

冠攣縮性狭心症の診断と治療のガイドライン

海北 幸一, 小川 久雄

Kaikita K, Ogawa H: Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina). J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 23-29

I. はじめに

冠攣縮性狭心症とは、心臓の表面を走行する比較的太い冠動脈が一過性に異常に収縮したために生じる狭心症であると定義されている。Prinzmetalが提唱した異型狭心症(variant angina)も冠攣縮性狭心症のひとつと考えられ、安静時狭心症の中で、発作時の心電図における一過性のST上昇が特徴的所見である¹⁾。冠攣縮は、急性冠症候群の発症にも重要な役割を果たしており²⁾、冠攣縮による冠動脈プラークの破綻の可能性や、冠攣縮により惹起された血管内皮細胞傷害、血小板の活性化に起因する血液凝固能の亢進、線溶能の低下等が報告されている³⁾。一般に虚血性心疾患の発症頻度は欧米人で高く、日本人を含むアジア人では比較的少ないとされているが、冠攣縮性狭心症においては、欧米人に比べて日本人の発症率が高い⁴⁾。また、喫煙等の生活習慣に加え、遺伝的な背景が冠攣縮の発症に関与していることも報告されている。

現在、各循環器疾患の診断、治療は、ガイドラインに基づいて行われることが多い。「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」⁵⁾は、2006年8月から約2年の制定作業を経て、2008年12月に発表され、さらに世界に向けて発信するガイドラインとして、2010年に英訳版⁶⁾も発刊された。当診療ガイドラインは、世界に先駆けて日本から発信されたガイドラインであり、診断と治療の標準化に向けて重要な意義があると言える。

II. 本邦における冠攣縮性狭心症の疫学

1. 狭心症全体における冠攣縮性狭心症の頻度

上述したように冠攣縮性狭心症は、欧米人に比べて日本人の発症率が高く、その重要な環境因子として喫煙等の生活習慣や遺伝的な背景が関与している。本邦における冠攣縮性狭心症の頻度に関しては、厚生労働省研究班による委託事業研究(10公-5)により検討されており⁷⁾、全国の主な循環器15施設にて、1998年に入院した連続

2251例の狭心症例(平均65.2歳)を対象に調査されている。図1にそれらの年齢分布を示した。本邦でも男性の狭心症例が女性より多く、その患者数は加齢に従い増加している。一方、女性においては、50歳以上になると狭心症例は増加しており、80歳で性差が消失する。よって女性では女性ホルモンの減退が狭心症の発症に深く関与していると推測される。冠攣縮性狭心症の頻度は施設間で差があるが、全狭心症例の約40.9%が冠攣縮性狭心症であった(図2)。冠攣縮性狭心症の年齢分布を調べると、高齢者に比べ、比較的若い人に多い傾向が認められている(図3)。

2. 難治性冠攣縮性狭心症の頻度

冠攣縮性狭心症の発作は、通常、硝酸薬やカルシウム拮抗薬などの冠血管拡張薬により緩解または抑制することが可能であるが、これらの薬剤に抵抗性を示す難治性の冠攣縮性狭心症例が認められる。上述の10公-5の研究では、難治性冠攣縮性狭心症の頻度についても検討されている⁷⁾。難治性冠攣縮性狭心症を、2種類の冠血管拡張薬を投与しても狭心症がコントロールできない症例と定義すると、冠攣縮性狭心症921例中126例(13.7%)は難治性例であった。また、難治性例は、非難治性例に比べて低年齢で、喫煙および正常血圧者の割合が高いという特徴を有していた。一方、長時間作用型カルシウム拮抗薬を処方して退院となった有意狭窄のない冠攣縮性狭心症71例を対象とした報告では、外来加療中発作出現のため63%の症例で硝酸薬やニコランジルの追加投与が必要であり、それらの症例では心臓カテーテル検査時の冠攣縮誘発試験でびまん性の冠攣縮所見を有する例が多いという特徴が認められている⁸⁾。

当施設では、難治性冠攣縮例における遺伝的要因の関与を強く示唆する所見として、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)遺伝子変異(-786T/C多型)を有する冠攣縮例の予後への影響を検討している。この検討結果では、本遺伝子多型は心臓死をエンドポイントとする予後には影響を及ぼさなかったが、冠攣縮の再発による再入院が高頻度に認められたことが明らかとなっており、当遺伝子多型が難治性冠攣縮の一要因であることが示唆された⁹⁾。

熊本大学大学院生命科学研究部循環器病態学(〒860-8556 熊本市本荘1丁目1番1号)

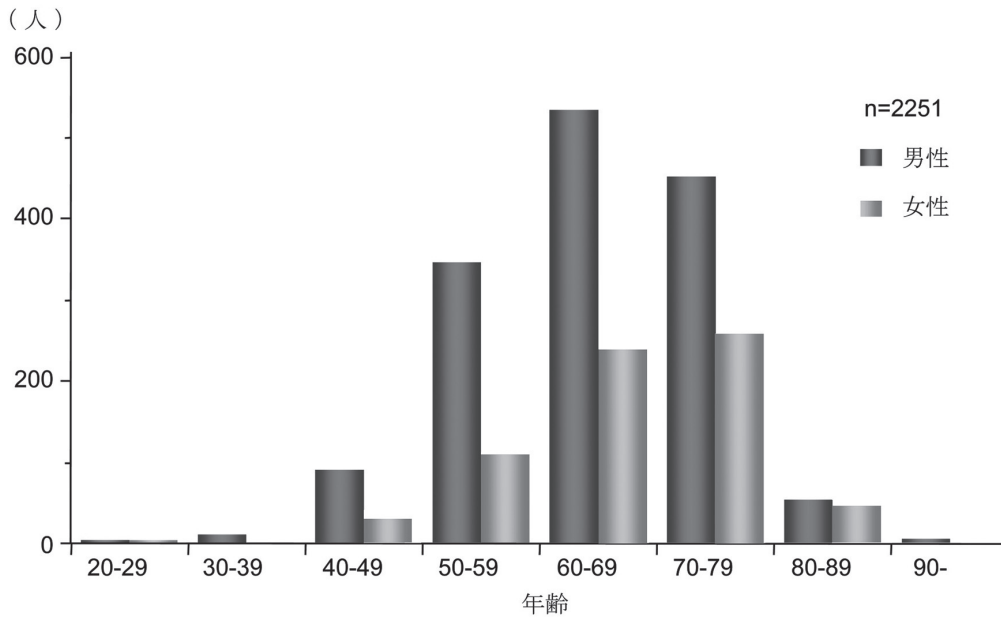


図1 日本人の狭心症の年齢分布 (文献5より引用)

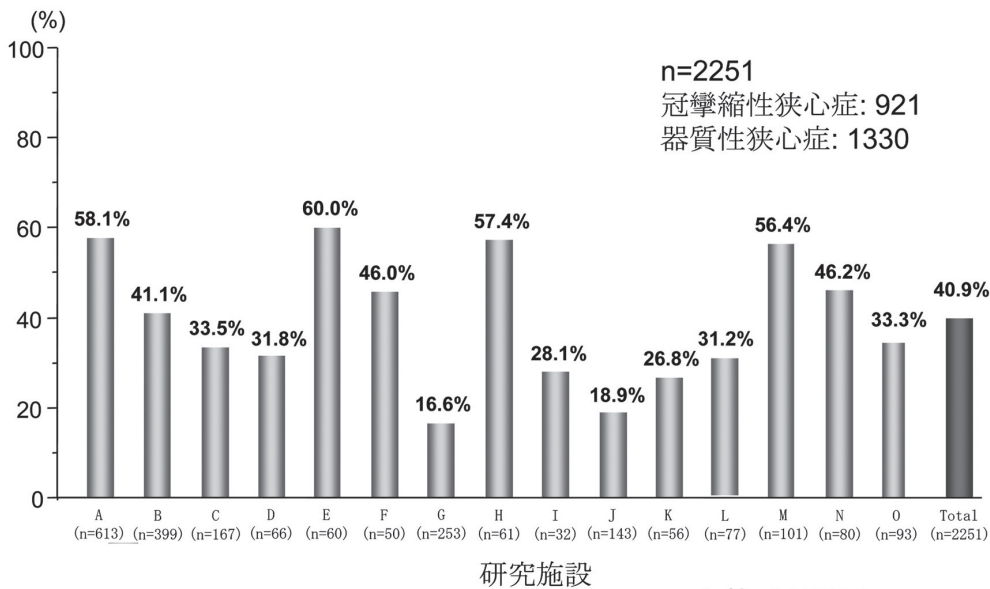


図2 全国15施設における冠攣縮性狭心症の頻度 (文献5より引用)

3. 冠攣縮性狭心症の発症頻度における人種差

冠攣縮誘発試験の陽性率の差異に関して、過去の報告をもとに本邦と欧州での冠攣縮薬物誘発試験結果を検討すると、欧州に比べ日本では冠攣縮の誘発頻度が高いことが明らかとなっている。

冠攣縮性狭心症の診断頻度に関して、日本と欧米での報告をまとめて表1に示した。この表によると、女性の

比率は両群ともに低率であるが、日本のほうが欧米より低い傾向にあった。心筋梗塞の既往例、器質的冠動脈狭窄を有する例、多枝疾患例、左室機能低下例は欧米人で頻度が高い。日本人の特徴として、多枝冠攣縮例が多い傾向がある。

予後を見ると、日本人の死亡率が低い。欧米人では日本人に比べ、心筋梗塞の発生率が高いため、死亡率が高

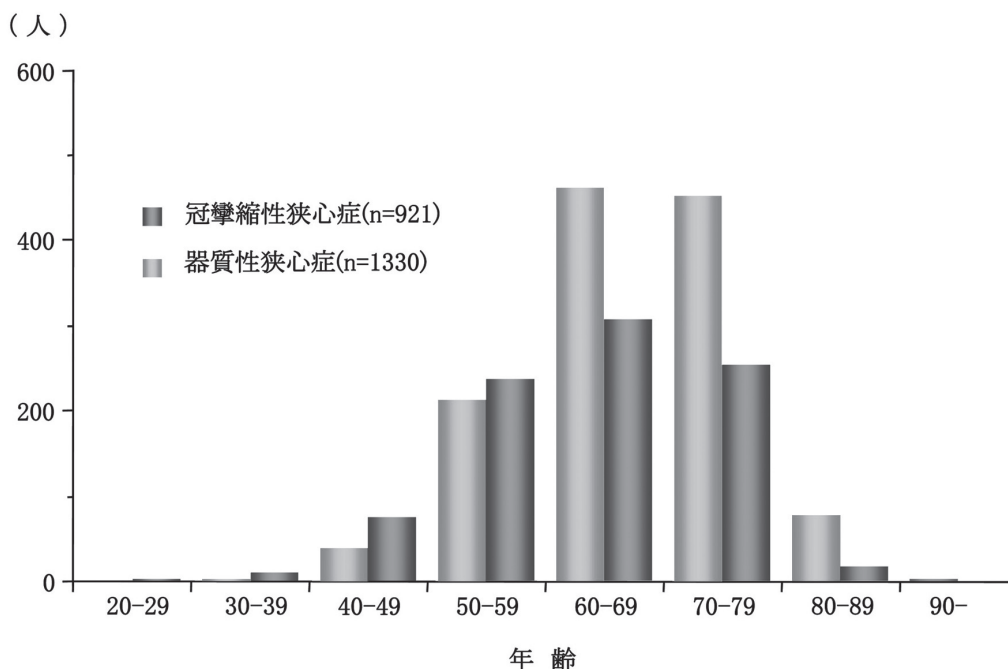


図3 年代別の器質性、冠攣縮性狭心症患者数
(文献5より引用)

表1 日本と欧米での冠攣縮の特徴

	日本	欧米	p
症例総数	752	586	
女性の比率(%)	13	22	<0.0001
心筋梗塞の既往(%)	7	24	<0.0001
器質的冠動脈狭窄(%)	41	66	<0.0001
多枝疾患(%)	24	44	<0.0001
左室機能低下(%)	6	34	<0.0001
多枝攣縮(%)	8	0	<0.0001
3年間の予後			
心筋梗塞発生(%)	9	25	<0.0001
死亡率(%)	3	11	<0.0001

(文献5より引用)

いと考えられる。日本人の死亡例を検討すると、欧米に比べ器質的狭窄の存在しない例が多い。

4. 冠動脈の緊張度

冠攣縮誘発試験上、陰性と判定された部位で、実際にどれほど血管径が細くなったかを、正常人と冠攣縮性狭心症例とで比較したものが図4(A)である。欧米人では、非攣縮部位における冠動脈径の狭小化の程度に、両群間で差がなかったが、日本人の冠攣縮性狭心症例では、非攣縮部位でも有意に冠動脈が収縮していた。

平常時の冠動脈緊張度についてまとめたのが図4(B)である。この図はコントロール造影時に対する硝酸薬投与後の冠動脈拡張度、すなわち平常時の冠動脈緊張度を示

すものである。正常群、冠攣縮性狭心症群の冠攣縮陽性部位、陰性部位を比較すると、日本人では、正常群、冠攣縮性狭心症群の攣縮陰性部位、陽性部位の順に緊張度が亢進していることが明らかとなっている。

5. 急性心筋梗塞例における冠攣縮の頻度

急性心筋梗塞発症早期の冠攣縮陽性頻度については、人種間における差を明確にするため、日本人とイタリア人を対象にして、同一プロトコルに基づき、アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験が行われているが、心筋梗塞後の冠攣縮の発症が日本人に高頻度であることが証明されている⁴⁾。

急性心筋梗塞症における冠攣縮の持続期間に関して

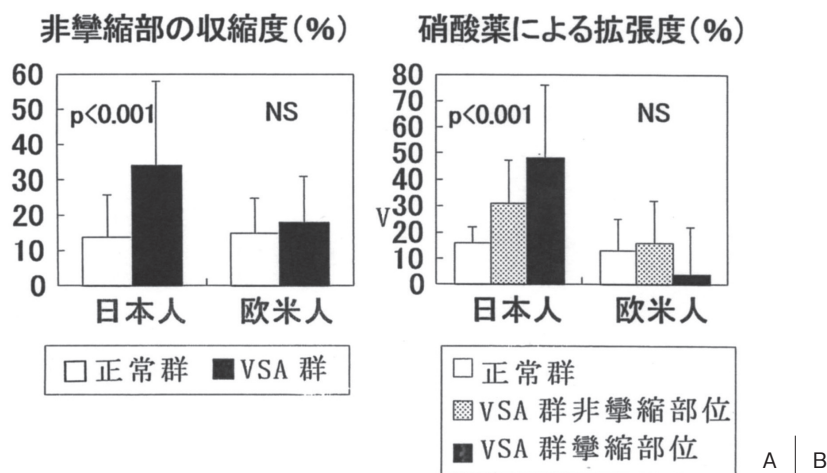


図4 冠動脈緊張度における人種差 (文献5より引用)

は、日本、欧米ともに、冠攣縮の誘発率は低下していくが、欧米人に比べると日本人では、心筋梗塞後、時間が経過しても冠攣縮は高率に誘発されることが明らかとなっている⁹⁻¹³。

III. 冠攣縮性狭心症の診断基準

冠攣縮性狭心症の診断は、冠攣縮により狭心症発作が生じ、それにより急性心筋虚血が引き起こされることを証明することにより確定するが、発作時に直接的にそれを捉えることは困難なことが多い。ただ、症状としては特徴的な点が幾つかあり、それらの特徴を確認することにより、診断確定に近づくことができる。以前、冠攣縮性狭心症の診断に関して、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、下記に示すような条件のどれか一つが満たされれば、冠動脈造影検査を施行しなくても冠攣縮性狭心症の診断が可能であると述べている¹⁴。すなわち、① 安静時(特に夜間から早朝にかけて)に出現する、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 心電図上のST上昇を伴う、④ 過換気(呼吸)により誘発される、⑤ カルシウム拮抗薬によって抑制されるがβ遮断剤によっては抑制されない、などの条件である。今回のガイドライン^{5,6}では、診断フローチャートの中に、参考項目として①、②、④、⑤の項目が組み込まれており、それらが補助診断の一つとなっている。診断基準は、冠攣縮性狭心症確定、疑い、否定的の3段階に分かれている。臨床的には、冠攣縮性狭心症確定例と疑い例を冠攣縮性狭心症と診断して、何らかの薬物治療に移行する(図5)。

1. 冠攣縮性狭心症確定

今回のガイドラインにおける冠攣縮性狭心症確定の所見は、以下の通りである。すなわち、① 冠攣縮性狭心症を疑う発作時の心電図所見上、明らかな虚血性変化(12誘

導心電図で、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0.1 mV以上のST下降か陰性U波の新規出現)が記録された場合、② その心電図所見が境界域の場合は、病歴、発作時の症状に加え、明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が心臓カテーテル検査における冠攣縮薬物誘発試験、過換気負荷試験などによって認められた場合、③ 発作時の心電図変化が陰性もしくは心電図検査非施行の例でも、上記の参考項目を一つ以上満たし、明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が上述の負荷試験によって認められる場合である。

2. 冠攣縮性狭心症疑い

発作時の心電図上虚血性変化が境界域の例や、発作時の心電図変化陰性もしくは心電図検査非施行でも上記の参考項目を一つ以上満たす例において、明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が負荷試験等により証明できない場合は「冠攣縮性狭心症疑い」とする。

IV. 冠攣縮性狭心症診断のための評価法

1. 自覚症状

前述したように、冠攣縮性狭心症において自覚症状の特徴を捉えることは大変重要である。冠攣縮発作は、特に夜間から早朝にかけての安静時に出現することが多く、痛みの持続時間は数分から15分程度である。発作の出現時間は、夜間から早朝にかけてピークを有する明らかな日内変動がみられ、その発作の67%は自覚症状のない、いわゆる無症候性の心筋虚血発作である(図6)^{5,6,14}。冠攣縮性狭心症の発作は早朝には軽度の労作によっても誘発されるが、午後からは激しい労作によっても誘発されず(運動耐容能の日内変動)、また、過呼吸や飲酒により誘発されることがある。発作に伴う不整脈(完全房室ブロック、心室頻拍、心室細動)により意識障害がみられる

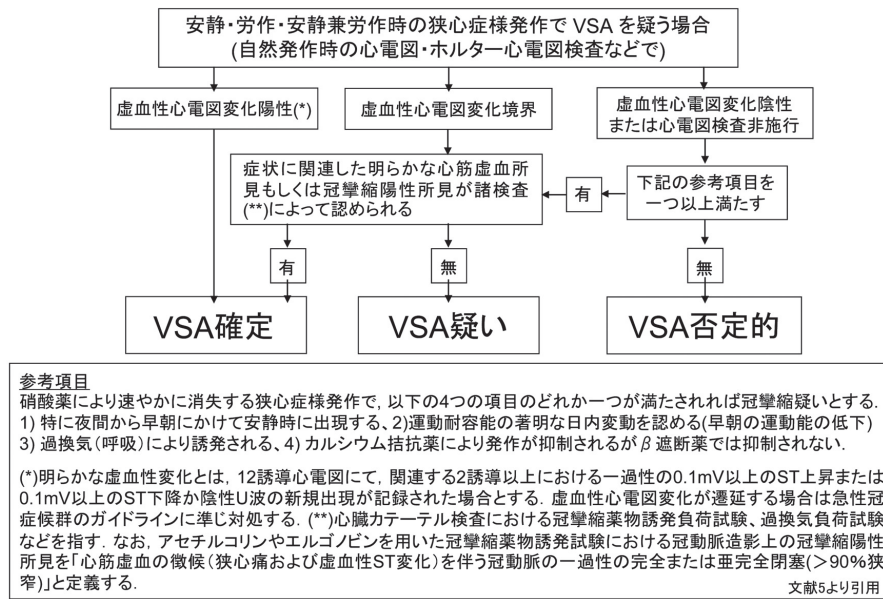


図5 冠攣縮性狭心症(VSA)の診断フローチャート

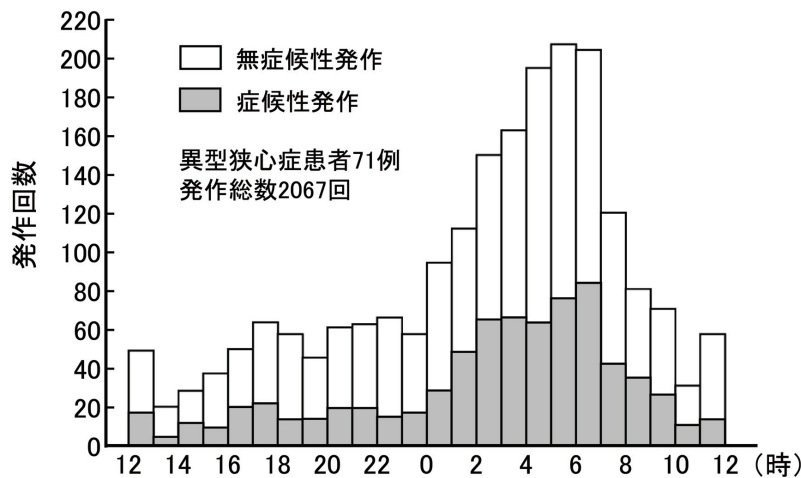


図6 ホルター心電図によって記録された異型狭心症患者71例における心筋虚血発作の日内変動 (文献5より引用)

ことがある。

2. 非侵襲的検査

a) 発作時12誘導心電図, ホルター心電図

冠攣縮性狭心症の診断において、発作時と非発作時の12誘導心電図を記録することは確定診断をつけるために重要である。冠攣縮性狭心症の発作時の典型的な心電図変化として、冠攣縮の責任領域に対応した誘導におけるST上昇が認められることがある。冠攣縮性狭心症では中程度の冠動脈の器質的狭窄を伴う例が多いが、ST上昇のない冠動脈支配領域に応じたST下降例も存在し、冠攣縮や虚血の強度で異なるものと考えられる。虚血回復時における責任領域の陰性T波の出現や、冠攣縮時の陰性U

波の新規出現を見ることもある。また、冠攣縮性狭心症では夜間や朝方の無症候性発作が多く存在することより、長時間ホルター心電図の記録が有用な手段となる。

b) 運動負荷試験

運動負荷試験は多くの場合、冠動脈内の器質的狭窄による心筋虚血の有無を検出する目的で行われるが、抗狭心症薬を漸減中止して負荷試験を行うことにより運動誘発性の冠攣縮を診断できる場合がある。冠攣縮性狭心症の自然発作の頻度は変動が大きく、自然発作の多い時期や早朝に運動負荷試験を行うと、発作が誘発されることがある¹⁵⁾。

c) 過換気負荷試験

冠攣縮は過換気によって引き起こされた呼吸性アルカローシスによって誘発されると考えられているが、発症機序の詳細は未だ明らかではない。過換気負荷試験における感度と特異度については多くの検討があるが、当施設の検討では¹⁶⁾、感度は61.7%であり、冠攣縮活動性の高い(週に5回以上の自然発作を有する)例では、84%の冠攣縮例で過換気負荷試験は陽性であった。一方、週に5回未満の自然発作を有する例や週に1回未満の例では、それぞれ、39%と29%の冠攣縮症例で過換気負荷試験は陽性であった。試験例全体で、特異度については100%であり、この検査の特異度の高さが証明されている。

3. 侵襲的検査

冠攣縮薬物誘発試験は、アセチルコリンあるいはエルゴノピンを冠動脈内に投与することにより冠攣縮を確認する侵襲的評価法であり、試験実施前には、十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。

冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮陽性判定基準は施設によりさまざまであるが、今回のガイドラインでは「心筋虚血の徴候(狭心痛および虚血性ST変化)を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞(90%狭窄)」と定義されている。異型狭心症を対象とした検討では¹⁷⁾、冠攣縮性狭心症例のアセチルコリン負荷試験の感度は、89-93%、特異度は100%であった。エルゴノピン負荷試験については、冠動脈内投与法が推奨されている。エルゴノピン投与量と投与時間については、施設毎で異なり現在のところ一定の基準はないが、安全性を考慮して数分間の持続投与法が推奨されている。

V. 冠攣縮性狭心症の治療指針

1. 冠危険因子の是正

冠攣縮性狭心症の病因としての冠動脈内皮障害を考慮すると、冠攣縮性狭心症の危険因子も動脈硬化性疾患とほぼ同様であるため、一般的な虚血性心疾患の危険因子の是正が重要となる。冠攣縮性狭心症に特徴的な危険因子は、喫煙のリスクが顕著であることと、アルコール多飲による発作の誘発が認められることである。また、ストレスや寒冷でも発作が起こりやすくなる。

2. 薬物治療と発作の抑制

冠攣縮性狭心症の薬物治療は、狭心症発作時にこれを緩解するものと発作を予防する薬剤に分類される。前者に属する薬剤は速効性硝酸薬であり、冠動脈内皮障害による一酸化窒素の活性低下を補い、血管平滑筋を弛緩させる。後者に属する薬剤は、カルシウム拮抗薬、長時間作用型硝酸薬、ニコランジル等が代表的な薬剤であり、その他の薬剤として、ビタミン、抗酸化剤、エストロゲン製剤、ステロイド製剤、Rhoキナーゼ阻害剤等がガイドラインに記載されている。今後はスタチン、アンギオテンシンII受容体拮抗薬等も期待される薬剤となるであ

ろう。常用量の1剤でコントロール不良であるときは、それを最大量まで増量させるか併用薬を加えることにより、発作の予防に努める。カルシウム拮抗薬に関しては、同系統の中でも冠攣縮抑制効果はさまざまであるため注意を要する。

3. 高度な器質的狭窄を伴う冠攣縮性狭心症例の薬物治療

高度な器質的狭窄を伴う冠攣縮性狭心症例にはβ遮断薬を併用するが、この薬剤の単独投与はα受容体が相対的に有意となり冠攣縮を助長する可能性があるため、カルシウム拮抗薬等の併用下に投与することが必要である。また、器質的狭窄病変に対しては、十分な冠拡張薬を併用して行う経皮的冠動脈インターベンションも選択される。

VI. 終わりに

今回の冠攣縮性狭心症ガイドラインは、循環器専門医のみならず、すべての医師に至るまで、幅広く使用できるよう作成した。診断、治療ともにまだまだ改訂の余地が多く残されているものと考えるが、数年後の改訂版までにエビデンスを積み重ね、世界的にも認められるガイドラインとして発展することを期待する。

文 献

- 1) Prinzmetal M, Kenamer 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
- 2) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M: Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. *Circ Res* 1983; **52**: 1147-1152
- 3) Ogawa H, Yasue H, Oshima S, Okumura K, Matsuyama K, Obata K: Circadian variation of plasma fibrinopeptide a level in patients with variant angina. *Circulation* 1989; **80**: 1617-1626
- 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) 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
- 6) JCS Joint Working Group: Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010; **74**: 1745-1762
- 7) 厚生労働省循環器病委託研究費。虚血性心疾患における冠攣縮の役割に関する研究(10公-5)。平成12年度研究報告書。
- 8) 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
- 9) Nishijima T, Nakayama M, Yoshimura M, Abe K, Yamamuro

- M, Suzuki S, Shono M, Sugiyama S, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H: The endothelial nitric oxide synthase gene ⁻⁷⁸⁶T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm. *Pharmacogenet Genomics* 2007; **17**: 581-587
- 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 野坂秀行, 延吉正清: 諸種心疾患における冠動脈攣縮と自覚症状との関係: ergonovine maleate 負荷試験連続 3,000 例の検討. *J Cardiogr* 1987; **17** (Suppl XII): 15-47
 - 13) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T: Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004; **55**: 403-411
 - 14) Yasue H, Kugiyama K: Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med* 1997; **36**: 760-765
 - 15) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 1979; **59**: 938-948
 - 16) Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, Morooka K, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Oike Y, Fujimoto K, Yasue H: Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 545-549
 - 17) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, Matsuyama K: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 883-888