

専門医トレーニング問題 I

問1 症例は68歳女性。めまいを訴えて緊急受診してきた。これまで心疾患の指摘は受けていないが、約1ヶ月前より気管支炎の診断で抗生物質の投与を受けている。図は受診時の心電図記録である。処置として誤りはどれか。

- a. 心電図モニターをする。
- b. 一時ペーシングを行う。
- c. nifekalant の点滴を開始する。
- d. 硫酸マグネシウム 2 g を数分で静注する。
- e. 抗生物質の服薬を中止する。

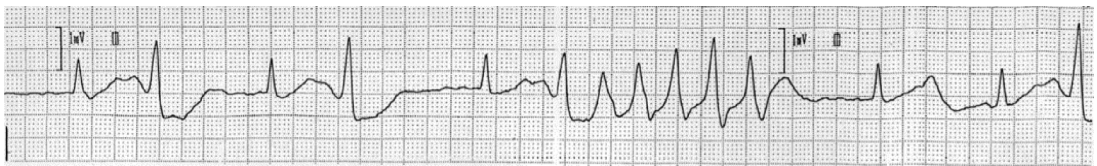


図1

問2 非弁膜性心房細動における脳塞栓の危険因子について、誤りはどれか。

- a. 75歳以上
- b. 高血圧
- c. 甲状腺機能亢進症
- d. 心不全
- e. 脳梗塞の既往

問題 I 解答と解説

問 1 正解 c

解説 心電図は一見して心室期外収縮と6連までの頻拍が認められる。洞調律と思われる1, 3, 5拍目のQTは0.6秒以上に延長している。頻拍のQRS波形は単形性とはいいがたい。診断は、QT延長症候群で



1. QT延長症候群

QTc間隔が延長に伴いTdPは発現するが、TdPが発生するときのQT間隔は600 msecまたはそれ以上と著明に延長していることがほとんどである。TdP発生直前にはT波形の異常が顕著になり、単発の期外収縮などによりlong-shortのsequenceを呈することが多く、本例でもみられている。QT延長症候群は先天性と後天性に分けられるが、緊急受診したときには鑑別は困難な場合が多い。治療を行いながら薬剤の可能性を探ることになる。本例ではerythromycinの中止後QTは正常化した。

2. 薬剤性QT延長症候群

薬剤性QT延長症候群の診断は、薬剤投与後にQTcが25%以上延長するか、0.50以上となる場合に診断される。表1はQT延長をきたしTdPの原因となる薬剤を示す。抗不整脈薬によるTdPの頻度は2.0~8.8%とされる。最近ではKチャンネルを抑制し再分極を遅らせてQT延長をきたすⅢ群薬の使用頻度が増加している。

非循環系薬剤では、向精神薬、抗生物質、抗真菌薬、抗アレルギー薬、消化器疾患薬などもQT延長をきたし、その頻度は1~10万に1人程度とされる。まれとはいえ、これらが投薬される対象となる母集団の数は大きいことを循環器医は念頭におく必要がある。

torsades de pointes (TdP) を考える。治療はTdPの抑制と心室細動への移行の阻止にある。他にisoprenalineによる心拍数の上昇もあるが、副作用に注意する。本例は間もなく10数秒持続するTdPが記録された。

表1 薬剤性QT延長症候群の原因となる薬剤

・抗不整脈薬
disopyramide, cibenzoline, procainamide, quinidine, nifekalant, sotalol, bepridil, amiodarone
・非循環系薬剤
抗生物質：clarithromycin, erythromycin, sparfloxacin, moxifloxacin
向精神薬：imipramine, chlorpromazine, haloperidol
抗アレルギー薬：アステミゾール、テルフェナジン（本邦では使用不可）
消化器疾患薬：シサプリド（本邦では使用不可）

いくつかの薬剤は、心筋Kチャンネルを抑制しQT延長をきたすことが判明しており、erythromycinにもそのような作用が確認されている。

3. QT延長の危険因子

薬剤によるQT延長症候群では、いくつかの危険因子が知られている。女性、心不全、電解質異常（低K血症や重度の低Mg血症）ではQTが延長しやすい。また薬剤投与前のQT間隔が長い例では投与後のQT延長も大となる。徐脈は常にQT延長を助長する。薬剤への個体差の背景に、肝臓での薬物代謝の差異やチャンネル遺伝子異常の関わりが想定されている。

問 2 正解 c

解説

1. 心房細動と脳梗塞

心房細動ではまったく無症状の例も多く無治療に放置されている例が多い。しかし心房細動は生命予後を確実に悪化させる。その最大の理由が脳塞栓であり、

心房細動は全脳梗塞の約1/3の原因になる。適切なwarfarin治療によって60%以上は回避できる。

僧帽弁狭窄症や機械弁置換後の心房細動患者では塞栓症のリスクは高いが、非弁膜性心房細動でも脳塞栓は発生する。ちなみに非弁膜性心房細動とは、リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往の

ない例をいう。

2. 脳梗塞のリスク因子

本邦の Hokkaido Atrial Fibrillation Study で、年齢、基礎疾患、心筋症、脳血管障害の既往などが、心房細動例での脳の虚血イベントのリスクであることが報告されている。欧米では大規模試験から、非弁膜性心房細動における脳塞栓のリスクを明らかにしており、リスクが重複するほど脳塞栓の発生率が高いことも報告している。

非弁膜性心房細動の高リスクとそのスコアは表2に示すとおりである。リスクとして脳梗塞またはTIAの既往、年齢（75歳以上）、心不全、高血圧、糖尿病が取り上げられ、その英字の頭文字をとってCHADS2スコアと呼ばれている。

表2 CHADS2 スコア

心不全 (Congestive heart failure)	1
高血圧 (Hypertension)	1
年齢 (75歳以上) (Age)	1
糖尿病 (Diabetes mellitus)	1
脳梗塞既往またはTIA (Stroke/TIA)	2

3. 心房細動の抗凝固療法

AHA/ESC ガイドラインでは2つ以上のリスク例ではwarfarin 療法が勧められる。またリスクが1つの場合はAHA/ESC ガイドラインではwarfarin またはaspirin が勧められるが、本邦ではaspirin の有用性が証明できず、むしろ出血性合併症が増加することからwarfarin が勧められる。

1) 高リスクとして、脳梗塞、TIA もしくは全身塞栓症の既往、僧帽弁狭窄、機械弁置換術後

2) 中等度リスクとして、75歳以上、高血圧、心不全、左室収縮力低下（駆出率 $\leq 35\%$ もしくはfractional shortening $\leq 25\%$ ）、糖尿病例

があげられる。

中等度リスクが1つ以上で、warfarin の治療が勧められる例ではINR は2.0-3.0を目指す。ただし年齢が75歳以上ではINR は1.6-2.5のようにする。

わが国では心房細動のwarfarin 治療はまだ浸透していない。治療の煩雑さを乗り越え、さらに心房細動のwarfarin 治療例では抜歯、内視鏡をはじめ手術時にどうするかなどといった循環器領域を超えた問題を克服する必要がある。関係分野からの手術時の抗凝固療法のあり方についてのガイドラインが提案されている。

[出題と解説 新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器内科

相澤義房]

専門医トレーニング問題Ⅱ

問1 不安定プラークの特徴と考えられている所見で誤りはどれか。

- a. 陽性リモデリング
 - b. 薄い線維性被膜
 - c. 高度狭窄
 - d. 大きな脂質コア
 - e. マクロファージ集積
-

問2 PCI 施行後の抗血小板薬の使用において誤っているのはどれか。

- a. 冠動脈ステント留置後は2剤の抗血小板薬の使用が推奨されており，aspirin と ticlopidine（または clopidogrel, cilostazol）を内服する。
 - b. ガイドラインでは PCI 施行後は aspirin+clopidogrel を最短で BMS 1 ヶ月，sirolimus 溶出性ステント 3 ヶ月，paclitaxel 溶出性ステント 6 ヶ月を内服するよう勧告されている。
 - c. 侵襲的外科手術を予定している患者は，薬剤溶出性ステント挿入後12ヵ月間抗血小板薬を内服した後に行うことを推奨している。
 - d. 虚血性心疾患の既往がある症例の aspirin 内服は，長期間心血管イベントがなくても半永久的に内服することを推奨している。
 - e. 抜歯を伴う歯科治療が必要になったときには，aspirin は 1 週間，ticlopidine は10日間中止してから行うことが推奨されている。
-

問題Ⅱ 解答と解説

問1 正解 c

解説 近年、急性冠症候群や狭心症に対する治療は薬剤溶出性ステントなどの登場に伴い、おおきな進歩を遂げ、予後も改善してきている。しかしながら心血管イベントや突然死の発生率はまだ高いのが現状である。その理由のひとつとして、急性冠症候群発症の予知が困難であることがあげられる。

Libby らは不安定プラークの病理学的特徴として、①薄い線維性被膜 (thin fibrous-cap)、②大量の脂質成分の蓄積、③軽度の狭窄、④陽性リモデリング (病変部の拡大)、⑤線維性被膜への細胞の浸潤などをあげている¹⁾。

狭窄度とプラークの不安定性については、関連性が少ないと考えられている。実際 ACS 発症前に梗塞責任病変の血管内腔の状態を知ることができた症例において、梗塞に至った病変の多くはもともと高度狭窄があるわけではなく、50%以下の病変から発症していることが多いと報告されている^{2,3)}。

狭窄が生じた部位の血管径の変化は、前後の正常血管径に比べて太くなる陽性リモデリングと細くなる陰性リモデリングに分けられる。血管外径での計測のため主に血管内超音波 (IVUS) にて計測、評価されることが多い。陽性リモデリングをきたしている病変部にはプラークが多い傾向にあり、近年は陽性リモデリングが脆弱な不安定プラークの指標であるとして注目されている。逆に陰性リモデリングは糖尿病症例においてみられ、血管全体の狭小化などの原因として注目されている。

冠動脈造影や IVUS などでは石灰化を伴ったプラークを観察することができる。

Ehara らは IVUS を用いて急性心筋梗塞、不安定狭心症の責任病変には IVUS で観察できる程度の小さな石灰化 (spotty calcification) が多く、安定狭心症では大きな石灰化でプラーク全周の90度以上を占めているいわゆる石灰化プラークが多いことを報告している⁴⁾。

病理学的には冠動脈プラークは脂質コアを多量に含

むもの (lipid-rich plaque) と脂質に乏しく平滑筋細胞とコラーゲンなどの細胞線維成分に富む線維性プラーク (fibrous plaque) とに分けられている。lipid-rich plaque はマクロファージや T 細胞の強い浸潤を認めるだけでなく、樹状細胞や肥満細胞も観察され、炎症・免疫機構の関与が強く示唆されている。

また、プラークの質のみならず、プラークを覆っている線維性被膜も、菲薄化するとその肩部位 (ショルダー部) に圧力がかかりやすく破裂するものが多いと考えられている。一般的に65 μm 以下に菲薄しているものを、いわゆる thin-cap fibrous-atheroma (TCFA) とされ、粥腫破裂やびらんに移行しやすいプラークと定義されている。線維性被膜は、集簇したマクロファージから分泌されるマトリックスメタロプロテアーゼをはじめとする蛋白分解酵素により、コラーゲンなど細胞線維成分などが融解され菲薄化する。

最近ではプラークの性状や色調、プラークを覆う線維性被膜の厚さなどを IVUS だけでなく、血管内視鏡、OCT などを用いて多面的に評価し、不安定プラークを同定する新たな知見が報告されはじめている。

●文献

- 1) Libby P: The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; **91**: 2844-2850
- 2) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR et al: Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**: 472-478
- 3) Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ et al: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; **78**: 1157-1166
- 4) Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M et al: Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004; **110**: 3424-3429

問2 正解 e

解説 ステント植込み後のもっとも重篤な合併症は急性・亜急性のステント内血栓閉塞であり、この予防に aspirin と clopidogrel (あるいは ticlopidine) の併用療法の有効性が報告されている。ACC/AHA/

SCAI 2005 Guideline Update for PCI には、PCI 施行後は aspirin + clopidogrel を、最短で BMS では1ヵ月、SES では3ヵ月、PES では6ヵ月間投与する。なお、可能であれば12ヵ月間の投与が望ましい、との記載がある。しかしながら late thrombosis の報告

も多く、施設によって投与期間にばらつきがあり、半永久的に内服を指導している施設もある。最近では、血管内視鏡やOCTなどによりステント内新生内膜の進展度を評価してから clopidogrel や ticlopidine の中止を考慮する動きもある。それでも、aspirin においては75～162 mg を半永久的に内服することが指導されている。

ステント留置後12ヵ月以内に侵襲的/外科的処置(検査/手術)を予定している場合は、実際のAHAガイドラインにおいても、ルーチンでのDES使用ではなく、BMSやバルーンによる治療を考慮すること、と指導している。たとえ、患者サイドの経済的理由や服薬コンプライアンスが原因で、12ヵ月の服薬遵守が見込めないと考えられる場合においても、DES使用を控えることも考慮に入れなければならない。

日本循環器学会の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」の中の補足項において、抜歯はwarfarinを原疾患に対する至適治療域にコントロールしたうえで、warfarin内服継続下での施行が望ましいと記載している。同様に抗血小板薬においても内服継続下での施行が望ましいと考えられている。

最近の研究報告や総説には、抜歯時には抗凝固薬を含めて抗血栓薬を中止しないようにと記されている。本邦では依然として抜歯前にwarfarinの休薬を指示する医師が少なくないが、以上の報告を踏まえると、歯科医と連絡を取り合い、十分な情報提供を行ってwarfarin内服継続下での抜歯を依頼するべきである

と考えられる。ただし、大手術の場合、aspirinは手術の7日前に、ticlopidineは手術の10～14日前に中止する。cilostazolは3日前に中止する。aspirinは血小板のcyclo-oxygenase-1(COX-1)の529番(COX-2では516番)のセリン残基を不可逆的にアセチル化して酵素活性を減じ、もってTXA2の産生を抑制する。作用は急速であるので、ACSの治療にも適する。血小板は無核であるので、新しいCOX-1の蛋白合成はなく、いったんアセチル化されたCOX-1をもつ血小板はその細胞寿命(8～10日間)のあいだそのままである。逆に服用を中止してもその薬効は新たに産生された血小板が大勢を占めるまで数日以上続く。その間、血栓症や塞栓症のリスクが高い症例では、脱水の回避、輸液、ヘパリンの投与などを考慮する。

●文献

- 1) Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention
- 2) 藤本耕二, 菅原利夫, 高橋俊幸: ワルファリンによる抗凝固療法中の患者に対する口腔外科的処置. 大阪大歯誌 1995; 40: 400-404
- 3) 北村龍二, 肇 鏡, 平沼 勉: ワーファリン服用患者の抜歯: 非中止症例の検討. 日口腔外会誌 2001; 47: 1096

[出題と解説] 和歌山県立医科大学循環器内科

財田滋穂, 赤阪隆史]