

2019 年 3 月 6 日

東北大学大学院医学系研究科

世界初の冠攣縮性狭心症に関する国際共同研究

—明らかにになった臨床像や予後の相違—

【研究のポイント】

- ・これまで日本人に多いとされてきた冠攣縮性狭心症^{注1}は、欧米人でも有病率が高いことが近年報告され、改めて注目されている。
- ・本研究は、欧米人と日本人の冠攣縮性狭心症患者の特徴と長期予後における人種差を国内外の多施設で前向きに検討した世界で初めての研究である。
- ・本研究の結果、冠攣縮性狭心症症例において欧米人症例と日本人症例とでは、男性の比率やその発作の好発時間に明確な差異があり、欧米人において冠攣縮発作による不安定狭心症^{注2}や心臓死がより多く発生していた。

【研究概要】

冠攣縮性狭心症は、心臓の動脈（冠動脈）の血管の筋肉（血管平滑筋層）が一過性に過剰に収縮（攣縮）することで血管が狭窄・閉塞をきたし、冠動脈の血流が減少・途絶することで心筋が虚血状態になり胸痛等の症状が起きる病気です。これまで日本において研究が盛んに行われてきた疾患ですが、近年、欧米人でもその有病率が高いことが分かり、改めて注目を集めています。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、佐藤公一（さとう こういち）医師らの研究グループは、冠攣縮性狭心症患者では、臨床的特徴に欧米人と日本人の間に明らかな差異があり（表 1、図 1）、また、長期予後を検討した結果、日本人患者に比べ欧米人患者で冠攣縮発作による不安定狭心症入院や心臓死がより多く発生していることを初めて明らかにしました（図 2）。さらに下川教授らが近年開発した冠攣縮狭心症の予後予測指標である JCSA リスクスコア^{注3}が、欧米人患者においても予後を明確に層別化でき、有効であることを示しました（図 3）。本研究は、冠攣縮性狭心症患者の人種差について明らかにした世界初の国際共同研究です。

本研究成果は、2019 年 2 月 26 日に、International Journal of Cardiology にオンライン掲載されました。本研究は、日本心臓財団の研究費補助金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

冠攣縮性狭心症は、心臓を栄養する冠動脈の血管平滑筋が一過性に過剰収縮することで心筋虚血を生じ、狭心痛を発症する疾患です。時として急性冠症候群や重症不整脈、心臓突然死など重大な心臓病の原因となることが明らかにされています。下川教授の研究グループは、これまでの基礎的・臨床的研究から、冠攣縮性狭心症の病態、新しい診断方法、治療経過（予後）に関わる因子を明らかにしてきました。さらに、下川教授は「冠攣縮研究会」を主宰し、国内の冠攣縮性狭心症患者を対象とした多施設共同観察研究を行い、冠攣縮性狭心症患者の予後に関するエビデンスを構築してきました。従来、欧米人に比しアジア人で有病率が高いとされてきた冠攣縮性狭心症ですが、近年、欧米でも冠攣縮性狭心症に関する研究が盛んに行われるようになり、欧米人においてもその有病率はこれまで考えられていた以上に高いことが明らかになりました。しかし、冠攣縮性狭心症患者の人種的な差異については未だ不明の点が多く、同じ診断基準で診断された欧米人患者と日本人患者の臨床像や長期予後を前向きに比較検討する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、冠攣縮性狭心症に関する国際多施設共同前向き登録研究を実施し、欧米人と日本人患者の世界初の人種間比較研究を行いました。2010年の1月から2014年の12月までの間に国内外の42施設から日本人1460症例、欧米人201症例の合計1661症例が登録され、その中の1460例について前向きに臨床経過を観察しました。診断時の登録データでは日本人の方が男性の比率が高く、喫煙者の比率が高いことが分かりました。また、日本人の胸痛発作の出現時間は、冠攣縮性狭心症に特徴的な夜間から早朝にかけて多かったのに対し、欧米人の胸痛発作には好発時間は認められず、終日発作が発生しているという興味ある特徴が明らかになりました。さらに、治療薬に関しては、日本人では冠攣縮性狭心症治療の第一選択薬であるカルシウム拮抗薬が96%の症例で処方されていたのに対し、欧米人では86%にとどまり、代わって硝酸薬やスタチン、ACE阻害薬、β遮断薬の処方率が高いという特徴が認められました。また、長期予後に関しては、日本人に比して欧米人において冠攣縮発作による不安定狭心症入院や心臓死がより多く発生していました。また、冠攣縮研究会リスクスコア（JCSA リスクスコア^{注3}）は、日本人のみならず欧米人においても長期予後を明確に予測できることを初めて明らかにしました。

【用語解説】

- 注1. **冠攣縮性狭心症 (vasospastic angina; VSA)** : 冠攣縮により狭心症状を生じる疾患。多くが安静時、特に夜間から早朝の胸痛発作を特徴とする。しばしば心電図上で虚血性変化を伴う。虚血性心臓病患者の突然死の重要な原因の一つとされる。喫煙や精神的・肉体的ストレスが重要な要因となることが知られている。薬剤による冠攣縮誘発試験および自然発作によって診断がなされる。治療の第一選択薬はカルシウム拮抗薬であるが、長時間作用型硝酸薬などその他の冠拡張薬も推奨されており、治療抵抗例に対する併用効果が期待される
- 注2. **不安定狭心症** : 狭心症発作の頻度が増加したり、胸痛の程度が増強するなど増悪傾向にある状態の狭心症で、心筋梗塞に移行する可能性が高い危険な病態。

注3. JCSA リスクスコア：わが国の冠攣縮研究会で行われた多施設共同研究で開発されたスコアで、冠攣縮性狭心症の予後と関連する「院外心停止の既往」、「喫煙」、「安静時狭心症」、「器質的有意狭窄」、「多枝冠攣縮」、「発作時心電図 ST 上昇」、「 β 遮断薬の使用」の 7 項目にそれぞれ重み付けを行い点数化し、合計したもの。合計点が大きくなるほど、将来、心筋梗塞・不安定狭心症などが発生する可能性が高くなることが報告されている。

背景因子	欧米人(n=118)		日本人(n=1,339)		P-value
年齢	61	(±12)	64	(±12)	0.007
男性	60	(51)	913	(68)	<0.001
BMI (kg/m ²)	28	(±5)	24	(±12)	<0.001
高血圧	66	(56)	757	(57)	0.98
脂質異常症	66	(56)	717	(54)	0.55
糖尿病	19	(16)	257	(19)	0.46
喫煙	57	(49)	801	(60)	0.019
家族歴	60	(51)	307	(23)	<0.001
心疾患の既往	52	(44)	400	(30)	0.001
来院時心停止	0	(0)	46	(3)	0.041
内服薬	欧米人(n=118)		日本人(n=1,339)		P-value
Ca拮抗薬	101	(86)	1282	(96)	<0.001
硝酸薬	69	(59)	609	(46)	0.007
スタチン	77	(65)	580	(43)	<0.001
ACE阻害薬/ARB	60	(51)	366	(27)	<0.001
抗血小板薬	62	(53)	533	(40)	0.007
β遮断剤	28	(24)	130	(10)	<0.001

表 1. 冠攣縮性狭心症患者の背景因子の人種差

欧米人の方が男性の比率や BMI が高く、喫煙者の比率が高かった。また欧米人患者は心疾患の既往が多かった。治療薬の差異に関しては、日本人では冠攣縮性狭心症治療の第一選択薬であるカルシウム拮抗薬が 96%の症例で処方されていたのに対し、欧米人での処方率は 86%ほどと低く、硝酸薬やスタチン、ACE 阻害薬や、β 遮断薬の処方率が高かった。

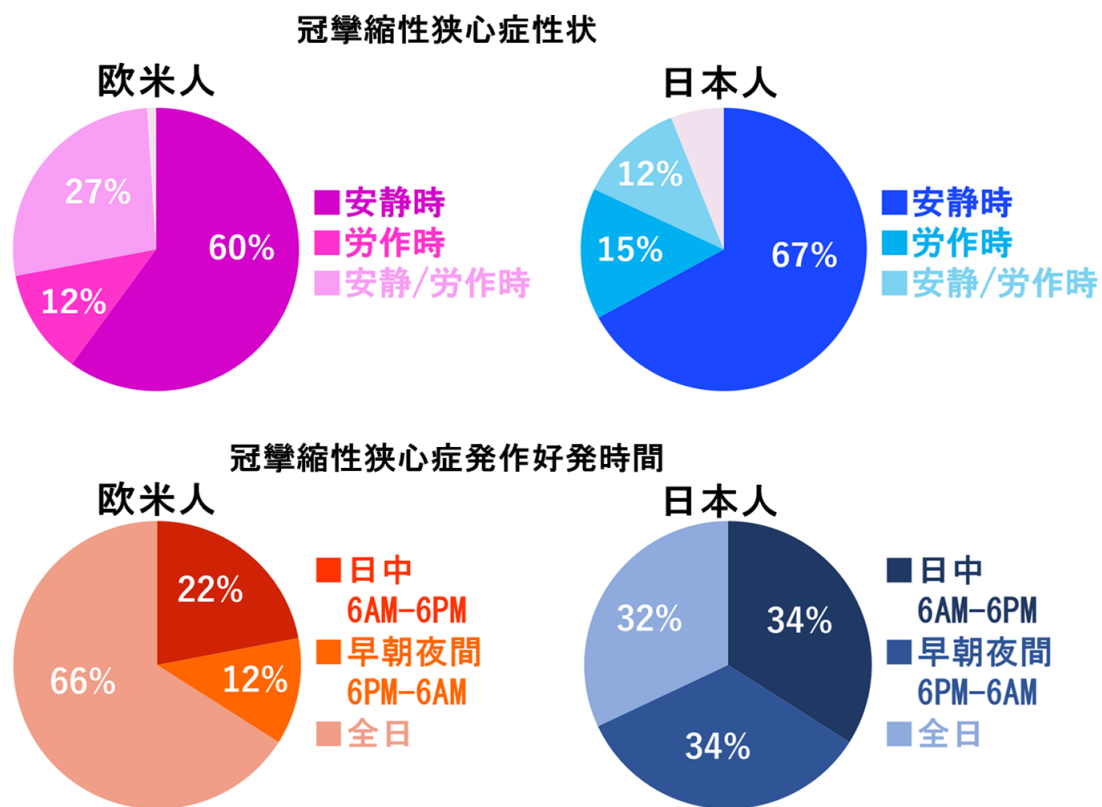
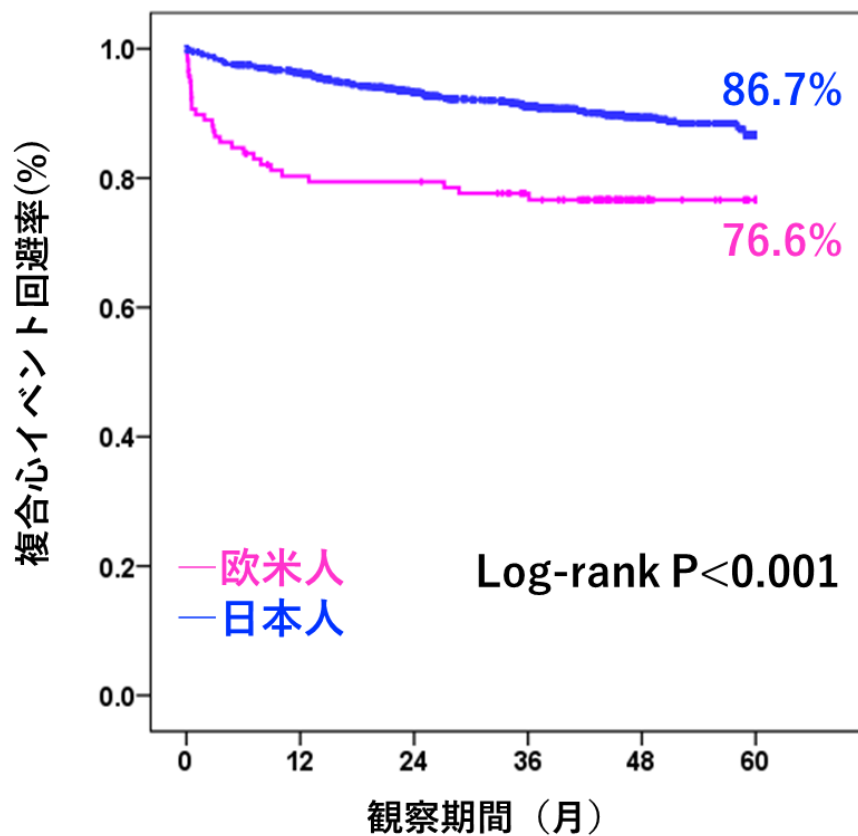


図 1. 冠攣縮発作の人種差

日本人の胸痛発作は安静時胸痛が多かったが、欧米人では安静時と労作時の双方で好発する症例が多かった。また、発作の出現時間は、日本人は、冠攣縮性狭心症に特徴的とされる夜間から早朝にかけて多かったのに対し、欧米人の胸痛発作は特定の好発時間帯は認められなかった。



No. at risk

欧米人	118	91	90	77	23	4
日本人	1339	1181	933	690	387	137

図 2. 冠攣縮性狭心症患者の予後の人種差

日本人患者に比して欧米人患者で有意に複合心血管イベント（心臓死、非致死的心筋梗塞、不安定狭心症による入院、致死性不整脈）が多く認められた。

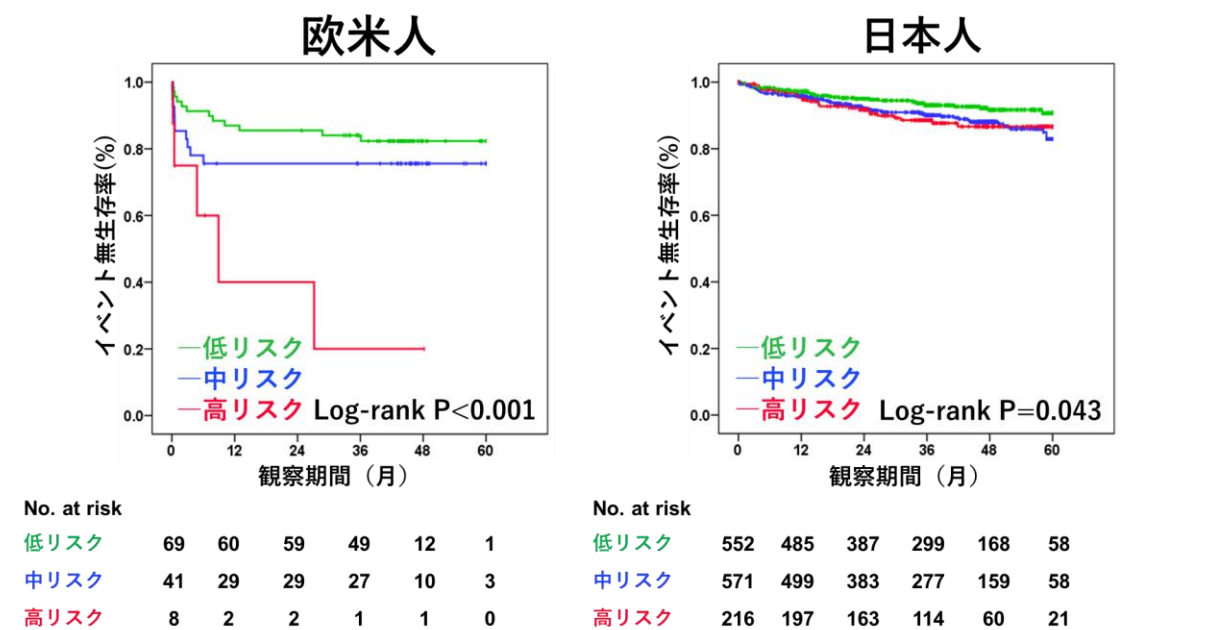


図 3. 冠攣縮性狭心症患者の予後の人種差

冠攣縮性狭心症患者を JCSA リスクスコアの値で、低リスク、中リスク、高リスクの 3 群に分類して予後を比較した。その結果、日本人だけではなく欧米人においても、ハイリスク群ほど有意に複合心イベントが多く認められた。したがって、JCSA リスクスコアは、日本人だけではなく欧米人においても、予後を明確に予測できることが明らかとなった。

【論文題目】

(英語) **Title:** Clinical characteristics and long-term prognosis of contemporary patients with vasospastic angina -Ethnic differences detected in an international comparative study-

Authors: Koichi Sato, Jun Takahashi, Yuji Odaka, Akira Suda, Shozo Sueda, Hiroki Teragawa, Katsuhisa Ishii, Takahiko Kiyooka, Atsushi Hirayama, Tetsuya Sumiyoshi, Yasuhiko Tanabe, Kazuo Kimura, Koichi Kaikita, Peter Ong, Udo Sechtem, Paolo G Camici, Juan Carlos Kaski, Filippo Crea, John Beltrame, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)
タイトル：冠攣縮性狭心症患者における臨床的特徴と長期予後 ―国際比較研究により明らかとなった人種差―

著者名：佐藤公一、高橋 潤、小鷹悠二、須田 彬、末田章三、寺川宏樹、石井克尚、清岡崇彦、平山篤志、住吉徹哉、田邊恭彦、木村一雄、海北幸一、Peter Ong, Udo Sechtem, Paolo G Camici, Juan Carlos Kaski, Filippo Crea, John Beltrame, 下川宏明

雑誌名：*International Journal of Cardiology*. 2019 (in press)

DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.02.038

【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