

冠動脈疾患における冠攣縮の意義 ーメタボリック症候群患者急増と冠攣縮の関係ー

末田 章三, 河野 浩明, 坂上 智城

Sueda S, Kohno H, Sakaue T: Clinical significance of coronary artery spasm in patients with coronary artery disease. J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 36-42

I. はじめに

冠攣縮は、以前より、われわれ日本人を含める東アジア人に多い疾患と報告されている^{1,2)}。最近では、体外式自動除細動器の普及に伴い蘇生後の症例で、冠攣縮によると思われる心肺停止症例を経験する。冠動脈に有意狭窄を認めず、不整脈精査で異常所見を認めない場合に冠攣縮性狭心症による心肺停止症例の可能性が非常に高くなって来る。しかし、こういった症例に対するアプローチ法としての薬物を用いた冠攣縮誘発負荷試験施行は、臨床現場で各施設が独自に対応しているのが現状である³⁾。薬物誘発負荷試験として、アセチルコリン・エルゴノビンが臨床使用されているが、両薬剤ともに介する受容体が異なり、アセチルコリンはムスカリン受容体を介し血管内皮に異常所見を認めなければ血管拡張するが、内皮に異常を認める場合には血管収縮する⁴⁻⁶⁾。また、メタボリック症候群患者の急増により器質的冠動脈狭窄を有する症例の若年化が進行している。臨床現場では、冠動脈インターベンションの普及に伴い冠動脈の器質的狭窄発見治療に主眼が置かれ、狭心症の胸痛精査が不十分な施設も多く見受けられる。本稿では、メタボリック症候群患者急増のわが国の現状を踏まえて冠動脈疾患における冠攣縮の意義について考えてみたい。

II. メタボリック症候群患者急増

腹腔内脂肪蓄積によるウエスト周囲径が男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上を認め、1) 高トリグセライド血症 (≥ 150 mg/dl) かつまたは低 HDL コレステロール血症 (< 40 mg/dl)、2) 収縮期血圧 (≥ 130 mmHg) かつまたは拡張期血圧 (≥ 85 mmHg)、3) 空腹時血糖値 (≥ 110 mg/dl) の 3 項目中 2 項目以上を認める場合に、わが国ではメタボリック症候群と診断する⁷⁾。食生活の欧米化により、近年、メタ

ボリック症候群患者がわが国でも急増している。図 1 に示すように平成 19 年の国民健康栄養調査におけるわが国の 40-74 歳成人の肥満者は約 1070 万人で、予備群患者数は 940 万人、併せて約 2010 万人と推定されている。男女ともに 30-40 歳代から肥満者の増加を認めるが、女性に比して男性が顕著である。40-74 歳の男性例では、メタボリック症候群該当者が 30.3%、強く疑われる者が 25.9% を認め、約半数以上の 56.2% が肥満者に属する。従って、わが国の 40-74 歳の成人男性の二人に一人が肥満者である。しかし、40-74 歳の女性例ではメタボリック症候群該当者は 8.2%、強く疑われる者が 11.0% と全体の約 1/5 を占めるのみである。図 2 に提示したように、女性例は、この 30 年間、肥満者・痩せともに経年的変化は認められないが、男性例では痩せが減少し、肥満者が、昭和 50 年初期には 15% 程度であったが、約 30 年後の平成 19 年には、約 30% と倍増している。女性例の細かな内訳は不明であるが、男性例は確実に肥満者が増加している。このメタボリック症候群は、わが国では、女性例に比して男性例に顕著な疾患といってもよいのかもしれない。

III. 冠動脈疾患における冠攣縮の関与

冠動脈造影検査施行時に、可能な限りアセチルコリン負荷試験を連続 685 症例に施行したわれわれの平成 3 年から平成 8 年 (1991-1996) の結果を表 1 に提示した⁸⁾。685 例中 221 例 (32.3%) に誘発冠攣縮陽性所見を認め、フランス人の Bertrand らの成績である 12.3% に比して、2.63 倍高値であった⁹⁾。冠動脈疾患例では 45.7% に、非冠動脈疾患では 9.1% に誘発冠攣縮陽性所見を認めた。器質的冠動脈狭窄の有無では差異は認められず、多枝冠攣縮例を 29% に認めた。狭心症例では、われわれ日本人では 53.4% に認めたが、フランス人では 22.1%、心筋梗塞例でも 37.6% に比して 15% とわれわれ日本人の方が、約 2 倍以上の誘発冠攣縮陽性率を認めた。また、非冠動脈疾患例においても、9.1% と 1.3% と約 7 倍高値であった。今か

愛媛県立新居浜病院循環器科 (〒792-0042 愛媛県新居浜市本郷 3 丁目 1-1)

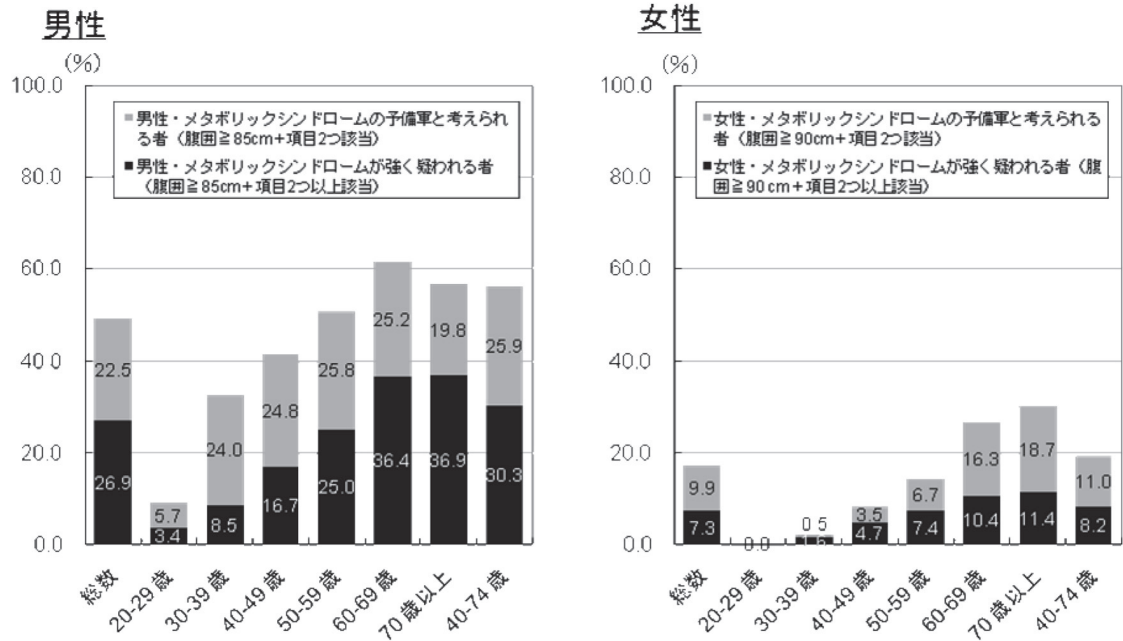


図1 平成19年におけるメタボリック症候群の状況(20歳以上)
(「平成19年国民健康・栄養調査」より改変引用)

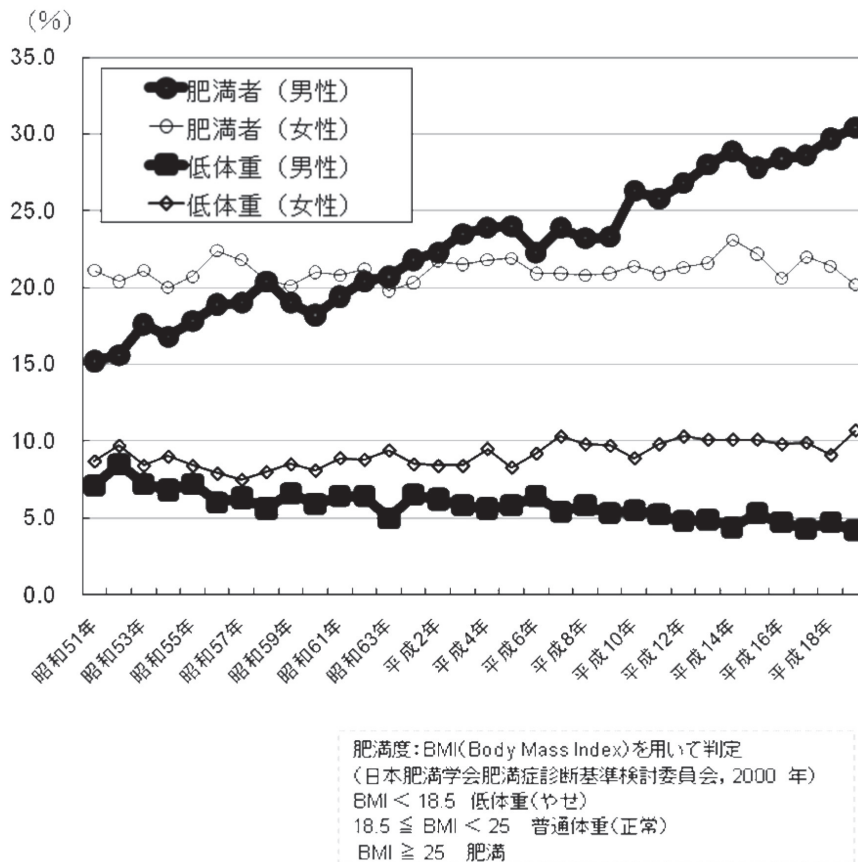


図2 肥満と痩せの状況の推移(20歳以上)
(「平成1年国民健康・栄養調査」より改変引用)

表1 日本人と欧米人での薬物誘発冠攣縮陽性率の比較

	パートランドら	末田ら	末田 / パートランド
総症例数	1089	685	0.63
投与薬剤	エルゴノビン	アセチルコリン	
投与経路	経静脈	冠動脈内	
安静時胸痛	38% (77/203)	66.9% (83/124)	1.76
安静兼労作時胸痛	13.8% (19/138)	49% (25/51)	3.56
労作時胸痛	4.3% (5/117)	33.8% (25/74)	7.86
狭心症	22.1% (101/458)	53.4% (133/249)	2.42
心筋梗塞	15% (27/180)	37.6% (44/117)	2.51
冠動脈形成術後	—	31.3% (21/67)	—
冠動脈疾患	20.0% (128/638)	45.7% (198/433)	2.29
非冠動脈疾患	1.3% (6/451)	9.1% (23/252)	7.00
全例	12.3% (134/1089)	32.3% (221/685)	2.63

(引用文献 8, 9 より改変引用)

ら約 15 年前の時点においても冠動脈の易攣縮性は、われわれ日本人の方が欧米人に比して顕著であった。われわれがアセチルコリン負荷試験を開始した平成 3 年時の男性例の BMI が 25 以上の肥満者は 23.5%であったが、平成 19 年には 30.4%と年々徐々に増加を認めている。この男性の肥満者増加が、循環器臨床現場に何か影響を与えていないのであろうか？次に、最近、われわれが経験したメタボリック症候群を合併した冠攣縮性狭心症を提示する。

IV. メタボリック症候群を合併した冠攣縮性狭心症

近県に単身赴任中の高血圧・脂質異常症・喫煙を冠危険因子に有する 54 歳の男性が、早朝起床時の胸部絞扼感の出現を認め、冷や汗も伴い救急車を要請し救急外来に搬送された。救急外来到着時には、胸部症状は消失し、有意の心電図変化も認められなかった。冠動脈造影検査を含めた心精査を勧められ、実家の近くの当院外来を受診した。トレッドミル運動負荷試験では、最大心拍数 160/分まで運動可能で、胸痛・心電図変化ともに陰性であった。図 3 に心筋シンチ検査所見を提示したが、前壁下壁の集積低下と部分再分布陽性所見を前壁に認めた。洗い出し率は 28.02%と全体に低下を認めた。冠動脈 CT 検査では、左前下行枝近位部に 75%の器質的狭窄所見を認めた。冠動脈形成術予定で、心臓カテーテル検査を施行した。図 4 に提示したが、左前下行枝近位部 (#6) に 50%狭窄を認めたが、冠動脈形成術の必要性は少なく、検査当日の朝のカルシウム拮抗薬・硝酸薬服薬は中止していたために、エルゴノビン負荷試験を施行した。左冠動脈内にエルゴノビン 64 μ g を約 2 分間で投与したが、#6 完全閉塞所見と左前胸部誘導の ST 上昇といつもと同様の胸痛発作を認めた。硝酸薬の冠動脈内投与にて冠攣縮を解除し、右冠動脈内にエルゴノビン 40 μ g 投与したが、誘発冠攣縮陰性であった。最終的に冠攣縮性狭心症と診断し

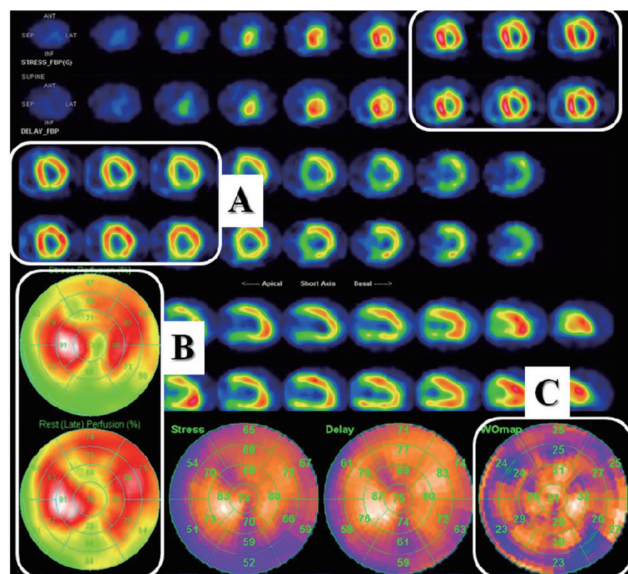


図3 心臓カテーテル検査前のアデノシン負荷タリウム心筋シンチ所見

SPECT 画像(A), Bull's eye 画像(B)ともに、前壁下壁に集積低下所見と部分再分布陽性所見を前壁に認めた。洗い出し率(C)は、左室全体で低下し、28.02%であった。

たが、本症例は、身長 182.4 cm、体重 106 kg、腹囲 112.5 cm、BMI 31.9、中性脂肪値は 255 mg/dl と高値を認める典型的なメタボリック症候群患者であった。カルシウム拮抗薬・硝酸薬を含めた服薬治療開始とともに食事運動療法を含めた生活習慣改善を勧め治療中である。

われわれは最近、後ろ向きではあるが、過去 17 年間のアセチルコリン負荷試験 1198 例の成績を報告した¹⁰⁾。本報告の冠動脈疾患例を中心に、誘発冠動脈異常反応と冠危険因子の関係について述べたい。この 17 年間を平成 3 年から 12 年(1991-2000)までの前期と平成 13 年から 19 年(2001-2007)までの後期の 2 期に分類し比較検討した。

症例

54 歳
男性
身長 : 182.4 cm
体重 : 106 kg
腹囲 : 112.5 cm
BMI : 31.9

TC : 249 mg/dl
TG : 255 mg/dl
LDL-C : 138 mg/dl
HDL-C : 70 mg/dl
FBS : 88 mg/dl
HbA1c : 5.5%

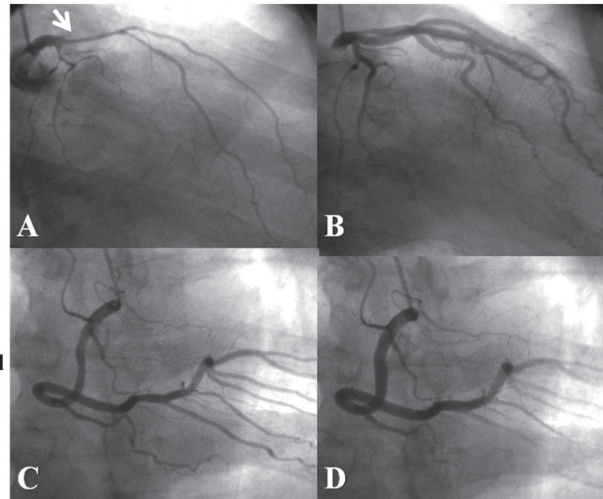


図4 メタボリック症候群を合併した冠攣縮性狭心症
エルゴノビン 64 μ g 冠動脈内投与後に #6 で完全閉塞所見を認めたが(A), 硝酸薬投与後には #6: 50%狭窄を認めるのみであった(B). 誘発冠攣縮解除目的で, 左冠動脈内に硝酸薬を冠注した. その後に, 右冠動脈内にエルゴノビン 40 μ g を冠動脈内投与したが, 誘発冠攣縮陰性であった(C). 硝酸薬投与後には, 右冠動脈に狭窄所見を認めなかった(D).

表2 アセチルコリン負荷試験連続 1198 例の背景

	アセチルコリン負荷試験		
	1991 - 2000	2001 - 2007	1991 - 2007
症例数	783	415	1198
男性	533 (68.1)	299 (72.0)	832 (69.4)
平均年齢(歳)	63.3 $\pm$ 9.6	66.1 $\pm$ 10.7	64.3 $\pm$ 10.1
器質的冠動脈狭窄	214 (27.3)	100 (24.1)	314 (26.2)
高血圧症	315 (40.2)	201 (48.4)*	516 (43.1)
喫煙歴	512 (65.4)	283 (68.2)	795 (66.4)
脂質異常症	257 (32.8)	205 (49.4)*	462 (38.6)
糖尿病	129 (16.5)	100 (24.1)*	229 (19.1)
血清コレステロール値(mg/dl)	184.5 $\pm$ 32.5	196.7 $\pm$ 36.3*	190.9 $\pm$ 35.0
中性脂肪値(mg/dl)	129.0 $\pm$ 64.1	135.5 $\pm$ 87.7*	132.5 $\pm$ 77.9
HDL- コレステロール値(mg/dl)	43.6 $\pm$ 12.4	49.6 $\pm$ 13.3*	46.9 $\pm$ 13.2
LDL- コレステロール値(mg/dl)	116.0 $\pm$ 28.2	114.8 $\pm$ 31.7	115.4 $\pm$ 30.1
空腹時血糖値(mg/dl)	101.2 $\pm$ 29.6	117.2 $\pm$ 45.2*	109.8 $\pm$ 39.6
グリコヘモグロビン値(%)	5.31 $\pm$ 0.84	5.52 $\pm$ 1.08	5.44 $\pm$ 1.00

(*p<0.01 vs. 1991 - 2000)
(引用文献 10 より改変引用)

V. アセチルコリン負荷試験 1198 例の背景因子の検討

表2に示したが, 1198 例中 832 例の 69.4%が男性で, 平均年齢は 64.3 歳であった. 本試験成績は, 連続症例に施行した結果ではなく, あくまで, 後ろ向き解析結果である. 冠危険因子では, 高血圧・脂質異常症・糖尿病が後期で前期に比して増え, 血清コレステロール値・中性脂肪値・空腹時血糖値の有意の上昇を後期で認めた. われわれの検討では, 血圧・腹囲・身長・体重の計測がなされていないためメタボリック症候群の最終診断は困難である

が, これらの結果はアセチルコリン負荷試験を施行した症例が, 後期にメタボリック症候群を合併している可能性の高い症例であることを示していると考えても問題ない.

VI. 各種心疾患と冠動脈・非冠動脈疾患例における誘発冠動脈異常反応の比較

図5に提示した如く, 平成13年から19年までの後期に, 全ての冠動脈疾患例で誘発異常反応高値を認めた. 中でも, 安静時胸痛(62%→80.7%), 陳旧性心筋梗塞

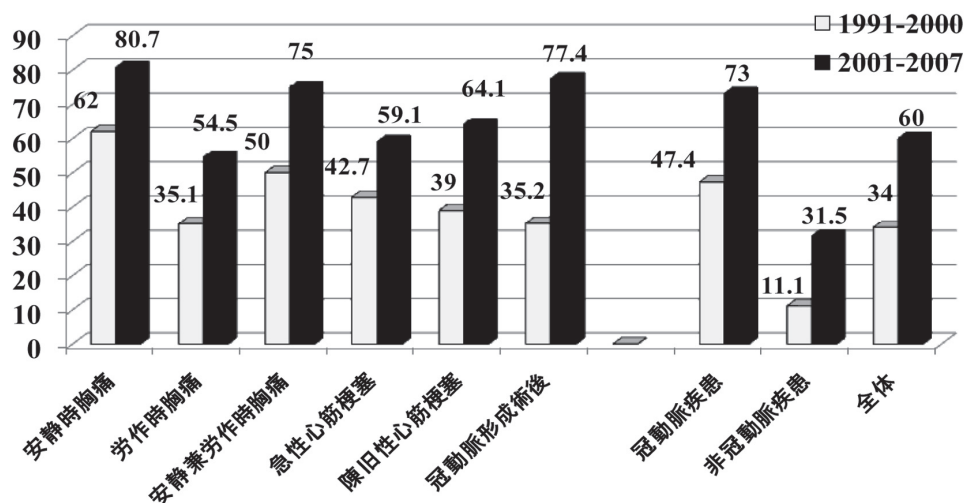


図5 アセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応陽性者
(引用文献 10 より改変引用)

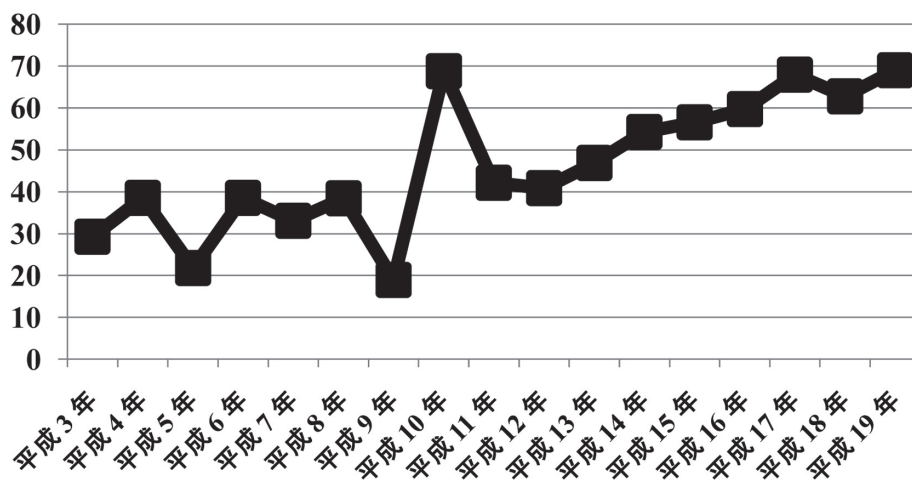


図6 アセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応陽性者の年次推移
(引用文献 10 より改変引用)

(39%→64.1%), 冠動脈形成術後(35.2%→77.4%)症例は有意の増加を認めた。また、冠動脈疾患例は、前期が47.4%, 後期は73%と約1.5倍の増加を認めた。非冠動脈疾患例も、前期が11.1%, 後期は31.5%と約3倍の増加を示した。

VII. アセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応陽性例の推移

図6に、過去17年間のアセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応陽性率の推移を示した。平成3年時に、約30%前後の陽性率を認めていたが、徐々に増加を示し、平成17年以降には60%を超え、約70%近い異常反応陽性率を示している。折れ線グラフにすると過去17年間で約2倍の増加の推移が理解できる。

VIII. メタボリック症候群増加とアセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応陽性例の関係

過去30年間で、わが国の40歳から74歳までの成人男性例の肥満者が倍増している。また、われわれの後ろ向きではあるが、約17年間のアセチルコリン負荷試験を施行し得た症例の約70%が男性例であり、この症例における冠動脈異常反応陽性例が倍増している。高血圧症例の有意の増加と、血糖高値や血清コレステロール・中性脂肪値の有意の上昇も認め、冠動脈内皮障害を呈する頻度が増加している。このことが、アセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応高値に繋がっている可能性が高いものと推察される。われわれの成績は、昭和51年から平成2年までのデータはなく、正確な比較は困難であるが、

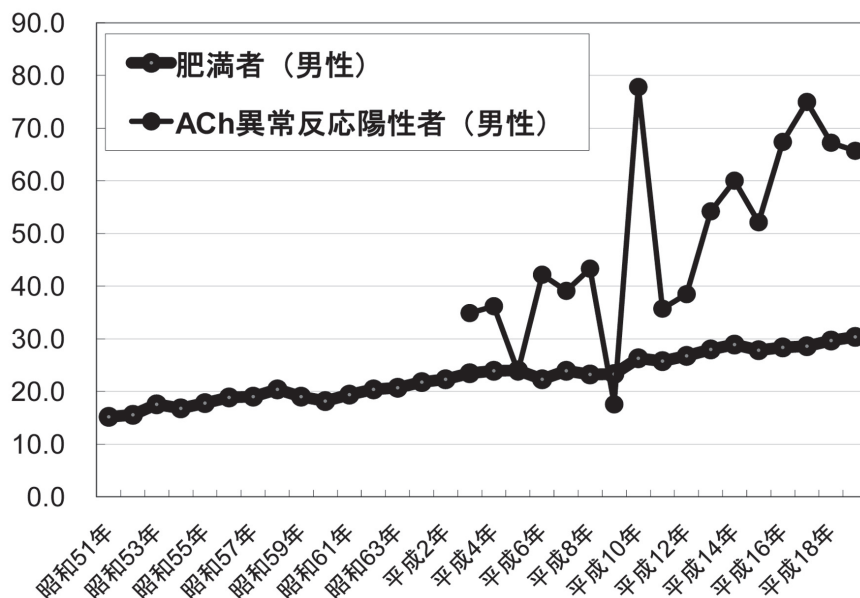


図7 男性肥満例と男性アセチルコリン異常反応陽性率の推移
 (「平成19年国民健康・栄養調査」と引用文献10より改変引用)

図7に示したように、男性肥満者の増加は年々微増を認め、約30年間で倍増したが、アセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応陽性を認める男性例は、平成3年から平成19年までの17年間で、倍増している。男性肥満者の増加速度に比して、冠動脈異常反応陽性者の頻度は、高血圧・脂質異常症・糖尿病の増加も加味し、傾斜がより急峻になっている可能性がある。

IX. メタボリック症候群患者における冠攣縮精査の必要性

食生活の欧米化・飽食時代の現代における冠動脈造影検査に要求されるものは何であろうか？ 器質的冠動脈狭窄発見のみで、わが国の冠動脈疾患患者のQOLは改善されるのであろうか？ 冠動脈形成術の普及は、冠動脈疾患患者の恩恵に非常に寄与しているのも紛れもない事実である。しかし、わが国の冠動脈疾患患者全例に冠動脈形成術を施行し、器質的冠動脈狭窄を消滅し得たとしても、胸痛・胸部圧迫感等を有する冠動脈疾患が臨床現場からなくなるわけではない。インターベンション全盛期であるからこそ、原点に帰って、われわれ日本人の冠動脈疾患における冠攣縮の関与を正しく診断・治療していくことが必要である。冠動脈造影検査を施行するメタボリック症候群合併を認める冠動脈疾患例における器質的冠動脈狭窄有無の精査と同様に、患者の訴えから冠攣縮が疑わしい症例には、非観血的・観血的検査を用い、積極的に冠攣縮の診断を考慮すべきと思われる。

X. 冠攣縮性狭心症は減少していない

臨床現場の忙しい日常診療の中では、多くの時間が冠動脈インターベンション治療に費やされているのがわが

国の循環器科医の現状と思われる。冠動脈インターベンションに忙殺されている日常では、薬物誘発負荷試験を必要とする症例に時間を割くことが困難な場合が多い。若い循環器科医が、狭心症における胸痛精査目的で、硝酸薬投与後の冠動脈造影検査を施行し、薬物誘発負荷試験は未施行である現実もある。自験例の成績では、図8に提示したように、冠攣縮性狭心症例は減少しておらず、若干増加傾向を認める。臨床現場では、冠攣縮誘発負荷試験を施行しなくなり、心臓カテーテル検査室内で冠攣縮を眼にする機会が激減し、最終的に臨床現場から冠攣縮性狭心症が減少したと誤った認識を有している循環器科医が増えていないであろうか？

XI. スタチン・食事運動療法の必要性

泰江らは、スタチン内服が冠動脈の易攣縮性を改善すると報告している¹¹⁾。われわれのデータでも、血清コレステロール値・中性脂肪値は後期に増加しており、今後、スタチンの服用が、われわれ日本人においては、冠動脈器質的狭窄進行改善とともに、易攣縮性改善にも寄与する可能性がある。メタボリック症候群患者における食事運動療法とともに、スタチン服用がアセチルコリン負荷試験における冠動脈異常反応を軽減させ、イベント発生を低下させる可能性がある。

XII. 次世代の若き循環器科医に継承すべき冠攣縮の意義

以前に比して、冠動脈造影検査が比較的安全に施行可能になり、また、冠動脈CTの普及も相まって、狭心症例を診断する際に、循環器科医が臨床現場で、考えることが少なくなっている。冠動脈に有意狭窄を認めな

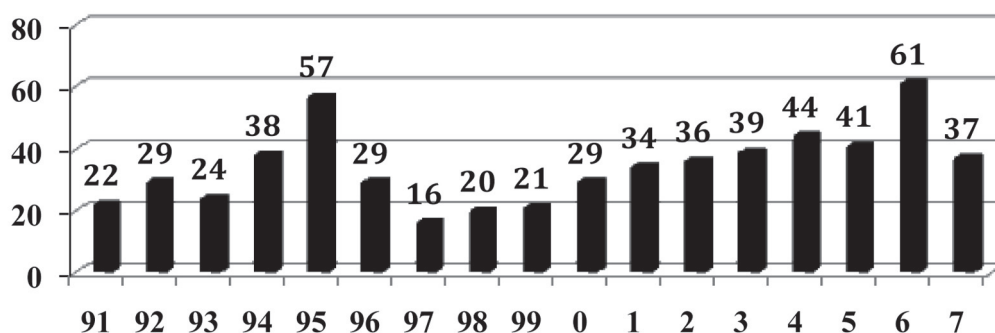


図8 自験例における冠攣縮性狭心症診断年次推移

い場合に、冠攣縮を疑うことが日常化してきているが、冠攣縮性狭心症には、非常に活動性の亢進したイベント発生の可能性の高い症例から、活動性の低下した症例まで種々様々である。冠動脈に有意狭窄を認めない冠攣縮性狭心症例の重症度判定には、薬剤を用いた冠攣縮誘発負荷試験も必須の検査の一つと思われる。今回策定された日本循環器学会の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」には、積極的に冠攣縮誘発負荷試験を施行し、診断することは推奨していない¹²⁾。しかし、冠動脈造影検査まで施行する症例に、「器質的冠動脈なし、冠攣縮疑い」の診断は、今後、循環器科医として、再考の必要がある。メタボリック症候群患者が急増しているわれわれ日本人における冠動脈造影検査は、常に、器質的冠動脈狭窄が有意でない場合に、冠攣縮の存在を念頭に、正確な診断を心掛けることである。日本冠疾患学会を含めたわが国の循環器関連学会が、冠動脈インターベンション治療技術習得の前に、冠攣縮診断可能なスタンダードな循環器科医の育成を提唱すべきである。

文 献

- 1) Pristipino C, Finocchiaro ML, Beltrame JF, Tommaso S, Cianflone N, Parisi N, Tamaki S, Yoshida A, Hattori R, Fujita M, Masseri A: Differences in coronary vasospastic response after recent myocardial infarction in Japanese and Caucasian patients. *Circulation* 1997; **96** (suppl I): I-534
- 2) Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A: Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: difference between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1442-1452
- 3) Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Ito 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
- 4) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; **74**: 955-963
- 5) Okumura K, Yasue H, Horio Y, Takaoka K, Matsuyama K, Kugiyama K, Fujii H, Morikami Y: Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intra-coronary injection of acetylcholine. *Circulation* 1988; **77**: 535-542
- 6) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; **288**: 373-376
- 7) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005; **94**: 188-203
- 8) Sueda S, Ochi N, Kawada H, Matsuda S, Hayashi Y, Tsuruoka T, Uraoka T: Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1186-1190
- 9) Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982; **65**: 1299-1306
- 10) Sueda S, Kohno H, Oshita A, Fukuda H, Kondou T, Yano K, Ochi T, Uraoka T: Coronary abnormal response has increased in Japanese patients: Analysis of 17 years' spasm provocation tests in 2093 cases. *J Cardiol* 2010; **55**: 354-361
- 11) 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, for the SCAST (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators: Effect 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
- 12) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告). *Circ J* 2008; **72** (Suppl IV): 1195-1252