

びまん性冠動脈病変の画像診断と治療：内服治療

角田 等, 小川 久雄

Sumida H, Ogawa H: **Medical treatment of diffuse stenotic coronary artery disease.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 168-172

I. はじめに

びまん性冠動脈疾患とは冠動脈がびまん性に動脈硬化をおこし、狭窄する疾患群をさす。一枝のみにびまん性狭窄が生じ、他枝には狭窄がみられないこともあるが、多枝病変にともない、糖尿病をはじめとする冠危険因子の重複を背景とする場合が多い。びまん性冠動脈病変例の血管内皮機能は非びまん性例に比し低下しており¹⁾、心機能低下や腎機能障害・脳血管障害・末梢血管障害などの多臓器合併症を有している。

虚血性心疾患治療の目的は①症状・虚血を改善し、②心血管死を予防し生命予後を改善し、③動脈硬化の進行を予防し、心筋梗塞や心機能低下・心不全や脳梗塞など他臓器血管疾患発症を予防することにある。動脈硬化症そのものを治癒させることは不可能であるが、その進展を予防するため、冠危険因子を含めて総合的に管理することが重要である。

虚血性心疾患の診療にあたって、まず、病歴や血液検査・安静時心電図より急性冠症候(acute coronary syndrome; ACS)と安定虚血性心臓病を鑑別しなければならない。発作の閾値低下や強度、ニトログリセリンの効果などで判断するが、ACSと判断した場合には機を逸しないように緊急冠動脈血行再建など侵襲的検査・治療を考慮する。

ここでは、安定虚血性心臓病のうち、びまん性冠動脈病変症例に対する薬物治療について、1)血行再建と比較、2)びまん性病変に対して血行再建を施行した後の薬物治療、3)血行再建不可能症例(no option patients)に対する薬物治療をはじめとする新たな治療法について概説したい。なお、びまん性冠動脈病変例では低心機能例が多く、治療をより困難にすることが現実であるが、本稿では低心機能に対する治療については言及しないことをご了承いただきたい。

II. 冠動脈疾患に対する薬物治療と血行再建術

近年、COURAGE(Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation)研究²⁾やBARI-2D(Bypass Angioplasty Revascularization Investigation type-2 Diabetes)³⁾研究などが相次いで発表になり、循環器科医に衝撃を与えた。

COURAGE 研究は、安定狭心症の診断で冠動脈造影を施行された35,539例のうち、経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)適合病変例と判断された2287例を積極的薬物治療(optimal medical treatment; OTM)群とOTMとPCI併用(OTM+PCI)群に振り分け、平均4.6年経過観察したものである。総死亡と非致死的心筋梗塞の発症は2群間で有意差を認めず(HR 1.05, 95% CI 0.87-1.27; P=0.62)、症状はOMT+PCI群で早期から消失したが、OMT群でも経過中症状の改善を認めた。BARI-2D 研究では、狭心症を合併した糖尿病(平均罹病期間10.4年)2368症例を対象とし、冠動脈造影によりPCIと冠動脈バイパス術(coronary artery bypass grafting; CABG)のどちらが適切かを層別した後に、OMT群とOMT+早期血行再建群(1カ月以内に血行再建術を施行)に振り分けたものである。CABG層(763例)はPCI層(1605例)に比し、重症冠動脈例(三枝病変、LAD近位部、完全閉塞、複雑病変)や高齢者(65歳以上)が多く、逆にPCI施行の既往、インスリン使用はPCI層で多くなっていた⁴⁾。5年の平均観察期間で、早期血行再建は死亡(11.7% vs 12.2%, p=0.97)、主要心血管複合エンドポイント(major adverse cerebro-cardiac event; MACCE: 死亡・心筋梗塞・脳血管障害)(22.8% vs 24.1%, p=0.70)、心死亡(5.9% vs 5.7%)で有意差は認めなかった。血行再建方法別に検討すると、PCI層では総死亡、MACE、心死亡に差を認めていない(図1)が、より重症例を対象としたCABG層においては早期血行再建の効果を認めた。

以上の結果が本稿の対象であるびまん性冠動脈病変へ演繹できるであろうか。COURAGE 研究ではOMT群の死亡率が1.7%/年、BARI-2D 研究では2.7%/年と低り

熊田大学医学部附属病院循環器内科(〒860-8556 熊本市本荘1丁目1番1号)

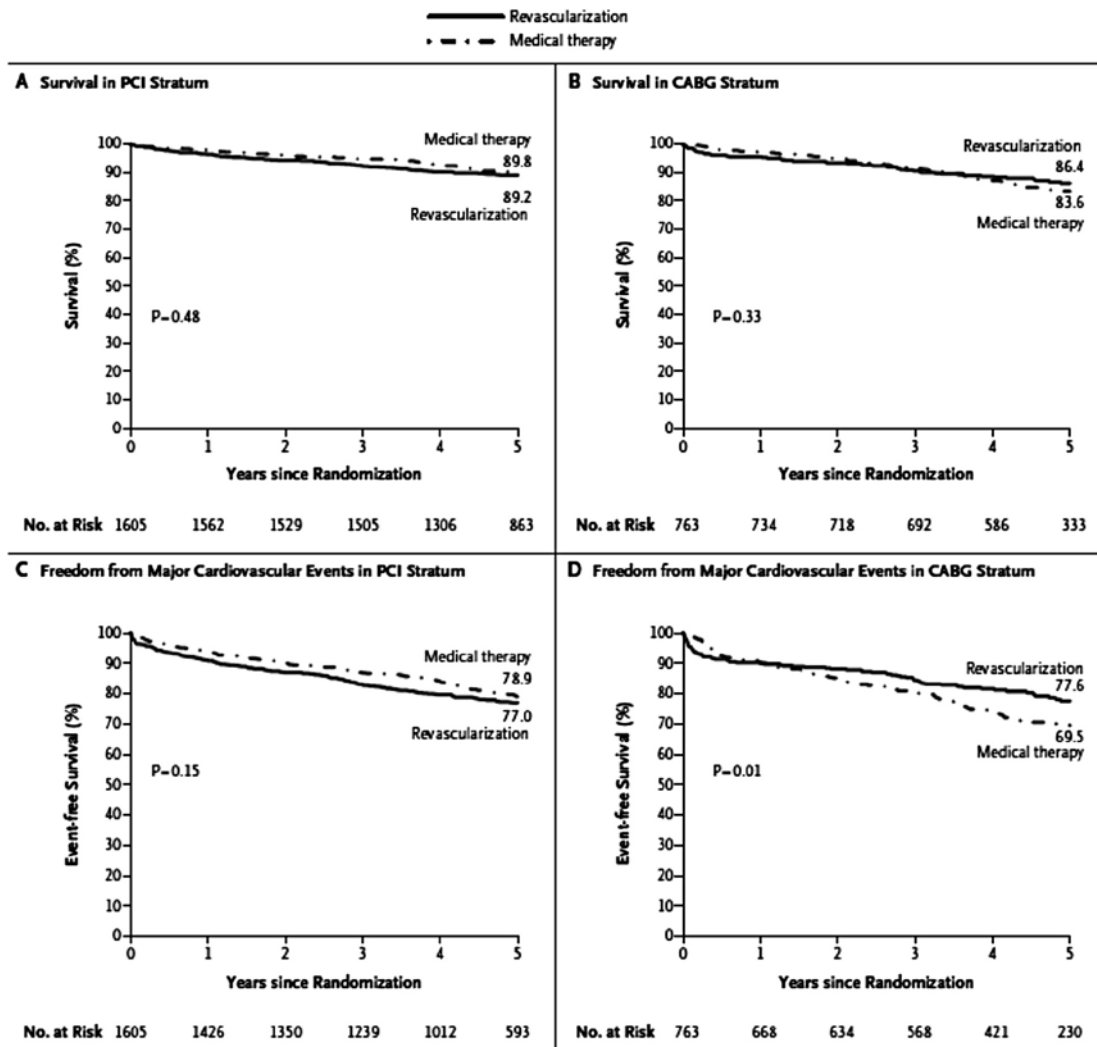


図1 早期血行再建と積極的薬物治療併用の効果
 PCI層では総死亡、MACE、心死亡に差を認めてなかった。CABG層では、積極的薬物治療単独に対してCABGは、総死亡に差を認めなかったが、MACEは有意にCABG施行例で少なかった。

スク患者を対象にしている。COURAGE研究のNuclear sub-study⁵⁾では、心筋シンチグラフィを用いて解析を行っているが、コントロール時の% ischemiaはOMT群で8.6% (7.5-9.8%)、OMT+PCI群で8.2% (7.2-9.3%)であった。OMTの概念前で、後ろ向き研究であるが、10%以上の虚血心筋が存在している場合には、薬物治療に比し血行再建術に予後の改善効果があることが報告されている(図2)⁶⁾。COURAGE研究の冠動脈造影所見は約70%が多枝病変で、3分の1の症例に前下行枝近位部病変が含まれているとされるが、実際は3分の2の症例で虚血心筋量は10%未満で、もともと薬物治療単独でも予後の良い軽症例が対象となっていることが示唆される。しかしながら、このNuclear sub-studyにおいて、虚血の改善度合いは、OMT+PCI群が勝っている。COURAGE研究ではOMT群においても32.6%が血行再建へcross overしており、BARI-2D研究でも、OMT群のうち42%が血行再建へcross overしている。

BARI-2D研究において、CABG層では、OMTに対してCABGは、主要心血管イベントの減少を認め(22.4% vs 30.5%, p=0.01)、心筋梗塞発症に関しては、CABG群では10.0%であったがOMT単独では17.6%で、周術期心筋梗塞を除くとそれぞれ7.6%と17.1%であり、重症冠動脈病変においては、OMTに対するCABGの優位性が確認する結果となっている。

以上より、びまん性病変例への薬物治療単独治療の妥当性は少なく、前下行枝を中心に可能な限りCABGを第一選択として血行再建を行い、残存病変による虚血や心血管イベント予防の為に薬物治療を行うことが妥当であると考えられる。

III. 血行再建施行後の薬物治療

COURAGE研究におけるOMT内容を表に記す。β遮断薬を中心とした抗狭心症薬を使用し、LDLコレステ

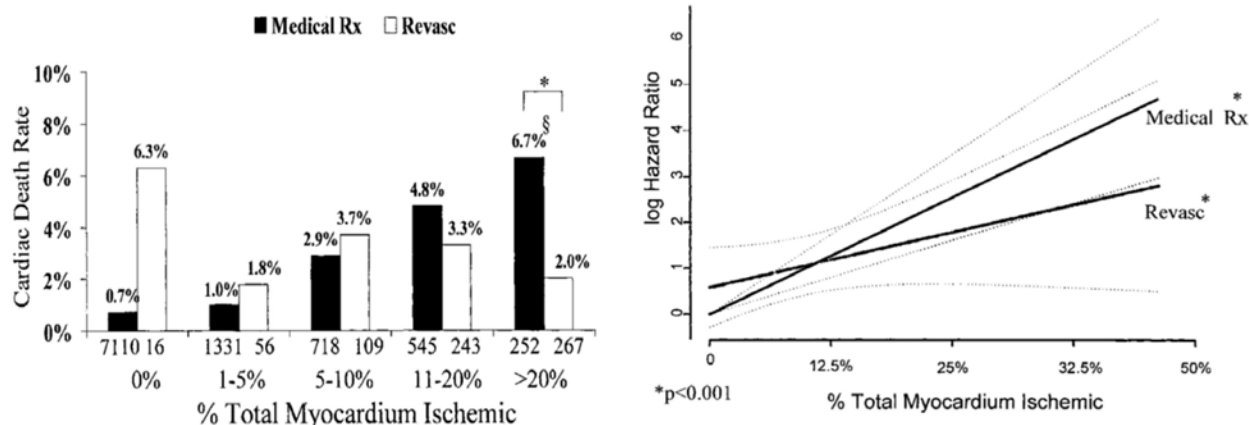


図2 心筋シンチにて虚血領域が10%以上となれば薬物治療単独に比し血行再建術施行の予後が優る(文献5を改変引用)

表1 COURAGE 研究における薬物治療(文献2より)

	PCI group (N = 1149)		Medical-therapy group (N = 1138)	
	Baseline	5 Yr	Baseline	5Yr
Clinical status				
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	131±0.77	124±0.81	130±0.66	122±0.92
Diastolic	74±0.33	7.0±0.81	74±0.33	70±0.65
Cholesterol (mg/dl)				
Total	172±1.37	143±1.74	177±1.41	140±1.64
HDL	39±0.39	41±0.67	39±0.37	41±0.75
LDL	100±1.17	71±1.33	102±1.22	72±1.21
Triglycerides (mg/dl)	143±2.96	123±4.13	149±3.03	131±4.70
Body-mass index	28.7±0.18	29.0±0.34	28.9±0.17	29.5±0.31
Angina-free no. (%)	135 (12)	316 (74)	148 (13)	296 (72)
Medication				
ACE inhibitor no. (%)	669 (58)	284 (66)	680 (60)	260 (62)
ARB no. (%)	48 (4)	49 (11)	54 (5)	67 (16)
Statin no. (%)	992 (86)	398 (93)	1014 (89)	386 (93)
Other antilipid no. (%)	89 (8)	211 (49)	94 (8)	224 (54)
Aspirin no. (%)	1097 (96)	408 (95)	1077 (95)	391 (94)
Beta-blocker no. (%)	975 (85)	363 (85)	1008 (89)	357 (86)
Calcium-channel blocker no. (%) †	459 (40)	180 (42)	488 (43)	217 (52) §
Nitrates no. (%) §	714 (62)	173 (40)	825 (72)	237 (57)

† p=0.003 vs PCI group (5 yrs)

§ p<0.01 vs PCI group (Baseline, 5 yrs)

ロール 60-85 mg/dl, 中性脂肪 <150 mg/dl, HDL コレステロール >40 mg/dl へ積極的に脂質管理を行うなどの重要な冠危険因子のコントロールを行った上での結果である。ここでは、病態に応じた薬物治療について概説する。

1. 発作寛解薬物

硝酸薬は、1) 静脈を拡張し左室拡張期圧を低下させるとともに冠動脈を拡張し心筋酸素供給を増加させ、2) 血圧を低下させ心筋酸素需要を減少させ、急性虚血発作を寛解する。虚血発作時には速効性硝酸薬を舌下または噴霧する。通常1~3分で発作は消失するが、5分経過しても効果がみられない場合は、さらに1錠を追加する。重症狭心症で発作の誘因が特定される場合(入浴や食事など)、

速効性硝酸薬を事前使用し、発作を回避することが可能である。

完全血行再建ができた症例であっても、再狭窄や新規病変の出現のため狭心症が再発する可能性があり、速効性硝酸薬を携帯することを指導しなければならない。また、寛解のための薬剤使用量が多くなるようであれば、不安定化を考え早期に受診するよう指導する必要がある。

2. 発作予防薬

a. Ca拮抗薬

血管平滑筋の弛緩作用を介して、1) 血圧を低下させ心筋酸素需要を減少し、2) 冠血管を拡張し心筋酸素供給を増加することにより抗狭心症効果を発揮する。冠攣縮性狭心症

表2 β遮断薬投与の予後に与える影響：禁忌・慎重投与とされている COPD, 糖尿病, 高齢者においても β遮断薬は有効である(文献7より)

Characteristic	Risk of death at 2 yr			Relative risk (95% CI)
	Receiving Beta-blocker	Not receiving Beta-blocker	Difference in risk † percent	
Patient without complications ‡	14.4	23.9	-9.5	0.60 (0.57-0.63)
Age (yr)				
<70 yr	11.3	18.7	-7.4	0.60 (0.57-0.63)
70-79 yr	15.3	24.0	-8.7	0.64 (0.58-0.70)
≥80 yr	22.6	33.1	-10.5	0.68 (0.63-0.75)
Black race	16.5	23.0	-6.4	0.72 (0.66-0.79)
Prior COPD	16.8	27.8	-11.1	0.60 (0.57-0.63)
Asthma	11.9	19.7	-7.8	0.60 (0.57-0.63)
Diabetes mellitus	17.0	26.6	-9.6	0.64 (0.60-0.69)
Q-wave MI	14.2	23.6	-9.4	0.60 (0.57-0.63)
Non-Q-wave MI	14.4	23.9	-9.5	0.60 (0.57-0.63)
Prior CHF	17.4	28.9	-11.5	0.60 (0.57-0.63)
Prior MI	16.8	25.1	-8.4	0.67 (0.62-0.72)
Systolic blood pressure				
<100 mmHg	16.9	28.1	-11.2	0.60 (0.57-0.63)
100-139 mmHg	10.4	17.2	-6.8	0.60 (0.57-0.63)
≥140 mmHg	9.8	14.8	-5.0	0.66 (0.61-0.71)
Ejection fraction				
<20%	23.5	34.5	-11.0	0.68 (0.58-0.80)
20-40%	15.3	25.4	-10.1	0.60 (0.57-0.63)
≥50%	11.6	19.3	-7.7	0.60 (0.57-0.63)
Missing data	12.3	20.4	-8.1	0.60 (0.57-0.63)
Serum creatinine				
<0.8 mg/dl	12.9	21.4	-8.5	0.60 (0.57-0.63)
0.8-1.4 mg/dl	13.9	23.1	-9.2	0.60 (0.57-0.63)
>1.4 mg/dl	19.4	29.9	-10.5	0.65 (0.61-0.69)
Heart rate				
<70/min	13.1	21.7	-8.6	0.60 (0.57-0.63)
70-99/min	14.9	24.8	-9.9	0.60 (0.57-0.63)
≥100/min	16.9	26.2	-9.3	0.65 (0.60-0.69)
Treatment during current hospitalization				
CABG	6.1	10.2	-4.0	0.60 (0.57-0.63)
PTCA	9.2	15.2	-6.0	0.60 (0.57-0.63)
Thrombolytic agents	11.8	19.6	-7.8	0.60 (0.57-0.63)
Calcium-channel blockers	16.4	23.6	-7.1	0.70 (0.65-0.75)
ACE inhibitors	14.4	23.9	-9.5	0.60 (0.57-0.63)
Aspirin	13.8	22.9	-9.1	0.60 (0.57-0.63)

*CI denotes confidence interval, COPD chronic obstructive pulmonary disease, MI myocardial infarction, CHF congestive heart failure, CABG coronary-artery bypass graft, PTCA percutaneous transluminal coronary angioplasty, and ACE angiotensin-converting-enzyme. To convert values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4.

† Because of rounding, the difference in risk does not always equal the difference between the risks shown for patients receiving a beta-blocker and those not receiving a beta-blocker.

‡ For patients without complications, all risk factors were set at the Cooperative Cardiovascular Project population means, with none of the factors that alter the effect of beta-blockers.

に対しては第一選択となるが、びまん性冠動脈病変例に対しても、高血圧合併例を中心に有効であるが、短期間作用型ニフェジピンは反射性頻脈など、心筋酸素需要量を増加させる可能性があり、その使用を避ける必要がある。

b. β遮断薬

β遮断薬は陰性変力・変時作用により心筋酸素需要量を抑制することにより抗心筋虚血作用を発揮し、器質性狭心症に対して有効であり、びまん性冠動脈病変例に対し

ては第一選択となる。冠攣縮を増悪させるとの報告もあり、冠攣縮の関与する器質性狭心症例では十分量のCa拮抗薬を併用する。

至適投与量は患者毎で異なることが多く、初回は常用量の数分の1から開始し、安静時心拍数が50~60拍/分、中等度の運動にて20%程度の心拍数増加を目安に投与量を調節する。喘息では禁忌であるが、従来禁忌とされていたCOPD・閉塞性動脈硬化症・糖尿病には、β₁選択性や

$\alpha\beta$ 遮断薬を用いることにより、予後を改善することが明らかになっている⁷⁾。

c. 硝酸薬

長時間作用型硝酸薬は、狭心症発作の予防に有効である。しかし継続的に使用すると耐性を生じるため、休薬時間を置く必要がある。長時間作用型硝酸薬は抗狭心症や運動耐容能改善作用を認めるが、予後や心事故予防に関しては明らかになっていない。

d. ニコランジル

本邦で開発されたニコチン酸アミドの誘導体である。作用機序として、①血管平滑筋細胞膜の K^+ 透過性亢進(過分極)を介する細胞外から細胞内へのカルシウムの流入抑制、②血管平滑筋細胞内筋小胞体からのカルシウム放出抑制、③血管平滑筋細胞内cGMP増加に由来する細胞内から細胞外へのカルシウムの汲み出し促進作用などが報告され、硝酸薬作用に加え、カルシウム拮抗薬とも異なる薬理作用を有する。血圧、心拍数、心機能に対する影響が少なく、徐脈や血圧が低い場合にも投与可能である。通常治療に追加した場合、症状増悪や心事故発生を抑制する⁸⁾ことが報告されている。

3. 心血管イベント予防

a. 抗血小板薬

抗血小板薬はプラーク破綻後の血栓形成を抑制する。冠動脈インターベンション施行例やACS例ではアスピリンとThienopyridine系薬剤の併用が一定期間必要であり、不適切な中止はACSの原因となることがある。

b. 脂質代謝治療薬

スタチンはLDLコレステロールを減少させ、プラークを安定化し、ACSや狭心症の新規発症を予防する。スタチンのみでは効果の得られない例やコレステロール吸収亢進例では、エゼチミブの効果が期待される。高中性脂肪例や低HDLコレステロール例ではフィブラート系やイコサペンタ酸エチル(EPA)⁹⁾が用いられるが、前者はスタチンとの併用で横紋筋融解症の危険が高く、併用は原則禁忌である。

IV. 血行再建不可能症例に対する薬物治療

血行再建不能と考えられる症例に対して、PCIを含めた血行再建が本当に不可能か詳細に検討する必要がある。上記の薬物を中心に薬物治療を行うことになるが、現実的には合併する脳血管障害や腎機能障害、自律神経障害などにより十分な薬物が使用できないことが多い。禁煙や虚血閾値を検討し虚血の起さない範囲での運動療法などの一般療法を指導する。

V. まとめ

びまん性冠動脈病変例に対する薬物治療について記した。びまん性冠動脈病変例の血管内皮機能は、非びまん

性例に比し低下していることより、血管内皮機能を改善させる薬物を用いることはもちろん、運動療法・和温療法などの一般療法も重要である。

びまん性冠動脈病変例には可能な限り血行再建術を行うべきであるが、冠動脈病変形態や他臓器合併疾患により血行再建術が困難であることが多く、十分な薬物の投与も他臓器合併疾患のため困難であることが多い。今後、自己骨髄細胞などの細胞治療を含めた血管新生療法などが治療法として確立されることが望まれる。

文 献

- 1) Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H: Association between advanced endothelial vulnerable plaque in high risk patients with suspected coronary artery disease. *Circulation J* 2010; **74** (Suppl I) 272
- 2) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503-1516
- 3) Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2503-2515
- 4) Kim LS, King SB, Kent K: Factors related to the selection of surgical versus percutaneous revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease in the BARI 2D trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009; **2**: 384-392
- 5) COURAGE Investigator: Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation* 2008; **117**: 1283-1291
- 6) Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS: Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; **107**: 2900-2907
- 7) Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 489-497
- 8) Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 1269-1275
- 9) Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis *Lancet* 2007; **369**: 1090-1098