

## シンポジウム「冠攣縮」

## 日本人の冠攣縮—臨床像や治療に関し新たな研究成果

冠攣縮は虚血性心疾患全般の発症に深く関与するとされるが、特に日本人でその傾向が強い。急性心筋梗塞患者に冠攣縮誘発試験を行うと80%が陽性で、欧州人よりも明らかに高率であることが、国際共同研究から報告されている。しかし、日本人を対象とした冠攣縮のデータは十分ではなく、研究の進展が強く望まれている。シンポジウム「冠攣縮を見直す」(座長=東北大学大学院循環器病態学・下川宏明教授、小倉記念病院循環器科・横井宏佳部長)で最新の研究成果が報告された。

## ～全国59施設参加の冠攣縮研究会～

## 後ろ向き観察研究など種々の研究推進

冠攣縮の成因や病態を基礎的、臨床的に多施設共同で解明していく目的で、2006年に冠攣縮研究会(CSA)が発足。事務局が置かれている東北大学大学院循環器病態学の安田聡・准教授らは、後ろ向き観察研究など、多岐にわたる研究を積極的に進めていることを明らかにした。

## 1,000例目標に後ろ向き観察研究

安田准教授によると、CSAには現在、東北大学、熊本大学など全国59施設が参加しており、7つの分科会がそれぞれのテーマで研究を進めている。例えば、科学的根拠に基づいた冠攣縮の誘発試験法や診断法の標準化。日本循環器学会のガイドライン作成班にも協力している。また、治療法の標準化や難治例に対

## ～不安定狭心症における冠攣縮関与～

## Braunwald III B症例の4人に1人で

熊本大学大学院循環器病態学の福永崇氏らは、急性冠症候群に関する多施設共同研究JACSS(Japan Acute Coronary Syndrome Study)で、Braunwald class III Bの不安定狭心症のほぼ4人に1人は冠攣縮が関与していたことから、不安定狭心症の診断に際して冠攣縮の関与を考慮する必要性を強調した。

## 臨床経過から関与疑う例も多い

検討は、日本人の不安定狭心症における冠攣縮関与の程度や予測因子を知るために行われた。対象は、最終発作から48時間以内に、急性心筋梗塞に移行する可能性の高いBraunwald class III Bの不安定狭心症と診断された連続824例。

福永氏によると、824例中669例は最終発作から48時間以内に緊急冠動脈造影(CAG)が行われ、うち75例は有意狭窄が認められず、冠攣縮誘発試験が実施された。その結果、52例(①)が冠攣縮陽性で、このなかには50%器質的狭窄を認めた症例が11例含まれていた。一方、

する治療法の提案も行っていく。

さらに、病態や病因に関する調査を実施している。その1つが後ろ向き観察研究による全国調査。2003年4月～07年3月の冠攣縮性狭心症症例が、CSAのホームページ(<http://csa.cardiovascular-medicine.jp/>)を通じて登録されている。3月末までに、25施設から500例近くが登録された。年内に1,000例にこぎ着けたい考えだ。

そのほか、血管内超音波や冠内心電図を用いた病態・成因調査、予後調査としての前向き登録追跡研究、一塩基多型(SNP)解析、人種差に関する国際共同研究も進めているという。いずれも冠攣縮の解明につながる重要な研究で、成果がおおいに期待される。

CAGを施行した669例中594例は冠攣縮誘発試験が行われず、これら全例に硝酸薬の冠動脈内投与が実施された。うち5例(②)は硝酸薬投与直後に狭窄が完全に消失。残る589例中120例(③)は有意狭窄が存在せず、病歴、心電図変化などから冠攣縮の関与が考えられた。さらに、22例(④)は75%以上の狭窄が存在したが、臨床経過から冠攣縮の関与が強く疑われた。以上①～④の計199例、すなわち全対象の24%で冠攣縮の関与が推測されたことから、同氏は「不安定狭心症の診断時には冠攣縮の関与を考慮する必要がある」と指摘した。

冠攣縮関与が推測される群では喫煙率が有意に高かった。一方、冠攣縮関与の予測因子について多変量解析を行うと、心筋梗塞既往なし、65歳未満、LDLコレステロール140mg/dL未満、高血圧既往なし、糖尿病既往なしの5因子が有意な予測因子であった(表)。これらの因子を有する不安定狭心症例では、冠攣縮の関与をより強く疑う必要がある。

〈表〉不安定狭心症症例における冠攣縮関与の予測因子

	相対リスク	95%信頼区間	P値
心筋梗塞の既往	0.241	0.126～0.460	<0.0001
高齢(65歳以上)	0.300	0.194～0.466	<0.0001
高LDLコレステロール血症(140mg/dL以上)	0.365	0.206～0.646	0.0005
高血圧	0.436	0.284～0.669	0.0001
糖尿病	0.552	0.337～0.904	0.0182

## ～蘇生後心停止や失神の再発～

## Ca拮抗薬により予防の可能性

冠攣縮に伴って心臓突然死または失神(以下、突然死/失神)を来す症例は少なくないが、Ca拮抗薬を投与していれば、不安定狭心症に移行しない限り、蘇生後心停止や失神の再発を予防できる可能性のあることを、慶應義塾大学呼吸循環器内科の佐藤俊明講師らが報告した。

## 突然死群の73%が突然死で初発

佐藤講師らはまず、冠攣縮に伴う致死的不整脈に対する1次予防策を探るため、突然死/失神に至った冠攣縮症例の臨床的特徴を検討。対象は冠攣縮108例。冠攣縮はアセチルコリン誘発試験陽性、または可逆的ST上昇を認めるものの有意な冠動脈硬化所見がないものとした。

108例中52例(48%)は突然死/失神が認められず(対照群)、43例(40%)は器質的疾患のない突然死/失神例であった(心臓電気生理学的検査陽性例除く)。この2群を比較すると、突然死/失神群では喫煙歴、労作時症状(胸痛、失神または突然死)が有意に高率に認められた(表)。

〈表〉冠攣縮で心臓突然死または失神を認めた群と認めなかった群(対照群)の比較

	心臓突然死/失神群	対照群	ハザード比(95%信頼区間)	P値
症例数	43	52	—	—
年齢(歳)	53±15	57±10	1.0(0.9～1.1)	0.21
男性:女性(例)	35:8	40:12	0.5(0.1～1.7)	0.26
突然死の家族歴	1(2%)	1(2%)	1.5(0.1～22)	0.75
左室駆出率(%)	65±7	63±6	1.0(0.9～1.1)	0.25
冠動脈疾患	2(5%)	6(12%)	0.9(0.1～6.1)	0.85
喫煙歴	28(65%)	21(40%)	4.9(1.7～14)	0.004
労作時症状	27(63%)	20(38%)	5.6(1.8～17)	0.003
運動誘発性冠攣縮	8(19%)	11(21%)	0.3(0.1～1.2)	0.10

## ～冠攣縮性狭心症の心停止後蘇生例～

## 内服下で冠攣縮、VF再発ならICD

冠攣縮性狭心症で心停止後蘇生例に対して植え込み型除細動器(ICD)を使用すべきか。亀田総合病院(千葉県)循環器内科の鈴木誠部長らは、Ca拮抗薬内服下で冠攣縮発作および心室細動(VF)が再発した場合はICDの適応になるとの考えを示した。

## ICD植え込みの3例で作動

冠攣縮性狭心症は、一般にCa拮抗薬投与下での予後は良好と考えられているが、致死性心室性不整脈を合併して突然死に至る症例もある。蘇生しえたとしても、突然死の予防策について具体的な指針は示されていない。わが国の「失神の診断・治療ガイドライン」では「薬剤による効果が不十分あるいは不確実と考えられる場合にICD植え込みを行う」と書かれているが、薬剤による効果の判断は各医師に任されているのが現状だ。ICD植え込み例の予

突然死/失神群を突然死例15例と失神例28例に分けて比較すると、初発症状で有意差が見られた。すなわち、突然死群では73%が突然死、失神群では68%が胸痛を初発症状としていた。

さらに、Ca拮抗薬による突然死/失神の二次予防効果を明らかにする目的で、冠攣縮による失神例28例および突然死蘇生後11例の計39例を対象に、Ca拮抗薬投与下での再発を調べた。すると、平均観察期間4年で再発は失神例1例のみ、ほか38例では認められなかった。ただし、失神例5例ではCa拮抗薬中断後、失神の再発が認められた。また、Ca拮抗薬投与下で、不安定狭心症、急性冠症候群へと移行した失神例1例と、不安定狭心症に移行した胸痛初発例1例は突然死に至った。

これらの成績から、①喫煙歴または労作時症状がある場合は冠攣縮に伴う突然死/失神を呈する可能性がある②突然死は冠攣縮の初発症状として出現することが多いが、胸痛の既往がある場合は突然死に至らず、

失神を呈する症例が多い③不安定狭心症への移行がなければ、Ca拮抗薬投与により蘇生後心停止や失神の再発を予防できる可能性がある—ことが示唆された。

後を検討した報告もほとんどない。

そこで鈴木部長らは、冠攣縮性狭心症で発作性心室頻拍またはVFにより心停止を来し、その後蘇生した症例の予後をICD植え込みの有無で比較した。対象はICD(-)群19例、ICD(+)群21例。ICD(-)群では19例中2例で退院後突然死が認められた。ICD(+)群では21例中3例でICDが作動、1例はICD無作動で死亡した。ICD(+)群の植え込みの理由は、二次予防、内服下でも冠攣縮発生、多枝攣縮かつ薬剤抵抗性、内服下で心室性不整脈が発生または再発、ブルガタ症候群合併などであった。ICD(-)群で植え込みを行わなかった理由については、ほとんどが記載なく不明であった。

ICD(+)群で突然死を防げた症例が認められたことから、同部長は「Ca拮抗薬内服下で冠攣縮発作およびVFが再発した場合は十分ICDの適応になるのではないかと述べた。