

冠インターベンションにおける冠攣縮の重要性

田辺 恭彦

Tanabe Y: **Coronary spastic angina and coronary intervention.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 48-54

I. はじめに

わが国にて冠動脈疾患に対して冠動脈形成術(PCI)が開始されてから30年が経過し、PCIは著しい発展を遂げた。バルーン時代の最大の問題点であった急性冠閉塞はステントの登場により克服され、bare metal stent(BMS)の最大の弱点であった再狭窄も薬剤溶出性ステント(DES)の登場で最低限に抑制できるようになった。これらの進歩によってPCIは日本において冠動脈治療の中心となっており、今後も循環器疾患治療の主役となる日が続くと考えられる。しかしながらPCIの発展とともに日本人に多い冠攣縮性狭心症の診断という循環器医にとって極めて重要な仕事の場合によっては軽視されているのではないかと危惧の声も上がっている¹⁾。実際に日本循環器学会教育施設と教育関連施設を対象とした調査においても半数以上の施設にて冠攣縮誘発試験を全くあるいはほとんど行っていないと報告されている²⁾。日本人の冠攣縮性狭心症は欧米人と異なり器質的な高度狭窄を合併していないことが多いため、有意冠動脈狭窄が存在した場合には狭窄をPCIで拡張しさえすれば狭心症治療は完結したととらえられる可能性がある。しかし高度狭窄を伴った冠攣縮性狭心症患者も数多く存在するため、このような患者に対してはPCIだけ行っても十分な治療とはいえない。

泰江らはニトログリセリンにより速やかに消失する狭心症発作で、1)安静時(特に夜間から早朝にかけて)出現する、2)運動耐容能の著明な日内変動(早朝の運動能の著明な低下)が認められる、3)心電図のST上昇を伴う、4)過換気(呼吸)により誘発される、5)Ca拮抗薬では抑制されるがβ遮断薬によっては抑制されない、の5つの条件のうちどれか一つを満たせば冠動脈造影試験を施行しなくても冠攣縮性狭心症と診断してほぼ間違いないと報告している³⁾。冠動脈に高度狭窄を伴っていても上記に当てはまるようであれば冠攣縮性狭心症も合併していること

を念頭に置く必要がある。本稿ではPCI全盛時代においても常に冠攣縮の存在を忘れてはならないこと、高度狭窄を伴った冠攣縮性狭心症はPCIだけでは軽快しないことを中心に述べる。

II. 高度狭窄を伴った冠攣縮性狭心症に対するPCI

1959年にPrinzmetalらが労作性狭心症と異なり安静時に生じ発作時心電図にてST上昇を認める狭心症を異型狭心症と報告した。彼らの報告した症例は高度冠動脈狭窄を伴っており高率に急性心筋梗塞を発症したため、Prinzmetalは高度狭窄部位における血管のトーン亢進が病因であると推定した⁴⁾。その後高度狭窄を伴う冠動脈からほとんど狭窄のない冠動脈まであらゆる狭窄度の冠動脈で冠攣縮が生じることがわかり、虚血の程度によっては必ずしも発作時にST上昇を来すとは限らないため、攣縮による狭心症は異型狭心症も含めて冠攣縮性狭心症と呼ばれるようになった。また現在では内皮機能異常と血管平滑筋の過剰収縮が主な病因であることが明らかにされている^{5,6)}。

日本人では器質的狭窄を伴わない例が圧倒的に多いが、欧米では高度狭窄を伴う例が多くそのほとんどで冠攣縮は高度狭窄に一致して生じるとされている⁷⁾。冠攣縮性狭心症に対するPCIの成績は欧米では1980年代のバルーン単独の時代に報告されている。PCI後にカルシウム拮抗薬を中止すると高率に再狭窄を来すがカルシウム拮抗薬を継続した場合には通常のPCIと同等の成績が得られること、再狭窄が生じた場合には再狭窄部位で高率に冠攣縮を生じるが再狭窄を認めなかった場合には約3/4の症例で冠攣縮は誘発されなくなることが明らかされた⁸⁻¹¹⁾。これらの報告に基づき欧米では冠攣縮性狭心症に対するPCI後には数カ月間カルシウム拮抗薬を継続すべきと推奨されている。欧米では高度狭窄に一致した冠攣縮がほとんどでありPCI後に再狭窄がなければ冠攣縮も消失することが多いため、バルーン単独でなくステント治療を行えばさらに有用と考えられるが、冠攣縮性狭心症に対するステント治療の成績は欧米からは出されていない。

日本人は欧米人と比して冠攣縮の頻度が高く、び慢性

新潟県立新発田病院循環器内科(〒957-8588 新潟県新発田市本町1-2-8)

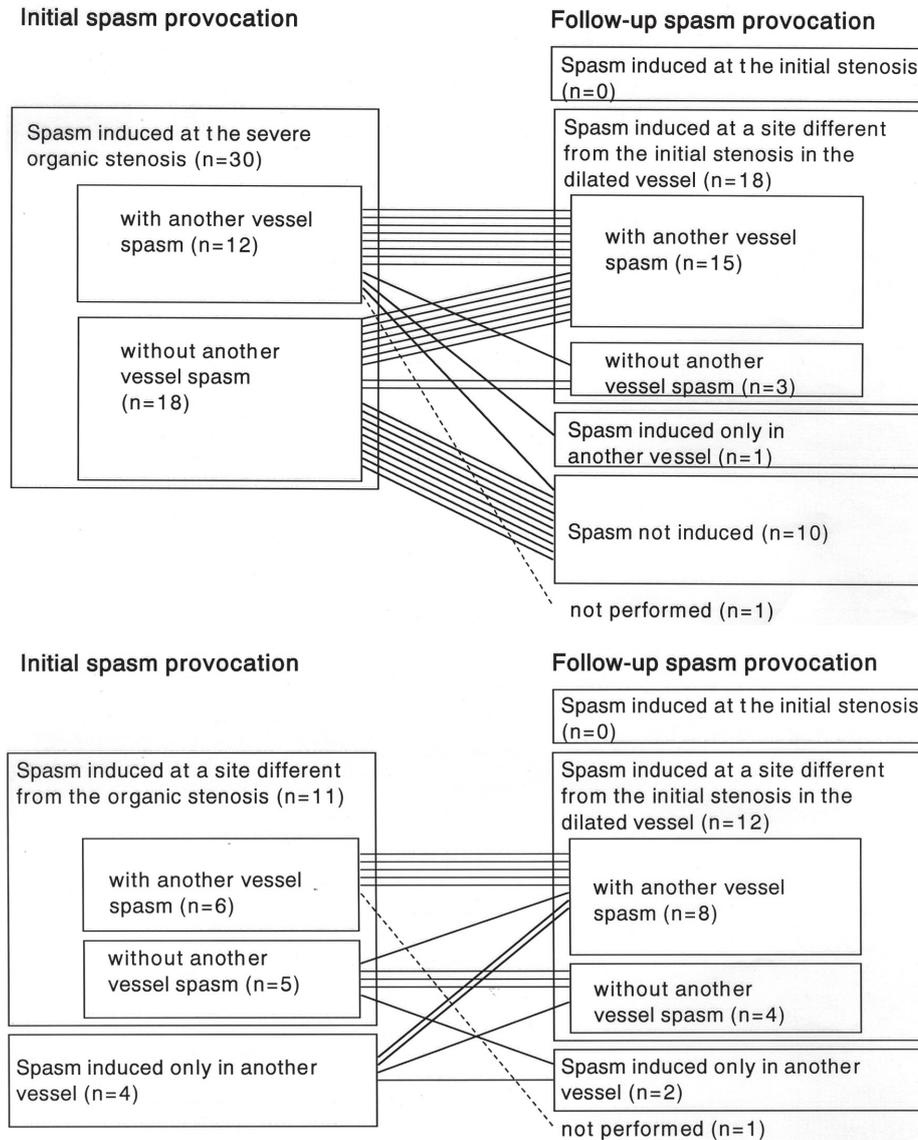


図1 PCI前, 平均7カ月後の冠攣縮誘発試験の結果
慢性期にはステントのエッジを含めた拡張枝の別部位や他枝に攣縮が誘発されることが多いため, 高度狭窄のPCI後に冠攣縮が誘発されなくなるのは22.2%(10/45)に過ぎない. いずれかの誘発試験で62.2%に多枝冠攣縮が認められた. (Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, Ito M, Hosaka Y, Nakagawa I, Kumakura M: J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1120-1226 より引用)

の冠攣縮が多く, 多枝冠攣縮の頻度も圧倒的に多いとされている¹²⁾. 日本人は欧米人と異なり有意狭窄を認めない症例が大多数を占めるが, 高度狭窄を伴った冠攣縮性狭心症においても多枝冠攣縮やび慢性冠攣縮を示すことが多い¹³⁾. PCI施行約7カ月後に再狭窄がない時点でカルシウム拮抗薬を一時中止した上で冠攣縮誘発試験を行うと拡張部位(ステント留置部)には冠攣縮は生じなくなるが3/4以上の症例にてステントのエッジを含めた拡張枝の別部位あるいは他枝に冠攣縮が誘発される(図1). 多枝冠攣縮は有意狭窄を伴わない日本人で報告されているのと同様に約2/3に認められる. すなわち多枝冠攣縮やび慢性冠攣縮が少ない欧米人のようにPCIで狭窄部位

を拡張すると冠攣縮も認められなくなる症例は日本人では非常に少なく25%弱しか存在しない¹³⁾. したがって冠攣縮を認めた場合には基本的にはカルシウム拮抗薬は継続投与することが勧められる.

われわれの施設では高度冠動脈狭窄を認めても臨床的に冠攣縮が疑われれば冠攣縮誘発試験を行っており特に重大な合併症は経験していない. 冠攣縮誘発試験は高度狭窄を伴った例でも(急性冠症候群でない限り)安全に施行可能であり, むしろ病態把握には必要であると考えている. しかし高度狭窄を伴った症例に冠攣縮誘発試験を行っている施設は日本循環器学会教育施設と教育関連施設のうちの10%強にすぎない¹⁴⁾. 冠攣縮を疑わせる自覚

症状や臨床所見が存在するが誘発試験は行わない場合にはPCI後にカルシウム拮抗薬の継続投与が望ましい。冠攣縮を伴う場合にはカルシウム拮抗薬は基本的に継続投与することになるので、可能であれば6カ月後の再狭窄評価時に誘発試験を行うことが狭心症病態の正確な把握と治療方針の決定に有用な情報を与えることとなると考えられる。

以下に代表的な症例を提示する。

【症例1 (図2)】64歳男性、3カ月前から1週間に3回くらい就眠後の午前1-2時頃に胸の締め付け感で目覚めるようになる。2週間前から日中の労作にても症状が出現するようになった。冠動脈造影にて右冠動脈近位部(seg. 1)に90%狭窄を認めた。冠攣縮誘発試験にてseg. 1の高度狭窄に一致して冠攣縮が認められ100%となりII, III, aVFのST上昇といつもの自覚症状が出現した。高度狭窄をBMSで拡張後はカルシウム拮抗薬の内服も継続し一切の症状は出現しなかった。6カ月後の冠動脈造影では再狭窄を認めなかったが冠攣縮誘発試験を行うとステント近位端で冠攣縮が誘発され99-100%となりII, III, aVFのST上昇と以前と同じ症状の出現をみた。その後はカルシウム拮抗薬の継続投与にて症状は出現せずに安定して経過している。

【症例2 (図3)】62歳男性、2年前より1カ月に2-3回の頻度で早朝5時に犬の散歩に出かけようと歩き始めると胸の締め付け感が出現していた。日中は動き回っても症状が出現することはなかった。半年前にゴルフ中に突然前のめりに倒れ心肺停止状態となり、すぐさまAEDによる除細動で蘇生され救急搬送された。AED波形は心室細動から除細動された後にII誘導に近似した部位にて著明なST上昇を認め約2分で基線に復した。運動負荷試験にても陽性所見であったが、冠攣縮による心室細動の疑いにて冠動脈造影を行ったところ冠動脈は前下行枝(seg. 7)にて90%狭窄を呈していた。急性冠症候群ではないと考えられたため冠攣縮誘発試験を行い、高度狭窄部位に一致して冠攣縮が誘発され99-100%、VI-4にてST上昇を認めいつもと同じ症状が出現した。このときII, III, aVF誘導ではST上昇は認められなかった。Seg. 7をBMSで拡張後にカルシウム拮抗薬の内服を継続し、以後は早朝の犬の散歩にても一切症状の出現を認めなかった。6カ月後の冠動脈造影ではBMS部位に再狭窄は認めなかった。冠攣縮誘発試験にて前下行枝のステント近傍では冠攣縮は誘発されなかったが回旋枝(seg. 14)が100%となりII, III, aVFにST上昇を認め、以前と同じ症状が出現した。カルシウム拮抗薬は継続する予定である。

III. 薬剤溶出性ステント(DES)と冠攣縮

DESを留置した後に長期にわたりステント留置冠動脈に内皮機能障害が認められることが明らかにされている^{15,16)}。またDES留置直後に冠攣縮が生じた症例が報告

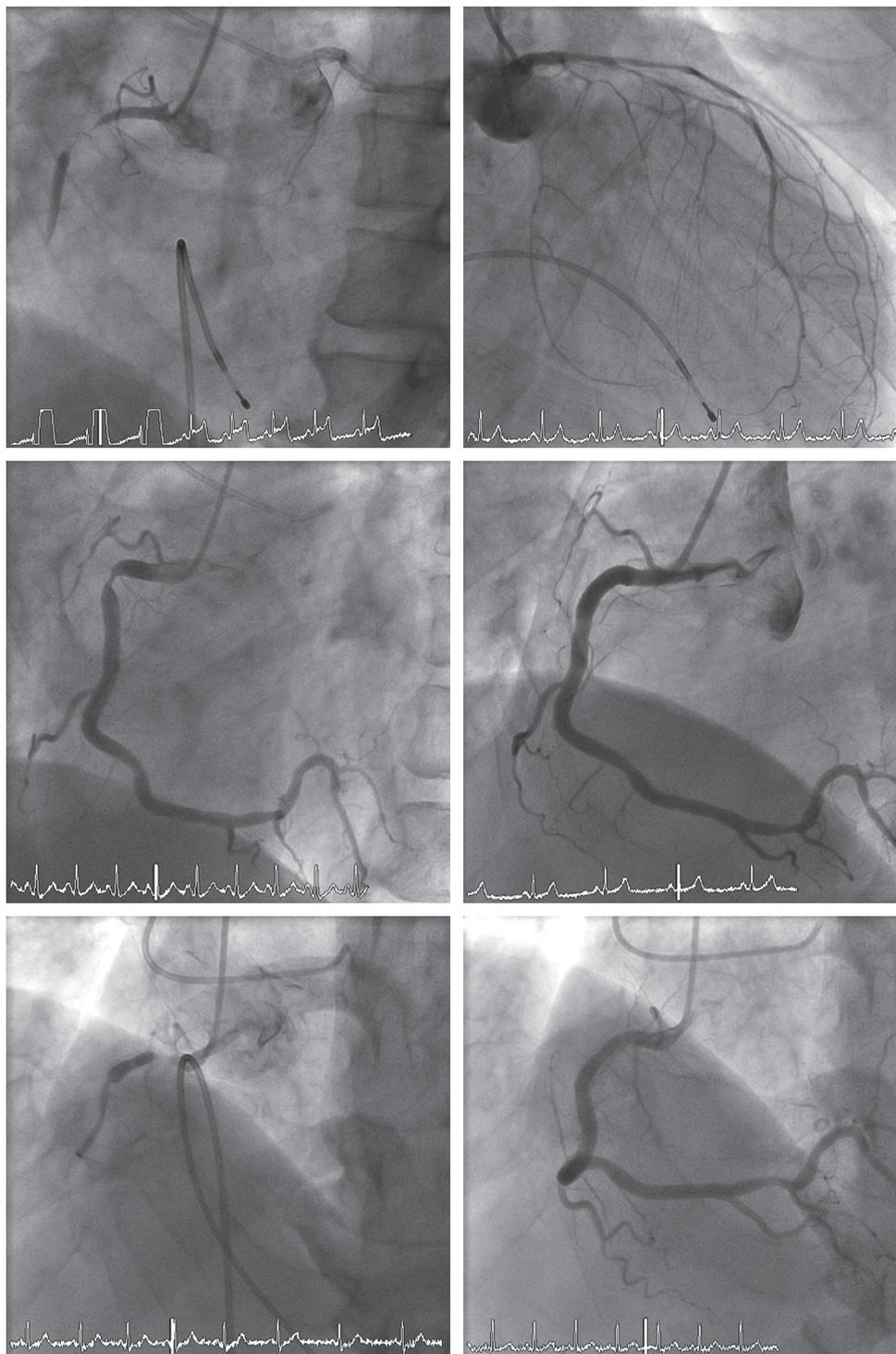
されたこともありDESは冠攣縮を引き起こすのではないかと危惧されている¹⁷⁻¹⁹⁾。現在までに数百万例にDESが留置されている中でいまだに症例報告しか呈示されていないことからすると冠攣縮を引き起こす可能性があるとしてもその頻度は著しく低いものと考えられる。冠攣縮性狭心症の発症には内皮機能障害と血管平滑筋の異常収縮が関与している。DESが内皮機能障害を引き起こすことは間違いがないが^{15,16)}、今のところシロリムスやパクリタキセルが血管平滑筋に影響を及ぼし過剰収縮を引き起こすという報告はなされていない。しかしDESによるNO活性の低下が何らかの二次的な機序を介して血管平滑筋の収縮性を亢進させるなどの可能性も考えられるため、DESと冠攣縮の関連に関しては今後の研究を待つしかない。

しかしもともと冠攣縮が関与した狭心症に対して高度狭窄による不安定狭心症の診断にてDESで治療を行った場合には、後に冠攣縮が生じた際にDESが引き起こしたと誤認識される可能性があり注意を要する。代表的な症例を以下に呈示する。

【症例3 (図4)】57歳男性、入院3カ月前より就眠しようとする胸骨の裏がやけるように感じるようになった。徐々に頻度が増加し連日出現するようになったため冠攣縮性狭心症の疑いにて入院した。入院後に昼夜を問わず発作が頻回に出現し冠動脈造影を行うと回旋枝近位部(seg. 11)に血栓像を伴う90%狭窄を認めた。不安定化したと判断し冠攣縮誘発試験は行わなかった。ヘパリンの持続点滴にて血栓は消失しseg. 11をDESで拡張した後はカルシウム拮抗薬の内服を併用し就眠前の症状は一切出現しなかった。半年後にDES部位は再狭窄を認めなかったが、冠攣縮誘発試験にて前下行枝(seg. 6)および右冠動脈(seg. 2)に冠攣縮が生じ100%となり以前と同様の症状が出現した。その後はカルシウム拮抗薬の内服を継続し自覚症状の再発なく順調に経過している。この例を詳細な病歴聴取なしに急性冠症候群と診断しカルシウム拮抗薬の内服を行わないと、頻回の発作がPCI後に生じるようになりDESが冠攣縮を引き起こしたと誤認識される危険性がある。

IV. 難治性の冠攣縮とステント治療

高度器質的狭窄を伴った冠攣縮性狭心症で内服治療によるコントロールが困難な場合にステント治療は著効を示しカルシウム拮抗薬との併用で完全にコントロール可能となることが多い。有意狭窄を認めない治療抵抗性の冠攣縮に対してもステント治療が著効したとの症例報告が散見されている^{20,21)}。しかし日本を含めたアジア人ではび慢性の冠攣縮を呈することが多く、多枝冠攣縮も多いため、局所みのステント留置で解決できる可能性は低いと考えられる。難治性冠攣縮が限局性(focal)にのみ生じている場合にはステント治療が奏功する可能性は否定



a	b
c	d
e	f

図2 64歳男性

就眠中の胸痛が労作でも出現するようになる。

a：右冠動脈にアセチルコリン 20 μ g 注入後，seg. 1 99-100%，II，III，aVF ST 上昇。

b：冠動脈にアセチルコリン 50 μ g 注入後，回旋枝がび慢性に vasoconstriction を呈したが症状，心電図変化とも認めず。

c：右冠動脈内 ISDN 注入後，seg. 1 に 90% 狭窄を認める。

d：seg. 1 BMA [Driver stent 4.0 (18) mm] 留置後。

e：6 カ月後，右冠動脈にアセチルコリン 20 μ g 注入後，seg. 1 のステントの近位端にて 99-100% となり II，III，aVF ST 上昇。

f：右冠動脈内 ISDN 注入後，再狭窄は認めなかった。

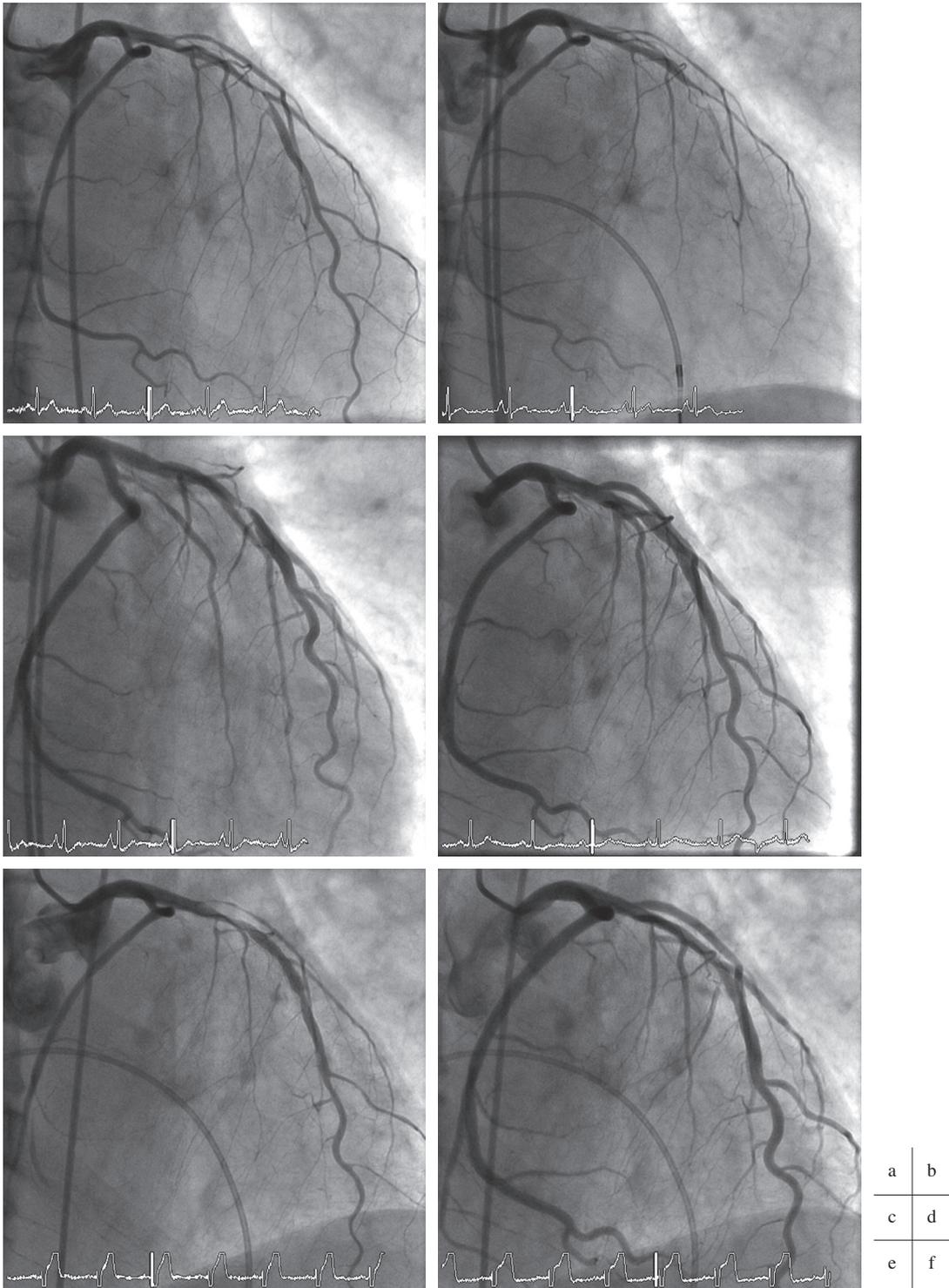


図3 62歳男性

早朝の犬の散歩の歩き始めに胸痛あり。ゴルフ中の心肺停止からの蘇生例。

a: 左冠動脈コントロール造影(右冠動脈はRV branchのみ)。

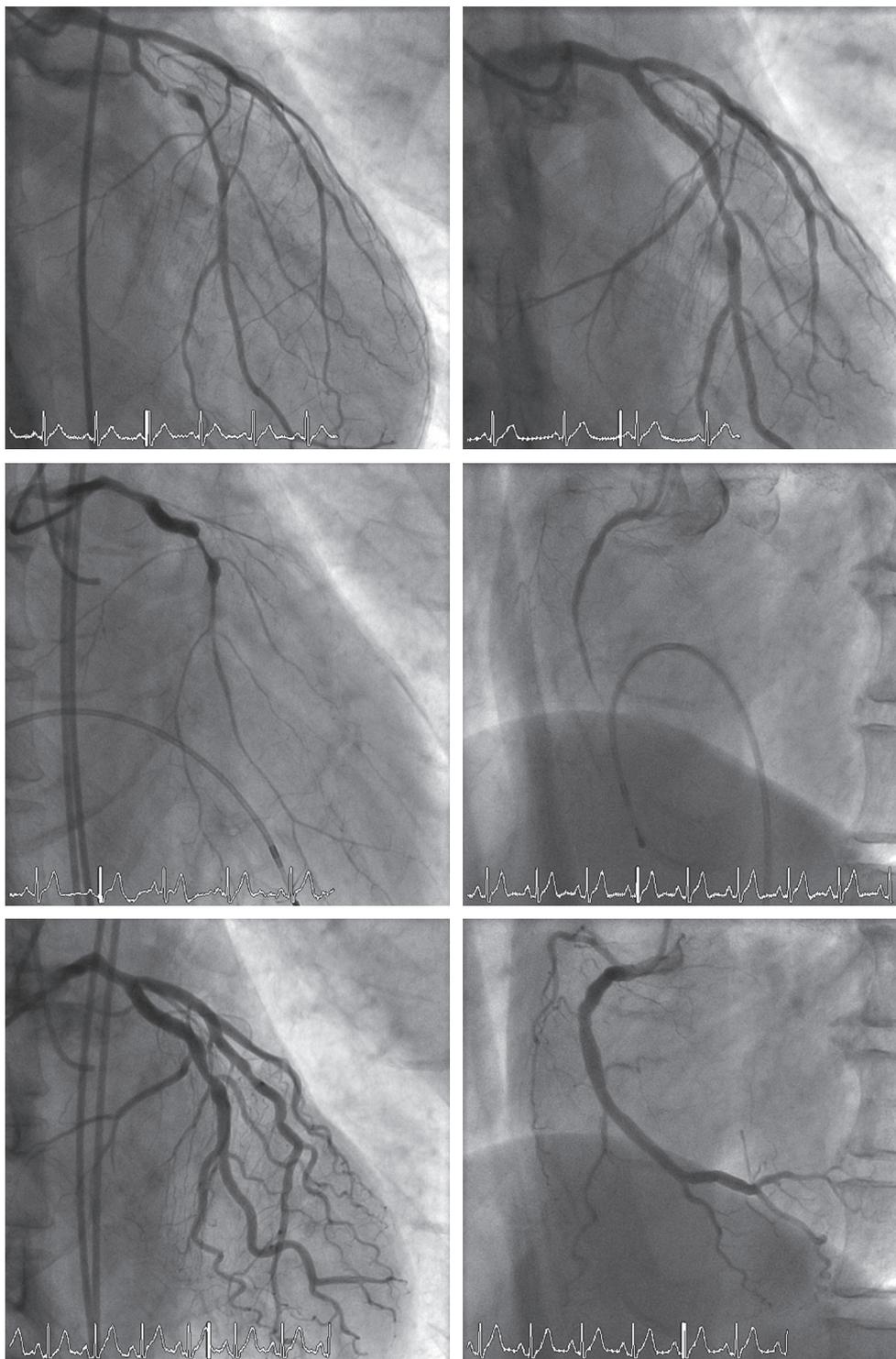
b: 左冠動脈内エルゴノヴィン 50 μg 注入後, seg. 7 99-100%, V1-4 ST 上昇。

c: 左冠動脈内 ISDN 注入後, seg. 7 90% 狭窄。

d: seg. 7 BMS[Driver stent 3.5(18)mm]後。

e: 6 カ月後, 左冠動脈内エルゴノヴィン 50 μg 注入後, seg. 14 100%, II, III, aVF ST 上昇。

f: 左冠動脈内 ISDN 注入後, seg. 7 に再狭窄を認めず。



a	b
c	d
e	f

図4 57歳男性

就眠直後の胸焼けで入院した後に不安定化。

a: 左冠動脈造影, 回旋枝近位部(seg. 11)に血栓像を伴う90%狭窄。

b: DES[Cypher stent 3.5(23)mm]後。

c: 7カ月後, 左冠動脈にアセチルコリン 50 μg 注入後, seg. 6 100%, V2-6 ST 上昇。回旋枝は vasoconstriction を認めるのみ。

d: 右冠動脈にアセチルコリン 20 μg 注入後, seg. 2 100%, II, III, aVF ST 上昇。

e: 左冠動脈内 ISDN 注入後, seg. 11 に再狭窄を認めず。

f: 右冠動脈内 ISDN 注入後。

できないが²⁰⁾、難治性冠攣縮は多枝にび慢性に生じることが多いため治療はカルシウム拮抗薬(場合によって多剤併用)と硝酸薬に加えて今まで報告されている内服治療薬を追加投与していくことが現段階では望ましいと考えられる^{22, 23)}。

V. まとめ

日本人では高度狭窄を伴う冠攣縮性狭心症においても、高度狭窄を有しない冠攣縮性狭心症と同様に高率に多枝冠攣縮を生じる。したがって欧米人と異なりPCI後に冠攣縮が消失する可能性は低く、PCI後に再狭窄を認めなくても拡張部以外の部位で冠攣縮が認められることが多い。ステント治療を行った後の慢性期に冠攣縮誘発試験を行うと(BMS, DESにかかわらず)ステント両端部を含む拡張枝の別部位や他枝に冠攣縮を認めることが多い。欧米では冠攣縮性狭心症のPCI後に数カ月間のカルシウム拮抗薬内服が推奨されている。しかし日本人ではPCI後に数カ月間のカルシウム拮抗薬を行っても冠攣縮が消失する可能性は低いためカルシウム拮抗薬は継続することが望ましい。高度狭窄を認めても冠攣縮を疑わせる夜間から早朝にかけての安静時の胸痛あるいは早朝のみの軽労作で出現する胸痛などの症状がある場合には冠攣縮の存在を念頭に置いた診療が望ましい。

文 献

- 1) 末田章三: 冠攣縮性狭心症の再認識の重要性. 心臓 2010; **42**: 834-839
- 2) 末田章三, 木下 晃, 井添洋輔, 河野浩明, 福田 浩: 冠攣縮の認識不足がもたらす将来へのリスク: 全国冠攣縮アンケート調査から. J Cardiol 2007; **49**: 83-90
- 3) 泰江弘文, 水野雄二, 原田栄作, 伊藤彰彦: 冠攣縮性狭心症の臨床, 発生機序ならびに治療: 最新の知見を踏まえて. 日本医事新報 2005; **4258**: 12-17
- 4) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N: Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. Am J Med 1959; **27**: 375-388
- 5) Shimokawa H: Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. Jpn Circ J 2000; **64**: 1-12
- 6) Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Sasaki Y, Takeshita A: Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1 β . Circulation 1997; **96**: 4357-4363
- 7) MacAlpin RN: Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. Am J Cardiol 1980; **46**: 143-153
- 8) David PR, Waters DD, Scholl JM, Crepeau J, Szlachcic J, Lesperance J, Hudon G, Bourassa MG: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with variant angina. Circulation 1982; **66**: 695-702
- 9) Corcos T, David PR, Bourassa MG, Val PG, Robert J, Mata LA, Waters DD: Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. J Am Coll Cardiol 1985; **5**: 1046-1054
- 10) Bertrand ME, LaBlanche JM, Thieuleux FA, Fourrier JL, Traisnel G, Asseman P: Comparative results of percutaneous transluminal coronary angioplasty with dynamic versus fixed coronary stenosis. J Am Coll Cardiol 1986; **8**: 504-508
- 11) Bertrand ME, Lablanche JM, Fourrier JL, Traisnel G: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with spasm superimposed on atherosclerotic narrowing. Br Heart J 1987; **58**: 469-472
- 12) Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A: Major differences in coronary constrictor response between Japanese and caucasians with recent myocardial infarction. Circulation 2000; **101**: 1102-1108
- 13) Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, Ito M, Hosaka Y, Nakagawa I, Kumakura M: Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. J Am Coll Cardiol 2002; **39**: 1120-1126
- 14) 末田章三, 木下 晃, 井添洋輔, 河野浩明, 福田 浩: ガイドライン作成前の我が国の冠攣縮の現況: 全国冠攣縮アンケート調査から. J Cardiol 2006; **48**: 333-343
- 15) Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, Meier B, Hess OM: Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. J Am Coll Cardiol 2005; **46**: 231-236
- 16) Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K, Saito H, Sato T, Hioka T, Ohe T: Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation. Circ J 2007; **71**: 220-225
- 17) Wheatcroft S, Byrne J, Thomas M, Maccarthy P: Life-threatening coronary artery spasm following sirolimus-eluting stent deployment. J Am Coll Cardiol 2006; **47**: 1911-1912
- 18) 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
- 19) Brott BC, Anayiotos AS, Chapman GD, Anderson PG, Hillegeass WB: Severe diffuse coronary artery spasm after drug-eluting stent placement. J Invasive Cardiol 2006; **18**: 584-592
- 20) Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, ghini AS, Polisca P, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA: Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. Am J Cardiol 1999; **84**: 96-98
- 21) Jeong MH, Park JC, Rhew JY, Kang KT, Lee SH, Cho JH, Kim NH, Kim KH, Ahn YK, Bae Y, Cho JG, Park JC, Kim SH, Kang JC: Successful management of intractable coronary spasm with a coronary stent. Jpn Circ J 2000; **64**: 897-900
- 22) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T: Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. Chest 2003; **123**: 380-386
- 23) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. Circ J 2008; **72** (suppl IV): 1192-1252