

第 5 回 日本臨床薬理学会 1984年11月28~29日 東京

虚血性心疾患患者の運動耐容能に及ぼす
CoQ₁₀の効果—二重盲検法による検討—

神 川 正* 金 子 雅 則* 寺 田 肇*
木佐森 恒 介* 山 下 哲 生* 石 坂 恭 一*
倉 田 千 弘* 安 倍 成 彰* 小 林 明*
山 崎 昇*

Coenzyme Q₁₀ (以下 CoQ₁₀) はミトコンドリアの電子伝達系の構成成分として細胞呼吸に重要な役割を果たしている¹⁾。CoQ₁₀の虚血性心疾患患者における運動耐容能を検討した報告は多いが、これらの治験はすべて open trial であり、本剤が虚血性心疾患患者の運動耐容能を改善するか否かの統一的結論は得られていない。最近トレッドミルによる運動負荷試験の諸指標の再現性が問題視されており、虚血性心疾患患者治療薬の薬効判定には二重盲検法の必要性があげられている²⁾。そこで今回、我々は二重盲検法にて、虚血性心疾患患者の運動耐容能に及ぼす CoQ₁₀の高用量(150 mg/日)、4 週間投与の効果をも、多段階トレッドミル運動負荷試験を用い検討し、CoQ₁₀の血中濃度の変化と運動耐容能との関係についても検討したので報告する。

方法：対象は冠動脈造影にて主要冠動脈に75%以上の有意狭窄を有し、トレッドミル運動負荷試験にて明らかな胸痛と虚血性 ST 変化を示す男 10 例、女 2 例、計 12 例で、3 枝病変 4 例、2 枝病変 2 例、1 枝病変 6 例であり、平均年齢は 56 歳であった。運動負荷試験は Marquett 社製運動負荷試験装置 CASE を用い、修正 Bruce 法³⁾

による多段階トレッドミル運動負荷試験を施行し、10 症例は Bruce の stage I 度より負荷を開始し、2 症例は Bruce 0 度より負荷を開始し、3 度以上の狭心痛を負荷の終了点とした。なお治療にて狭心痛の消失した症例では 85%目標心拍数を終点とした。心電図は修正 12 誘導法 (Mason-Likar) を用い、V₁、V₅、aVF の ST 偏位を 1 min 間ごとに、心拍数および血圧は各段階の終了点および負荷の終点において測定し、V₅における ST 変化を比較検討した。2~4 週間の観察期ののち、鑑別不能のプラセボもしくは CoQ₁₀ 50 mg (Eisai Co. Ltd.) を 1 日 3 回内服、4 週間投与後に薬剤を cross over し、さらに 4 週間内服投与を行い、観察期および各 4 週終了時に負荷試験および CoQ₁₀の血中濃度を測定した。血中 CoQ₁₀濃度は HPLC 法⁴⁾を用い Japan Food Research Laboratory (東京)にて測定した。併用薬としては狭心発作時の硝酸剤の頓用以外の服用は禁止した。運動時間、1 mm および 2 mm ST 低下出現時間、同一負荷量および最大負荷時の心拍数、血圧、double-product および ST 偏位をプラセボ (P) 投与期および CoQ₁₀投与期の両期で比較検討した。測定値は平均±標準誤差で示し、統計学的検定には paired t-test を用いた。

結果：(1)運動時間は CoQ₁₀投与期で 406 ± 33 sec (mean ± SE) と P 投与期の 345 ± 33 sec に比

* 浜松医科大学第三内科

〒431-31 浜松市半田町 3600 番地

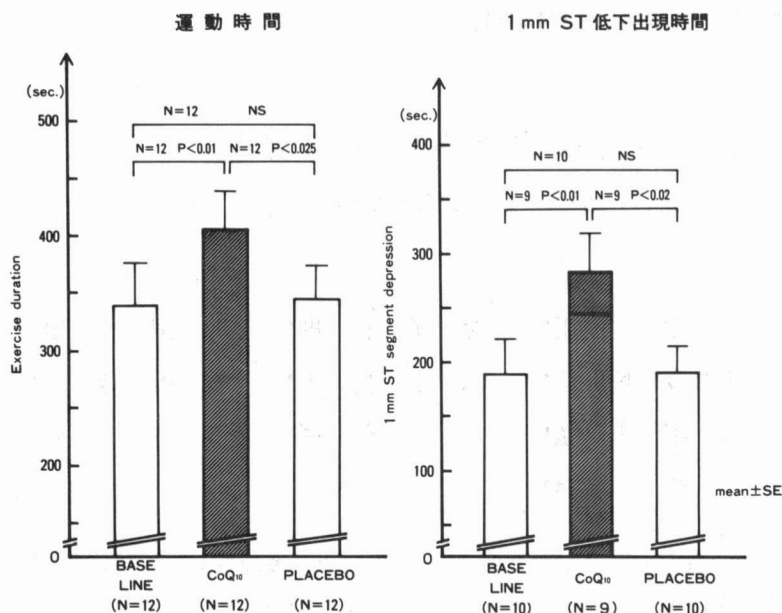


Fig. Coenzym Q₁₀ の運動耐容能に及ぼす効果.

し有意 ($P < 0.025$) の延長を認めた (Fig.). (2) 1 mm ST 低下出現時間は CoQ₁₀ 投与期で 284 ± 35 sec と P 投与期の 196 ± 25 sec に比し有意 ($P < 0.02$) の延長を認めた (Fig.). (3) 2 mm ST 低下出現時間は CoQ₁₀ 投与期で 309 ± 50 sec と P 投与期の 241 ± 43 sec に比し延長傾向 ($P < 0.1$) を認めた. (4) 同一負荷量 (Bruce I 度および Bruce II 度終了時および最大負荷時における心拍数, 収縮期血圧, double-product, ST 偏位はいずれも両期の期間に有意差を認めなかった. (5) CoQ₁₀ の血中濃度は CoQ₁₀ 投与期で 2.20 ± 0.30 ng/ml と観察期の 0.91 ± 0.15 ng/ml および P 投与期の 0.95 ± 0.15 ng/ml に比し有意の増加を認めた. (6) 血中 CoQ₁₀ 濃度増加量と運動時間増加量との間には有意な正の相関 ($Y = 38.5X + 6.8, r = 0.68, P < 0.001$) を認めた.

考案: 虚血性心疾患患者の運動耐容能に及ぼす CoQ₁₀ 150 mg/日投与の効果を多段階トレッドミル負荷試験を用い二重盲検法により検討した結果, 本剤の高用量投与が虚血性心疾患患者の運動耐容能を有意に改善することが認められた. CoQ₁₀ の運動耐容能を改善する機序については,

いまだ十分に解明されていない. しかし近年, 実験動物においては虚血心の筋代謝⁵⁾, 心機能⁵⁾, 電気生理学的⁶⁾な障害が CoQ₁₀ の投与により改善されることが多くの研究者により報告されている. 高用量投与による副作用はなく, 本剤は従来の抗狭心薬である β 遮断剤や Ca⁺⁺拮抗剤と異なり, 陰性変力作用を有しない点から, 虚血性心疾患患者の基礎的治療薬としての有用性が示唆された.

文 献

- 1) Folkers, K., Watanabe, T. and Kaji, M.: J. Mol. Med., 2: 431-460 (1977).
- 2) Starling M. R., Moody, M., Crawford, M. H. et al.: Am. Heart J., 107: 298-303 (1984).
- 3) Sheffield, L. T.: A handbook of physicians. Am Heart Association, The Committee on Exercise, 35-38 (1981).
- 4) Abe, K., Ishibashi, K., Ohmae, M. et al.: J. Nutr. Sci. Vitaminol., 24: 555-567 (1978).
- 5) Ohhara, H., Kanaide, H., Yoshimura, R. et al.: J. Mol. Cell. Cardiol., 13: 65-74 (1981).
- 6) Furuta, T., Kodama, I., Kondo, N. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol., 4: 1062-1067 (1982).