

冠攣縮と院外心停止：冠攣縮研究会レジストリ解析結果より

安田 聡¹, 高木 祐介¹, 小川 久雄², 下川 宏明¹

Yasuda S, Takagi Y, Ogawa H, Shimokawa H: **The important role of coronary vasospasm in patients with out-of-hospital cardiac arrest.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 43-47

I. 冠攣縮と心臓性突然死

わが国の院外での心原性心停止の発生件数は、全国ベースで年間数十万件と推定されている。大阪府では1998年から府内で発生したすべての救急隊が蘇生にかかわった院外心停止症例の登録が行われている。このウツタイン大阪プロジェクトによると心原性心停止例は近年増加傾向にあることがわかる(図1A)¹⁾。一方で自動体外式除細動器(AED)の普及もあって院外心停止の救命率も年々向上している。心原性心停止の主たる原因は急性冠症候群とよばれる冠動脈内プラークの破綻・血栓形成によるものであるが、このような器質的な異常を必ずしも伴わない=正常冠動脈造影像を呈する患者群が少なからず認められるようになった(図1B)。過去の心臓性突然死剖検例での検討においても、日本人では冠動脈に有意病変が明らかではなかった症例の頻度が高いことが報告されている^{2, 3)}。さらに急性心筋梗塞後の患者を対象に冠攣縮誘発試験を実施した国際共同研究においても、コーカサス人症例の陽性率が37%であったのに対し、日本人症例の80%が陽性であった⁴⁾。このように冠動脈攣縮は特に日本人において、虚血性心疾患発症に重要な役割を果たしていることが類推される⁵⁾。

II. 冠攣縮研究会(Coronary Spasm Association)後ろ向き登録研究

2008年「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」が作成された⁶⁾。このガイドライン作成と同時期に冠攣縮の成因と病態に関して最先端の基礎的・臨床的研究を行うことを目的に全国54施設が参加し「冠攣縮研究会」が発足し、現在までに参加施設は68施設に増え活動を行っている(<http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>)(図2)。冠攣縮研究会では、2007年9月から2008年12月までに総計1525例の後ろ向き登録研究を行った(図3)。本研究の特徴として、ガイドラインの診断基準に基づいて登録が行

われていること、さらに研究の効率化のためにWeb登録システムを用いたこと(図2)、が挙げられる。

表1に登録患者の臨床的背景をまとめた4例は診断基準を満たさず除外したため、1521例を解析したところ、平均年齢65±11[SD]歳で、男女比は男/女1163/358と約3:1の割合で男性優位であった。

高血圧、脂質異常の割合は約50%弱、一方糖尿病の合併は16%と低率であった。喫煙に関しては、女性では20%であったのに対し、男性71%と依然として高率であった。心筋梗塞の既往のある症例は全体の6%、50%以上の冠動脈病変合併率も全体の14%で低率であった。記録された心電図変化のうち、ST上昇型は男性に多く(男21% vs 女11%, P<0.05)、一方ST低下は女性に多く(男8% vs 女12%, P<0.05)認められた。

治療内容に関しては、全体の約9割にカルシウム拮抗薬が投与されていた。カルシウム拮抗薬に、硝酸薬・抗血小板薬・スタチンが各々30~50%程度組み合わせて使用されていた。

III. 冠攣縮が関与した心停止例への対策

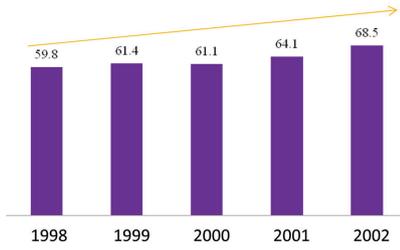
今回冠攣縮研究会で行った後ろ向き観察研究においては38例の院外心停止からの蘇生例が登録された。この38例と残りの1483例の2群比較を行ったところ、院外心停止例では年齢がより若く(院外心停止:55±15 vs 非院外心停止:65±10歳, P<0.001)、誘発試験では左前下行枝攣縮の頻度(院外心停止:71 vs 非院外心停止:47%, P=0.005)、多枝攣縮の頻度(院外心停止:42 vs 非院外心停止:27%, P=0.04)が高いという結果であった。

38例の院外心停止蘇生例のうち22例ではカルシウム拮抗薬を中心とした複数の薬物療法が行われたのに対して、残りの16例では植え込み型除細動器(ICD)が適応された(図4)。薬物療法単独群のうち、経過中突然死を来した1例では、自己判断での薬物の中断が確認された。一方ICD併用群では、薬物が継続されていたにもかかわらず適正作動が2例に認められた(表2)。狭心症再発入院は、ICD併用群、薬物療法単独群各々2例、1例で認められた。

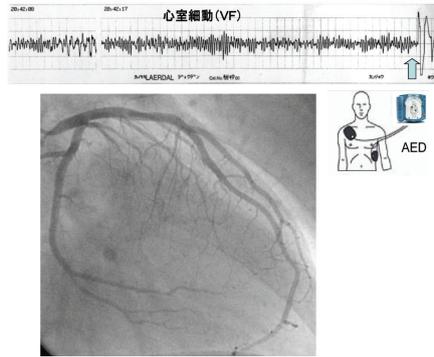
¹ 東北大学医学系研究科循環器病態学(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1), ² 熊本大学熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学

院外心停止例の増加

院外心停止例 / 100,000人 / 年



正常冠動脈造影像を呈する蘇生例



A | B

図1 院外心停止例の増加(A)*と冠動脈正常蘇生例(B)
*文献1)より

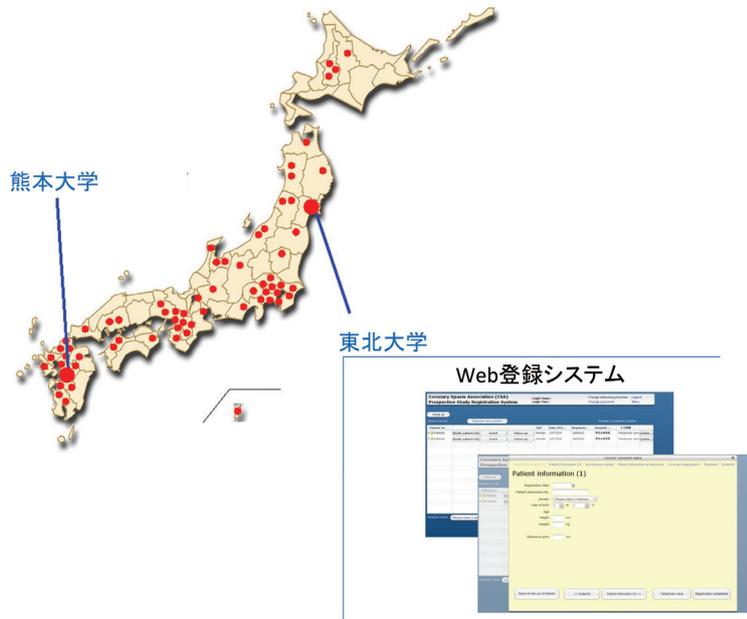


図2 冠攣縮研究会の組織とWEB登録システム
冠攣縮研究会 HP: <http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>

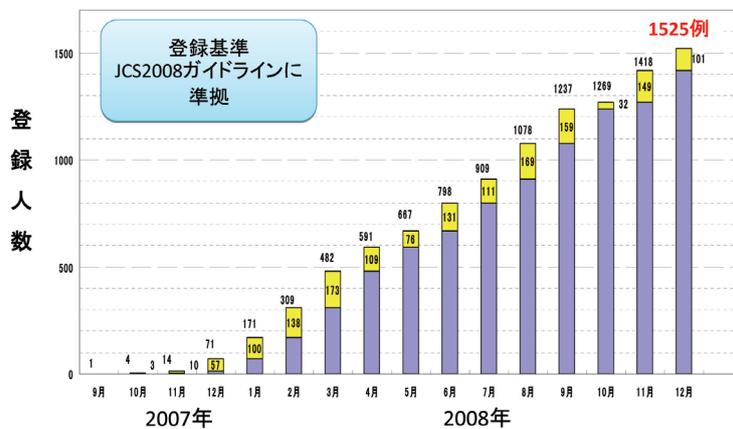


図3 多施設共同レジストリ観察研究 登録数の推移

表1 冠攣縮研究会後ろ向き研究 登録症例の臨床的背景(n=1521)

	全体	男性	女性
症例数 N(%)	1521	1163(76)	358(24)*
年齢(SD), 歳	65(11)	65(11)	67(10)*
高血圧 N(%)	703(46)	540(46)	163(46)
脂質代謝異常 N(%)	690(45)	514(44)	176(49)
糖尿病 N(%)	249(16)	199(17)	50(14)
喫煙歴 N(%)	900(59)	828(71)	72(20)*
虚血性心疾患家族歴 N(%)	176(12)	122(11)	54(15)*
心筋梗塞の既往 N(%)	93(6)	83(7)	10(3)*
>50%器質的病変 N(%)	208(14)	177(15)	31(9)*
ST 上昇発作 N(%)	287(19)	247(21)	40(11)*
ST 低下発作 N(%)	136(9)	94(8)	42(12)

*p<0.05 vs. 男性

IV. 冠攣縮が関与した心停止例への ICD 適応

院外心停止後蘇生例で冠攣縮が誘発された場合、ICDの適応をどのように考えるべきか、現時点ではエビデンスといえるものはない⁷⁾。このような症例8例を平均3.5年追跡した過去の研究⁸⁾では、効果と限界の両面が報告されている：1)最大量のCa拮抗薬投与下でも8例全例に狭心症とVFの再発が認められ(中央値：退院15カ月後)、2)4例でICDの適正作動が認められた、一方で、3)1症例はICD植え込み18カ月後に、ICDの適正作動にもかかわらず無脈性電気活動(PEA)の状態となり死亡した。

一方今回の冠攣縮研究会後ろ向き観察研究において、38例の院外心停止蘇生例と残りの非院外心停止1483例の5年間のイベント回避率(死亡・非致死的心筋梗塞・狭心症不安定化ないし心不全入院・重症不整脈)を比較したところ、院外心停止蘇生例では76%、非院外心停止例92%であった(P=0.001)。院外心停止蘇生例はハイリスク症例である可能性が示唆された。

V. 薬物溶出性ステント植え込み後の血管反応性異常

冠動脈インターベンション(PCI)で中心的な役割を担っている薬物性溶出性ステント(DES)留置後に血管反応性が変化し⁹⁾、冠攣縮に伴う心停止症例¹⁰⁾も報告されている。原因の一つとして考えられているのが、生体非親和性ポリマーの影響で、血管に炎症反応を惹起する¹¹⁾。血栓症と基本的に同様の病態と考えられ、予後に影響を及ぼす可能性も示唆される¹²⁾。以下に自験例を提示する。

1. 症 例

40歳代男性。2004年9月労作性狭心症の診断にて精査入院。冠動脈造影検査では左前下行枝 #7:90%の有意狭窄を認めた。待機的PCI施行し、Cypher 3.5x18/16 atom 施行開大に成功し終了した(図5)。以後、アスピリンとチクロピジンの dual antiplatelet therapy を継続。ステント留置後3カ月の2004年12月以降はチクロピジンを中止し、アスピリン単剤にてフォローした。2005年6月に

院外心停止 38 例

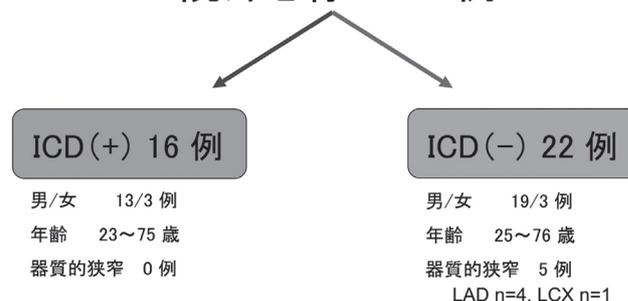


図4 院外心停止蘇生例—ICD併用群と薬物単独の比較 ICD, 植え込み型除細動器

表2 院外心停止例のイベント発生状況

	ICD(+)群	ICD(-)群
心臓死 / 突然死	0	2
非致死的心筋梗塞	0	0
狭心症再発入院	2	1
心不全入院	0	0
ICD 正常作動記録	2	-

Cypher ステント留置9カ月後のフォローアップCAGを施行したが再狭窄は認められなかった(図5)。アスピリンを継続投与としていたが、2007年8月(Cypher留置後3年)の胸痛が出現、心電図にてV1-5のST上昇が認められた。緊急冠動脈造影検査では、Cypherの近位端で閉塞を認め、very late stent thrombosisによる急性心筋梗塞症と診断し、引き続き血栓吸引とバルーン拡張を行った(図6)。dual antiplatelet therapy再開、ワーファリンによる抗凝固療法を追加し、第19病日に退院した。3カ月後の2007年11月フォローアップ造影を施行、Cypher周囲に瘤の形成を認めた(図6)。薬物療法継続下に著変認めず経過していたが、2010年2月(Cypher留置後5年5

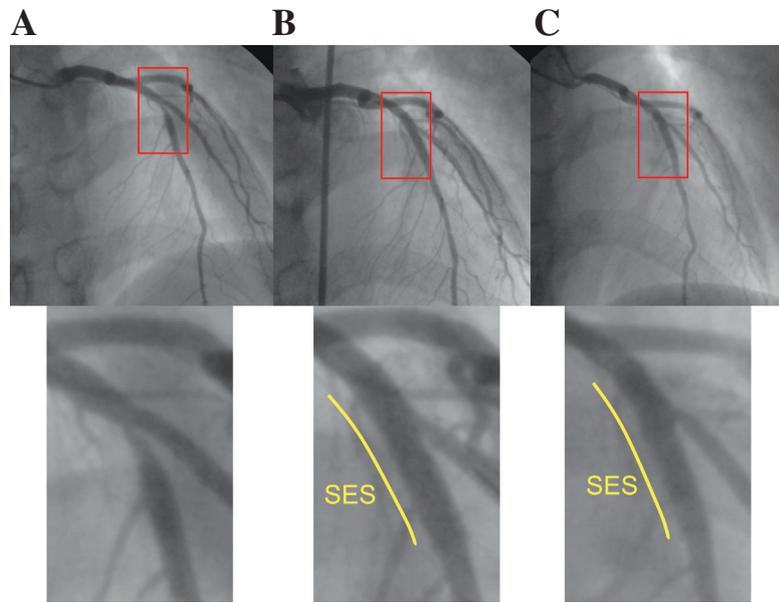


図5 自験例・待機的冠動脈インターベンション(PCI)時冠動脈造影検査
 A: PCI前
 B: PCI直後
 C: PCI6カ月後
 SES; sirolimus eluting stent

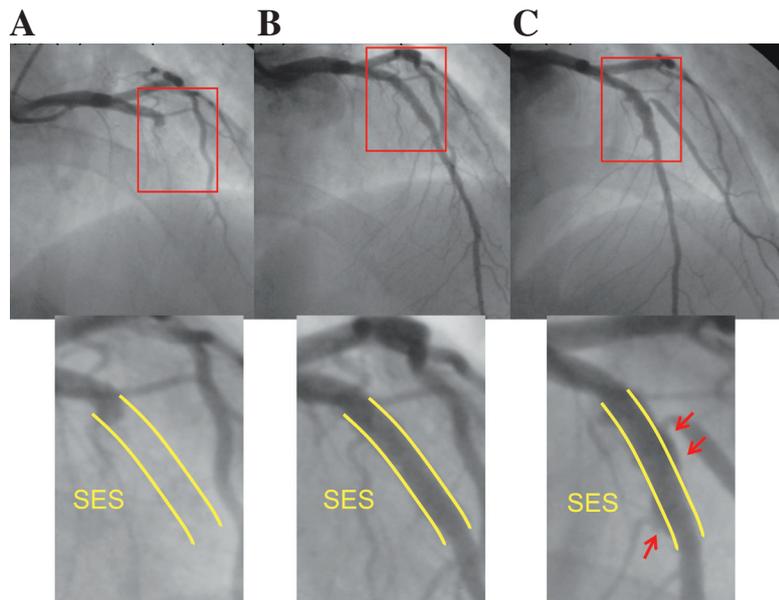


図6 自験例・very late stent thrombosis(VLST)による急性心筋梗塞(AMI)発症時冠動脈造影検査
 A: AMI(VLST)
 B: AMI-PCI(血栓吸引後)
 C: AMI-PCI3カ月後:冠動脈瘤形成が認められる(赤矢印)

カ月)心肺停止となった。Bystander CPR と AED にて蘇生，搬送された。蘇生後の心電図では ST 変化は明らかではなかった。低体温療法後神経脱落症状なく回復した。原因精査のため，第9病日冠動脈造影検査を施行。Cypher ステント周囲に冠動脈瘤を認めたが，冠血流は保たれてい

た。冠攣縮の関与を疑い，引き続きアセチルコリン(Ach)による冠攣縮誘発試験を行ったところ，著明な peri-stent spasm が誘発された(図7)。ステントに関連した冠攣縮が今回の院外心停止の原因であった可能性があり，カルシウム拮抗薬の追加投与および ICD 植え込みを行った。

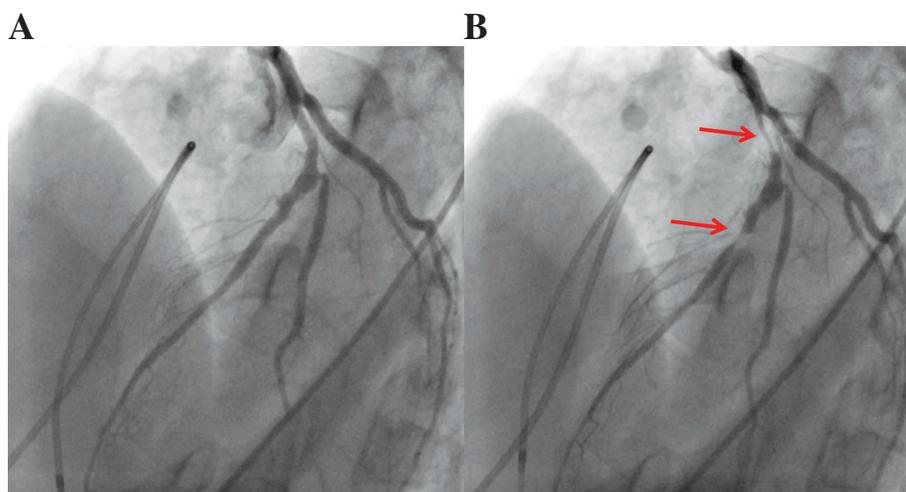


図7 自験例・院外心停止(OHCA)発症後第9病日の冠動脈造影検査

A: コントロール造影

B: アセチルコチン(Ach)25 µg 冠動脈内投与(IC)後: peri-stent spasm(赤矢印)が誘発

VI. まとめ

院外心停止と冠攣縮との関係について概説した。心停止に関連するより詳細な病態の解明，冠攣縮のコントロールの目安となるような(症状以外の)客観的指標，薬物療法の工夫など，取り組むべきことは多い。またPCI時代においてはDES留置後の血管反応性傷害にも留意する必要がある。これらの重要な問題に対して，症例を全国レベルで集積していくことが今後ますます望まれる。

文 献

- 1) Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, Yonemoto N, Yukioka H, Sugimoto H, Kakuchi H, Sase K, Yokoyama H, Nonogi H: Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007; **116**: 2900-2907
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A: Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; **101**: 1102-1108
- 5) 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
- 6) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン. *Circ J* 2008; **72** (Suppl IV): 1195-1238
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, Kawabata K, Saitoh Y, Fujioka D, Kobayashi T, Yano T, Kugiyama K: Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 1305-1309
- 10) Kim JW, Park CG, Seo HS, Oh DJ: Delayed severe multi-vessel spasm and aborted sudden death after Taxus stent implantation. *Heart* 2005; **91**: e15
- 11) Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, Ito Y, Takahashi J, Ito K, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H: Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 2321-2329
- 12) Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; **101**: 1899-1906