

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006 - 2007 年度合同研究班報告)

【ダイジェスト版】

冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS2008)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本心血管インターベンション学会，日本心臓病学会，日本心臓血管外科学会

班 長	小 川 久 雄	熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学	班 員	室 原 豊 明	名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学
班 員	赤 阪 隆 史	和歌山県立医科大学循環器内科		毛 利 正 博	九州厚生年金病院内科
	奥 村 謙	弘前大学循環器内科		山 岸 正 和	金沢大学大学院医学系研究科臓器機能制御学 (内科学第二)
	川 嶋 成乃亮	大阪府済生会中津病院総合診療内科		吉 村 道 博	東京慈恵会医科大学循環器内科
	川 筋 道 雄	熊本大学大学院医学薬学研究部心臓血管外科学	協力員	井 上 晃 男	佐賀大学循環器・腎臓内科
	木 村 一 雄	横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター		雪 吹 周 生	日本医科大学千葉北総病院内科
	斎 藤 穎	日本大学医学部内科学系統合健康医学分野		大 下 晃	愛媛県立今治病院内科
	下 川 宏 明	東北大学大学院医学系研究科循環器病態学		海 北 幸 一	熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学
	末 田 章 三	愛媛県立新居浜病院内科		河 野 宏 明	熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学
	嶽 山 陽 一	昭和大学藤が丘病院循環器内科		小 島 淳	熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学
	田 辺 恭 彦	新潟県立新発田病院循環器内科		小 菅 雅 美	横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター
	土 橋 和 文	札幌医科大学附属病院第二内科		副 島 弘 文	熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学
	野 出 孝 一	佐賀大学循環器・腎臓内科		財 田 滋 穂	和歌山県立医科大学循環器内科
	服 部 隆 一	市立島田市民病院		中 山 雅 文	熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学
	水 野 杏 一	日本医科大学内科学循環器科・総合内科・肝臓・老年内科部門		安 田 聡	東北大学大学院医学系研究科循環器病態学
	三 羽 邦 久	南砺家庭・地域医療センター内科			

外部評価委員

岸 田 浩	日本医科大学第一内科	土 師 一 夫	市立柏原病院
友 池 仁 暢	国立循環器病センター	横 山 光 宏	兵庫県立淡路病院

(構成員の所属は2008年6月現在)

目 次

序文 ガイドライン作成にあたって	1240	1. 自覚症状・身体所見	1245
I. 総 論	1241	2. 評価法	1246
1. 概念及び病態	1241	III. 治 療	1250
2. 成因・疫学	1243	1. 日常生活の管理 (危険因子の是正)	1250
3. 病態生理	1244	2. 薬物療法	1250
II. 診 断	1245	3. 経皮的冠動脈インターベンションの併用	1251

IV. 冠攣縮に関する諸問題.....1251	3. 冠動脈バイパス術後の冠攣縮について1252
1. 難治性冠攣縮性狭心症について1251	4. たこつば型心筋症における冠攣縮の関与について 1252
2. 冠微小血管攣縮について1252	

（無断転載を禁ずる）

序文 ガイドライン作成にあたって

冠攣縮とは、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状態と定義される。冠動脈が攣縮により、完全またはほぼ完全に閉塞されると、その灌流領域に貫壁性の虚血が生じ、その結果、心電図上ST上昇を伴う狭心症発作が起こる。冠動脈が攣縮により、不完全に閉塞されるか、またはびまん性に狭小化される場合、あるいは攣縮により完全に閉塞されてもその末梢に十分な側副血行路が発達している場合は非貫壁性の虚血が生じ、ST下降を伴った狭心症発作が起こる。これらの病態をまとめて、冠攣縮により生じる狭心症という意味で冠攣縮性狭心症という。狭心症発作時のST上昇を特徴とする異型狭心症も冠攣縮性狭心症の一つである。冠攣縮は異型狭心症のみならず、安静狭心症や労作狭心症及び急性心筋梗塞などの発生にも重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。急性冠症候群の発症における冠攣縮の関与の機序も解明されつつある。

今回のガイドライン作成にあたっては次のようにクラス分類した。なお、現在のところ、冠攣縮性狭心症に関する大規模臨床試験は施行されていないという現状も考慮し、今回のガイドラインでのエビデンスレベルは設定しないこととした。

クラス分類

クラスⅠ：評価法、治療が有用、有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している。

クラスⅡ：評価法、治療の有用性、有効性に関するデータ又は見解が一致していない場合がある。

クラスⅡa：データ、見解から有用、有効である可能性が高い。

クラスⅡb：見解により有用性、有効性がそれほど確立されていない。

クラスⅢ：評価法、治療が有用でなく、ときに有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。

今回のガイドラインでの最大の課題は冠攣縮性狭心症の定義及び診断基準であると考えられる。ここに記されたガイドラインは多くのエビデンスに基づいて作成した標準的なものである。個々の症例においては特殊性もあるので、それも考慮に入れて使っていただきたい。

また、当ガイドラインは医師が実地診療において冠攣縮性狭心症を診断、治療する上での指針であり、最終的診断は各症例の病態を個別に把握した上で主治医が下すべきものである。仮にガイドラインに従わない診断、治療法が行われたとしても、個々の症例での特別な事情を考慮した主治医の判断が優先されるものであり、決して訴追されるべき論拠をガイドラインが提供するものではないことを追記しておく。

最後にこのガイドラインが循環器専門医のみならず、すべての医師の冠攣縮性狭心症における診断と治療に有用となれば幸いである。

I 総論

1 概念及び病態

1 虚血性心疾患における冠攣縮の位置づけ

①狭心症の成因からみた冠攣縮の位置づけ

冠攣縮は、突然の冠動脈の過収縮により一過性に血流が低下し心筋虚血を引き起こす (supply ischemia/primary angina)。主として、心表面を走る太い冠動脈に生じるが、心筋内の微小冠動脈にも生じることが知られている。多くの場合、先行する血圧や心拍数の上昇、すなわち心筋酸素消費量の増大を必ずしも伴わず、この点で労作性狭心症に代表される demand ischemia/secondary angina とは明確に区別される病態である。

冠攣縮は種々の程度の冠動脈硬化部位に認められる。たとえ冠動脈造影検査で狭窄病変がないように見えても、血管内超音波法では冠攣縮部位に一致して明らかな動脈硬化巣が認められる。冠攣縮による血流低下は血小板・血液凝固系を活性化し、血管平滑筋細胞増殖を引き起こす。実際、冠攣縮が誘発された血管部位では動脈硬化がより進行しやすいことが、定量的冠動脈造影法を用いた評価により明らかにされている。

②急性冠症候群における冠攣縮の位置づけ

冠攣縮は、狭心症のみならず、心筋梗塞の誘因になることが、既に1970年代から報告されている。今日でも急性心筋梗塞発症後の冠動脈造影で器質的狭窄が極めて軽微である症例、あるいは完全閉塞した冠動脈が硝酸薬のみで再開通する症例を経験することがある。近年では不安定狭心症、急性心筋梗塞、虚血性の心臓突然死は統括され、急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) と定義されるようになった。その背景には、これらの疾患が冠動脈病変の急激な進展、すなわち冠動脈粥腫 (プラーク) の破綻と、その結果生ずる血栓形成という共通の病理所見を有するという事実がある。冠動脈プラークは内膜の局所的肥厚として認められ、泡沫化したマクロファージの集積を核 (lipid core) にして、その周縁が結合織や平滑筋細胞からなる線維性被膜に覆われた構造を

持つ。この被膜に亀裂を生ずると血栓原性の高いプラーク内容物が血流に露出して急速に血栓を形成し、血管内腔を閉塞すると考えられる。プラークのうち、特に易破綻性のものは不安定プラーク (vulnerable plaque) と呼ばれ、脂質含有量が多く線維性被膜が菲薄化しており、大きいプラークサイズを有することが多い。

これら不安定プラークが破綻に至る要因の一つとして冠攣縮が関与することが示唆される。剖検例の冠動脈病変部位の検討では、攣縮により内皮細胞の配列が乱れて線維性被膜が断裂し、さらにプラーク内容物が血管内腔に突出してそこに血栓が生じていることが証明されている。また、冠攣縮時には凝固系亢進、線溶活性低下、血小板及び接着分子の活性化が生じ、急性冠症候群における易血栓性状態が構築されている。急性冠症候群の予防と治療の観点からプラークの安定化 (破綻の予防) と抗血栓療法は重要であるが、特に日本人においては冠攣縮の予防についても留意するべきである。

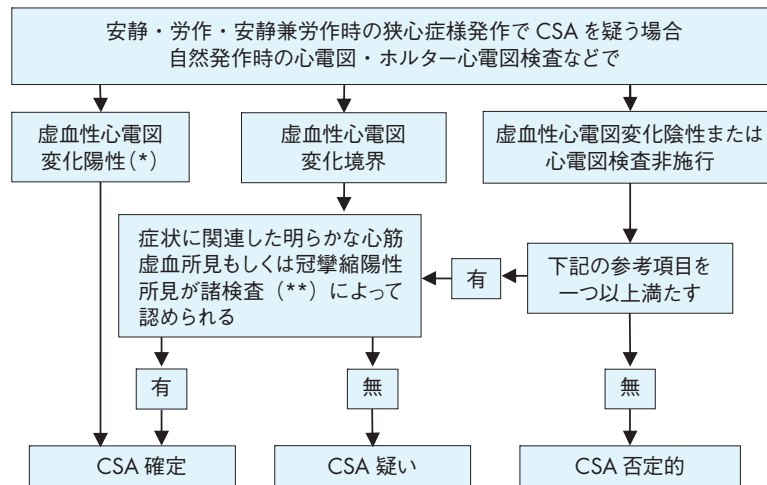
2 診断基準

冠攣縮性狭心症の診断基準に関しては、施設毎の独自の判断基準で行われているのが本邦の現状であるが、本ガイドラインでは、過去の報告などを参考にして診断基準の統一を図った。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、[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 (早朝の運動耐容能の著明な低下) 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5つの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診断が可能であると述べている。本ガイドラインでは、この見解に基づき、診断基準の中に参考項目を設定し、『冠攣縮性狭心症確定』、『冠攣縮性狭心症疑い』、『冠攣縮性狭心症否定的』の3段階で診断基準を作成した。以下に冠攣縮性狭心症の診断基準を示す。また、診断フローチャートに関しては図1に提示した。

冠攣縮性狭心症『確定・疑い』の診断基準

下記のいずれかの条件と要件を満たすものを冠攣縮性狭心症確定・疑いと定義し、これらに該当しないものは冠攣縮性狭心症否定的と定義する。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する。

図1 冠攣縮性狭心症（CSA）の診断フローチャート



参考項目

硝酸薬により速やかに消失する狭心症様発作で、以下の4つの項目のどれか一つが満たされれば冠攣縮疑いとする。1) (特に夜間から早朝にかけて) 安静時に出現する、2) 運動耐容能の著明な日内変動が認められる (早朝の運動能の低下)、3) 過換気 (呼吸) により誘発される、4) カルシウム拮抗薬により発作が抑制されるがβ遮断薬では抑制されない。

(*) 明らかな虚血性変化とは、12誘導心電図にて、関連する2誘導以上における一過性の0.1mV以上のST上昇または0.1mV以上のST下降か陰性U波の新規出現が記録された場合とする。虚血性心電図変化が遷延する場合は急性冠症候群のガイドラインに準じ対処する。

(**) 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を指す。なお、アセチルコリンやエルゴノピンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における冠動脈造影上の冠攣縮陽性所見を「心筋虚血の徴候 (狭心痛及び虚血性心電図変化) を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞 (>90%狭窄)」と定義する。

条件 (以下の1~3のいずれか)

1. 自然発作
2. 冠攣縮非薬物誘発試験 (過換気負荷試験, 運動負荷試験など)
3. 冠攣縮薬物誘発試験 (アセチルコリン, エルゴノピンなど)

要件

A. 『冠攣縮性狭心症確定』

発作時の心電図所見上、明らかな虚血性変化が認められた場合 (*). 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諸検査 (**) によって認められた場合とする。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場合でも、下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諸検査 (**) によって認められる場合は冠攣縮性狭心症確定とする。

B. 『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で、明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が諸検査 (**) により認められない場合、また、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場合でも、下記の参考項目を一つ以上満たし、諸検査 (**) により明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が証明できない場合。

(*) 明らかな虚血性変化とは、12誘導心電図で、関連する2誘導以上における一過性の0.1mV以上のST上昇または0.1mV以上のST下降か陰性U波の新規出現が記録された場合とする。虚血性心電図変化が遷延する場合は急性冠症候群のガイドラインに準じ対処する。

(**) 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を指す。なお、アセチルコリンやエルゴノピンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における冠動脈造影上の冠攣縮陽性所見は「心筋虚血の徴候 (狭心痛及び虚血性心電図変化) を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞 (>90%狭窄)」と定義する。

参考項目

硝酸薬により速やかに消失する狭心症様発作で、以下の4つの項目のどれか一つ以上を満たす。

- 1) 特に夜間から早朝にかけて、安静時に出現する。
- 2) 運動耐容能の著明な日内変動が認められる (特に早

- 朝の運動能の低下)。
 3) 過換気 (呼吸) により誘発される。
 4) カルシウム拮抗薬により発作が抑制されるが β 遮断薬では抑制されない。

2 成 因 ・ 疫 学

1 病 因

①環境要因

①喫煙

高血圧、脂質異常、喫煙、糖尿病、肥満など数多くの冠危険因子のうち、冠動脈攣縮の危険因子として認知されているのは喫煙である。実際、多くの報告のいずれも一致して、本邦の冠攣縮性狭心症例では喫煙者が高率であることが示されている。喫煙は冠攣縮の発症を予防するために除去可能な因子であり、冠攣縮の治療に禁煙指導は欠かせない。

②飲酒

本邦の冠攣縮性狭心症例では常習飲酒習慣が多く認められている。アルコールはマグネシウムの尿排泄を促進し、組織でのマグネシウム欠乏につながりやすい。冠攣縮性狭心症例の多くにマグネシウム欠乏があることが示されており、マグネシウムの静脈内投与は、過呼吸による冠攣縮発作を防止することも報告されている。したがって冠攣縮性狭心症例ではアルコール制限が必要である。

③脂質異常

冠攣縮性狭心症例は脂質代謝異常や糖代謝異常を合併しやすいことが報告されている。中性脂肪代謝の異常、HDLコレステロール値の低下や耐糖能異常などと酸化ストレスとの関連が示唆されている。

④ストレス (自律神経機能の異常)

冠攣縮発作は冠動脈平滑筋受容体に作動するさまざまな刺激によって誘発されるが、自律神経機能の異常による刺激もそれに含まれる。ノルアドレナリンなどの血管収縮性神経伝達物質の遊離という直接作用の他、交感神経系を介する血小板活性化によって、強力な冠動脈収縮作用を有するセロトニンの遊離も生じる。心拍変動を用いた解析からは、一般に冠攣縮性狭心症例では他の虚血性心疾患例と同様に副交感神経機能が低下することにより、交感/副交感神経のバランスが崩れ、むしろ交感神経系活動優位になるとの報告が多い。

②遺伝的要因

冠動脈疾患には家族内発症が比較的多く認められ、生活習慣に問題がなくても発症する例もあることから発症に“遺伝因子”も関与することが示唆されている。近年、分子生物学の進歩により、疾患の病態に関わる遺伝子が次々とクローニングされ、ゲノム多型や変異も同定されるようになり、生活習慣病などの多因子疾患の分子疫学的研究が盛んに行われるようになった。特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) は、ゲノム上で数多く存在する多型で、その遺伝子多型によりコードされる蛋白分子の発現量や機能が変化し、疾患の易罹患性に関わっている可能性が考えられている。これらのSNPと疾患との関連を解析することで、疾患の遺伝的要因を解明し、個々の遺伝情報に基づいたオーダーメイド医療により一次予防が可能になるものと思われる。この中で、冠攣縮の発症頻度は欧米人より日本人に多く、以前より遺伝因子の関与が示唆されていた。現在、冠攣縮性狭心症に関するSNPとして、①内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) 遺伝子 Glu298Asp多型、②eNOS遺伝子-786T/C多型、③eNOS遺伝子イントロン4b/a多型、④ホスホリパーゼC- δ 1 (Phospholipase C- δ 1: PLC- δ 1) ミスセンス変異 (R257H) などが示されている。また、公共データベースを用いた検討により、NADH/NADPH oxidase p22phox遺伝子242C→T多型 (男性)、ストロメリジン-1遺伝子-1171/5A→6A多型 (女性)、インターロイキン-6遺伝子-634C→G多型 (女性) などが報告されている。

2 疫学—頻度及び人種差 (日本人の特徴)

①冠攣縮性狭心症の頻度

冠攣縮性狭心症の頻度に関しては、全国の主な循環器15施設にて、1998年に入院した連続2,251例の狭心症患者 (平均65.2歳) を対象に検討がなされた。図2は狭心症患者の年齢分布である。本邦においても男性が女性よりも狭心症患者は多く、その患者数は加齢に従い増加している。一方、女性では平均的な閉経年齢である50歳を超えたあたりから増加しており、80歳を超えると性差が無くなる。女性においては閉経が心疾患発症の分岐点であり、女性ホルモンの減退が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%が冠攣縮性狭心症であった。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

の若い人に多い傾向が認められた（図3）。

②人種差

本邦と欧州での冠攣縮薬物誘発試験の結果によると、攣縮誘発薬の投与経路や投与量に差があるが、欧州に比べ日本では冠攣縮の誘発頻度が高い。

冠攣縮性狭心症の特徴を日本と欧米での報告をまとめて表1に示す。女性の比率は両群ともに高くはないが、それでも日本のほうが欧米より低い。心筋梗塞の既往例、器質的冠動脈狭窄を有する例、多枝疾患例は、欧米人に多い。これを反映して、左室機能低下例は欧米人で頻度が高い。欧米人と対照的に、日本人では多枝冠攣縮例が8%認められる。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、死亡率が高いと考えられる。

急性心筋梗塞例における冠攣縮の頻度に関しては、欧米人において、心筋梗塞発症早期の冠攣縮誘発陽性率は11~21%であるのに対し、日本人では69%という報告

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			
心筋梗塞発生率 (%)	9	25	<0.0001
死亡率 (%)	3	11	<0.0001

がある。心筋梗塞の責任血管が急性期に完全閉塞している率は報告例をまとめると、日本人64% (296/465)、欧米人82% (1539/1884)で、後者で有意に高かった。日本人では、閉塞性血栓の自然溶解が起こりやすいという解釈もできるが、冠攣縮が心筋梗塞発症に関与している例が多いことも示唆される。

図2 日本人の狭心症の年齢分布

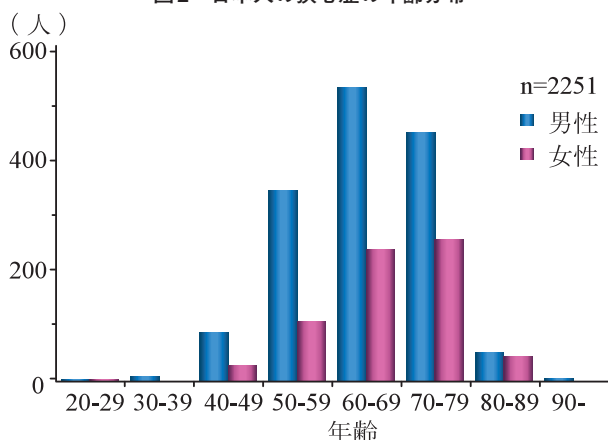
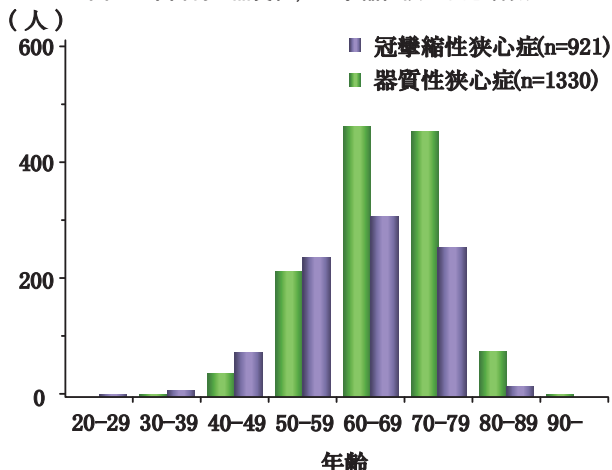


図3 年代別の器質性、冠攣縮性狭心症患者数



3 病態生理

1 血管内皮細胞の関与

冠攣縮性狭心症例において、冠攣縮はアセチルコリンを冠動脈内に直接注入することにより、全身の血行動態に変動をきたすことなしに、高率に誘発される。アセチルコリンは血管内皮が正常であれば血管を拡張させるが、内皮の剥離や傷害があると血管を収縮させる。これは、血管の内皮が正常であれば内皮細胞から平滑筋を強力に弛緩するNOが分泌されるためである。内皮においてNOはeNOSにより生成される。eNOSは、さまざまなシグナルにより活性化されてNOを放出する。eNOSは、ずり応力などの機械的刺激により細胞内Ca²⁺が上昇することにより、カルモジュリンを介して活性化される。アセチルコリン、ブラジキニン、セロトニンなどによる受容体を介した血管拡張反応は、血管内皮において、受容体、G蛋白質、ホスホリパーゼC (PLC) を活性化してイノシトール3リン酸 (IP3) を生成し、細胞内の貯蔵Ca²⁺を遊離させる。また、この受容体刺激はイオンチャンネルを通過するCa²⁺の流入を促進する。また、アセチルコリン、ブラジキニン、インスリンなどの生理活性物質による刺激や、ずり応力などの機械的刺激もeNOS活性を上昇させる。

硝酸薬は生体内でNOに変換され、これが血管平滑筋の可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激してcGMPを増加

させて血管を拡張させる。正常の血管内皮からはNOが産生・放出されるので、冠攣縮をきたす動脈がニトログリセリンに対して過敏に反応するのは、これらの動脈において内皮からの基礎的なNOの産生・放出が不足しているためであろう。

2 血管平滑筋の関与

血管平滑筋の収縮機構の詳細は最近明らかにされた。すなわち、アンジオテンシンIIなどの収縮性血管作動物質の刺激に反応して、血管平滑筋内のG蛋白に共役したPLCの作用によりIP₃が生成される。IP₃は細胞内のCa²⁺貯蔵部位（筋小胞体）上のCa²⁺チャンネルを開口してCa²⁺放出を惹起し、細胞内のCa²⁺濃度を上昇させる。また、細胞膜にもCa²⁺チャンネルが存在する。このチャンネルはさまざまな刺激に反応して開口し、引き続いて細胞外からCa²⁺が流入する。筋小胞体からのCa²⁺放出、及び細胞外からのCa²⁺流入により細胞内Ca²⁺は上昇し、カルモジュリンと結合してCa²⁺/カルモジュリン複合体を形成する。さらにミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）の触媒サブユニットに結合してMLCKを不活性化型から活性化型に変換する。活性化型MLCKがミオシン軽鎖（MLC）をリン酸化すると、ミオシン頭部に存在するMg²⁺-ATPaseのアクチンによる活性化が引き起こされ、血管平滑筋は収縮する。その後細胞内Ca²⁺濃度が低下すると、Ca²⁺はカルモジュリンから解離してMLCKは不活性化される。その結果、ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素（MLCPh）が優位になりMLCは脱リン酸化されて血管平滑筋は弛緩する。

MLCのリン酸化は、MLCKとMLCPhにより、それぞれ、促進的及び抑制的に調節されている。さらにMLCPhは、Rhoキナーゼにより抑制されることが明らかにされている。Rhoキナーゼは、細胞内Ca²⁺濃度非依存的に血管平滑筋の収縮弛緩を制御する重要な分子スイッチである。収縮性血管作動物質の刺激により、G蛋白に共役した受容体を介して低分子量G蛋白質であるRhoが活性化され、その標的蛋白の一つであるRhoキナーゼが活性化される。活性化されたRhoキナーゼは、MLCPhのミオシン結合サブユニット（MBS）をリン酸化することにより、その活性を阻害する。その結果、MLCK/MLCPh活性のバランスが崩れ、MLCのリン酸化が促進されることで血管平滑筋は過収縮する。

II 診断

1 自覚症状・身体所見

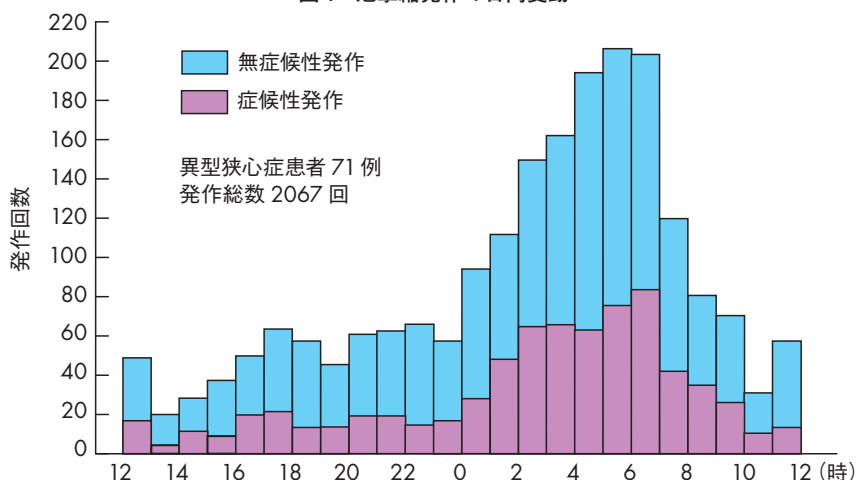
① 自覚症状

- ①前胸部、特に胸骨下の中央部の圧迫感、絞めつけられるような感じ、つまるような感じで、一本指で指すことのできない漠然とした痛みが特徴である。時に上腹部に症状を呈することがある。
- ②安静時に出現し、痛みの持続時間は数分から15分程度で、痛みは、しばしば頸、顎や左肩などに放散し、左肩から上腕がしびれ、力が抜けるなどの訴えを伴うことがある。
- ③冠攣縮による狭心症発作は、器質的狭窄病変を基盤とする労作性狭心症発作に比べ、症状の持続時間が長いことが多く、冷汗や意識障害（意識消失など）を伴うことがある。
- ④過呼吸や飲酒により誘発されることがある。
- ⑤冠攣縮発作には速効性硝酸薬が著効する。
- ⑥カルシウム拮抗薬により冠攣縮発作が抑制される。
- ⑦発作に伴ってしばしば不整脈が出現するが、完全房室ブロック、心室頻拍や心室細動を合併する場合は意識障害や意識消失がみられる。
- ⑧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し、通常は日中の運動によって誘発されず、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4）。通常、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ない。つまり冠攣縮性狭心症例においては運動耐容能に明らかな日内変動が認められる。
- ⑨冠攣縮発作は毎日数回頻発することもあれば、数ヶ月～数年生じないこともある。

② 身体所見

発作中の聴診では、奔馬調律や収縮期雑音聴取されることがある。虚血から生じる壁運動の低下や僧帽弁の逆流などが原因であり、速効性硝酸薬の投与などで症状が消失すれば、これらも消失することがある。発作中に

図4 冠攣縮発作の日内変動



血圧低下をきたすことがあり、また、発作に伴って出現する不整脈には完全房室ブロック、心室頻拍や心室細動などがあるため、注意が必要である。

2 評価法

1 非侵襲的評価

①心電図・ホルター心電図

クラス I

- 1 自覚症状に基づき冠攣縮性狭心症を強く疑う場合において、発作時及び速効性硝酸薬投与後あるいは症状安定直後に記録した2つの心電図記録
- 2 自覚症状に基づいて冠攣縮性狭心症を強く疑い、失神や動悸の症状を伴い、その原因を特定できていない場合における24～48時間の長期間ホルター心電図記録（マルチチャンネル記録も可）

クラス II a

発作時の心電図を記録することが困難な場合における24～48時間ホルター心電図記録

クラス II b

- 1 年齢、自覚症状、患者背景から冠攣縮性狭心症の確率が低い例
- 2 発作が多い時間帯のみを標的とした12誘導心電図記録（過換気、運動負荷が不可能な場合）

クラス III

なし

①標準12誘導心電図

基本的に非発作時の心電図は正常所見を呈する場合は

多いため、症状が頻繁に発生している場合は、発作時と非発作時の12誘導心電図を記録することで確定診断がつく場合がある。冠攣縮性狭心症の発作時の典型的な心電図変化としては、冠攣縮の責任領域に対応した誘導にST上昇と対側誘導のST下降を認め、これらの所見は速効性硝酸薬の投与にて速やかに正常化することで診断が可能である。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と考えられる。また虚血回復時における責任領域の陰性T波の出現や、攣縮時の陰性U波の新規出現を見ることがある。

*陽性判定基準

発作時12誘導心電図の陽性判定基準は、12誘導心電図上関連する2誘導以上における0.1mV以上のST上昇または0.1mV以上のST下降か陰性U波の新規出現が記録された場合とする。

②ホルター心電図

冠攣縮性狭心症で胸痛を伴うST変化が確認される頻度は20～30%程度であり、無症候性冠攣縮が多く存在する。発作は夜間や朝方の安静時に多いことから、入院中以外は発作時のST変化を記録できない場合も多い。そのような場合はホルター心電図が最も有用な検査となる。虚血の持続が5分以上のものは胸痛を伴いやすく、症状記載時のSTレベルのトレンドや不整脈発生について詳細な判読が必要である。また、無症候性ST-T変化にも留意する。

②運動負荷試験

クラス I

なし

クラス II a

なし

クラス II b

状態が安定した冠攣縮性狭心症が疑われる症例に対する運動負荷試験

クラス III

状態が不安定で急性冠症候群を否定できない症例に対する運動負荷試験

早朝の運動負荷試験において、以下の項目の少なくとも一つ以上が認められ、日中の運動負荷試験と比較し以下の心電図変化や運動耐容能の日内変動を認める場合、冠攣縮性狭心症が示唆される。

- ①運動負荷試験中もしくは試験後に少なくとも2つの関連した誘導で0.1mV以上のST上昇の出現
- ②運動負荷試験中もしくは試験後に少なくとも2つの関連した誘導で0.1mV以上のST下降の出現
- ③運動負荷試験中もしくは試験後に安静時に認められなかった陰性U波の出現

③過換気負荷試験

クラス I

なし

クラス II a

活動性の低い冠攣縮性狭心症が疑われる症例に対する過換気負荷試験

クラス II b

活動性の高い冠攣縮性狭心症が疑われる症例に対する過換気負荷試験

クラス III

急性冠症候群が疑われる症例に対する過換気負荷試験

【方法】

1. 血管作動薬の投与を負荷試験前少なくとも48時間中止し、早朝安静時に行うことが望ましい。
2. 過換気負荷試験中、及び負荷後10分間は12誘導心電図を常に観察する。
3. 1分ごとに血圧を測定する。
4. 患者を仰臥位にし、安静時の12誘導心電図と血圧を測定したのち過換気の説明をする。その後、患者のできる範囲内で、活発に過換気(25回/分以上を目安とする)を6分間促す。
5. 過換気負荷中に狭心症発作の出現や心電図上、有意なST-T変化を認めた場合は過換気負荷を速やかに中止する。

6. 狭心症発作が出現した場合は速やかに速効性硝酸薬を投与する。

7. STレベルの評価は心電図上のJポイントから80ms後のポイントで行う。

過換気負荷試験の心電図陽性判定

以下の項目の少なくとも一つ以上が認められる場合、陽性と判定する。

- ①過換気負荷試験中もしくは試験後に少なくとも2つの関連した誘導で0.1mV以上のST上昇の出現
- ②過換気負荷試験中もしくは試験後に少なくとも2つの関連した誘導で0.1mV以上のST下降の出現
- ③過換気負荷試験中もしくは試験後に安静時に認められなかった陰性U波の出現

④血管内皮機能の評価

クラス I

なし

クラス II a

なし

クラス II b

冠攣縮性狭心症が疑われる例に対する血管内皮機能検査

クラス III

なし

⑤心筋シンチグラム

クラス I

なし

クラス II a

なし

クラス II b

1 ¹²³I MIBG心筋シンチグラフィ2 過換気負荷試験もしくは運動負荷試験と組み合わせた²⁰¹Tl心筋シンチグラフィ3 ¹²³I BMIPP心筋シンチグラフィ

クラス III

急性冠症候群が疑われる例に対する負荷心筋シンチグラフィ

⑥その他

クラス I

なし

クラス II a

なし

クラス II b

状態が安定した冠攣縮性狭心症が疑われる例に対する寒冷昇圧試験やメンタルストレステスト

クラス III

急性冠症候群が疑われる例に対する寒冷昇圧試験やメンタルストレステスト

2 侵襲的評価（心臓カテーテル検査）

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ビンの冠動脈内投与により施行されるが、試験における診断精度を向上させるため服薬中のカルシウム拮抗薬、硝酸薬は可能であれば2日間以上休薬することが望ましい。

なお、本検査適応例に対しては、侵襲的評価を実施する前に十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。

①アセチルコリン負荷試験

クラス I

症候より冠攣縮性狭心症が疑われるが、非侵襲的評価法により病態としての冠攣縮が診断されない例において実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験

クラス II a

非侵襲的評価法により病態としての冠攣縮が診断された患者で、薬剤による治療の効果が確認されていないかまたは効果が十分でない例において実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験

クラス II b

非侵襲的評価法により病態としての冠攣縮が診断され、かつ薬剤による治療効果が有効であることが判明している例において実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験

クラス III

- 冠攣縮性狭心症を疑わせる症候のない例において実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験
- 誘発された冠攣縮により致命的となりうる重症の合併症の発生が強く予測される例（左冠動脈主幹部病変例、閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例、高度心機能低下例、未治療のうっ血性心不全例など）において実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験（ただし、高度心機能低下例、う

っ血性心不全例の原因として冠攣縮の関与が考慮される場合はクラス II bに準じる）

- 急性冠症候群例の緊急冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験

アセチルコリンやエルゴノビンを用いた冠攣縮誘発試験において、冠攣縮は「心筋虚血の徴候（狭心痛及び虚血性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）」と定義される。

【標準的負荷試験法】

- ①右室内への一時的ペーシング電極の挿入：アセチルコリンの投与により、特に右冠動脈内投与により一時的に高度徐脈が出現するため、バックアップペーシング（40～50拍/分）を行う。
- ②左右の冠動脈のコントロール造影：各冠動脈の分枝が最も分離される方向より造影し、アセチルコリン注入後も同じ方向より造影する。
- ③左冠動脈内アセチルコリン注入：37℃の生理食塩水に溶解したアセチルコリン20, 50, 100 μ g（各々5ml溶液となるように濃度を調整する）の各量を左冠動脈内に20秒間で注入する。各量の注入開始1分後に冠動脈造影を行う。心電図の虚血性変化や胸痛が出現した場合は、その時点で造影を行う。各量のアセチルコリン投与は5分間隔で行う。
- ④右冠動脈内アセチルコリン注入：20, 50 μ g（各々5ml溶液）の各量を右冠動脈内に20秒間で注入する。造影のタイミングは左冠動脈と同様である。
- ⑤硝酸薬投与後の左右の冠動脈造影：硝酸薬を冠動脈内に投与し、冠動脈が最大に拡張した状態で造影する。

②エルゴノビン負荷試験

クラス I

症候より冠攣縮性狭心症が疑われるが、非侵襲的評価法により病態として冠攣縮が診断されていない例において実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験

クラス II a

非侵襲的評価法により病態として冠攣縮が診断された例で、薬剤による治療効果が確認されていないか、または効果が十分でない例において実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験

クラス II b

非侵襲的・侵襲的評価法により病態として冠攣縮が診断され、かつ薬剤による治療効果が有効であ

ることが判明している例において実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験

クラス III

- 冠攣縮性狭心症を疑わせる症候のない例において実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験
- 誘発された冠攣縮により致死的となりうる重篤な合併症併発が予測される例（左冠動脈主幹部病変例、閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例、高度心機能低下例、未治療のうっ血性心不全例）において実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験（ただし、高度心機能低下例、うっ血性心不全例の原因として冠攣縮の関与が考慮される場合はクラス II b に準じる）
- 急性冠症候群の緊急冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験

エルゴノビン負荷試験時における冠攣縮は、アセチルコリン負荷試験と同様に、「心筋虚血の徴候（狭心痛及び虚血性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）」と定義する。本ガイドラインでは、安全性の面から経静脈投与よりも冠動脈内投与エルゴノビン負荷試験を推奨する。

【標準的負荷試験法】冠動脈内投与法

- ①左右冠動脈のコントロール造影：各冠動脈の分枝が最も分離される方向より造影し、エルゴノビン注入後も同じ方向より造影する。
- ②左冠動脈内エルゴノビン注入：生理食塩水に溶解したエルゴノビン 20～60 μ g を数分間（約2～5分間）で左冠動脈内に注入する。注入終了後1～2分後に冠動脈造影を行う。心電図の虚血性変化や胸部症状出現時には、その時点で造影を行う。負荷試験陰性の場合は、5分後に右冠動脈負荷試験に移る。
- ③右冠動脈内エルゴノビン注入：生理食塩水に溶解したエルゴノビン 20～60 μ g を数分間（約2～5分間）で右冠動脈内に注入する。造影のタイミングは左冠動脈と同様である。
- ④硝酸薬投与後の左右冠動脈造影：十分量の硝酸薬を冠動脈内に投与し、冠動脈が最大に拡張した状態で造影する。

③冠血流測定

クラス I

なし

クラス II a

なし

クラス II b

冠攣縮性狭心症が疑われる例の冠攣縮薬物誘発試験の際に補助的診断として使用

クラス III

高度な器質的狭窄を有する例に対して冠攣縮薬物誘発試験の際に補助的診断として使用

④冠静脈洞乳酸値測定

クラス I

なし

クラス II a

なし

クラス II b

冠攣縮薬物誘発試験時の冠静脈洞乳酸値測定

クラス III

なし

冠静脈洞にカテーテルを留置し、アセチルコリンなどにより冠攣縮を誘発し、その前後で、冠静脈血並びに、大動脈基部あるいは冠動脈での動脈血の採血を行い、心筋での乳酸代謝を検討する。虚血の出現により心筋乳酸消費は減少し、虚血が高度になると乳酸産生へと変化する。冠攣縮の出現時に乳酸消費は減少するが、産生となるかどうかは、虚血の程度、虚血出現部位などによる。また、心筋虚血出現のマーカーとして冠微小血管攣縮の診断にも有用と考えられる。

⑤冠血管内視鏡

冠攣縮性狭心症患者における冠血管内視鏡検査は、主として診断のためではなく、冠攣縮性狭心症の病態、あるいは機序を研究する目的で行われることが多い。

⑥血管内超音波

冠攣縮性狭心症診断における血管内超音波検査の果たす役割は、主に形態学的（一部機能的）特徴からその病態・成因を究明することにあると言える。

Ⅲ 治療

1 日常生活の管理 （危険因子の是正）

クラス I

- 1 禁煙
- 2 血圧管理
- 3 適正体重の維持
- 4 耐糖能障害の是正
- 5 脂質異常の是正
- 6 過労・精神ストレスの回避
- 7 節酒

クラス II a

なし

クラス II b

なし

クラス III

なし

2 薬物療法

1 硝酸薬

クラス I

発作時の舌下投与, またはスプレーの口腔内噴霧,
または静脈内投与

クラス II a

冠攣縮予防のための長時間作用型硝酸薬投与

クラス II b

なし

クラス III

勃起不全治療薬服用後24時間以内の硝酸薬の投与

硝酸薬は生体内でNOに変換され, これがグアニル酸シクラーゼを活性化し, cGMPが増加することにより血管平滑筋を弛緩させる。また, 硝酸薬はNOを介してRhoキナーゼの活性を抑制することにより平滑筋を弛緩させる。硝酸薬はカルシウム拮抗薬とは異なる作用機序で冠攣縮治療に有効であり, カルシウム拮抗薬との併用

や症例により使い分けることが望ましい。

2 カルシウム拮抗薬

クラス I

冠攣縮性狭心症に対するカルシウム拮抗薬投与

クラス II a

なし

クラス II b

なし

クラス III

なし

血管平滑筋細胞内Ca²⁺流入を抑制するカルシウム拮抗薬は, 冠攣縮予防に極めて有効であり, 冠攣縮性狭心症治療の第一選択薬と考えられる。通常量では副作用の発現も少なく安全に使用できる薬剤である。

3 ニコランジル

クラス I

なし

クラス II a

冠攣縮性狭心症に対するニコランジル投与

クラス II b

なし

クラス III

勃起不全治療薬服用後24時間以内のニコランジルの投与

4 β遮断薬

クラス I

なし

クラス II a

冠動脈に有意狭窄のある冠攣縮性狭心症に対するβ遮断薬の併用

クラス II b

冠動脈に有意狭窄のない冠攣縮性狭心症に対するβ遮断薬の併用

クラス III

冠動脈に有意狭窄のない冠攣縮性狭心症に対する単独投与

5

その他冠攣縮抑制に有効な可能性のある薬剤

① ビタミン、抗酸化薬

クラス I	なし
クラス II a	なし
クラス II b	冠攣縮性狭心症に対するビタミンE製剤投与
クラス III	なし

② エストロゲン

クラス I	なし
クラス II a	なし
クラス II b	閉経後女性の冠攣縮性狭心症に対するエストロゲン製剤の投与
クラス III	なし

③ ステロイド

クラス I	なし
クラス II a	なし
クラス II b	冠攣縮性狭心症に対するステロイド製剤の投与
クラス III	なし

④ ファスジル

クラス I	なし
クラス II a	なし
クラス II b	冠攣縮性狭心症に対するファスジル投与
クラス III	なし

3

経皮的冠動脈インターベンションの併用

クラス I	なし
クラス II a	高度な器質的狭窄を伴う冠攣縮性狭心症に対して十分な冠拡張薬を併用して施行する経皮的冠動脈インターベンション
クラス II b	なし
クラス III	高度な器質的狭窄を伴わない冠攣縮性狭心症に対して施行する冠動脈インターベンション

IV

冠攣縮に関する諸問題

1

難治性冠攣縮性狭心症について

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し発作の寛解、抑制がみられない、いわゆる難治性の冠攣縮性狭心症例が存在する。難治性冠攣縮性狭心症の頻度については、厚生労働省研究班による委託事業研究（10公-5）により検討されている。当研究では、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している。この報告によると、全国15施設から集められた2,251例の狭心症例中、冠攣縮性狭心症が921例（40.9%）存在し、そのうち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年齢が低く、喫煙及び正常血圧者の割合が高いという特徴を有していた。

冠攣縮の発生機序の複雑性から、カルシウム拮抗薬、硝酸薬での冠攣縮コントロールができない症例に対しては、他の抑制機序による内服治療が必要になる。今後冠攣縮の機序、予防薬に関する更なる研究が進むことが切望される。また、非薬物治療として、難治性冠攣縮性狭心症の冠攣縮発作時の心室頻拍、心室細動に対する植え込み型除細動器（ICD）の使用例が報告されているが、

この適応に関しては、現時点では統一された見解がない。薬物により虚血発作が予防されればICDの適応とはならないが、難治性で発作が予防できなければICDも考慮されるかもしれない。今後の難治性冠攣縮例の治療を考慮する上での課題である。

2 冠微小血管攣縮について

冠微小循環異常に基づく心筋虚血の発生機序に関していくつかの可能性が推定されている。それらは、(1)冠微小血管の拡張能の低下、あるいは左室壁内における不均一な血管拡張に起因する盗血現象、(2)冠微小血管攣縮などである。いわゆる微小血管狭心症例では、心房頻拍ペースングやハンドグリップ、あるいはアデノシン負荷によって左室局所や心内膜下の血流低下や心筋虚血が生じることが報告されている。このような冠微小血管の代謝性拡張不全は、運動中の心筋虚血（労作性狭心症）の原因となりうる。一方、冠微小血管の過収縮（攣縮）が生じれば、心筋酸素需要の増加を伴わない、すなわち安静時における狭心症が生じると考えられる。

冠微小血管攣縮は造影で確認することはできないので、誘発試験の結果から間接的にその存在を推定する。冠動脈内へのアセチルコリンもしくはエルゴノビン投与による冠攣縮誘発試験中に、大きな冠動脈に攣縮が認められないにもかかわらず狭心症症状が誘発され、このときに明らかな冠血流速度の低下、心電図上の虚血性変化の出現、心筋乳酸産生を伴うなどの心筋虚血の直接・間接的所見が出現した場合に冠微小血管攣縮と診断する。

3 冠動脈バイパス術後の冠攣縮について

冠動脈バイパス術中術後は、麻酔、手術侵襲、体外循環によって内因性血管収縮性物質が産生され、また外因性カテコラミンや血管収縮薬が投与されるため、冠攣縮が発症しやすい状態にある。さらに、周術期には血行動態が不安定であるため、一旦冠攣縮が発生すると重篤で

致死的状态になる場合がある。周術期の冠攣縮は突発的に発生し、さまざまな心筋虚血の徴候を示す。術中術後の冠攣縮は反復性が特徴であり、肺動脈圧の上昇を伴うこともあり各種モニターによる厳重な管理が必要である。心筋保護不良による心筋障害やグラフト血流不全によっても手術中に心筋虚血徴候を示すため、これらの病態と冠攣縮との鑑別が必要である。

冠動脈バイパス術後には冠動脈の攣縮に加えて、グラフト自体の攣縮が問題となる。エルゴノビン負荷試験は大伏在静脈グラフトの径を有意に変化させるが内胸動脈グラフトの径を変化させない。また、橈骨動脈、胃大網動脈グラフトは内胸動脈グラフトと比較して攣縮を発生しやすいことなどが報告されている。

4 たこつぼ型心筋症における冠攣縮の関与について

たこつぼ型心筋障害ないし心筋症は、急性冠症候群に類似した急性発症の一過性の心筋障害である。身体的及び精神的苦痛・緊張を契機に高齢女性に好発し、突然の胸痛・胸部症状と心電図変化（ST上昇・異常Q波・陰性T波など）を示す。また、左室壁運動異常に合致しない軽微な心筋逸脱酵素の上昇が認められ、有意の冠動脈狭窄病変に関連しない特異な形態の壁運動異常（左室心尖部の膨隆、乳頭筋付着部開大、心基部の過収縮）は、慢性期には改善するなどの病態上の特徴を有する。

たこつぼ型心筋障害ないし心筋症の成因の詳細は不明である。本邦の初期報告及びその後の複数の後ろ向きの症例集積において、自然発作及び慢性期の薬物誘発試験により冠攣縮が観察されることが報告されており、その頻度は0～43%と各報告で異なるが、心筋障害の一原因としての冠攣縮の関与が伺われる。しかしながら、一般的な冠攣縮による心筋障害とは異なり、また誘因となる病態・背景疾患、病状とも異なる。また、欧米の報告では冠攣縮の関与は明確ではない。現状では冠攣縮がすべてのたこつぼ型心筋障害の成因とは言えない。