

最近の動向—冠攣縮研究会よりの報告

高木 祐介¹, 安田 聡¹, 小川 久雄², 下川 宏明¹

Takagi Y, Yasuda S, Ogawa H, Shimokawa H: **Recent findings in vasospastic angina: A report from the Japanese Coronary Spasm Association.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 30-35

I. はじめに

冠攣縮性狭心症は、心外膜側を走行する冠動脈の異常収縮により血管内腔が狭小化し、血液の供給異常を主体として一過性の心筋虚血を生じる病態(supply ischemia/primary angina)と考えられる。多くの場合先行する血圧や心拍数の上昇などの心筋酸素消費量の増大を伴わないことから、労作性狭心症に代表される demand ischemia/secondary angina とは区別される^{1,2)}。冠攣縮は、狭心症のみならず、急性冠症候群や重症不整脈、心臓突然死など多岐にわたる心疾患の発症に関与し、循環器領域において重要な病態のひとつである³⁾。冠攣縮研究会(<http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>)は、冠攣縮の成因と病態について最先端の基礎的、臨床的研究を行うことを目的として2006年に発足し、現在全国75施設が参加している。本稿では、冠攣縮研究会の多施設共同研究により得られた知見から、わが国の冠攣縮性狭心症診療の実態について報告する。

II. 冠攣縮性狭心症の病態, 機序

動脈硬化による器質性狭心症が労作時の胸痛発作を主体とするのに対し、冠攣縮性狭心症の多くが安静時、特に夜間から早朝の発作を特徴とする。しばしば心電図上の虚血性変化を伴い、特にST上昇を認めるものは異型狭心症と呼ばれる。通常は一過性の狭心症発作に留まるが、心筋虚血の遷延から急性心筋梗塞への進展や、重症不整脈、失神、更には突然死の原因となる場合も少なくない⁴⁾。

冠攣縮は冠動脈局所の収縮能の亢進が原因と考えられ、血管平滑筋の過収縮が主たる要因であると推測される。血管平滑筋の収縮は、細胞内Ca²⁺濃度の増加によるミオシン軽鎖のリン酸化によって誘導される⁵⁾。Ca拮抗薬はCa²⁺チャネルに結合して細胞内へのCa²⁺流入を阻害することで平滑筋過収縮を抑制し、冠攣縮性狭心症の第

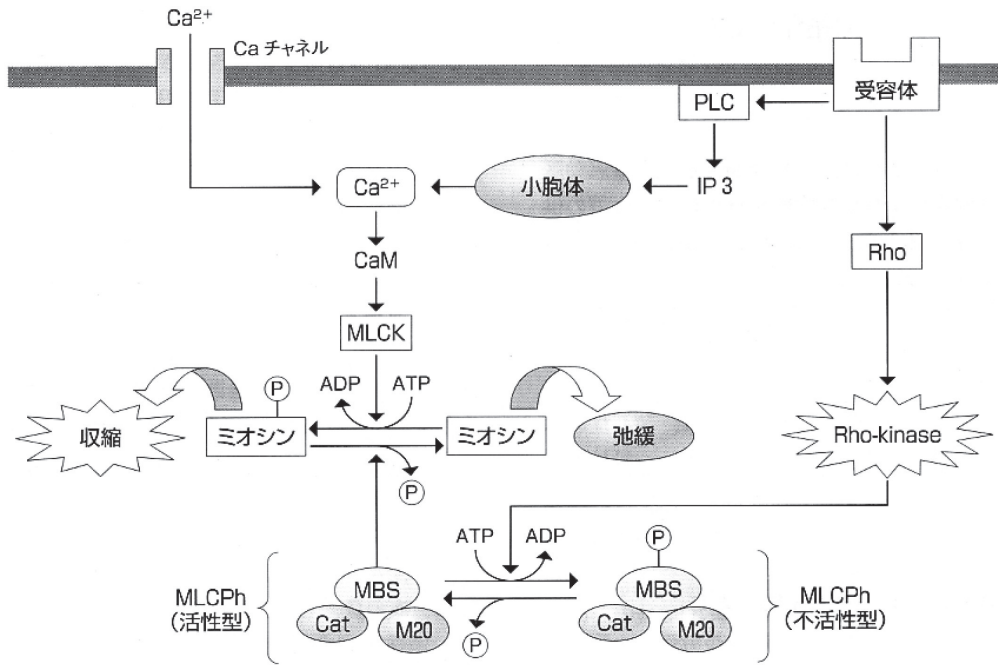
一選択薬とされる。また近年の研究により、冠攣縮の病態において、細胞内Ca²⁺濃度非依存的に血管平滑筋の収縮弛緩反応を制御するRho/Rhoキナーゼ経路の重要性が明らかとなった(Fig. 1)^{6,7)}。低分子量G蛋白であるRhoにより活性化されたRhoキナーゼが、ミオシン軽鎖のリン酸化を促進することが血管平滑筋過収縮の機序である。動物における冠攣縮モデルでは、冠攣縮部位ではRhoキナーゼのmRNA発現やRhoキナーゼ活性が亢進し⁸⁾、この活性がRhoキナーゼ阻害薬の投与により抑制されることが示されている⁹⁾。今後のRhoキナーゼ阻害薬の冠攣縮性狭心症治療への応用が期待される。

III. 冠攣縮性狭心症の診断, 治療

2008年に「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン(JCS 2008)」が発表された¹⁰⁾。Fig. 2に示した診断フローチャートのように、自然発作時の心電図にて有意な虚血性変化(ST上昇または低下、陰性U波の新規出現)を認めることで診断は確定する。確定診断に至らない例では冠攣縮誘発試験を施行する(Fig. 3)。薬剤(アセチルコリン、エルゴノビン)投与後の冠動脈造影にて心筋虚血の徴候(狭心痛、虚血性心電図変化)を伴う一過性の完全または亜完全閉塞(>90%狭窄)が認められる場合に陽性と診断する。機能的異常を主体とする冠攣縮性狭心症では、自然発作が捉えられる機会は必ずしも多くないことから、冠攣縮誘発試験の診断的有用性は高いと考えられる。

冠攣縮性狭心症に対する第一選択薬はCa拮抗薬であり、ガイドラインにおいてもクラスIと位置付けられている。Ca拮抗薬はその種類や作用時間にかかわらず、総じて冠攣縮性狭心症の発作抑制に有効とされるが、一部のジヒドロピリジン系Ca拮抗薬に、より高い心血管イベント抑制効果を認めるとの報告がある^{11,12)}。長時間作用型硝酸薬やニコランジルの投与はクラスIIaとされ、Ca拮抗薬との薬理的差異から、治療抵抗例に対する併用効果が期待される。またこれら薬物療法に加え、禁煙をはじめとした生活習慣の是正、高血圧症や脂質異常症などの冠危険因子への対策も重要である。

¹ 東北大学大学院循環器病態学(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1), ² 熊本大学大学院生命科学部循環器病態学



PLC:ホスホリパーゼ C, IP3:イノシトール 3リン酸, CaM:カルモジュリン, MLCK:ミオシン軽鎖キナーゼ, MLCPh:ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素, MBS:ミオシン結合サブユニット

Fig. 1 平滑筋過収縮における細胞内機序
高木, 安田, 下川: Medico 2010; 41: 333-336 から引用

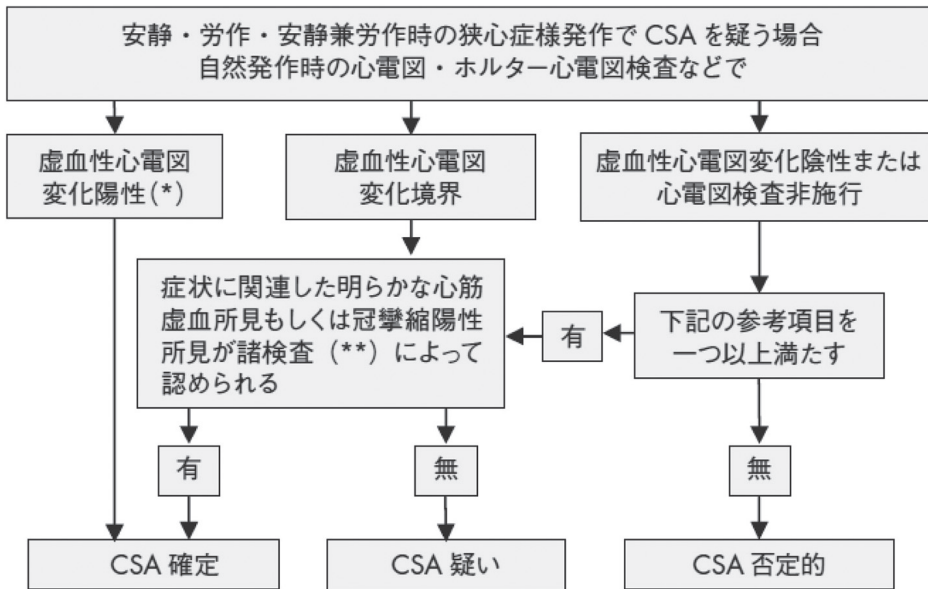


Fig. 2 冠攣縮性狭心症の診断フローチャート
(*)12誘導心電図にて、関連する2誘導以上における一過性の0.1 mV以上のST上昇またはST低下か、陰性U波の新規出現とする。
(**)心臓カテーテル検査における薬物負荷試験、過換気負荷試験など。薬物誘発試験における冠動脈造影上の陽性所見を、「心筋虚血の徴候(狭心痛、虚血性心電図変化)を伴う一過性の完全または亜完全閉塞(>90%狭窄)」とする。
[冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン(JCS 2008)]から引用

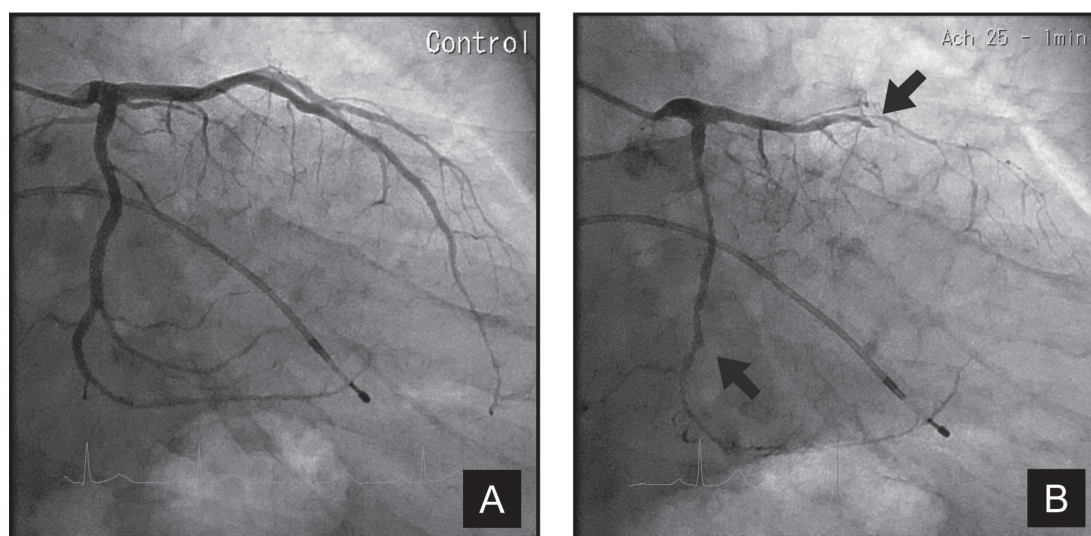


Fig. 3 冠攣縮誘発試験

アセチルコリン負荷による冠攣縮誘発試験。

A: 左冠動脈のコントロール造影。有意な狭窄病変を認めない。

B: アセチルコリン注入後。左前下行枝中間部、および後側壁枝に完全閉塞が誘発された(矢印)。

IV. 臨床的特徴と予後の変遷

冠攣縮性狭心症の予後に関する主な研究は、1980年代を中心に本邦、欧米で行われてきた。本邦の冠攣縮性狭心症例を対象とした Nakamura らの報告では、98%の症例に Ca 拮抗薬を投与し追跡したところ、平均3.4年の観察期間で総死亡率3.1%、心筋梗塞発生率5.2%であった¹³⁾。また Yasue らの報告では、5年間の総死亡率3%、心筋梗塞発生率17%であり、Ca 拮抗薬の使用、多枝冠攣縮、器質的冠狭窄などが予後因子として挙げられている¹⁴⁾。一方欧米からの報告では、5年間の総死亡率11~23%、心筋梗塞発生率31~40%と、本邦に比してイベント発生率が高く^{15, 16)}、予後における人種差が示唆される。しかしながら、1980年代以降の一般人口の喫煙率低下をはじめとしたライフスタイルの変化や、長時間作用型の新世代 Ca 拮抗薬の普及により、冠攣縮性狭心症の臨床像も変化している可能性がある。そこで冠攣縮研究会では、近年の本邦における冠攣縮性狭心症の臨床的特徴、予後を明らかにすることを目的に、多施設共同後ろ向き観察研究を行った。2007年9月から2008年12月に47施設から1,528例が登録され、最終的に診断基準、エントリー基準に合致した1,429例(年齢中央値66歳、男性76%)が解析対象となった。患者背景(Table 1)では、喫煙率は59%と依然高値であり、器質的冠狭窄は14%と過去の報告(33~78%)¹³⁻¹⁶⁾に比して低率であった。性差による比較では、男性において喫煙率がより高率(72対20%, $P<0.001$)であり、自然発作中にST上昇を認める頻度が高かった(21対11%, $P<0.001$)。全体の93%の症例に Ca 拮抗薬による薬物療法が行われ、その多くが第二~三代 Ca 拮抗薬で

あった。また、他の薬剤の使用頻度は、硝酸薬49%、抗血小板薬47%、スタチン33%、ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬24%であったのに対し、 β 遮断薬は4%に留まった。Kaplan-Meier 曲線による生存解析では、初回診断以降5年間の総死亡率2%、非致死的心筋梗塞発生率1%、複合心イベント(心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、植込み型除細動器適切作動)発生率9%であった。1980年代の代表的研究と比較し、後ろ向き観察研究のイベント発生率は総じて低率であった。これには第二世代以降の Ca 拮抗薬をはじめとした近年の薬物療法の進歩が関係している可能性が考えられる。

V. 薬物療法継続の重要性

薬物療法の導入後に症状が消失した冠攣縮症例に対し、その後いつまで投薬を継続すべきかに関しては議論がある。Lette および Pesola らは、Ca 拮抗薬の中断により狭心症発作の増悪や心筋梗塞の発生を認めたことを報告した^{17, 18)}。また、6カ月間の Ca 拮抗薬投与後に血管反応性の評価を行った報告では、症状消失が得られた例においても、アセチルコリン負荷によって冠動脈異常収縮が依然として確認されたとしている¹⁹⁾。冠攣縮研究会後ろ向き観察研究では、1,429例のうち25例で、観察期間中に薬物療法の減量や中断が認められた。これら症例における複合心イベント発生率は、継続的に服薬を行った例の約10倍(44対5%, $P<0.001$)であり、2例に心臓死の発生を認めている。今回の結果から、冠攣縮性狭心症例における心血管イベント抑制には、薬物療法の継続が極めて重要であることが示された。

Table 1 後ろ向き観察研究の患者背景

	全体	男性	女性	P 値
症例数, n (%)	1,429 (100)	1,090 (76)	339 (24)	<0.001
年齢中央値, 歳	66	66	69	<0.001
冠危険因子, n (%)				
高血圧症	666 (47)	511 (47)	155 (46)	NS
脂質異常症	647 (45)	481 (44)	166 (49)	NS
糖尿病	233 (16)	186 (17)	47 (14)	NS
喫煙	848 (59)	781 (72)	67 (20)	<0.001
虚血性心疾患家族歴, n (%)	168 (12)	118 (11)	50 (15)	<0.05
器質的有意冠狭窄, n (%)	201 (14)	170 (16)	31 (9)	<0.01
心筋梗塞既往, n (%)	91 (6)	81 (7)	10 (3)	<0.01
自然発作中の ST 変化, n (%)				
ST 上昇	272 (19)	234 (21)	38 (11)	<0.001
ST 低下	121 (8)	83 (8)	38 (11)	<0.05

NS, not significant

Table 2 院外心停止例における複合心イベント

	全体 (n=35)	ICD 植込み群 (n=14)	ICD 非植込み群 (n=21)
複合心イベント, n (%)	6 (17)	4 (29)	2 (10)
心臓死	1 (3)	0 (0)	1 (5)
非致死的心筋梗塞	1 (3)	0 (0)	1 (5)
不安定狭心症	3 (9)	2 (14)	1 (5)
心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ICD 適切作動	2 (6)	2 (14)	-

ICD, implantable cardioverter defibrillator

VI. 冠攣縮性狭心症と心臓突然死

心臓突然死の主な原因のひとつに急性冠症候群が挙げられるが、突然死の剖検例において冠動脈に器質的狭窄を認めない割合は、欧米で4%に対し本邦では26%と高率であることが報告されている^{20, 21}。これは冠攣縮を含めた機能的異常が、本邦の突然死例の病態に重要であることを示唆する傍証と考えられる。冠攣縮研究会後ろ向き観察研究では、1,429例の冠攣縮性狭心症例のうち、35例(2.4%)が院外心停止からの蘇生例であった。非院外心停止例との患者背景の比較では、院外心停止例は若年(年齢中央値58対66歳, $P<0.001$)で、冠攣縮誘発試験における左前下行枝の誘発率が高い(72対53%, $P<0.05$)という特徴があった。また生存解析では、5年間の複合心イベント発生率は非院外心停止例に比して著しく高率(28対8%, $P<0.001$)であり、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析で、院外心停止の既往は冠攣縮性狭心症例において有意な予後関連因子(ハザード比3.25; 95%信頼区間1.39-7.61; $P<0.01$)であることが示された。院外心停止例は冠攣縮性狭心症におけるハイリスク群と考えられることから、より厳密な薬物療法、および経過観察が求められる。

器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍や心室細動、心臓

突然死からの蘇生例は不整脈イベント再発の高リスク群であり、その再発率は2年間で10~20%とされる²²。また、明らかな器質的心疾患を伴わない心室細動(特発性心室細動)による心停止例においては、年間再発率11%との報告がある²³⁻²⁵。植込み型除細動器(ICD)はこれらの病態に対する有効な治療法と考えられている。しかしながら「不整脈の非薬物治療ガイドライン(JCS 2006)」では、急性虚血による致死性不整脈で原因除去により再発が抑制可能な場合 ICD は適応外(クラス III)²⁶とされる一方で、冠攣縮性狭心症の診療ガイドラインでは、薬物療法にて発作が抑制出来ない難治例で ICD を考慮する可能性がある¹⁰とされるなど、未だ議論の分かれるところである。後ろ向き観察研究では、35例の院外心停止蘇生例のうち14例で ICD 植込み術が施行された。観察期間中、ICD 植込み群で2例に心室細動に対する適切作動を認めたのに対し、非植込み群では1例に突然死を生じている(Table 2)。また Meisel らは、致死性不整脈を発症した8例の薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症例において、ICD による突然死二次予防の有効性と共にその限界を報告した²⁷。後ろ向き観察研究を含め、従来の報告はいずれも少数例を対象としたものであり、明確にエビデンスと位置付けられるものがないのが現状である。冠攣縮性狭心症に伴う院外心停

止例に対する ICD 適応に関しては、多数例を対象とした全国規模の研究調査を今後も継続していく必要がある。

VII. おわりに

冠攣縮研究会多施設共同研究から、冠攣縮性狭心症の患者背景に喫煙が依然として高率であること、1980年代に比して、第二世代以降の長時間作用型 Ca 拮抗薬を中心とした薬物療法が心血管イベント発生を減少させていること、また継続した薬物療法が重要であることが明らかとなった。一方で、本研究は後ろ向きというデザインに限界があること、院外心停止蘇生例への ICD 適応を巡る議論をはじめ未解決の問題も多いことが挙げられる。冠攣縮研究会では更に新規に診断された冠攣縮性狭心症例を対象とした前向き観察研究を2010年より開始した。この研究により、冠攣縮性狭心症の病態、治療に関するより詳細な知見が明らかになることが期待される。

謝 辞

冠攣縮研究会の活動にご支援、ご協力頂きました参加施設の先生方、ならびに関係者各位に深謝いたします。

文 献

- Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, Egashira S, Egashira K, Sagara T, Kikuchi Y, Nakamura M: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. *Int J Cardiol* 1988; **18**: 331-349
- Shimokawa H, Yasuda S: Myocardial ischemia: Current concepts and future perspectives. *J Cardiol* 2008; **52**: 67-78
- Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y: Coronary artery spasm—Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 2008; **51**: 2-17
- Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Hirose M, Wakayama Y, Fukuda K, Shimokawa H: Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J* 2009; **73**: 767-769
- Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG: Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996; **76**: 967-1003
- Amano M, Ito M, Kimura K, Fukata Y, Chihara K, Nakano T, Matsuura Y, Kaibuchi K: Phosphorylation and activation of myosin by Rho-associated kinase (Rho-kinase). *J Biol Chem* 1996; **271**: 20246-20249
- Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K: Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996; **273**: 245-248
- Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Kawano Y, Fukata Y, Higo T, Egashira K, Takahashi S, Kaibuchi K, Takeshita A: Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation* 2000; **101**: 1319-1323
- Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Eto Y, Morishige K, Matsumoto Y, Obara K, Nakayama K, Takahashi S, Takeshita A: Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 2209-2214
- Japanese Circulation Society of Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS2008). *Circ J* 2010; **74**: 1745-1762
- Ito A, Fukumoto Y, Shimokawa H: Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; **44**: 480-485
- Fukumoto Y, Yasuda S, Ito A, Shimokawa H: Prognostic effects of benidipine in patients with vasospastic angina: comparison with diltiazem and amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; **51**: 253-257
- Nakamura M, Takeshita A, Nose Y: Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; **75**: 1110-1116
- Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; **78**: 1-9
- Mark DB, Califf RM, Morris KG, Harrell FE, Jr, Pryor DB, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA: Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* 1984; **69**: 880-888
- Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Theroux P: Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987; **76**: 990-997
- Lette J, Gagnon RM, Lemire JG, Morissette M: Rebound of vasospastic angina after cessation of long-term treatment with nifedipine. *Can Med Assoc J* 1984; **130**: 1169-1171, 1174
- Pesola A, Lauro A, Gallo R, Madeo A, Cosentino G: Efficacy of diltiazem in variant angina. Results of a double-blind crossover study in CCU by Holter monitoring. The possible occurrence of a withdrawal syndrome. *G Ital Cardiol* 1987; **17**: 329-339
- Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, Ogawa H, Tayama S, Honda T, Hokimoto S, Ohshima S, Hokamura Y, Kugiyama K, Horie M, Yoshimura M, Harada M, Uemura S, Saito Y: Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1742-1748
- Aizaki T, Izumi T, Kurosawa T, Shoi N, Furukawa M, Kurihara K: Sudden cardiac death in Japanese people aged 20-60 years—an autopsy study of 133 cases. *Jpn Circ J* 1997; **61**: 1004-1010
- Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ, Sheppard MN, Cary NR, Burton JD, Chambers DR, Dawling S, Hobson HL, Pyke SD, Riemersma RA, Thompson SG: Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a

- national survey. QJM 2003; **96**: 269–279
- 22) Mitchell LB: Clinical trials of antiarrhythmic drugs in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 1997; **12**: 33–40
- 23) Wever EF, Hauer RN, Oomen A, Peters RH, Bakker PF, Robles de Medina EO: Unfavorable outcome in patients with primary electrical disease who survived an episode of ventricular fibrillation. *Circulation* 1993; **88**: 1021–1029
- 24) Viskin S, Belhassen B: Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; **41**: 17–34
- 25) Zipes DP, Wellens HJ: Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; **98**: 2334–2351
- 26) Japanese Circulation Society of Guidelines for Non-Pharmacological Therapy of Cardiac Arrhythmias (JCS 2006). (Accessed January 22, 2011, at http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_kasanuki_h.pdf)
- 27) Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, Epshtein M, Canetti M, Gallimidi J, Katz A, Strasberg B, Peled B: Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 1114–1116