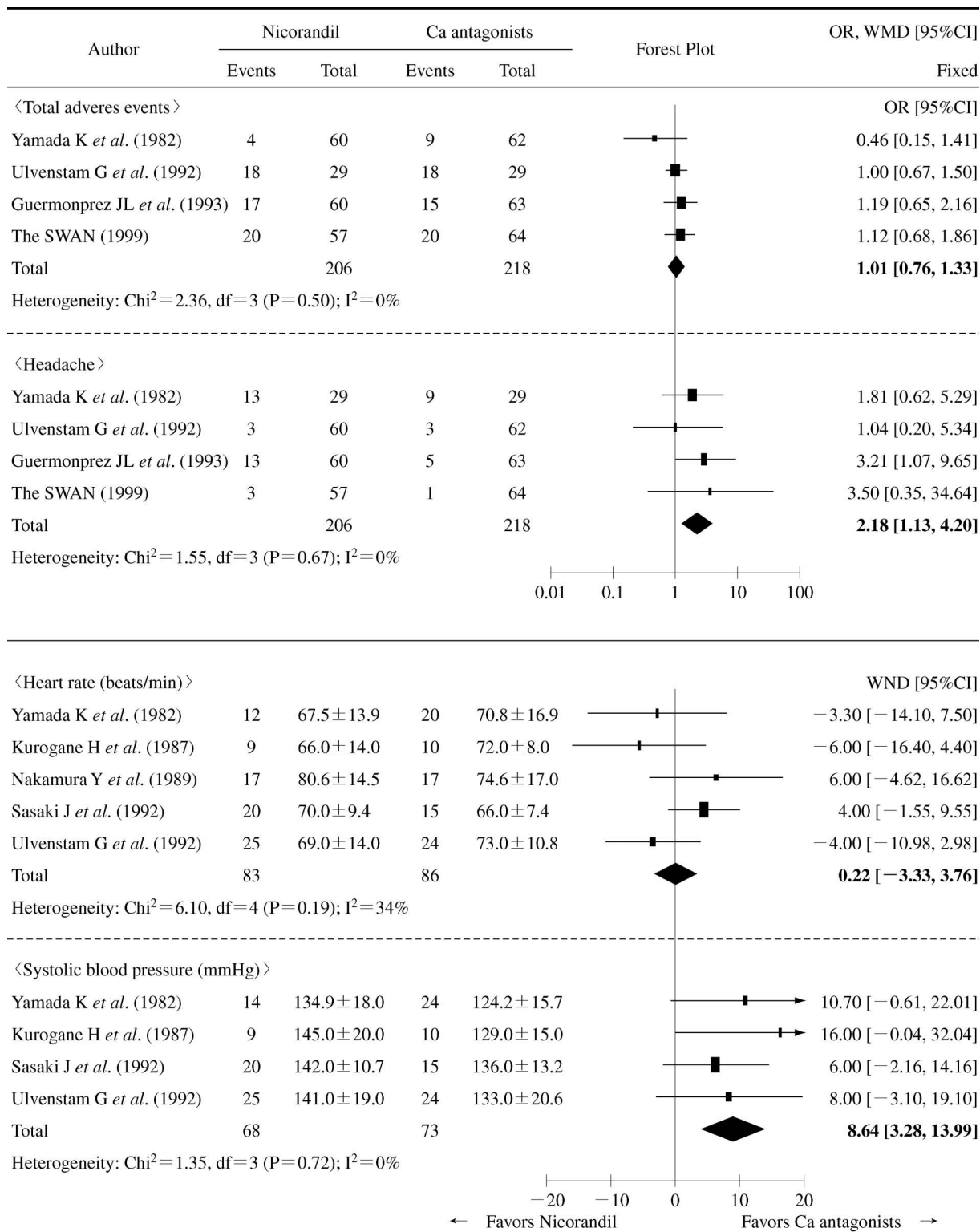


Fig. 8. Frequency of Total Adverse Events, Headache and Hemodynamic Parameters to Nocarandil Compared with Ca Antagonist

果においては前者が約 96%，後者が約 86%と算出された。そのため、各検出力は 80%以上を満たしており、有効性の各評価項目において“有効性に差がない”とした結果を十分支持することが可能と考

える。一方、ニコランジル群 vs. β 遮断薬群を比較した結果においては、狭心症発作の予防効果で約 24%，運動耐容能の改善効果で約 51%と比較的低い検出力となったため、β 遮断薬との比較に関して

は薬剤間の差を十分に検出できなかった可能性もあり、今後さらにサンプル数を増やした解析が望まれる。また、今回の研究では、各比較試験を統合する際に質の低い研究と評価した論文も含めてメタ解析を行った。これは、システマティックに論文を集積したにもかかわらず、いまだサンプル数を大規模に増やすまでには至らなかったためである。しかし、感受性分析を行い、質の高い論文のみでメタ解析した場合においても、今回の解析結果と同様の結論に至った。

今回は対照群が β 遮断薬、Ca拮抗薬の運動負荷試験において、測定時間によってpeakとtrough別にサブグループ解析を行った。ニコランジルの薬物動態パラメータから T_{max} は0.63 h (range: 0.33–2 h)³²⁾であったため、各研究で報告されていた1–2時間後を血中濃度のpeakとした。その結果、ニコランジルの β 遮断薬やCa拮抗薬との比較において、peak, troughともに有意差は認められなかった。したがって、ニコランジルの半減期が短いものの、服用期間が数週間経過した症例では運動耐容能改善に関して日内変動はなく、ニコランジルの冠血管拡張効果は持続的なものであると考えられる。³³⁾ また、ニコランジルの硝酸薬と異なり耐性獲得はなく、³⁴⁾ 休薬期間を設ける必要もないため、発作発現時間に合わせて服用しても効果に影響はなく、標準的な狭心症治療薬と同様に服薬コンプライアンスを高めることが発作予防、運動耐容能改善にとって重要な要因となると考えられる。

本研究では、硝酸薬、Ca拮抗薬との比較試験における1週間当たりの狭心症発作回数、 β 遮断薬との比較試験におけるSTが1 mm低下するまでの運動時間のサブグループ解析の結果に統計学的不均一性が認められた。不均一性が認められた項目において、運動負荷試験の方法や心電図の測定方法など、各採用論文の治療効果の評価方法に差異はみられなかった。しかし、本研究では大規模に症例数を集積できなかったため、比較的参加人数の多い研究結果に影響を受け易い傾向がみられた。

安全性に関して、各標準薬との全副作用発現率のメタ解析結果から、同等の安全性を有することが示唆された。しかし、個々の副作用においては、ニコランジルの β 遮断薬と比べ心拍数低下作用が、Ca拮抗薬と比べ血圧低下作用が有意に緩徐であること

が示された。心筋収縮力及び心刺激伝導系抑制作用を持たず、冠血管特異性が高いニコランジルの心拍数、血圧への影響が少なかったと考えられる。^{34,35)} さらに、血圧に関しては、血管選択性が高いとされるジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ニフェジピン、アムロジピン)のみのサブグループ解析を行った結果、より明確にSBPを低下させた(WMD, 10.63 [95% CI: 3.53, 17.74])。採用論文においてはジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を用いたものが多く、血圧への影響が顕著に現れた可能性があるものの、特に転倒リスクの高い患者にCa拮抗薬を投与する際には注意が必要である。一方、ニコランジル投与時に注意すべき頭痛に関しては、 β 遮断薬やCa拮抗薬と比べ発現率が高い結果となった。頭痛の発現機序に関しては不明な点も多いが、一酸化窒素供与体としての作用機序が関与していることが示唆されており、硝酸薬との発現率に差がないとの本結果もそれを裏付けるものであった。しかし、ニコランジルによる頭痛の転帰は、薬剤の中止又は減量により大半が回復・軽快し、重症化率も0.3%と低く、さらに、頭痛発現までの期間は投与開始2日以内が70%を占めるとの報告³⁶⁾もあり、投与初期に注意深く観察することにより、十分管理可能な副作用であると考えられる。

また、対象患者や重症度に多少差があるものの、安定狭心症患者に対する現在までの長期比較試験をニコランジルと各標準薬で比較してみると、ニコランジルにおいては、IONA試験により標準薬を投与した患者に併用した場合においても、心血管イベント(冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞、胸痛による予定外の入院)の複合エンドポイントの相対リスクを有意に減少させる(OR, 0.83 [95% CI: 0.72, 0.97])ことが報告されている。³⁾ これは、ニコランジル特有である K^+ 透過性亢進作用が関与していると考えられ、特にミトコンドリアの K^+ (mito K^+)チャネル開口による虚血心筋細胞死抑制作用により、心筋梗塞、不整脈、冠動脈疾患死を長期的に抑制することが示唆されている。³⁷⁾ 現在、この機序は薬剤プレコンディショニング作用として注目されている。一方、 β 遮断薬においては、ASIST(The Atenolol Silent Ischemia Study)試験により、全死亡と心血管イベント(非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院、救命し得た心室頻拍/心室細動、狭心症の悪

化, 血行再建術施行) の複合エンドポイントの抑制効果は有意差を認めたものの (OR, 0.44 [95% CI: 0.26, 0.75]), 狭心症悪化の項目の差異が強く影響していると考えられ, その項目を除いた場合 (全死亡, 非致死性心筋梗塞, 不安定狭心症による入院, 救命し得た心室頻拍/心室細動のみ) は有意差が認められていない.³⁸⁾ また, Ca拮抗薬の ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) 試験においては, 全死亡と心血管イベント (急性心筋梗塞, 難治性狭心症, 新規顕性心不全, 障害を残す脳梗塞, 末梢血行再建術) の抑制効果に有意差は認められていない (OR, 0.97 [95% CI: 0.88, 1.07]).³⁹⁾ 硝酸薬に至っては長期プラセボ比較試験成績がみられないため, 長期的な効果はいまだ不明確である。つまり, ニコランジルは長期的な有用性が示されており, 今回の解析結果より, 短期的効果においても他の標準的な狭心症治療薬と並べても遜色なく, 安定狭心症に対する治療としてニコランジル導入も選択肢の1つとして期待できると考えられる。

結 論

ニコランジルの既存の研究を集積し, 安定狭心症治療に対する短期的な有効性・安全性についてメタ解析を行った結果, β 遮断薬, 硝酸薬, Ca拮抗薬と比較し, 統計学的な有意差を認めなかった。今後のニコランジルの有用性が期待される。

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare: (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei07/index.html>), cited 20 February, 2010.
- 2) Goldschmidt M., Landzberg B. R., Frishman W. H., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 559–572 (1996).
- 3) IONA Study Group, *Lancet*, **359**, 1269–1275 (2002).
- 4) Heidenreich P. A., McDonald K. M., Hastie T., Fadel B., Hagan V., Lee B. K., Hlatky M. A., *JAMA*, **281**, 1927–1936 (1999).
- 5) Sculpher M. J., Petticrew M., Kelland J. L., Elliott R. A., Holdright D. R., Buxton M. J., *Health Technol. Assess.*, **2**, 1–176 (1998).
- 6) The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc., (<http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1044991838085StableAnginaNewFigs.pdf>), cited 5 September, 2010.
- 7) Fraker T. D. Jr., Fihn S. D., Gibbons R. J., Abrams J., Chatterjee K., Daley J., Deedwania P. C., Douglas J. S., Ferguson T. B. Jr., Fihn S. D., Fraker T. D. Jr., Gardin J. M., O'Rourke R. A., Williams S. V., Smith S. C. Jr., Jacobs A. K., Adams C. D., Anderson J. L., Buller C. E., Creager M. A., Ettinger S. M., Halperin J. L., Hunt S. A., Krumholz H. M., Kushner F. G., Lytle B. W., Nishimura R., Page R. L., Riegel B., Tarkington L. G., Yancy C. W., *Circulation*. **116**, 2762–2772 (2007).
- 8) Fox K., Garcia M. A., Ardissino D., Buszman P., Camici P. G., Crea F., Daly C., De Backer G., Hjemdahl P., Lopez-Sendon J., Marco J., Morais J., Pepper J., Sechtem U., Simoons M., Thygesen K., *Eur. Heart J.*, **27**, 1341–1381 (2006).
- 9) “Management of Stable Angina: A National Clinical Guideline,” ed. by Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN, Edinburgh, 2007.
- 10) Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D. J. M., Gavaghan D. J., McQuany H. J., *Control. Clin. Trials*, **17**, 1–12 (1996).
- 11) Raftery E. B., Lahiri A., Hughes L. O., Rose E. L., *Eur. Heart J.*, **14** (Suppl. B), 35–39 (1993).
- 12) Murao S., Kimura E., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **13**, 311–326 (1982).
- 13) Yamagami T., Akagami H., Maeda Y., Hudemoto Y., Kobayashi T., Toyama S., *Current Therapy*, **4**, 113–129 (1986).
- 14) Hughes L. O., Rose E. L., Lahiri A., Raftery E. B., *Am. J. Cardiol.*, **66**, 679–682 (1990).
- 15) Meeter K., Kelder J. C., Tijssen J. G., Bucx J. J., Henneman J. A., Kerker J. P., Hugenholtz P. G., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20** (Suppl. 3), S59–S66 (1992).
- 16) Di Somma S., Liguori V., Petitto M., Carotenuto A., Bokor D., de Divitiis O., de Divitiis M., *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **7**, 119–123 (1993).

- 17) Tomita F., Kohya T., Kaji T., Tsuzuki N., Kitabatake A., *Therapeutic Reserch*, **15**, 1437–1439 (1994).
- 18) Mimura G., Irei M., Kinjo K., Sakumoto S., Asato H., Nakanishi T., Fukuyama S., Kawane K., Uehara S., Ohshima N., Nagamine F., Sunagawa R., Nakasone Y., Shiohira Y., Kamimoto S., Nakada S., Kowatari T., Moromikawa J., Taguchi M., Gushiken M., Sakihara E., Nakasone Y., Sakanashi M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **13**, 4203–4216 (1985).
- 19) Lai C., Onnis E., Solinas R., Orani E., Lai G., Cadeddu M., Cherchi A., *Cardiologia*, **36**, 703–711 (1991).
- 20) Doring G., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20**, (Suppl. 3), S74–S81 (1992).
- 21) Falcone C., Auguadro C., Chioffi M., Bokoi D., Oalagi L., Specchia G., *Eur. Heart. J.*, **14** (Suppl), 376 (1993).
- 22) Udaykumar P., Adhikari P., Periera P., *JACM*, **4**, 205–209 (2003).
- 23) Zhu W. L., Shan Y. D., Guo J. X., Wei J. P., Yang X. C., Li T. D., Jia S. Q., He Q., Chen J. Z., Wu Z. G., Li Z. Q., You K., *Circ. J.*, **71**, 826–833 (2007).
- 24) Yamada K., Takezawa H., Toyama S., Hattori M., Mizuno Y., Takeda R., Watanabe T., Hirakawa S., Yamazaki N., Sugimoto T., Murakami E., Ogawa K., Kaburagi T., Sotobata I., Kambe T., Sotoyama J., Ogawa N., *Jpn. J. Clin. Exp. Med.*, **59**, 2079–2089 (1982).
- 25) Kurogane H., Minamiji K., Hamamori Y., Hayashi T., Ichikawa Y., Imai N., Yasokawa N., Fujino M., Yamada S., Yoshida H., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **17**, 721–730 (1987).
- 26) Nakamura Y., Kato S., Handa S., Ogawa S., *Therapeutic Reserch*, **10**, 1331–1337 (1989).
- 27) Sasaki J., Saeki Y., Kawasaki K., Umeno M., Ikeda K., Handa K., Arakawa K., *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **6**, 471–474 (1992).
- 28) Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., Gudbrandsson T., Hedback B., Hoglund C., Moelstad P., Perk J., Sverrisson J. T., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20** (Suppl. 3), S67–S73 (1992).
- 29) Guermontprez J. L., Blin P., Peterlongo F., *Eur. Heart J.*, **14** (Suppl. B), 30–34 (1993).
- 30) Ohshima Y., Nihei T., Miyata T., Ebina T., Hayashi S., Sugimoto K., Uchino K., Ochiai H., Ishii T., *Therapeutic Reserch*, **14**, 857–861 (1993).
- 31) The SWAN Study Group, *J. Clin. Basic Cardiol.*, **2**, 213–217 (1999).
- 32) Frydman A., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20** (Suppl. 3), S34–S44 (1992).
- 33) Rajaratnam R., Brieger D. B., Hawkins R., Freedman S. B., *Am. J. Cardiol.*, **83**, 1120–1124 (1999).
- 34) Frampton J., Buckley M. M., Fitton A., *Drugs*, **44**, 625–655 (1992).
- 35) Uchida Y., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **8**, 1705–1716 (1978).
- 36) Nogi S., Nishiyama T., Akabane F., Kikuchi E., Chujo M., *Pharma Medica*, **21**, 163–168 (2003).
- 37) Kato T., Noda K., *Jpn. J. Electrocardiol.*, **26**, 47–55 (2006).
- 38) Pepine C. J., Cohn P. F., Deedwania P. C., Gibson R. S., Handberg E., Hill J. A., Miller E., Marks R. G., Thadani U., *Circulation*, **90**, 762–768 (1994).
- 39) Poole-Wilson P. A., Lubsen J., Kirwan B. A., van Dalen F. J., Wagener G., Danchin N., Just H., Fox K. A., Pocock S. J., Clayton T. C., Motro M., Parker J. D., Bourassa M. G., Dart A. M., Hildebrandt P., Hjalmarsen A., Kragten J. A., Molhoek G. P., Otterstad J. E., Seabra-Gomes R., Soler-Soler J., Weber S., *Lancet*, **364**, 849–857 (2004).