

2019 年 11 月 7 日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

**冠動脈全長にわたる機能異常の存在：狭心症の新たな病態を解明
冠攣縮性狭心症と微小冠動脈障害が合併すると長期治療経過が悪化**

【研究のポイント】

- 狭心症^{注1}の診断のために冠動脈造影検査^{注2}を受けた患者の約4割は、心臓の動脈（冠動脈）に狭窄や閉塞といった明らかな異常が見られない。
- このような「非閉塞性冠動脈疾患」患者では、冠動脈の機能異常（冠動脈の過収縮反応と拡張障害）が胸痛の原因となっている。
- 冠動脈機能異常に関して、同一患者で太い冠動脈と微小な冠動脈の両方を同時に検査した結果、太い冠動脈の冠攣縮性狭心症^{注3}と微小冠動脈の拡張障害が合併すると長期治療経過が悪化することを世界で初めて明らかにした。

【研究概要】

冠動脈機能異常の原因として冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害^{注4}の2つがあり、冠動脈造影検査で明らかな狭窄や閉塞が見られない患者において、突然死や急性心筋梗塞などの発生に強く関連することが報告されています。東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授、高橋 潤（たかはし じゅん）講師、須田 彬（すだ あきら）医師らの研究グループは、心臓表面を走る太い冠動脈の過収縮反応である冠攣縮性狭心症と冠微小血管の拡張障害の指標である微小血管抵抗指数^{注5}の上昇の合併は長期予後の悪化と関連すること、また、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数上昇に共通した原因として共通する因子（Rho キナーゼ^{注6}の活性化）が大きく関与していることを明らかにしました。本研究は、診断方法や治療後の予測因子が未だ確立されていない冠動脈機能異常を太い冠動脈と微小冠動脈の両方で初めて明らかにした重要な報告であり、長期予後が悪化する患者の判別や新たな治療方法への応用などへとつながることが期待されます。

本研究結果は2019年11月4日に、米国心臓学会の学会誌である Journal of the American College of Cardiology 誌にオンライン掲載されました。

【研究内容】

狭心症や心筋梗塞などの心臓の動脈（冠動脈）の血流が低下する虚血性心疾患は、致死性不整脈や心臓突然死を引き起こすだけでなく、胸痛症状や精神的ストレスにより患者の生活の質（Quality of life, QOL）を低下させる疾患です。近年、胸痛や心電図変化により狭心症が疑われ冠動脈造影検査を受けた患者のうち、約4割は明らかな狭窄や閉塞などの異常が見られず、「非閉塞性冠動脈疾患」とであると報告されています。このような非閉塞性冠動脈疾患における心筋への血流が異常となる原因として、特に、冠動脈の機能異常が重要な役割を果たしていることが近年明らかになってきました。冠動脈機能異常は心臓表面の冠攣縮と微小冠動脈の過収縮・拡張反応障害の2つに大別されます（図1）。しかし、これらの2つの異常を同一患者で評価し、その合併頻度や長期予後への影響、両者の障害に共通した機序を調べた研究はこれまでありませんでした。

今回、下川教授の研究グループは、東北大学病院循環器内科において、狭心症が疑われ心臓カテーテルによる冠動脈造影検査が施行された患者のうち、太い心臓表面冠動脈に狭窄や閉塞が見られなかった患者に対し、冠動脈の収縮と拡張の両方を検査して冠動脈機能異常を評価し、長期予後との関連を評価しました（図2）。2014年11月から2017年7月までの間に合計187例が両方の検査を受け、うち128名（68%）が冠攣縮性狭心症、22名（12%）が微小冠動脈攣縮と診断されました。冠動脈拡張障害の評価としては、冠血流予備能^{註7}の低下が見られた症例が66名（35%）、微小血管抵抗指数の上昇が見られた症例が70名（37%）であり、84名（45%）の症例では冠動脈機能異常のうち2つ以上を合併していました（図3）。また冠攣縮性狭心症の有無と微小血管抵抗指数の高低から患者を4群に分けて長期治療経過を観察したところ、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数高値を合併した患者群は他の群と比較し、経過観察中の不安定狭心症発症や心臓死がより多く観察されました（追跡期間中央値30ヶ月）（図4）。さらに、血管収縮に重要な因子であるタンパク質（Rhoキナーゼ）の選択的阻害薬であるファスジルを冠動脈内に投与すると、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数高値を合併した患者群において微小血管抵抗指数値が有意に改善されました。このことより、冠攣縮性狭心症と微小血管抵抗指数高値の共通の機序としてRhoキナーゼの活性化が関与していることが明らかになりました（図5）。

本研究成果は、冠攣縮性狭心症と冠動脈拡張障害である微小血管抵抗指数高値の合併が長期予後の悪化と関連し、その共通した機序としてRhoキナーゼ活性化が重要であることを世界で初めて明らかにした重要な報告です。冠動脈機能異常患者における長期治療経過が悪い患者の判別やRhoキナーゼ阻害薬を初めとした新たな治療戦略の開発につながることが期待されます。

【用語説明】

- 注1. 狭心症：心臓の筋肉（心筋）に供給される酸素が不足するために胸部に痛みや圧迫感が起きる病気。心臓の動脈（冠動脈）の血流の不足が原因で生じることが多い。
- 注2. 冠動脈造影検査：細い管（カテーテル）を血管に挿入して、冠動脈内に造影剤を注入し、X線撮影によって冠動脈の太さや狭窄などの形状を調べる検査。
- 注3. 冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina; VSA)：心臓表面の太い冠動脈の攣縮（痙攣して狭くなること）に伴って狭心症状を生じる疾患。多くが安静時、特に夜間から早朝に発作が起きる。薬剤で人為的に冠攣縮を誘発する試験（アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験）や自然発作によって診断がなされる。
- 注4. 冠動脈拡張障害：心臓表面の冠動脈より下流（心筋の内側）にある直径 $500\ \mu\text{m}$ 以下の微小冠動脈（冠微小血管）は、運動時など心筋に多くの酸素が必要となった場合や心臓表面の太い冠動脈の血流が低下した場合、冠微小血管が拡張し血流を安静時の4～5倍まで増加させる能力がある。しかし、この冠微小血管の血管拡張反応が異常になると、冠動脈血流低下と心筋虚血を引き起こす。
- 注5. 微小血管抵抗指数 (index of microvascular resistance, IMR)：冠動脈拡張障害の評価方法の一つ。冠動脈内に挿入した圧-温度センサーによって測定され、冠微小血管の血管抵抗（血流の流れ難さ）を表す。
- 注6. Rho キナーゼ：細胞の収縮・増殖・遊走・遺伝子発現誘導などの細胞の生理機能に深く関与しているタンパク質。血管平滑筋においては収縮弛緩を制御する分子スイッチの役割を担う。
- 注7. 冠血流予備能 (coronary flow reserve, CFR)：冠動脈拡張障害の評価方法の一つ。微小血管抵抗指数と同様に圧-温度センサーで測定する方法とMRIなどの画像上で算出する方法がある。微小血管抵抗指数が冠微小血管のみの指標であるのに対し、冠血流予備能は太い心表面冠動脈から冠微小血管に至るまでの血管拡張能の指標とされる。
- 注8. 冠微小血管攣縮 (microvascular spasm; MVS)：微小冠動脈における過収縮反応。心筋の酸素不足（虚血）により狭心症の症状を生じる。冠攣縮性狭心症と同様にアセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験により診断される。

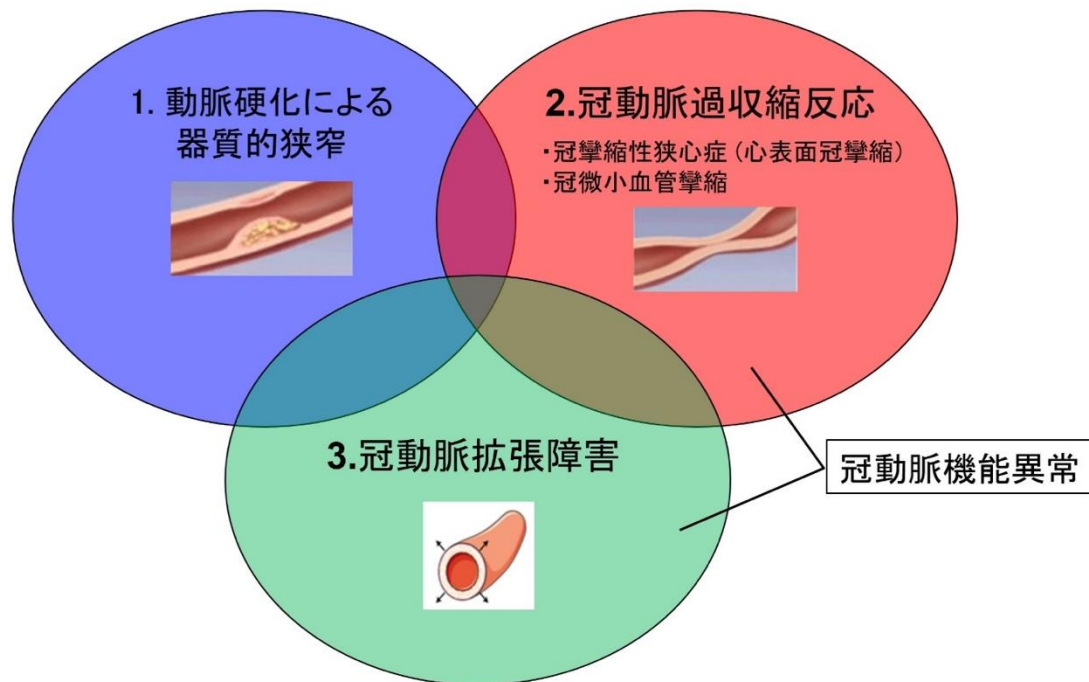


図 1. 心筋虚血の機序としての冠動脈機能異常

1. 動脈硬化による物理的な狭窄：喫煙・高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病に伴う動脈硬化性プラーク（袋状にコレステロールなどが溜まったもの）の形成による血管内径の狭小化
2. 太い心表面冠動脈または微小血管攣縮などの血管過収縮反応に伴う機能的な血管内径の狭小化
3. 心表面冠動脈から微小血管までにおける血管拡張障害

2 と 3 は合わせて「冠動脈機能異常」と総称される。

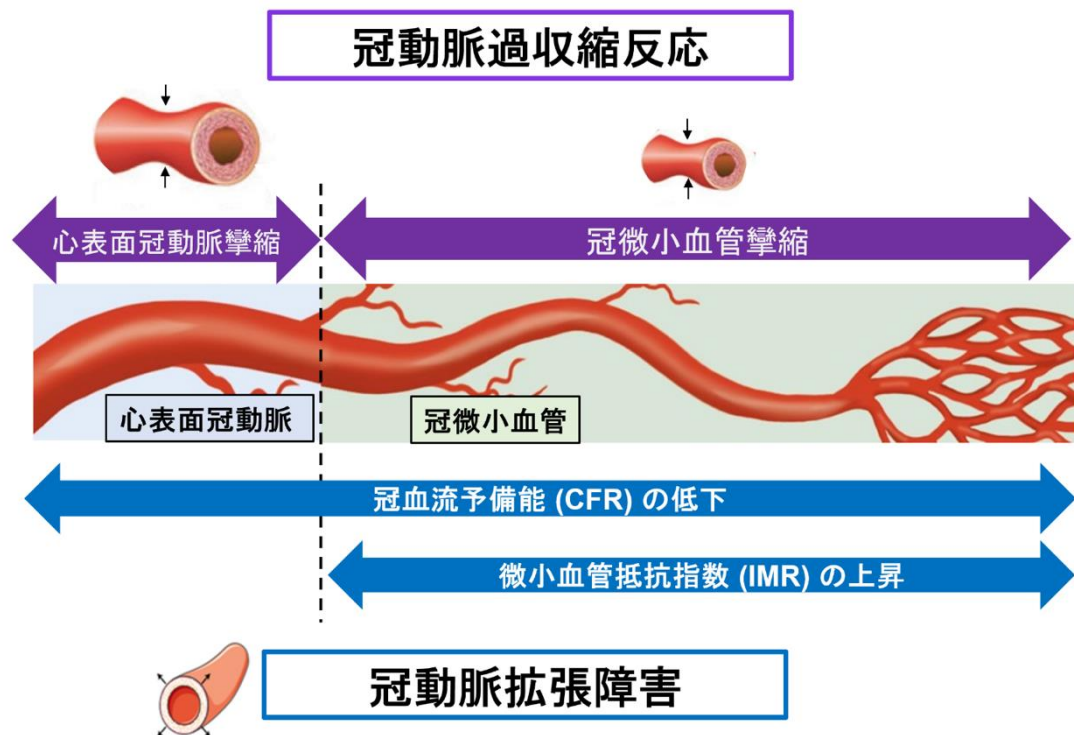


図 2. 冠動脈機能異常の分類

冠動脈機能異常は、冠動脈過収縮反応と冠動脈拡張障害の2つに分類される。冠動脈過収縮反応は発生する部位により、太い冠動脈に起きる心表面冠攣縮と、微小血管に生じる冠微小血管攣縮^{注8}に分けられる。冠動脈拡張障害の本態は主として冠微小血管の拡張障害であり、冠血流予備能 (coronary flow reserve, CFR) の低下や微小血管抵抗指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) の上昇によって評価される。

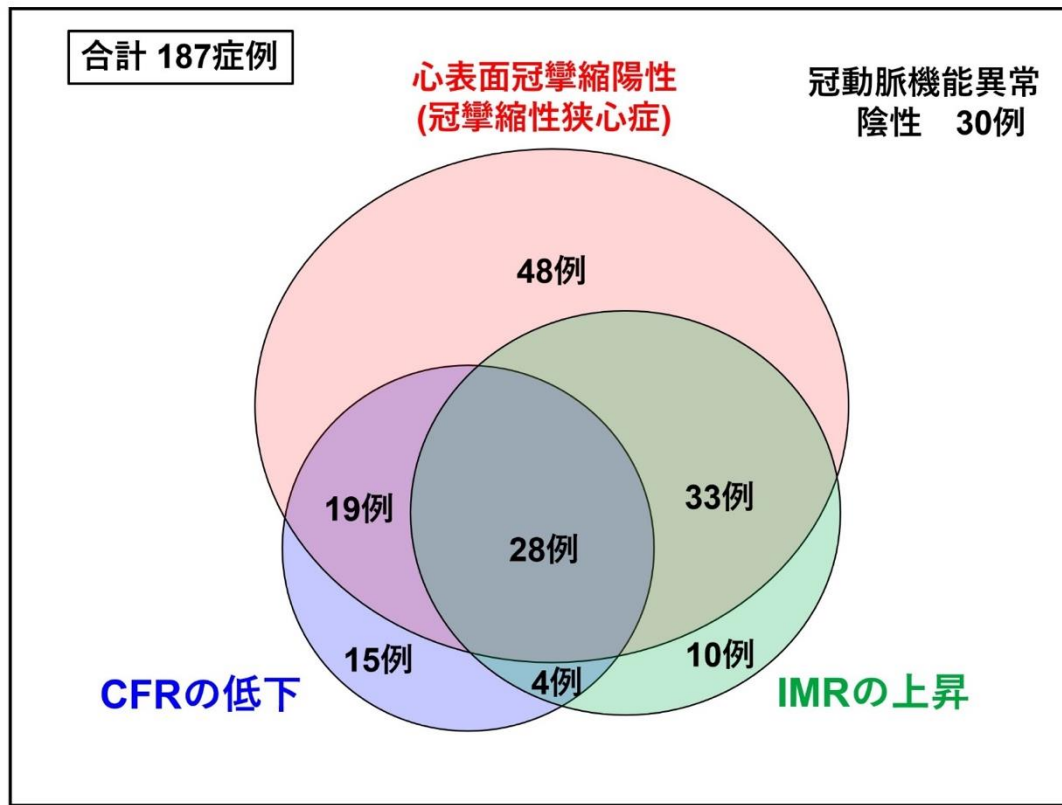


図 3. 冠動脈機能異常の合併

合計 187 症例のうち、アセチルコリン負荷試験により 128 名 (68%) が心表面冠攣縮と診断された。また冠動脈拡張障害の評価では、冠血流予備能 (coronary flow reserve, CFR) の低下が見られた症例が 66 名 (35%)、微小血管抵抗指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) の上昇が見られた症例が 70 名 (37%) であり、84 名 (45%) の症例では心表面冠攣縮、CFR 低下、IMR 上昇の冠動脈機能異常のうち 2 つ以上を合併していた。

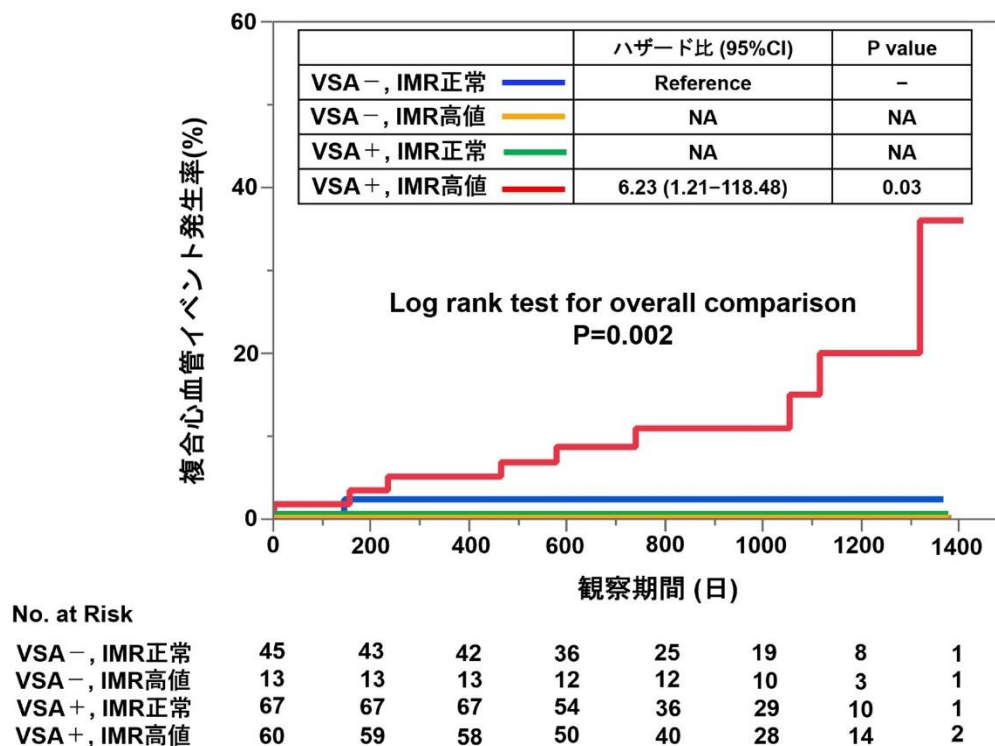


図 4. 心表面冠攣縮の有無と微小血管抵抗指数高低による長期治療経過の検討
対象患者を心表面冠攣縮（VSA）の有無、微小血管抵抗指数（IMR）の高低（カットオフ値=18）で4つの患者群に分類して、複合心血管イベント（不安定狭心症や心筋梗塞発症による入院、心臓死など）発生率を検討した。心表面冠攣縮かつ微小血管抵抗指数高値を合併した患者群（VSA+, IMR 高値：赤線）では他の群と比較して、有意に複合心血管イベント発生率が高かった。

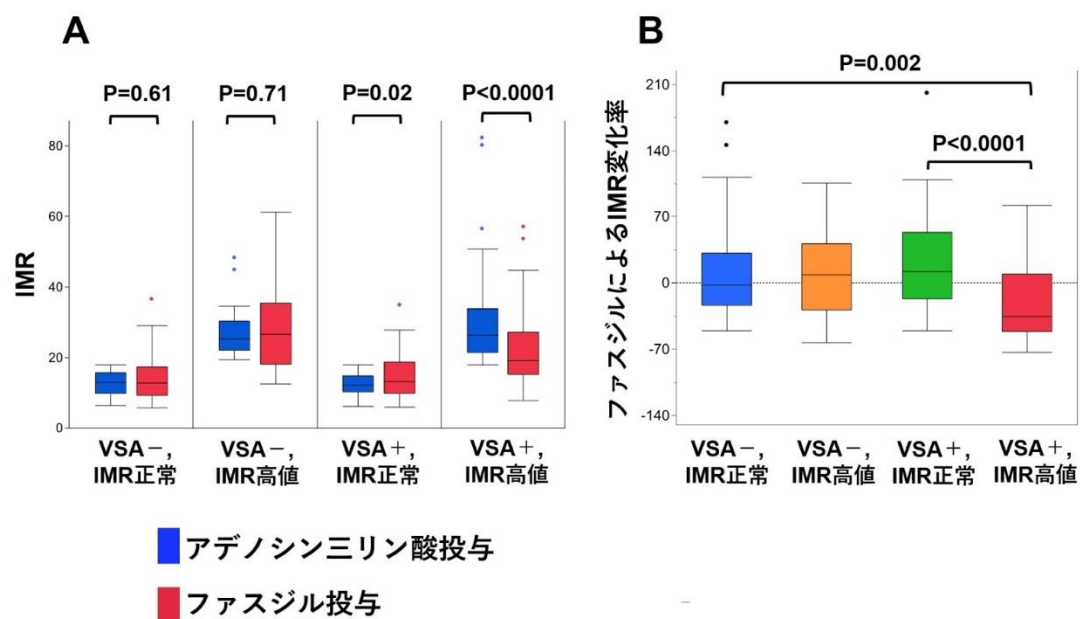


図 5. 選択的 Rho キナーゼ阻害薬ファスジルによる微小血管抵抗指数の変化
心表面冠攣縮（VSA）の有無、微小血管抵抗指数（IMR）の高低 によって分けられた 4 つの患者群において、基準となる微小血管抵抗指数値（薬剤アデノシン三リン酸の静脈内投与時の測定）と選択的 Rho キナーゼ阻害薬ファスジルの冠動脈内投与時の微小血管抵抗指数値の変化を測定した。心表面冠攣縮と微小血管抵抗指数高値を合併する群（VSA+, IMR 高値）ではファスジル投与により微小血管抵抗指数値が有意に改善し（A）、その変化率は他の群と比較して有意に高かった（B）。

【論文題目】

Title: Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease

Authors: Akira Suda, Jun Takahashi, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Tomohiko Shindo, Shohei Ikeda, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Yasuharu Matsumoto, Satoshi Miyata, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa,

タイトル：胸痛を有する非閉塞性冠動脈疾患患者における冠動脈機能異常
著者名：須田 彬、高橋 潤、羽尾 清貴、菊地 翼、進藤 智彦、池田 尚
平、佐藤 公一、杉澤 潤、松本 泰治、宮田 敏、坂田 泰彦、下川
宏明

雑誌名：*Journal of the American College Cardiology*. 2019 (in press)

DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp