

症例

冠攣縮誘発試験時にBrugada様心電図変化を呈した冠攣縮性狭心症の1例

A case of vasospastic angina with Brugada-like electrocardiogram in coronary vasospasm test : A case report

眞野 唯¹⁾²⁾ 武田守彦¹⁾ 近藤正輝¹⁾ 中山雅晴¹⁾ 伊藤健太¹⁾
高橋 潤¹⁾ 福田浩二¹⁾ 安田 聡¹⁾ 加賀谷 豊²⁾ 下川宏明¹⁾

1) 東北大学病院循環器内科, 2) 同 卒後研修センター

《Abstract》

症例は60歳代, 男性. 自動車運転中の失神が原因で事故が発生し, 当院へ搬送された. 入院時心電図異常なし. 連続心電図モニターで異常なし. 神経学的異常なく, head-up tilt試験も陰性であった. 冠動脈造影では有意な器質的狭窄を認めなかったが, 右冠動脈へのアセチルコリン負荷時に, 胸痛を伴うV₁~₃のcoved type ST上昇あり, 血管造影上は円錐枝および右室枝の著明な攣縮を認めた. 心電図波形からBrugada症候群の合併を疑い, 電気生理学的検査を施行したが不整脈は誘発されず, ピルジカイニド負荷試験も陰性で, Brugada症候群は否定的と考えられた. 以上の所見から冠攣縮性狭心症による失神が最も疑われた. 本症例は, 冠攣縮により生じた右室流出路の虚血によりBrugada様の心電図変化を呈し得ることを示したものであり, 貴重な症例と考え報告した.

Yui Mano¹⁾²⁾, Morihiko Takeda¹⁾,
Masateru Kondo¹⁾, Masaharu Nakayama¹⁾,
Kenta Ito¹⁾, Jun Takahashi¹⁾,
Koji Fukuda¹⁾, Satoshi Yasuda¹⁾,
Yutaka Kagaya²⁾, Hiroaki Shimokawa¹⁾

1) Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Hospital, 2) Graduate Medical Education Center, Tohoku University Hospital

Key words

- 失神
- 冠攣縮性狭心症
- coved type ST上昇

(2009.7.10 原稿受領; 2009.8.18 採用)

(日本循環器学会第147回
東北地方会 推薦演題)

はじめに

冠攣縮性狭心症は冠攣縮によって心室頻拍, 心室細動といった致死性不整脈や, 房室ブロックを引き起こし, 失神や突然死の原因となることが知られている¹⁾. 近年, 冠攣縮性狭心症とBrugada症候群の合併例が報告されており²⁾³⁾, また, 冠攣縮性狭心症においては, 冠攣縮による右室流出路虚血によってBrugada様心電図変化をきたしたとの報告がある⁴⁾⁵⁾.

今回, われわれは冠攣縮誘発試験時にBrugada様心電図を呈した冠攣縮性狭心症の1例を経験したの

で, これを報告する.

症例

患者: 60歳代, 男性.

既往歴: 47歳, 肝硬変を指摘される. 52歳, 食道静脈瘤に対し内視鏡的静脈瘤結紮術施行. その際バッド・キアリ(Budd-Chiari)症候群の診断. 下大静脈に対しバルーン拡張術を施行し, 以後抗凝固療法を開始された. 54歳, 57歳, 60歳時に肝細胞癌に対してラジオ波焼却術と経動脈的塞栓術施行. 以後当院消化器内科, 消化器外科で通院加療中であった.



家族歴：特記事項なし(突然死の家族歴なし)。

冠危険因子：喫煙20本/日×10年(30歳ごろまで)、
高脂血症。

現病歴：2002年12月、早朝に安静時胸痛を反復したため当科初診。ホルター心電図、心エコーで異常所見なし。さらなる精査は希望せず、以後循環器科通院歴なし。2008年6月下旬、早朝に胸痛出現し当院救急センター受診。心電図では明らかな虚血性変化なし。胸痛精査のため入院。マルチスライスCTで左前下行枝#7の50%狭窄を指摘。高脂血症を認めたため、ロスバスタチン内服を開始し外来で経過観察とした。2008年7月中旬、自動車の運転中に失神発作を起こし、樹木に衝突した。胸部打撲のため当院救急センターへ搬送された。

来院時現症：意識レベルJCS I-0、身長163cm、体重70.2kg、体温36.3℃、血圧162/86mmHg、脈拍78/分・整、心音正常・心雑音なし、肺野にラ音なし、右側頸部から左上腹部にかけてシートベルト痕、下腿に打撲痕あり。

来院時検査所見：胸部X線写真；心胸郭比46%、肺うっ血なし。心電図；洞調律、心拍数60/分、ST変化なし、QTc 0.43msec(図1)。心エコー；右室、左室ともに壁運動障害や拡大なし。血液・生化学検査所見(表)；心筋逸脱酵素の上昇なし。Budd-Chiari症候群に起因する肝胆道系酵素の上昇と血小板の低下、高トリグリセリド血症を認める。

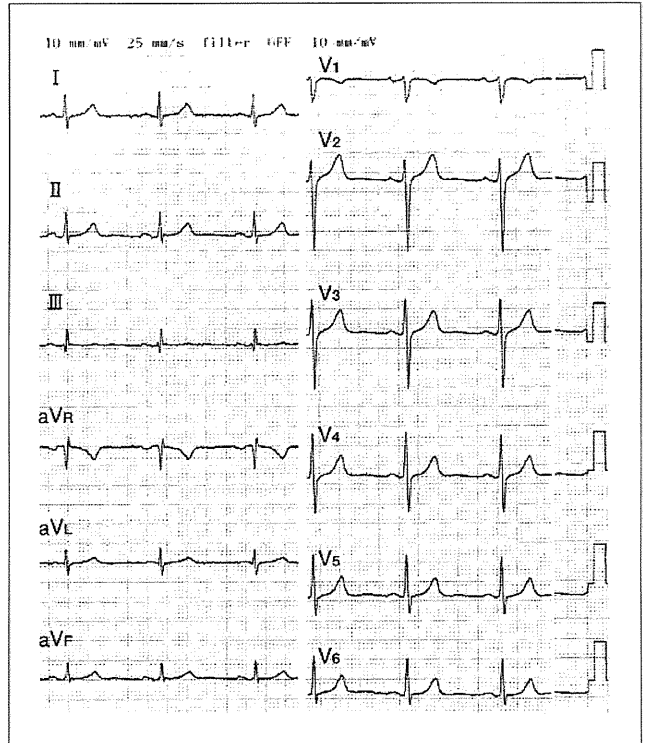


図1 来院時12誘導心電図

入院後経過：胸部打撲に関しては保存的加療の方針となり、失神の原因精査のため循環器科へ転科した。血管拡張薬を投与せず心電図モニタリングを継続したが異常は検出されず、ホルター心電図でも異常所見は認めなかった。神経学的精査ではMRI、頸部血管エコー、脳波ともに異常所見なし。Head-up

表 来院時血液・生化学所見

生化学		血算			
T.Bil	1.6mg/dL	TG	229mg/dL	WBC	3,500/ μ L
ALP	567 IU/L	T.Chol	184mg/dL	RBC	5.37×10^6 / μ L
γ GTP	477 IU/L	HDL	57mg/dL	Hb	16.1g/dL
AST	47 IU/L	LDL	88mg/dL	Ht	47.4%
ALT	71 IU/L	GLU	85mg/dL	Plt	53×10^3 / μ L
LDH	173 IU/L	HbA1c	5.0%		
UN	18mg/dL	CK	80 IU/L		
Cr	0.8mg/dL	CKMB	19 IU/L		
UA	7.2mg/dL	Na	143mEq/L		
TP	7.9g/dL	K	4.2mEq/L		
ALB	4.7g/dL	Cl	102mEq/L		

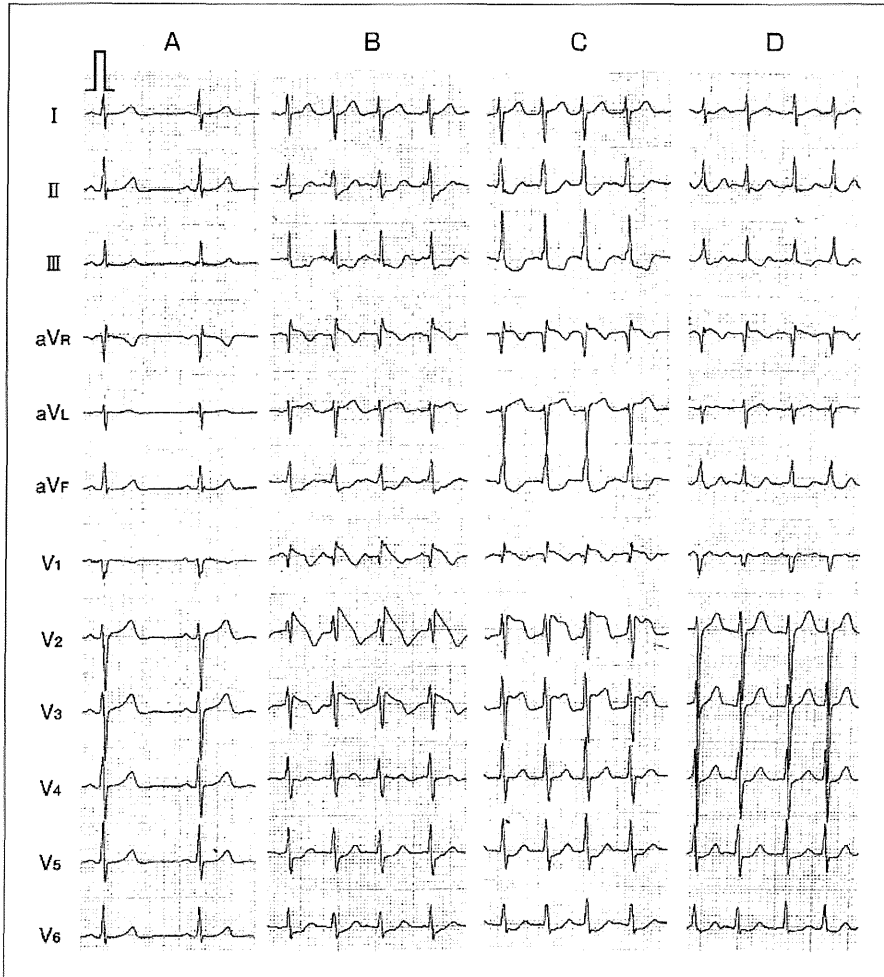


図 2
右冠動脈冠攣縮誘発時心電図
A : ACh投与前
B : ACh投与直後
C : ACh投与 1 分後
D : ACh投与 3 分後

tilt試験陰性であった。失神の原因として冠攣縮性狭心症を疑い、8月中旬に心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈造影上、左前下行枝#7に25%狭窄を認めるのみであったため、引き続きアセチルコリン(ACh)負荷試験を行った。一時ペースング挿入後、右冠動脈へのACh負荷で50 μ g投与後に一過性の洞停止、ペースングリズムを経て心房細動となり、自己脈出現時に心電図上V₁~3誘導のcoved type ST上昇あり(図 2A, B)、激しい前胸部痛を伴った。血管造影上は円錐枝と右室枝の著明な攣縮を認めた(図 3A~D)。冠攣縮は約3分の経過で自然に解除され、心電図上V₁~3誘導のST上昇はcoved typeからsaddle-back typeに変化した後、基線に復した(図 2C, D)。STの回復とともに胸痛も消失した。その後左冠動脈

へもACh負荷を施行し、50 μ g投与後に軽い胸痛とII, III, aVF, V₅~6誘導でST低下あり、血管造影上は前下行枝にび漫性の90%狭窄が誘発された。その際には、前胸部誘導のST上昇は認めなかった。検査終了後も心房細動は持続したため、電氣的徐細動により洞調律に戻した。以上の結果から、冠攣縮性狭心症と診断した。

右冠動脈への誘発の際、coved type ST上昇を呈したことからBrugada症候群の合併を疑い、9月上旬に電気生理学的検査を施行したが心室頻拍や心室細動は誘発されず、I群薬であるピルジカイニドの負荷試験も施行したがST変化は認めず、Brugada症候群は否定的と考えられた。

以上の結果から冠攣縮性狭心症による失神の可能

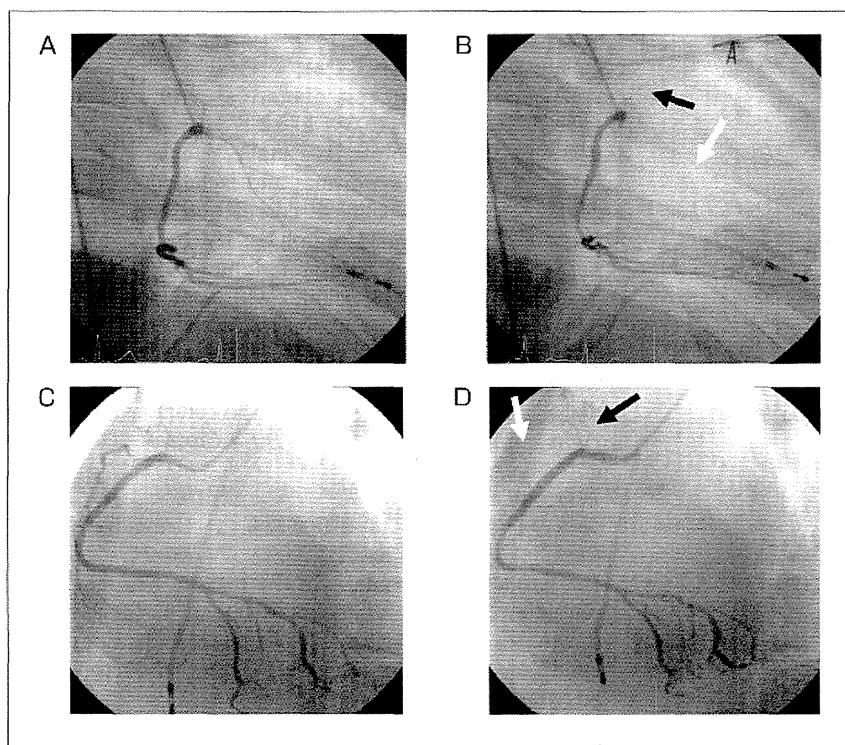


図 3
冠動脈造影

A：右冠動脈；RAO 30° CAU 0° ACh負荷前
B：右冠動脈；RAO 30° CAU 0° ACh負荷後
矢印は円錐枝と右室枝の攣縮を示す
(黒矢印；円錐枝，白矢印；右室枝)
C：右冠動脈；LAO 60° CRA 20° ACh負荷前
D：右冠動脈；LAO 60° CRA 20° ACh負荷後
矢印は円錐枝と右室枝の攣縮を示す
(黒矢印；円錐枝，白矢印；右室枝)

性が高いと診断した。Ca拮抗薬による治療を行う方針とし、ベニジピンの内服を開始した。退院後は外来にて経過観察しているが失神、胸痛などのイベントなく経過している。

● 考察

本例は以前に安静時胸痛の病歴があり、今回失神を発症し入院した。失神の原因として冠攣縮性狭心症およびBrugada症候群両者を念頭に置き精査した。ACh負荷試験により右冠動脈の円錐枝および右室枝の攣縮が誘発され、心電図ではV₁~3誘導でBrugada症候群を思わせるcoved type ST上昇を呈した。

Brugada症候群の心電図変化として右側胸部誘導心電図に観察されるST部分の上昇とII、III、aV_FにおけるJ波が特徴的である⁶⁾⁷⁾が、近年、Brugada症候群の主要病変は右室流出路にあるとされ⁸⁾、その特徴的なST上昇は、実験的には心内外膜における心筋活動電位の再分極過程の相違により説明されている。すなわち心外膜側において内向き電流(ナトリウムま

たはカルシウム電流)に対する相対的な外向きカリウム電流の増大から、心筋活動電位のドーム形成が障害され、心内膜側の活動電位との間に電位勾配が生じるためとされている⁹⁾。一方、右室流出路に発生する虚血性ST-T変化に、Brugada症候群と同様のST上昇がみられることが報告されている。Kagiyamaらは円錐枝の虚血によるcoved type ST上昇を報告しており⁴⁾、また、浅野らは円錐枝虚血時の心電図変化10例を検討し、右室流出路の急性虚血によりBrugada症候群類似のST上昇を認め、うち2例はcoved typeからsaddle-back typeへの移行が観察されたと報告している⁵⁾。Di Diegoらは冠動脈灌流右室切片標本を用いた実験で、虚血を誘導した際、ST上昇、J波の増高が虚血境界部に出現することを報告し、Brugada症候群と共通の機序が存在する可能性を指摘している¹⁰⁾。

臨床的にもBrugada症候群と冠攣縮性狭心症の合併例の報告があり、Chinushiらは電気生理学的検査、薬物負荷試験で診断されたBrugada症候群38例中、



5例に冠攣縮性狭心症の合併を認めた²⁾。Sasakiらは、Brugada症候群、心停止蘇生後の症例で、ACh負荷で冠攣縮が誘発された2例を報告している³⁾。われわれも、冠動脈に有意狭窄を認めなかった院外心停止後蘇生例連続12例において、ACh負荷試験による冠攣縮誘発試験と電気刺激による心室細動誘発試験の両方を施行し、3例が冠攣縮単独、2例が心室細動単独、7例が冠攣縮と心室細動の双方が誘発された¹¹⁾。本症例においても、両者の合併を念頭に置き電気生理学的検査も施行したが、Brugada症候群の存在は否定的であった。

本症例におけるACh注入時の心電図右側胸部誘導の変化の機序としては、右室流出路の虚血によりATP感受性Kチャンネルが開いたことに加え、AChの薬物効果によりCaイオンの内向き電流が減少し、心外膜活動電位のdome形成が障害され¹²⁾、心外膜細胞の活動電位時間が内膜細胞よりも延長したため、coved type ST上昇が生じたものと推測される。

冠攣縮性狭心症の突然死の原因として、右室流出路の虚血によりBrugada症候群と同様の機序が誘導され、右室流出路由来の心室細動を発症する可能性があることが示唆された。

◎ 結語

冠攣縮誘発試験時に一過性のBrugada様心電図変化を呈した冠攣縮性狭心症の1例を報告した。右室流出路の虚血により、冠攣縮性狭心症においてもBrugada様心電図変化を呈することを念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al : Coronary artery spasm—clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 2008 ; 51 : 2-17
- 2) Chinushi M, Furushima H, Tanabe Y, et al : Similarities between Brugada syndrome and ischemia-induced ST-segment elevation. Clinical correlation and synergy. *J Electrocardiol* 2005 ; 38(Suppl 4) : 18-21
- 3) Sasaki T, Niwano S, Kitano Y, Izumi T : Two cases of Brugada syndrome associated with spontaneous clinical episodes of coronary vasospasm. *Intern Med* 2006 ; 45 : 77-80
- 4) Kagiya S, Koga T, Kaseda S, et al : Transient precordial ST elevation by a spasm of the conus artery during right coronary angiography. *Int J Cardiol* 2007 ; 116 : e57-e59
- 5) 浅野冬樹, 近藤政彦, 堤 健, 嶽山陽一 : 右冠動脈円錐枝の一過性閉塞による心電図変化 Brugada症候群との類似性について. *心電図* 2007 ; 27 : 237-245
- 6) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 1391-1396
- 7) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al : Brugada syndrome : report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005 ; 111 : 659-670
- 8) Nagase S, Kusano KF, Morita H, et al : Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome : using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1992-1995
- 9) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* ; 100 : 1660-1666
- 10) Di Diego JM, Fish JM, Antzelevitch C : Brugada syndrome and ischemia-induced ST-segment elevation. Similarities and differences. *J Electrocardiol* 2005 ; 38 : 14-17
- 11) Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al : Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J* 2009 ; 73 : 767-769
- 12) Fish JM, Antzelevitch C : Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2004 ; 1 : 210-217

I. 循環器疾患

2. 狭心症

高橋 潤・下川宏明

■ 治療の目的と目標

狭心症とは、冠動脈硬化症を基盤にして一過性かつ可逆性の心筋虚血を繰り返す胸痛を主症状とする疾患群で、心筋での酸素の需要供給バランスが破綻して生じる。狭心症は臨床経過により安定狭心症と不安定狭心症の二つに大別され、それぞれの病態における薬物療法の目的・到達目標、また使用薬物の種類・投与方法が大きく異なる。安定狭心症は、発作の誘引、頻度、強度、持続時間が安定している狭心症を指し、その治療の目的は胸痛発作を改善・除去して生活の質 quality of life を向上させるとともに、心筋梗塞や心臓死の発生を予防して生命予後を改善することにある。一方で、不安定狭心症は急性冠症候群の一病態であり、その本態は不安定プラークの破綻と血栓形成に伴う急速な血管内腔狭小化のため生じる急性心筋虚血である。不安定狭心症における薬物治療の目標は心筋虚血による病態を安定化させ、急性心筋梗塞や心臓突然死に移行することを防ぐことにある。

■ 主な薬剤の適応と使用量、主な副作用

現在の狭心症における薬物治療に用いられている薬剤は大きく2種類に大別される。1種類は大規模臨床試験で狭心症患者の予後改善効果が証明された薬剤、もう1種類は狭心症発作(胸痛)の抑制作用を有する薬剤である。表1に狭心症治療薬の種類と効果を示す。

1. 抗血小板薬(アスピリン)

アスピリンが安定狭心症患者において心血管イベントの発生頻度を抑制することはSAPAT試験¹⁾をはじめ多くの大規模臨床試験で示されている。アスピリンアレルギーや上部消化管出血の既往などの禁忌がない限り、狭心症を含めて虚血性

表1 狭心症治療薬の種類と効果

	生命予後改善	狭心症発作の抑制
抗血小板薬	+	-
ACE阻害薬	+	-
スタチン	+	-
β遮断薬	+	+
Ca拮抗薬	+	+
硝酸薬	-	+
ニコランジル	-	+

心疾患すべての患者にアスピリンは投与すべきである。アスピリンが絶対的禁忌である場合にはチエノピリジン系抗血小板薬(パナルジン[®]、プラビックス[®])の投与を検討する。

2. HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)

欧米における多くの大規模臨床試験によってスタチンが虚血性心疾患の予後を改善することが明らかになり、わが国でもシンバスタチン(リポバス[®])を用いたJ-LIT試験^{2,3)}で、心血管疾患の一次予防、二次予防に対する有用性が示された。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版⁴⁾に基づき、狭心症患者では総コレステロール180 mg/dl未満、LDLコレステロール100 mg/dl未満を目標にスタチンによる脂質低下療法を行う。

3. アンジオテンシン変換酵素 angiotensin converting enzyme (ACE)阻害薬・アンジオテンシンII受容体拮抗薬 angiotensin II receptor blocker (ARB)

HOPE試験⁵⁾、EUROPA試験⁶⁾で狭心症患者におけるACE阻害薬の予後改善効果が示された。AHA/ACC安定狭心症治療ガイドライン2007年改訂版⁷⁾では左室駆出率40%以下の低左心機能症

例や高血圧合併例，糖尿病合併例，慢性腎不全合併例における ACE 阻害薬の投与は必須とされ，それよりも低リスクな狭心症患者へも積極的な投与を推奨している。副作用などで ACE 阻害薬を使えない場合は ARB を投与する。予後改善のメカニズムとして血圧低下作用以外に，アンジオテンシンⅡの減少とブラジキニン濃度の増加による心筋への直接的保護作用の増強や内膜増殖抑制や内皮機能改善による抗動脈硬化作用が推測される。

4. β 遮断薬

虚血性心疾患における β 遮断薬のメタ解析で，プラセボと比較して β 遮断薬投与により全死亡，非致死性心筋梗塞，突然死は有意に減少することが示された⁸⁾。特に心筋梗塞の既往を有する狭心症患者において β 遮断薬は予後を有意に改善する。さらに β 遮断薬は運動中の心拍数減少，心筋収縮力低下，血圧低下などにより心筋酸素需要を減少させ，胸痛発作の軽減などの抗狭心症作用を発揮する。安定狭心症では心拍数を 55～60 拍/分を目標に用量を調節し， β_1 選択性の薬剤を使用することが多い。

5. Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬は冠血管を拡張して冠血流を増加させ，動脈圧を下げて高負荷を軽減する。過去に短時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は交感神経活性を亢進し，心イベント発生リスクを上昇させる可能性が危惧された。しかしながら近年，ACTION 試験⁹⁾，CAMELOT 試験¹⁰⁾で長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬には抗動脈硬化作用があり，安定狭心症患者において心血管イベント抑制・予後改善効果を有することが示され，懸念された安全性にも全く問題がなかった¹¹⁾。また，日本人に多く認められる冠攣縮性狭心症でも長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は予後を改善することが示されており第一選択薬である。特にベニジピン(コニール[®])が冠攣縮性狭心症患者において優れた予後改善作用を示す¹²⁾。

6. 硝酸薬

硝酸薬は細動脈と静脈の緊張を低下させることによって，心臓に対する前負荷・後負荷ともに減

少し，結果的に心筋酸素需要量が低下する。さらに側副血行路と一般的に過収縮している冠狭窄部を拡張させる作用により冠血流量自体も増加させる。連用により耐性が容易に生じるため安定狭心症患者における硝酸薬の漫然とした長期投与は避けるべきだが，止むなく連用する場合には耐性予防のため薬剤血中濃度が低下する時間帯を 1 日のうちに設けるようにする。硝酸薬使用者におけるシルデナフィル(バイアグラ[®])の併用は降圧作用が増強される可能性があり原則禁忌である。

7. ニコランジル

ニコランジル(シグマート[®])はわが国で開発された薬であり，血管平滑筋の K チャネル開口と硝酸薬様の作用により症状寛解をもたらす。IONA 試験¹³⁾では標準的薬物治療を受けている高リスク安定狭心症患者においてニコランジル投与による虚血プレコンディショニングに似た心筋保護作用が認められている。

狭心症の薬物治療で用いられる主な薬剤とその使用量，副作用・使用上の注意点について表 2 に示す。

■ 薬のテーラーメイド使用法

A. 病期，病因，重症度に応じた使いかた

1. 安定狭心症

a. 心事故発生の予防と生命予後改善のため

狭心症治療の最も重要な点は，病態の不安定化の予防や心筋梗塞への移行を阻止して予後を改善することにある。現在までに狭心症患者における予後改善効果が明らかになっている薬剤は表 1 に示したように抗血小板薬，スタチン，ACE 阻害薬， β 遮断薬，Ca 拮抗薬があげられる。これらの薬剤は，冠動脈内血栓形成の防止・動脈硬化巣の安定化・内皮機能の改善などにより，安定狭心症例の長期予後を改善していると考えられる。もちろん食事指導，禁煙の徹底，適度な運動，冠危険因子の是正・除去をこれら薬物療法と並行して進めていくことが重要であることはいうまでもない。

[処方例]

1) バイアスピリン[®](100 mg)1 錠，分 1，朝食後

表2 狭心症治療でよく用いられる薬剤とその特徴

種類	商品名 [®]	通常使用量	副作用・使用上の注意点
抗血小板薬	バイアスピリン	1回1錠(100 mg) 1日1回 最大 324 mg	アスピリンの主な副作用は消化性潰瘍, アスピリン喘息, チエノピリジン系は血栓性血小板減少性紫斑病, 無顆粒球症, 重篤な肝機能障害に注意が必要
	バファリン	1回1錠(81 mg) 1日1回 最大 300 mg	
	パナルジン	1回1錠(100 mg) 1日2回	
	プラビックス	1回1錠(75 mg) 1日1回	
スタチン	メバロチン	1回1錠(10 mg) 1日1回 最大 20 mg	主な副作用は消化器症状, 横紋筋融解症, ミオパチー, 肝機能障害があげられる. ニコチン酸系薬, シクロスポリン, マクロライド系薬剤, 抗真菌薬との併用により横紋筋融解症が生じることがあるので注意が必要
	リポバス	1回1錠(5 mg) 1日1回 最大 20 mg	
	リピトール	1回1錠(10 mg) 1日1回 最大 20 mg	
	リバロ	1回1錠(2 mg) 1日1回 最大 4 mg	
	クレストール	1回1錠(2.5 mg) 1日1回 最大 20 mg	
ACE 阻害薬	レニベース	1回1錠(5 mg) 1日1回 最大 10 mg	ACE 阻害薬で多い副作用に咳嗽がある. ACE 阻害によるブラジキニンの作用増強に基づいており, ACE 阻害中止により速やかに消失する. ARB にはキニンの分解を阻止する作用がなく, 咳嗽の副作用は少ない. ACE 阻害薬・ARB 共に妊婦, 授乳婦では禁忌であり, K 保持性利尿薬との併用では高K血症に注意
	エースコール	1回1錠(2 mg) 1日1回 最大 4 mg	
	ロンゲス	1回1錠(5 mg) 1日1回 最大 10 mg	
ARB	オルメテック	1回1錠(10 mg) 1日1回 最大 40 mg	気管支喘息, 徐脈, 房室ブロック, レイノー症状, 褐色細胞腫には禁忌. 急に中止すると狭心症の増悪や高血圧発作といった離脱症候群を呈することがある
	プロプレス	1回1錠(4 mg) 1日1回 最大 12 mg	
	ディオバン	1回1錠(40 mg) 1日1回 最大 160 mg	
	ミカルディス	1回1錠(40 mg) 1日1回 最大 80 mg	
β遮断薬	テノーミン	1回1錠(50 mg) 1日1回 最大 100 mg	副作用として動悸, 頭痛, ほてり感, 浮腫, 歯肉増生, 便秘などがあげられる. ジルチアゼムでは洞性徐脈や房室ブロックを呈する症例があるため高齢者などには慎重投与
	メインテート	1回1錠(5 mg) 1日1回	
	セロケン	1日 60~120 mg 分3	
	アーチスト	1回1錠(10 mg) 1日1~2回 最大 20 mg	
カルシウム拮抗薬	アムロジン	1回1錠(5 mg) 1日1回	副作用として動悸, 頭痛, ほてり感, 浮腫, 歯肉増生, 便秘などがあげられる. ジルチアゼムでは洞性徐脈や房室ブロックを呈する症例があるため高齢者などには慎重投与
	アダラートCR	1回1錠(40 mg) 1日1回 最大 60 mg	
	コニール	1回1錠(4 mg) 1日2回	
	ヘルベッサール	1回1カプセル(100 mg) 1日1回 最大 200 mg	
硝酸薬	ニトロール錠	発作時頓用	副作用として頭痛, 顔面紅潮, めまい, 動悸, 頻脈, 血圧低下があげられる. 勃起不全治療薬との併用は死に至るケースもあり禁忌である. また網膜血管拡張作用により, 眼圧を上昇させるため緑内障でも禁忌
	ミオコールスプレー	1回1 puff 口腔内噴射	
	ニトロールR	1回1カプセル(20 mg) 1日2回	
	フランドルテープ 40 mg	1回1枚貼付 1日1回	
	ニトロール注	1.5~8 mg/時	
ニコランジル	シグマート	1回1錠(5 mg) 1日3回	副作用として頭痛, 顔面紅潮, めまい, 勃起不全治療薬との併用は硝酸薬同様に禁忌
	シグマート注	2~6 mg/時	

- 2) アーチスト[®](10 mg)2錠, 分2, 朝夕食後
- 3) リピトール[®](10 mg)1錠, 分1, 夕食後
- 4) レニベース[®](5 mg)1錠, 分1, 朝食後

b. 狭心症発作の寛解のため

硝酸薬舌下の効果発現は速やかで1~2分で症状が軽快する。症状が軽減しない場合には3~5分ごとに繰り返し舌下服用するように指導する。

口腔内が乾燥になりがちな高齢者には噴霧式のほうが用いやすい。また、高齢者では血圧調節機構が低下しているため立位での服用では急激な血圧低下が生じる場合もあるので、必ず坐位または臥位で服用するように指導する。

[処方例](下記のいずれかを用いる)

- 1) ニトロール[®]錠(5 mg)1回1錠, 舌下
- 2) ミオコール[®]スプレー1噴霧(0.3 mg), 口腔内

c. 狭心症発作の予防のため

狭心発作の予防には、 β 遮断薬、長時間作用型Ca拮抗薬、徐放性硝酸薬の3者が中心となるが、狭心症のタイプにより使い分ける。労作性狭心症の場合、第一選択薬は β 遮断薬である。しかし、 β 遮断薬は血管収縮反応を亢進させ、日本人に多い冠攣縮性狭心症患者に用いると増悪させる危険性があるため、欧米に比べわが国ではCa拮抗薬や硝酸薬が好んで使われる傾向にある。安静狭心症の場合は冠攣縮の関与が考えられ、長時間作用型Ca拮抗薬を第一選択とする。

[処方例](労作性狭心症に対して)

下記の1), 2)で開始し、効果不十分な場合は1), 2), 3)の3者を併用する。

- 1) テノーミン[®](50 mg)1錠, 分1, 朝食後
- 2) アダラート[®]CR(40 mg)1錠, 分1, または、ノルバスク[®](5 mg)1錠, 分1, または、ヘルベッサ[®]Rカプセル(100 mg) 1カプセル, 分1, 朝食後
- 3) ニトロール[®]Rカプセル(20 mg)2カプセル, 分2, 朝夕食後, または、フランドル[®]テープ40 mg 1回1枚, 日中12時間貼付

上記で効果不十分な場合はさらに4)を加える

- 4) シグマート[®](5 mg) 3錠, 分3, 毎食後

[処方例](安静時狭心症・冠攣縮性狭心症に対して)

- 1) コニール[®](4 mg) 2錠, 分2, 朝食後と就

寝前, または、アダラート[®]CR(40 mg)1錠, 分1, 就寝前, または、ヘルベッサ[®]Rカプセル(100 mg) 2カプセル, 分2, 朝食後と就寝前

上記で効果不十分な場合はさらに2)を加える

- 2) シグマート[®](5 mg) 3錠, 分3, 毎食後

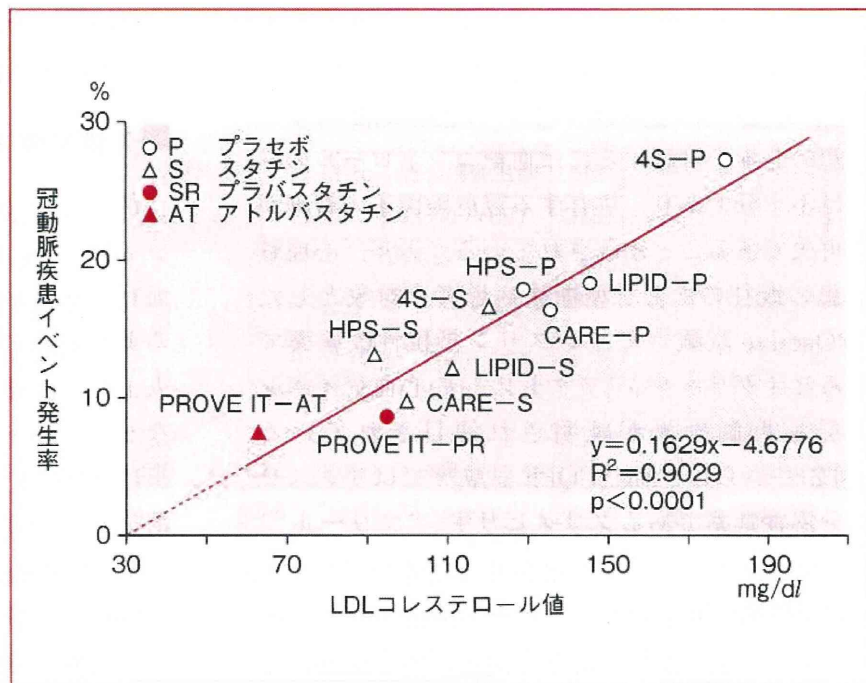
2. 不安定狭心症

不安定狭心症の中心的病態は、不安定プラークの破綻が引き金となった急速な血栓形成による血管内腔の狭小化のため生じる急性心筋虚血である。ST上昇型急性心筋梗塞(STEMI)では完全閉塞型赤色もしくは混合血栓(血小板・フィブリノゲン・フィブリン・赤血球よりなる)を形成するのに対して、不安定狭心症の場合は不完全閉塞型白色血栓(主に血小板による)を形成する。このためSTEMIで有効な血栓溶解療法が、白色血栓が主体の不安定狭心症では作用しにくく、むしろ有害となる。不安定狭心症における薬物療法は、抗血小板薬(アスピリン、クロピドグレルなど)、抗トロンピン薬(ヘパリン、低分子ヘパリンなど)による抗血栓治療と、 β 遮断薬・Ca拮抗薬・硝酸薬・ニコランジルによる抗狭心症治療を併用して濃厚に行うことが重要である。特にアスピリンは初回162~325 mgを速やかに咀嚼服用させる。また最近保険適用となったクロピドグレル(プラビックス[®])も初回は300 mg投与し速やかに血中濃度を上昇させる。

[処方例]

- 1) バイアスピリン[®](100 mg) 初回2錠咀嚼, 翌日より1錠, 分1
- 2) プラビックス[®](75 mg) 初回4錠, 分1, 翌日より1錠, 分1
- 3) ノボヘパリン[®]10,000単位+生食40 ml, 2 ml/h(1日投与量9,600単位相当)より開始。APTT 45~70秒を目標に上記ヘパリン溶液を適宜増減する。
- 4) ニトロール[®]注0.05%, 2~5 mg/h, 持続静注長期連用で耐性が出現するため、原則として24時間以内の使用が望ましい。
- 5) シグマート[®]注48 mg+生食48 ml, 2~6 ml/h, 持続静注

図1 LDL-C値と冠動脈疾患イベント発生率(二次予防)
(文献12)より引用改変)



- 6) テノーミン®(50 mg)2錠, 分1, もしくは,
メインテート®(5 mg)2錠, 分1
- 7) ヘルベッサー®Rカプセル(100 mg)2カプセル, 分2

B. 検査データ, 患者の特性に応じた使いかた

1. 狭心症患者におけるLDLコレステロール管理

スタチンは, 国内外の大規模臨床試験で虚血性心疾患の一次, 二次予防ともに有効であることが報告されている. LDLコレステロールをどこまで低下させればよいかという議論が近年展開されてきたが, 図1に示すようにLDLコレステロールが低値になればなるほど心血管イベントの発生は抑えられることが多くの大規模臨床試験の結果から示唆されている(The lower is the better)¹⁴⁾. 日本循環器学会の急性冠症候群の診療に関するガイドライン2007年改訂版でも, LDLコレステロール140 mg/dl以上, 総コレステロール220 mg/dl以上の虚血性心疾患患者に対し, スタチン系薬剤などの高脂血症治療薬によりLDLコレステロール100 mg/dl未満, 総コレステロール180 mg/dl未満にコントロールすることが推奨されている. 米国では狭心症患者に対するスタチン投与はさらに積極的である. AHA/ACC安定狭心症治療ガイドライン2007年改訂版⁷⁾ではペー

スラインLDLコレステロールが70 mg/dl以上100 mg/dl未満の場合でも70 mg/dl以下を目標にスタチンを投与することを推奨している. 以上の結果から必然的に狭心症患者には強力なLDLコレステロール低下作用を有するストロングスタチン(リピトール®, リバロ®, クレストール®)を用いることが多くなっている. またスタチンは脂質改善効果以外に内皮機能改善作用, プラーク安定化作用, 抗炎症作用, 抗血栓形成作用などのpleiotrophic effectを有しており, 狭心症患者の予後改善に貢献していると考えられる.

[処方例]

- 1) リバロ®(2 mg)1錠, もしくは, リピトール®(10 mg)1錠, 分1, 夕食後
- 2) 1)でもLDLコレステロール100 mg/dl未満を達成できない場合
クレストール®(2.5 mg)2錠, 分1, 夕食後

2. 狭心症患者における糖尿病管理

糖尿病は虚血性心疾患の主要な危険因子であり, 独立予後規定因子である. 糖尿病と診断されていない冠動脈疾患患者に75 g OGTTを施行したところ約2/3の症例で糖尿病もしくは耐糖能異常パターンであったとする報告もあり¹⁵⁾, 狭心症患者の中には多くの未治療の糖尿病合併例が

潜んでいる可能性がある。日本循環器学会ガイドラインではHbA1c 6.5%未満を目標としているが、UKPDS-33試験¹⁶⁾において糖尿病患者で心疾患の発症を抑制するには血糖コントロールのみでは不十分であり、併存する冠危険因子の管理が不可欠であることが示されている。近年、心血管疾患の既往のある2型糖尿病患者を対象としたPROactive試験¹⁷⁾でインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾン(アクトス[®])の心血管イベント発症抑制効果が証明され注目されている(図2)。さらにPERISCOPE試験¹⁸⁾ではインスリン分泌促進薬であるグリメピリド(アマリール[®])に比べピオグリタゾンは有意な冠動脈プラークの進展抑制効果を示した。以上の結果から、今後ピオグリタゾンは糖尿病を合併する狭心症患者における経口糖尿病薬の第一選択となる可能性がある。しかしながらピオグリタゾンの重要な副作用に心不全発症・増悪と浮腫があり、心機能が低下した症例における使用は避けるべきである。

[処方例](心機能低下や心不全の合併がないこと)

- 1) アクトス[®](15mg)1~2錠、分1、朝食後

■ 薬物療法の開始のタイミング

ACC/AHAガイドラインでは安定狭心症の初期治療に必要な10要素(表3)をあげ、これらすべてを同時に治療として含むように提唱している。安定狭心症と診断がついた時点より高血圧のコントロール、禁煙とコレステロールの管理、食事と糖尿病治療、患者教育と運動の推奨といった危険因子の是正とともに生命予後改善効果の確認されている薬物(アスピリン、ACE阻害薬、スタチン)の投与を開始する。抗狭心症薬として、予後改善効果を併せ持つ薬剤、すなわち労作性の場合には β 遮断薬、冠攣縮の関与が疑われる場合は長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が第一選択となる。またすべての患者に対し発作時に使用する舌下型硝酸薬の処方と適切な使用方法を教育することを忘れてはならない。

不安定狭心症は心筋梗塞に移行しやすく心臓突然死を高率に発生する可能性があるので速やかに入院加療を行うことが基本原則となる。安静、心

電図モニター監視下で薬物治療を開始し、病状を安定化させることを初期の目標とする。

■ 併用療法とその具体的方法

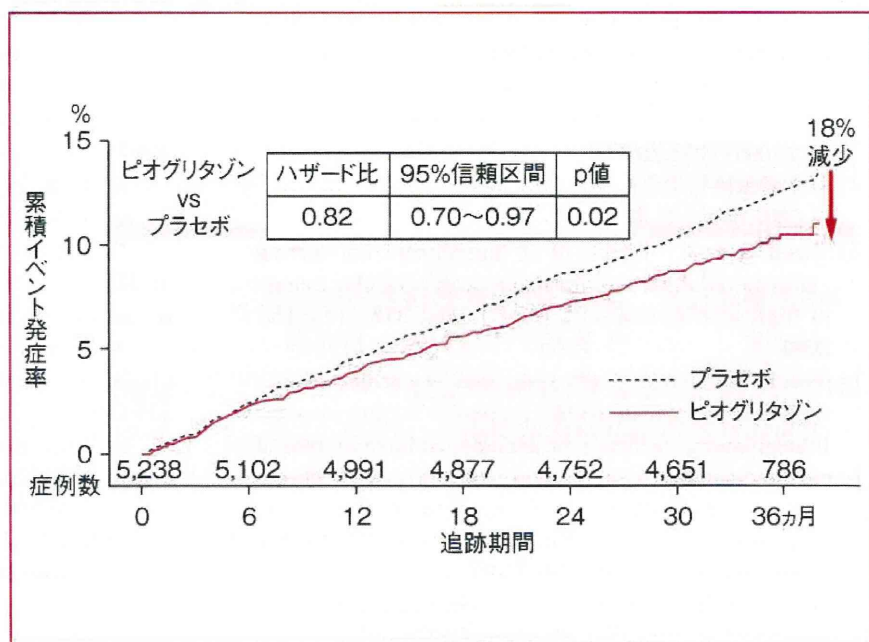
併用療法として、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)と冠動脈バイパス術(CABG)による血行再建術があげられる。特に近年、PCIにおける薬剤溶出性ステントの出現、CABGにおける人工心肺を使用しないoff-pump CABG(OPCAB)など、ハード・ソフト面ともに血行再建療法の進歩は目覚ましいものがあり、血行再建により胸痛の消失・軽減といったquality of lifeの改善が速やかに得られるのは事実である。しかしながら安定狭心症の予後改善の面で、血行再建療法が薬物療法に勝るのは左主幹部病変、3枝病変、前下行枝近位部を含む2枝病変を有する場合のみであり、大部分の中~低リスク症例における血行再建術の予後改善効果は証明されていない。最近、至適薬物療法で良好に狭心症がコントロールされている症例にPCIを加えてもさらなる予後改善効果は認められないことがCOURAGE試験¹⁹⁾でも示されている。不安定狭心症においては、十分な薬物治療にもかかわらず胸痛発作が持続あるいは頻発する場合や心筋虚血が原因と考えられる血圧低下や肺うっ血の増悪、重篤な不整脈が認められる場合、大動脈バルーンパンピングを行い可及的速やかに冠動脈造影検査を施行する。その所見から適切な血行再建術を選択し速やかに施行することが重要である。

■ 治療の有効性の判断のしかたと

フォローのしかた

薬物治療の目標は狭心痛をほぼ完全に消失させ、通常の活動度を回復し、カナダ心臓血管学会による狭心症の重症度分類(CCS分類)クラス1とすることである。治療の有効性を確認するため4~12ヵ月に1度(治療開始1年間は4~6ヵ月に1度)フォローアップ評価を行う。個々の症例における胸痛の程度と出現頻度、運動耐容能レベル、服薬状況、危険因子管理の達成度と患者の理解度、狭心症悪化につながる他疾患合併の有無に

図2 ピオグリタゾンは心血管イベントの発症を抑制した
(文献16)より引用改変)



ついて把握しておく必要がある。フォローアップ中に狭心症の増悪が疑われた場合にはトレッドミル運動負荷試験か負荷心筋シンチグラムを施行して心筋虚血の有無・程度について評価する。最大限の薬物療法を行っても日常生活に支障をきたす (CCS 分類3) ようなら冠動脈造影を考慮する。

■ 薬を変更する判断のしかたと 次に使う薬

アスピリンに対するアレルギーなどでアスピリンが投与できない場合にはチエノピリジン系抗血小板薬を投与する。

咳嗽などにより ACE 阻害薬に不耐性の症例では ARB を投与する。

安定労作性狭心症において抗狭心症薬の第一選択はβ遮断薬であるが、胸痛のコントロールがつかない場合には長時間作用型 Ca 拮抗薬、徐放性硝酸薬、ニコランジルを追加する。

安静狭心症で冠攣縮の関与が疑われる場合の第一選択は長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬である。発作のコントロールがつかない場合はベンゾジアゼピン系 Ca 拮抗薬、ニコランジル、徐放性硝酸薬を適宜追加する。また、冠攣縮性狭心症は夜間から朝にかけて発作が多く出現するため、就寝前に服用させるなどの内服時間の変更・

表3 安定狭心症治療の要点(ABCDE)

A: アスピリンと抗狭心症治療 (Aspirin and Antianginal therapy)
B: β遮断薬と血圧 (β-blocker and Blood pressure)
C: 喫煙とコレステロール (Cigarette smoking and Cholesterol)
D: 食事と糖尿病 (Diet and Diabetes)
E: 教育と運動 (Education and Exercise)

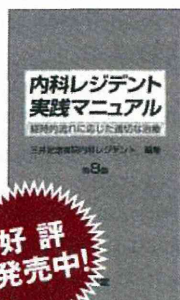
(文献13)より引用改変)

工夫が有効な場合がある。

文 献

- 1) Juul-Möller, S. et al. : Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* **340** : 1421-1425, 1992
- 2) Matsuzaki, M. et al. and the J-LIT Study Group : Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia : primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* **66** : 1087-1095, 2002
- 3) Mabuchi, H. et al. and the J-LIT Study Group : Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events

- with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease : secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial(J-LIT). *Circ J* **66** : 1096-1100, 2002
- 4) 日本動脈硬化学会編 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2007
 - 5) Yusuf, S. et al. : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* **342** : 145-153, 2000
 - 6) The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. : Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial(the EUROPA study). *Lancet* **362** : 782-788, 2003
 - 7) Fraker, T.D. Jr. et al. : 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* **116** : 2762-2772, 2007
 - 8) McAlister, F.A. et al. : Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease : systematic review. *BMJ* **323** : 957-962, 2001
 - 9) Poole-Wilson, P. et al. : Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial) : randomised controlled trial. *Lancet* **364** : 849-857, 2004
 - 10) Nissen, S.E. et al. : CAMELOT Investigators : Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure : the CAMELOT study : a randomized controlled trial. *JAMA* **292** : 2217-2225, 2004
 - 11) 高橋 潤, 下川宏明 : 冠動脈疾患を有する高血圧患者. ランダム化臨床試験を読み解く-高血圧・冠動脈疾患領域-. 植田真一郎編. メディカルトリビューン, p.198-208, 2006
 - 12) Fukumoto, Y. et al. : Prognostic effects of benidipine in patients with vasospastic angina : Comparison with diltiazem and amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* **51** : 253-257, 2008
 - 13) IONA Study Group : Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina : the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* **359** : 1269-1275, 2002
 - 14) O'Keefe, J.H.Jr. et al. : Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70mg/dl : Lower is better and physiological normal. *J Am Coll Cardiol* **43** : 2142-2146, 2004
 - 15) Satoh, H. et al. : Post-challenge hyperinsulinaemia rather than hyperglycaemia is associated with the severity of coronary artery disease in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *Heart* **91** : 731-736, 2005
 - 16) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837-853, 1998
 - 17) Dormandy, J. et al. : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* **366** : 1279-1289, 2005
 - 18) Nissen, S.E. et al. : Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes : the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* **299** : 1561-1573, 2008
 - 19) Boden, W.E. et al. : Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* **356** : 1503-1516, 2007



内科レジデント実践マニュアル [第8版]

経時的流れに応じた適切な治療

編集●三井記念病院内科レジデント

◆現場で直ちに利用できる情報を満載した大好評マニュアルの最新改訂版。今回の改訂では各種ガイドラインをふまえてきめ細かに内容を見直し、新たな薬・適応の拡大された薬などを盛り込んでいる。また抗菌薬の使い方などは新たに項目を設けて解説した。

●B6変型判・436頁・2色刷/定価3,150円(本体3,000円+税5%) ISBN978-4-8306-2013-3

