

## 冠スパズムの血管拡張療法

相澤 忠 範\*

### はじめに

異型狭心症の発作が冠スパズムによることが知られたのにつづき、その他の型の狭心症発作さらには急性心筋梗塞の発生、進展にもその一部の症例では冠スパズムが関与することが示唆されている。

なおその発生機転は不明の域を出ず、また異型狭心症の場合を除いてその役割は検討中の段階であるが、本稿ではかかる冠スパズムの関与する狭心症に対する血管拡張療法について最近の考え方を述べることにする。

### I. 狭心症の病態生理

狭心症という用語は、臨床概念としては非常に広い使われ方をしており、一つの独立した疾患単位として使われることもあり、また臨床症候群として扱われる場合もある。一般には、心疾患を基礎として一過性に起こった心筋虚血による胸痛を意味する。冠動脈疾患によるものが最も多く、かつ臨床的にも重要であり、他の原因によるものは本稿では省く。

冠動脈疾患における一過性心筋虚血の発生機序は、おおよそ次の二つに大別される。

#### 1) 心筋酸素需要の増加に酸素供給が伴わないことによる心筋虚血

心表面を走行する太い冠動脈は、正常心では心筋血流量の調節にあまり関与していない。すなわち、心筋血流量の調節は主に冠動脈系のなかでも細動脈（抵抗血管）により行われている。正常心では心筋の酸素需要が亢進する運動時には、抵抗

血管の自己調節により安静時の約5倍まで心筋血流量が増加する予備能を有する。しかし、冠動脈硬化が進行して太い冠動脈の内腔を狭窄すると、心筋血流量は主にこの狭窄度に依存するようになる。内腔の75%狭窄では予備能は正常の約2分の1に低下し、90%以上の狭窄では、安静時すでに心筋血流量が不足するとされる。つまり75%以上の内腔狭窄があると、心筋血流量（心筋酸素）の需要増加に対して十分な血流量（酸素）を供給し得なくなり、心筋虚血が生じることになる。このような機序によって起こる狭心症の典型例は安定労作狭心症である。

#### 2) 心筋血流量が一義的に減少することにより生じる心筋虚血

心筋血流量の一義的な減少は、冠血管抵抗の増大または大動脈圧の低下のいずれかにより起こるが、その多くは冠スパズムによる冠血管抵抗の増大のために生じる<sup>1)</sup>と考えられる。このような機序によって起こる狭心症の典型例は異型狭心症である。

実際には労作狭心症においても冠スパズムないしは冠トームス亢進が関与する<sup>2)</sup>例があり、一方、安静狭心症のすべてが冠スパズムによるとは限らないなど、その機序は単一でないことが多い。Maseri は上記2)によるものを Primary angina, 1)によるものを secondary angina およびこの両者の共存するものを mixed type と分類している。

### II. 狭心症の臨床病型と冠スパズムの関与

臨床的には狭心症を発作発現の要因から労作狭心症、安静狭心症および労作安静狭心症の3病型に加えて、異型狭心症を独立させた4病型に分類するのが有用である。またそれぞれについて発作

\*心臓血管研究所内科

の頻度や様式の変化などから、安定および不安定の2病型に分類する。以上の病型は、狭心症発作の起こり方から比較的容易に分類されるが、冠スパスムの有無で分類する方法は、臨床的意義は大きいものの、異型狭心症を除いては冠動脈造影法によって冠スパスムを確認することではじめて可能になる。

以上の臨床病型と冠スパスムの頻度との間にはなお明らかでない部分があるが、現在おおよそ以下の狭心症病型には冠スパスムの関与があると考えられる。

- (1) 異型狭心症のほとんどすべて
- (2) 安静狭心症および労作安静狭心症の大部分
- (3) 労作狭心症の一部
- (4) 梗塞後狭心症の一部

また臨床症候からみると、次のいずれかの特徴を有する場合には、その発作発現に冠スパスムが関与している可能性が大きい。

- (1) 発作時心電図で ST 上昇を伴う (ただし梗塞部誘導のそれを除く)。
- (2) 発作が安静時にみられる。
- (3) 発作の誘発閾値が著明に変動する。ことに朝方に起こり易く、午後には生じない。
- (4) 発作は  $Ca^{++}$ -拮抗薬によって完全に抑制される。

### Ⅲ. 冠スパスムの血管拡張療法

冠スパスムによって起こる狭心症の治療方針は、第一に冠スパスムを寛解させ、心筋への酸素供給を回復することにある。第二に発作の予防が



図1 異型狭心症発作時の心室頻拍および心室細動, 49歳, 男性

(A) Holter 心電図: 02:46:50 AM に II 誘導で ST 上昇が始まり, 2分30秒後に心室頻拍および記録部位によっては心室細動がみられた。その時点で胸痛で覚醒し, 冷汗を伴った。ST 上昇および心室性不整脈は1分30秒持続し, nitroglycerin 0.3 mg 舌下により軽快した。

(B) エルゴノビン負荷試験: 同一症例の冠動脈造影時のエルゴノビン負荷時にみられた心室細動。エルゴノビン 0.4 mg 投与後1分30秒で生じた。本症例には負荷前に lidocain 50 mg 静注をしたが, 不整脈の予防効果はなく, ISDN 5 mg および nitroglycerin 0.6 mg の冠動脈内投与と, DC cardioversion によって回復した。

重要であり、突然死や急性心筋梗塞を防ぐことが主眼となる。

### 1. 発作時の治療

冠スパスム発作には硝酸薬が第一選択薬剤であり、卓効を示す。Ca<sup>++</sup>-拮抗薬は冠スパスム急性寛解という点では、一般に硝酸薬に劣る<sup>3)</sup>。

#### 1) 使用薬剤

##### a) nitroglycerin (TNG)

狭心症発作に対する nitroglycerin の奏効機序は、いまだ一定の見解は得られていない。静脈系を拡張させることにより心臓への静脈還流血流量を減少し、心仕事量を減ずる<sup>4)</sup> とする考え方と、器質的冠狭窄部自体を拡張させることにより冠血流量を増加させる<sup>5)</sup> とする考え方に大別される。しかし冠スパスムに対してはそれを解除し、冠血流量を増加させることがその主な作用機序となる<sup>6)</sup>。

発作が起こった場合、できるだけ迅速に1錠(0.3 mg)を舌下投与する。通常1～2分で効果が

現われるが、5分程経過しても発作の軽減をみない時には更に1錠追加する。この処置で発作の寛解を得ることがほとんどである。あまり飲むと癖になるという理由で舌下錠を使うことをできるだけ避ける人がいるが、心筋虚血を長引かせることは極めて不利益であり、できるだけ速かに舌下するように指導すべきであろう。

本薬剤の副作用としては頭痛や顔面紅潮があげられるが、漸次馴れることが多い。まれに血圧降下によるめまいを生じることがあるので、本薬剤の使用にあたっては坐位または臥位をとるように指導するとよい。なお、本薬剤の効力は次第に減弱するので、開封後は3カ月程度で新しいものと交換するのがよい。

##### b) isosorbide dinitrate (ISDN)

ISDN も TNG と同様に用いられ、発作時に1錠(5 mg)舌下投与する。本薬剤の効果は TNG と大差ないと考えられるが、TNG の方が幾分切れ味がよい。しかし ISDN の方がよく効くとい

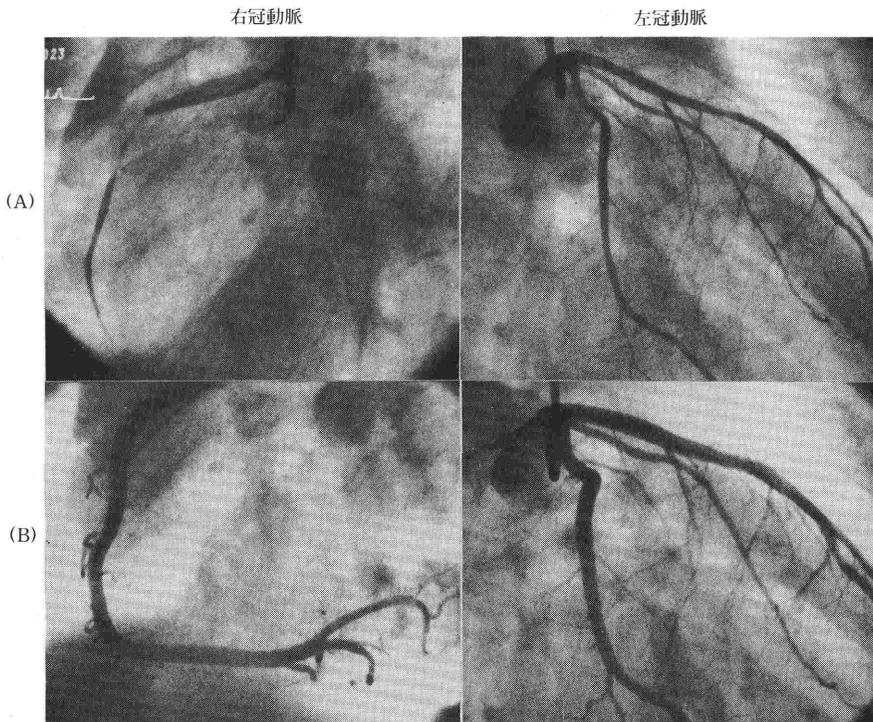


図2 図1症例の冠動脈造影

(A) エルゴノピン投与後：エルゴノピン 0.4 mg 投与後30秒で右冠動脈近位部に99%の冠スパスムが生じ、左冠動脈は全体にその径を減じた。

(B) ISDN および nitroglycerin 投与後：冠動脈は十分に拡張し、器質的狭窄を認めない。

う症例もあり、また血圧降下は TNG より少ないという利点もある。症例により使い分けるとよい。

## 2) 急性期の合併症の対策

### a) 重症不整脈

異型狭心症の発作時には高度房室ブロック、心室頻拍および心室細動などの致死的となる不整脈の出現がまれでない<sup>1,7)</sup>。これらの不整脈には抗不整脈薬は通常無効である。のみならず異型狭心症発作に伴う Adams-Stokes 症候群は、これらの重症不整脈によって生じるだけでなく、冠スパズムによる広範囲な心筋虚血のため心筋が無収縮の状態になり、低心拍出を来し Adams-Stokes 発作を起こす<sup>8)</sup> 場合がある。このような症例には pace-maker も無効である。

心室細動に対しては電氣的除細動を行うのは当然であるが、何よりも硝酸薬による冠スパズムの解除を計るのが重要である。硝酸薬の大量投与により徐脈や低血圧を呈する症例には、少量の norepinephrin の投与が有効なことが多い。

### b) 冠スパズムの反復

不安定期の症例では、硝酸薬の投与によって発作が軽快しても、再び冠スパズムによる発作の発現をみる例がある。このような症例には硝酸薬舌下によって発作を治めた後に、Ca<sup>++</sup>-拮抗薬や nicorandil の内服または硝酸薬のテープを貼布するとよい。重症例では硝酸薬の点滴静注が有効である。

## 2. 発作の予防

先に述べたように、冠スパズムによる狭心症発作時には時に致死的となる重症不整脈の発現がまれでなく、また急性心筋梗塞への進展も認められる<sup>9,10)</sup> ので、発作時の治療にも増して、積極的な予防的治療が重要となる。この目的には Ca<sup>++</sup>-拮抗薬が最も有用である。

### 1) Ca<sup>++</sup>-拮抗薬

本邦での11施設の共同研究<sup>11)</sup>によると、本邦人の異型狭心症の約90%以上の症例で、Ca<sup>++</sup>-拮抗薬は狭心症発作を完全に抑制することが認められた。とくに diltiazem と nifedipine で著効例が多く、現在冠スパズムの治療目的にはこの両薬剤が主に使用されている。それぞれ刺激伝導系や心筋にたいする抑制作用に差がみられ、病態に応じて使い分けるとよい。

#### a) nifedipine

1回 10 mg を1日4回投与するのを原則とする。本薬剤は通常の臨床投与量では房室伝導系に対する抑制作用がほとんどみられず、心拍数はむしろ増加する。降圧作用も強力であり、高血圧や洞徐脈を伴う症例に用い易い。本薬剤には持続型の錠剤も開発されており(1錠 10 mg と 20 mg)、薬剤投与の切れ目に発作が生じる症例や早朝に起こる発作の予防に極めて有効である。

副作用としては頭痛、顔面紅潮、動悸および血圧降下がある。大量投与時には下肢浮腫を生じることがあるが、通常馴れてくる。

#### b) diltiazem

1回 30 mg を1日4回投与するのを原則とする。nifedipine と異なり、大量投与の場合徐脈や房室ブロックをきたすことがあり、注意を要する点である。

## 2) 持続性硝酸薬

ISDN の徐放剤(1錠 20 mg)、テープおよび軟膏がある。本薬剤の単独投与では冠スパズムの予防効果はある程度限られており、そのため大量投与が必要とされる。したがって Ca<sup>++</sup>-拮抗薬と併用することが多い。先に述べたように硝酸薬は心臓への静脈還流血流量を減少させ、心仕事量を軽減する効果と、冠動脈の器質的狭窄自体を拡張する効果を有する。異型狭心症ではその約半数に、労作安静狭心症ではその多くの症例に有意冠狭窄を有することが知られている。このような有意冠狭窄を有する冠スパズム例には、Ca<sup>++</sup>-拮抗薬と持続性硝酸薬を併用するのがよい。

通常 ISDN 徐放剤は1回 20~40 mg を1日4回投与する。

### 3) nicorandil

本薬剤は硝酸薬と Ca<sup>++</sup>-拮抗薬との両方の効果を有するとされる。つまり、preload および afterload とともに軽度に減じ、心拍数の増加は少ない。冠血流量を増加させ、冠スパズムの急性寛解作用を有する<sup>12)</sup>。本薬剤単独投与では冠スパズムの予防効果は Ca<sup>++</sup>-拮抗薬に及ばないと思われる。しかし、Ca<sup>++</sup>-拮抗薬で冠スパズムの抑制が困難な症例には、本薬剤を併用することにより良好な結果が得られることが多い。

1回 5~10 mg, 1日4回投与を原則とする。副作用としては頭痛、顔面紅潮などがある。

## 4) 処方計画で注意すべき事項

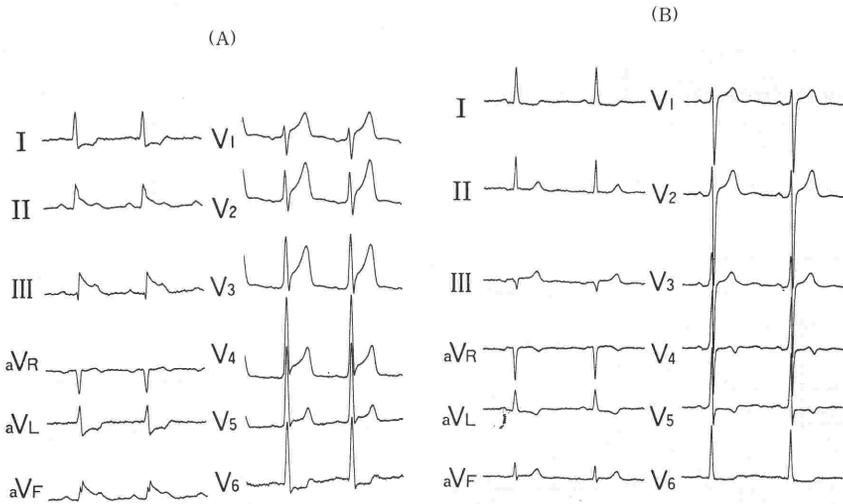


図3 多枝冠スパズム時の心電図

(A) エルゴノピン投与後：II, III, aV<sub>F</sub>, V<sub>1</sub>~V<sub>5</sub>でST上昇がみられる。  
 (B) 硝酸薬投与後：ST上昇は消失し、V<sub>4</sub>~V<sub>6</sub>で陰性T波を認める。

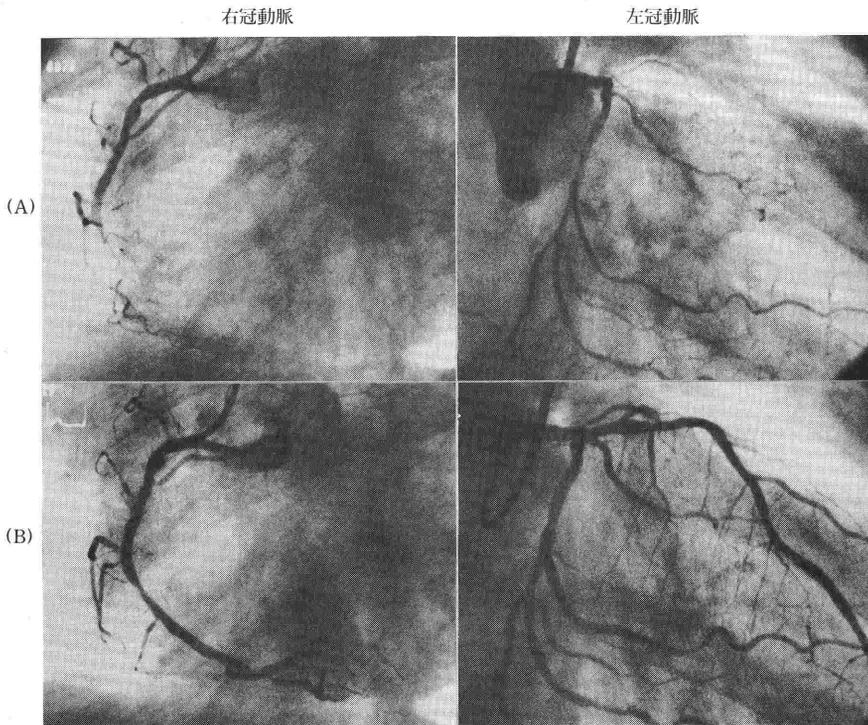


図4 図3症例の冠動脈造影

(A) エルゴノピン投与後：右冠動脈は中部で、左前下行枝は起始部で冠スパズムのため完全閉塞を呈した。

(B) 硝酸薬投与後：右冠動脈は全体に動脈硬化性病変があり、スパズム部は40%器質的狭窄を認めた。左前下行枝起始部は90%器質的狭窄(他の撮影方向でより明らかとされた)があり、この部に一致してスパズムが生じた。

これら薬剤の投与に際して留意すべき点がいくつかある。

a) 薬剤の投与間隔と剤型

症例によっては発作の出現する時間帯が決まっている場合や、発作発現の要因が明らかな場合がある。個々の症例によって投与時刻、投与量および徐放剤などをきめ細かく定め、発作の発現する時間帯に十分薬効が得られるように配慮する。

b) 十分量の薬剤を投与する

異型狭心症発作時には、高度房室ブロック、心室頻拍および心室細動などのきわめて重篤な不整脈を伴い易いことは先に述べた。また、異型狭心症では約10~20%の症例で無痛性の周期的 ST 上昇発作をきたすことが知られている。したがって治療にあたっては、たんに自覚症状である狭心痛を抑止するのみならず、Holter 心電図などにより無痛性 ST 上昇をも完全に抑えていることを確認すべきであろう。十分量の薬剤を投与することで本症の予後を改善することが期待されよう。

c) 薬剤の併用

冠動脈造影で有意病変を有する例には Ca<sup>++</sup>-拮抗薬に硝酸薬を併用すると良い結果を得ることは先に述べた。不安定期の冠スパズム例では Ca<sup>++</sup>-拮抗薬を2剤併用することもある。たとえば nifedipine と diltiazem の併用ではじめて著効を示すこともある。

冠スパズム性狭心症のなかで、わずかの労作によっても心拍数が増加し発作を生じるような不安定狭心症には、Ca<sup>++</sup>-拮抗薬、硝酸薬などに加えてβ-遮断薬を併用することがある。この場合には Ca<sup>++</sup>-拮抗薬として diltiazem を用いると徐脈効果と心筋収縮力抑制作用がより強まるので、nifedipine が好ましいといえる。

3. 冠スパズム性狭心症の予後と血管拡張療法

ここでは冠スパズム性狭心症の典型例である異型狭心症について述べる。Prinzmetal らがはじめて報告したとき、異型狭心症では重篤な不整脈のみでなく心筋梗塞を発症しやすく、その予後はよくないとされた。異型狭心症の予後を決定する要因としては急性心筋梗塞の合併<sup>1,9,10</sup>、致死性不整脈<sup>1,7</sup>、高度な左心機能障害<sup>14</sup> および突然死があげられるが、Miller ら<sup>7</sup> は冠スパズムと死亡率の要因の分析で、突然死のリスクは高度な ST 上昇ならびに重篤な不整脈であるとしている。また、

これらに關与するものとして冠動脈病変の重症度があげられよう。したがって異型狭心症の予後は、Ca<sup>++</sup>-拮抗薬を主体とした薬物療法を適切に行なって自覚的胸痛発作のみならず無痛性 ST 上昇発作をも抑制しておけば、他の型の狭心症と同様に冠動脈の器質的病変の重症度と左心機能障害の程度とによって決まると考えられる。しかし異型狭心症では高度な左心機能障害を示す例はまれ<sup>10</sup>であり、実際には背景にある器質的病変が予後決定因子となる。

異型狭心症の長期予後を Ca<sup>++</sup>-拮抗薬投与の有無で比較した成績は少ない。ここでは異型狭心症253例を Ca<sup>++</sup>-拮抗薬投与の有無で2群に分けた著者らの成績<sup>15</sup>を主に述べる。

I 群 (n=88) は主に硝酸薬により、II 群 (n=165) は主に diltiazem および nifedipine (diltiazem 32例、nifedipine 90例および両者併用43例) で治療され、観察期間はそれぞれ平均63カ月および32カ月であった。心臓死は I 群5.7%に対し II 群1.2%であり、急性心筋梗塞の合併は I、II 群それぞれ16%および3%であった。つまり Ca<sup>++</sup>-拮抗薬は心臓死ならびに急性心筋梗塞発症をともに有意に低下したといえる。諸外国における頻度<sup>10,16</sup>は心臓死8~11%、急性心筋梗塞合併20~23%である。それらに比較して著者らの成績が著しく良好であった要因としては、著者らの対象例に①有意病変、ことに多枝病変例が少な

表1 異型狭心症の急性心筋梗塞合併頻度

I : 主に硝酸薬で治療した群, II : 主に Ca<sup>++</sup>-拮抗薬で治療した群, AMI : 急性心筋梗塞

群	AMI 発症頻度	狭心症発症からの期間		
		<3カ月	3-6カ月	>6カ月
I (n = 88)	14 (16%)	8 (57%)	2 (14%)	4 (29%)
II (n = 165)	5 (3%)	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)

表2 異型狭心症における心臓死の頻度

群	AMI	突然死	計
I (n = 88)	4 (4.5%)	1 (1.1%)	5 (5.7%)
II (n = 165)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)

い、②Ca<sup>++</sup>-拮抗薬単独投与は24%にすぎず、残りの例にはCa<sup>++</sup>-拮抗薬の併用または硝酸薬およびnicorandilを併用したことによると推察される。

異型狭心症の臨床経過の特徴として、その活動性が自然に変化する<sup>13,17)</sup>ことが知られており、また自然寛解を示す例も少なからず存在する<sup>18-20)</sup>。Watersら<sup>19)</sup>は100例中45例に3カ月以上の自然寛解を認めた。著者らの10年以上の長期観察32例中7例(22%)に自然寛解を認めている。自然寛解の頻度はいまだ十分明らかではないが、その判定には長期にわたる経過観察が必要であろう。事実、4年間発作を認めない症例がエルゴノビン試験を契機に不安定化したり、安定後2~3年で発作の再発をみる症例を経験している。

血管拡張療法によって発作が完全に抑制されている症例では、いかなる時点で治療を中止しても安全か否かについては、いまだ明らかでない。このような症例に対してエルゴノビン負荷を実施する方法<sup>21)</sup>および投薬を中止して発作の出現をみる方法<sup>22)</sup>などが提唱されている。しかし異型狭心症の特徴でもある疾患活動性の自然変化に左右される時期の問題や、投薬中断による突然死および心筋梗塞の危険のため、この点は今後解決すべきものと思われる。

## おわりに

Ca<sup>++</sup>-拮抗薬を主体とした血管拡張療法により、冠スパズム性狭心症の予後は著しく改善されたといえる。無痛性ST上昇発作をも抑制するほどの分量の適切な薬剤投与が重要である。薬物投与中止の時期の決定には、突然死を防ぐ意味からも慎重であらねばならない。

## 文 献

- Maseri, A., Severi, S., DeNes, M., L'Abbate, A., Chierchia, S., Marzilli, M., Ballestra, A. M., Parodi, O., Biagini, A. and Distanti, A.: "Variant" angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia: Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am. J. Cardiol.* **42**:1019-1035, 1978.
- 相澤忠範, 藤井諄一, 小野彰一, 太田昭夫, 小山晋太郎, 加藤和三: 運動によるST上昇の意義——心電図, 左室造影, 冠動脈造影ならびにergometer 負荷時冠動脈造影による検討——。呼と循 **29**:1203-1211, 1981.
- Yamaguchi, H., Nagasaki, F. and Nakanishi, F.: Effects of diltiazem on coronary artery and hemodynamics. In: Diltiazem Hakone Symposium '78. New drug therapy with a calcium antagonist, ed. by Bing, R. J., Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p. 204-213.
- Ganz, W. and Marcus, H. S.: Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation* **46**:880-889, 1972.
- Abrams, J.: Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N. Engl. J. Med.* **302**:1234-1237, 1980.
- Yasue, H.: Pathophysiology and treatment of coronary artery spasm. *Chest* **78**:216s-223s, 1980.
- Miller, D. D., Waters, D. D., Szlachcic, J. and Theroux, P.: Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation* **66**:588-592, 1982.
- 遠藤真弘, 林久恵, 今野草二, 笠貫宏, 窪倉武雄, 宮田捷信, 細田堯一, 広沢弘七郎: 異型狭心症の外科療法の意義と発作の成因。呼と循 **23**:539-546, 1975.
- Severi, S., Davies, G., Maseri, A., Marzullo, P. and L'Abbate, A.: Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. *Am. J. Cardiol.* **46**:226-232, 1980.
- Waters, D. D., Miller, D. D., Szlachcic, J., Bouchard, A., Mehte, M., Kreeft, J. and Theroux, P.: Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* **68**:258-265, 1983.
- Kimura, E. and Kishida, H.: Treatment of variant angina with drugs; A survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* **63**:844-848, 1981.
- Aizawa, T. and Kato, K.: Effects of nicorandil on coronary circulation in patients with ischemic heart disease: comparison with nitroglycerin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* in press.
- Prinzmetal, M., Kenamer, R., Merliss, R., Wada, T. and Bor, N.: Angina pectoris, I. A variant form of angina pectoris. Preliminary report. *Am. J. Med.* **27**:375-388, 1959.
- Hammermeister, K. E., DeRouen, T. A. and Dodge, H. T.: Variable predictive of survival in patients with coronary disease: Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* **59**:421-430, 1979.
- Aizawa, T., Fujii, J., Ogasawara, K., Nishimura, K. and Kato, K.: The effects of medical treatment on the long-term prognosis of variant angina pectoris. *J. Cardiology* **16** (suppl. X): 3-12, 1986.
- Mark, D. B., Califf, R. M., Moris, K. G., Harell, F. E. Jr., Pryor, D. B., Hlathy, M. A., Lee, K. L. and Rosati, R. A.: Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* **69**:880-888, 1984.
- MacAlpin, R. N., Kattus, A. A. and Alvaro, A. B.: Angina pectoris at rest with preservation of exer-

- cise capacity: Prinzmetal's variant angina. *Circulation* 47:946-958, 1973.
- 18) Heupler, F. A. Jr: Syndrome of symptomatic coronary artery spasm with nearly normal coronary arteriograms. *Am. J. Cardiol.* 45:873-881, 1980.
  - 19) Waters, D. D., Bouchard, A. and Thérooux, P.: Spontaneous remission in a frequent outcome of variant angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2:195-199, 1983.
  - 20) Girotti, A. L., Rutitzky, B., Schmidberg, J., Crosatto, J. and Rosenbaum, M. B.: Spontaneous remission in variant angina. *Br. Heart J.* 45: 517-521, 1981.
  - 21) Waters, D. D., Szlachcic, J., Thérooux, P., Dauwe, F. and Mizgala, H. F.: Ergonovine testing to detect spontaneous remission of variant angina during long-term treatment with calcium antagonist drugs. *Am. J. Cardiol.* 47:179-184, 1981.
  - 22) Schick, E. C. Jr, Liang, C., Heupler, F. A. Jr, Kahl, F. R., Kent, K. M., Kerin, N. Z., Nober, R. J., Rubenfire, M., Tabatznik, B. and Terry, R. W.: Randomized with-drawal from nifedipine: Placebo-controlled study in patients with coronary artery spasm. *Am. Heart J.* 104:690-697, 1982.