

# 第 6 回冠攣縮研究会 抄録集

日時：2011年7月23日(土) 16:00～

会場：リーガロイヤル NCB 2階 淀の間

## 第6回冠攣縮研究会・プログラム

7月23日(土) 16:00 リーガロイヤルNCB 2階 「淀の間」

### 1. 開会の挨拶 (16:00~16:05)

熊本大学 小川久雄

### 2. 事務局より 多施設共同前向き登録研究進捗状況報告 (16:05~16:20)

冠攣縮研究会事務局 安田聡 (東北大学)

### 3. 一般演題 (16:20~18:20) (発表7分・討論5分)

座長: 熊本大学 小川久雄

- 1) 愛媛県立新居浜病院・河野浩明: 冠攣縮性狭心症患者における冠動脈の特徴 intracoronary optical coherence tomography(OCT)による検討
- 2) 東海大学・南川翔・冠危険因子を有さない女性のACSの原因として冠攣縮による冠動脈壁内血腫が推測された一例
- 3) 近畿大学医学部奈良病院・上森宣嗣・冠攣縮性狭心症によるAMIに心破裂を合併した1例
- 4) 済生会熊本病院・伊藤美和・難治性冠攣縮狭心症で心室細動をひきおこした1例
- 5) 広島鉄道病院・寺川宏樹・難治性冠攣縮狭心症の臨床背景について
- 6) 日本医科大学千葉北総病院・村上大介・致死性難治性冠攣縮へのアプローチ~CCB3剤併用の可能性
- 7) 杏林大学・伊波巧・器質性冠動脈病変を伴わない低左心機能症例における冠攣縮の影響
- 8) 新潟県立新発田病院・田邊恭彦・ゴルフ中に心肺停止をきたした1例
- 9) 東北大学・菊地翼・冠攣縮性狭心症患者における末梢多形核白血球中のRho-kinase活性の亢進-診断と活動性評価に対する有用性-
- 10) 熊本大学・佐藤幸治・安静時胸痛を呈する冠動脈狭窄病変患者における冠動脈攣縮の頻度

休憩 (18:20~18:40)

### 4. 特別講演 (18:40~19:40)

座長: 東北大学 下川宏明

演者: Filippo Crea MD (Professor of Cardiology, Catholic University, Italy)

Title: Importance of coronary vasomotion in the pathogenesis of myocardial ischemia

### 5. 閉会の挨拶 (19:40~19:45)

東北大学 下川宏明

### 6. 情報交換会 リーガロイヤルNCB 3階「雪の間」

# **The 6th Meeting of Japanese Coronary Spasm**

## **Association in Osaka**

**16:00 - 19:45, 23<sup>th</sup> July (Saturday), 2011**

**RIHGA ROYAL NCB (Nakanoshima Center Bld.) 2F “Yodo no Ma”**

6-2-27 Nakanoshima, Kita-ku, Osaka, 530-005

Tel : +81-(0)6-6433-2251

**Opening Remarks 16:00-16:05 Hisao Ogawa (Kumamoto University)**

**Report 16:05 - 16:20 Chairperson: Hisao Ogawa (Kumamoto University)**

**“Progress of prospective registry study by Japanese Coronary Spasm Association”**

Speaker: **Satoshi Yasuda (Tohoku University)**

On behalf of Coronary Spasm Association

**Presentation 16:20 – 18:20**

**1) Hiroaki Kono (Ehime Prefectural Niihama Hospital):** Novel findings of optical coherence tomography imaging in patients with vasospastic angina

**2) Sho Minakawa (Tokai University):** A patient with acute coronary syndrome associated with coronary vasospasm and intra-plaque hemorrhage

**3) Noritsugu Uemori (Kinki University Nara Hospital):** A patient with coronary vasospasm in whom cardiac rupture developed following acute myocardial infarction

**4) Miwa Ito (Kumamoto Saisei-kai Hospital):** A patient with drug-refractory vasospastic angina and ventricular fibrillation

**5) Hiroki Terakawa (Hiroshima Rail-way Hospital):** Clinical characteristics in patients with medically refractory vasospastic angina

6) **Daisuke Murakami (Nippon Medical School Chiba Hokusou Hospital):**

Therapeutic potential of combination of different calcium channel blockers for patients with vasospastic angina refractory to conventional medical treatment

7) **Inami Takumi (Kyorin University):** The impact of coronary vasospasm on left ventricular dysfunction in patients without structural heart diseases.

8) **Yasuhiko Tanabe (Shibata Hospital):** A patient in whom cardiac arrest developed during playing golf

9) **Yoku Kikuchi (Tohoku University):** Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina. -Possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment -

10) **Koji Sato (Kumamoto University):** Coronary spasm is frequently observed in patients with obstructive coronary artery disease accompanied with rest anginal chest pain

**(Intermission 18:20 - 18:40)**

**Lecture 18:40 - 19:40 Chairperson: Hiroaki Shimokawa (Tohoku University)**

**“Importance of coronary vasomotion in the pathogenesis of myocardial ischemia”**

Speaker: **Filippo Crea**

Professor of Cardiology, Catholic University

**Closing Remarks 19:40 - 19:45 Hiroaki Shimokawa (Tohoku University)**

**A Social Gathering 19:45 – (3F Yuki no Ma)**

**Organizers:**

**Hisao Ogawa (Kumamoto University)**

**Hiroaki Shimokawa (Tohoku University)**

## 1. 冠攣縮性狭心症患者における冠動脈の特徴

### intracoronary optical coherence tomography(OCT)による検討

愛媛県立新居浜病院

河野浩明、佐々木康浩、坂上智城、羽原宏和、末田章三

【目的】冠攣縮性狭心症患者の冠動脈の形態を OCT を用いて評価する。

【対象と方法】2009年4月から2011年4月までに診断された冠攣縮性狭心症患者72名のうちOCT検査を施行された22症例。男性が20名、平均年齢は61歳。

冠攣縮性狭心症の診断は、全て冠攣縮誘発負荷試験(アセチルコリンもしくはエルゴノビン)にて診断された。負荷試験後にニトロを冠注し、バルーン閉塞の上でOCTにて冠攣縮枝を観察した。

【結果】22症例のうち18症例にてびまん性の内膜肥厚が観察された。石灰化や脂質の蓄積も多くの症例で観察された。またOCTにて観察される冠攣縮を起こしている血管の形態は多様である。

## 2. 冠危険因子を有さない女性の ACS の原因として冠攣縮による冠動脈壁内血腫が推測された一例

東海大学附属病院

南川翔、緒方信彦、中澤 学、伊地知健、伊莉祐二

症例は 55 歳女性。冠危険因子を有さない方。1 ヶ月前より胸部違和感を認め、その後安静時にも胸部圧迫感が出現、持続するため当院救急搬送となった。心電図上、I、aVL、V1～6 で陰性 T 波、トロポニン I 陽性、CK の上昇はなかった。急性冠症候群の疑いで同日緊急冠動脈造影を施行した。LAD#7-90%狭窄あり、IVUS 施行したところ病変部に一致し全周性の low echoic area が認められた。OCT 施行し、明らかな intimal tear 認められず血管内腔とは交通のない血管壁内血腫と診断。病変部に対し、POBA 施行し手技終了とした。三か月後 f/u CAG で Ach 負荷試験施行した。LAD 領域に冠攣縮が誘発された。

今回の冠危険因子のない女性の ACS は冠攣縮という外力による冠動脈壁内血腫が原因になったのではないかと推測される。

### 3. 冠攣縮性狭心症による AMI に心破裂を合併した一例

近畿大学医学部奈良病院

上森宜嗣、太居洋平、清水良栄、石川千紗都、三保成正、胡内一郎、横田良司、城谷 学

症例：61 歳 女性

主訴：胸部違和感

危険因子：高血圧（無治療）、高脂血症

現病歴：年に数回安静時に前胸部から両下顎部にかけて絞扼感を自覚し、最近は半月に 1 回起こっていた。受診前日に冷汗を伴う発作が 1 時間持続した。深夜に再び発作があり、15 分で軽減したが朝になっても胸部違和感が持続するため当院外来を受診した。ACS と診断し緊急 CAG を施行した。入室後にショック状態となり心エコー所見から急性心タンポナーデと診断したが CAG では有意狭窄を認めなかった。造影 CT 上 DAA は認めず経過から心破裂が疑われたため外科的心嚢ドレナージを施行したところ、血性心嚢液と心尖部に出血梗塞と血腫を認めた。慢性期 CAG の Ach 負荷テストで LAD、Cx に 99%~100%の冠攣縮が誘発された。冠攣縮による ACS に心破裂を合併した症例を経験したので報告する。

#### 4. 難治性冠攣縮狭心症で心室細動をひきおこした 1 例

済生会熊本病院

伊藤美和、小暮智仁、福永 崇、田口英詞、宮本信三、坂本知浩、澤村匡史、中尾浩一

症例 65 歳男性

2000 年頃から安静時胸痛出現し当院で冠動脈造影 (CAG) を施行したが、器質的有意狭窄は認めなかった。症候と心電図変化から冠攣縮性狭心症と診断された。以降、薬物療法開始となったが、薬剤抵抗性にて diltiazem とジヒドロピリジン系 (nifedipine) との 2 種類のカルシウム拮抗剤の投与を要する難治性 spasm であった。当科外来にて、定期的 follow-up されていたが、月に数回、胸痛出現し、ニトロペン舌下で軽快を繰り返していた。2011 年 4 月 夕方 17 時頃に胸痛出現し、呼吸困難も合併したため、救急車にて当院搬送された。心電図にて、陰性 T を認め、急性冠症候群 (ACS) の診断で、緊急 CAG 施行したが、器質的狭窄は認めなかった。検査から CCU へ入室直後、再度胸痛出現し、心電図測定中に意識消失、心停止となった。モニター上 ST 上昇を認め、その後徐脈+心室調律となり PEA となり、心肺蘇生術を施行した。その後、epinephrine 投与で自己心拍再開、意識は改善した。今回、我々は十分な薬物投与に関わらず、胸痛発作を繰り返し、心停止にまで至った難治性冠攣縮性狭心症の 1 例を経験したので報告する。



## 5. 難治性冠攣縮性狭心症の臨床背景について

広島鉄道病院 循環器内科

寺川宏樹、藤井雄一、竹本博明、野村秀一

広島大学病院 循環器内科

西岡健司、栗栖 智、木原康樹

【背景】冠攣縮性狭心症（VSA）の治療はカルシウム拮抗剤を含む血管拡張剤であるが、2剤以上の血管拡張剤の内服した状態でも胸部症状を呈する難治性冠攣縮性狭心症（Medically refractory VSA, MRVSA）が存在することが知られている。今までにMRVSAの種々の危険因子が報告されているが、今回、われわれも外来通院中のVSA患者においてMRVSAの頻度およびその臨床背景について検討した。【方法】広島大学病院および広島鉄道病院に通院中のVSA患者110例（男性85例、平均年齢65歳）を対象とした。MRVSAは、主治医の判断にて血管拡張剤2剤以上内服した状態で何らかの胸部症状を呈した場合とした。2群において冠危険因子、血管拡張剤の種類および投与回数など検討した。【結果】経過中にMRVSAは34例（31%）に認められた。年齢、性別、喫煙および喫煙歴を含む冠危険因子の頻度、 $\beta$ 遮断薬の内服頻度、異型狭心症の頻度に有意差を認めなかった。冠攣縮誘発試験時のdiffuse spasm（78% vs. 76%）、多枝攣縮（78% vs. 68%）の頻度にも有意差を認めなかった。MRVSA群は血管拡張剤を $2.5 \pm 0.7$ 剤（vs.  $1.6 \pm 0.8$ 剤,  $p < 0.05$ ）と多く服用していたが、血管拡張剤の種類や内服回数に有意差を認めなかった。【結論】VSA患者の外来通院中に31%のMRVSAを認めたが、その発症の予測は難しいように思われた。

## 6. 致死性難治性冠攣縮へのアプローチ～CCB 3 剤併用の可能性

村上大介 1)、志村徹郎 1)、栗原 理 1)、木股仲恒 1)、山本真功 1)、稲見 徹 1)、宗像 亮 1)、  
高野雅充 1)、大場崇芳 1)、雪吹周生 1)、清野精彦 1)、水野杏一 2)

日本医科大学千葉北総病院

日本医科大学

一般的に、冠攣縮性狭心症は予後良好とされているが、中には通常の薬物療法では発作を抑制できない難治例も存在し、そのような症例は ACS、VF や突然死に発展する可能性を秘めている。最近では、同病態を契機とした若年者突然死の報告も増えてきており、予後改善、再発防止という観点から、これらの症例へのアプローチ方法が重要と考えられる。

冠攣縮の治療は CCB を中心とした薬物療法であるが、難治例では CCB に硝酸薬を加えただけではコントロール不能な例も多い。個人差、個体差はあるものの、難治例に対する最適な薬物の組み合わせ、また VF 既往のある症例への ICD 導入について、現状ではガイドライン上もまだ明確な指針が確立されていない。

今回、我々は冠攣縮から VF に至った 2 例において、CCB3 剤併用を中心とした強化薬物療法により、発作のコントロールに成功した。冠攣縮ハイリスク例に対する強化薬物療法の構築、ICD の適応について検討する。

## 7. 器質性冠動脈病変を伴わない低左心機能症例における冠攣縮の影響

杏林大学

伊波 巧、柳澤亮爾、田口浩樹、石黒晴久、片岡雅晴、高昌秀安、坂田好美、佐藤 徹、吉野秀朗

### 目的

冠動脈に有意狭窄病変を伴わない低左心機能症例において、冠攣縮の心機能に対する影響に関して調査した。

### 方法

2007年1月から2011年5月までの期間に、心不全で当院に入院しLVEF55%以下でCAGで有意狭窄を認めなかった症例にアセチルコリン負荷試験(ACh)を行った。全39例うち19例で陽性所見を認めた。全39例のうち、入院1ヶ月後及び慢性期(6~12ヶ月後)に心エコーを行った24例を対象とし、ACh陽性群(11例)とACh陰性群(13例)のLVEF、入院経過中の心電図変化に関して比較した。

### 結果

陽性群のLVEFは入院時 $34\pm 13\%$ 、1ヶ月後 $45\pm 10\%$ 、慢性期 $56\pm 11\%$ と有意に改善し、陰性群でもLVEFは入院時 $34\pm 9\%$ 、1ヶ月後 $40\pm 7\%$ 、慢性期 $46\pm 10\%$ と改善を認めた。陽性群と陰性群のそれぞれの時期のLVEFの比較では入院時と1ヶ月で有意差を認めなかったが、慢性期では有意に陽性群でLVEFは高値であった( $P < 0.05$ )。入院経過中の心電図で虚血性変化を認めた頻度は陽性群で9例(82%)、陰性群で2例(15%)認め、陽性群で有意に虚血性変化を認めた( $P < 0.01$ )。薬物加療はACE阻害薬/ARBを陽性群8例(73%)・陰性群9例(69%)で使用し、 $\beta$ 遮断薬は陽性群4例(36%)・陰性群12例(92.3%)で、陰性群で有意に使用され( $P < 0.01$ )、Ca拮抗薬を陽性群全例・陰性群2例(15%)で、陽性群で有意に使用された( $P < 0.0001$ )。

### 結語

ACh陽性群で、LVEFはより改善し、心電図変化を高頻度に認めたことから、冠攣縮による虚血が心機能低下に大きく影響を与えている可能性がある。

## 8. ゴルフ中に心肺停止をきたした1例

新潟県立新発田病院

田辺恭彦、勝海悟郎、真田明子、吉田 剛、伊藤英一

【はじめに】 ゴルフ中に突然死をきたす確率は他のスポーツと比べて非常に高く、多くは急性心筋梗塞が原因とされている。今回、ゴルフ中に心室細動となった冠攣縮性狭心症例を経験したので報告する。

【症例】 62歳男性。入院6ヶ月前から早朝の犬の散歩時のみに胸のつまる感じを自覚していた(1-2/M)。平成22年6月5日ゴルフ中に心肺停止となったが直ぐにAEDにて除細動され搬送された。搬入時すでに意識は清明で理学的所見に異常は無く ECG, UCG とも正常所見であった。AED 内臓の ECG 記録では除細動後に約1分間持続する ST 上昇を認めた。

運動負荷心筋シンチにて V2-5, I, aVL, II, III, aVF の ST 上昇が生じ、前壁と下壁に虚血を認めた。冠動脈造影では前下行枝(seg. 7)に90%狭窄を認め、冠攣縮誘発試験では同部のみが100%となり V1-5 にて ST 上昇が生じた。高度狭窄部位に3.5mmの Bare Metal Stent (BMS) を留置し0%狭窄に改善。以後カルシウム拮抗薬内服にてイベントなく経過した。

7ヵ月後に BMS 部位は再狭窄を認めなかった。冠攣縮誘発試験にて前下行枝に冠攣縮は誘発されなかったが回旋枝(seg. 14)が100%となり II, III, aVF に ST 上昇が認められた。

カルシウム拮抗薬の永続内服を確約し現在まで無症状で経過している。

【結語】 本例は高度狭窄を伴っているも ACS ではなく冠攣縮が心肺停止の原因と考えられた。病歴から冠攣縮が疑われる症例では高度狭窄の有無にかかわらず冠攣縮誘発試験を行うことが心肺停止の病態解明に必要である。

## 9. 冠攣縮性狭心症患者における末梢多形核白血球中の Rho-kinase 活性の亢進

### -診断と活動性評価に対する有用性-

東北大学

菊地 翼、安田 聡、相澤健太郎、圓谷隆治、伊藤愛剛、武田守彦、中山雅晴、伊藤健太、  
高橋潤、下川宏明

【背景】冠攣縮狭心症(VSA)の診断は侵襲的検査である誘発試験を受けているのが現状であり、疾患の活動性や重症度を表す客観的な指標もなかった。我々は、低分子量G蛋白Rhoの標的蛋白質であるRho-kinaseの発現増加・活性亢進が、冠攣縮の分子機構の主因であることを明らかにしてきた。

【目的】VSA患者において末梢多形核白血球中のRho-kinase活性が、(1)亢進しているか、(2)疾患活動度と関連性があるか、を調べた。

【方法】対象は、安静時胸痛の精査目的で冠攣縮誘発試験を受けた連続53名の患者で、non-VSA群(陰性20例)、VSA群(陽性33例)に分類し比較検討した。Rho-kinase活性はWestern blottingによりRho-kinaseの基質であるmyosin binding subunitのリン酸化の程度で評価した。

【結果】末梢血多形核白血球中のRho-kinase活性は、VSA群でnon-VSA群に比し有意に上昇しており、症状の出現頻度や持続時間と相関があった。薬物療法後、VSA群のうち3ヶ月後にRho-kinase活性を再検したところ、有意に低下しており、その減少率は症状の改善度とよく相関していた。末梢多形核白血球中Rho-kinase活性測定によるVSA診断可能性をROC解析で検討したところ、感度83%、特異度90%、AUC0.85であり、臨床的に有用と考えられた。

【結論】末梢多形核白血球中のRho-kinase活性測定は、VSAの診断やその活動性を評価する上で有用な非侵襲的検査となる可能性が示唆された。

## 10. 安静時胸痛を呈する冠動脈狭窄病変患者における冠動脈攣縮の頻度

熊本大学

佐藤幸治、海北幸一、角田 等、中山尚貴、堀尾英治、小野敬道、大庭圭介、辻田賢一、掃本誠治、杉山正悟、山部浩茂、小川久雄

临床上、安静時胸痛を主訴に冠動脈造影（CAG）を行い、器質的狭窄が確認されるも、自覚症状から冠攣縮の合併が示唆される症例が存在する。しかし、器質的狭窄例における冠攣縮合併頻度についての検討は少ない。今回我々は2002年1月から2008年12月に当院でCAGを施行した2,280例のうち、器質的有意狭窄病変例に対し、安静時胸痛の精査のため、アセチルコリン負荷試験を施行した105例についてその詳細を検討した。105例中74例(70.5%)に冠攣縮が誘発され、さらに陽性74例中53例(72%)は、器質的狭窄部と異なる部位に冠攣縮が誘発された。以上から、安静時胸痛を主訴とし、器質的狭窄を有する狭心症例では、冠攣縮を高頻度に合併することが示された。冠攣縮が器質的狭窄部位に必ずしも一致しないことも考慮すると、冠攣縮に対する薬物治療を十分に行う必要性があることが示唆された。

## **Importance of coronary vasomotion in the pathogenesis of myocardial ischemia**

*Filippo Crea, Catholic University, Roma, Italy*

For many years atherothrombotic occlusion of epicardial coronary arteries has been considered the only cause of myocardial ischemia and necrosis. In the past years a large number of experimental and clinical studies have clarified that an abnormal vasomotion at the site of both large epicardial arteries and coronary microcirculation plays a key role in all clinical manifestations of ischemic heart disease. In some instances alterations of coronary vasomotion represent epiphenomena, whereas in others they represent important markers of risk or may even contribute to the pathogenesis of myocardial ischemia, thus becoming therapeutic targets. Among patients with chronic stable ischemic heart disease, dynamic stenoses and coronary microvascular dysfunction play a key role in modulating the severity of angina symptoms. Furthermore, microvascular dysfunction is the only cause of angina in patients who remain symptomatic after successful recanalization of epicardial coronary arteries and in patients with microvascular angina. Among patients with non ST elevation acute coronary syndromes, both vasoconstriction at the site of the culprit stenosis and microvascular dysfunction play a contributory role in modulating the severity of myocardial ischemia. Among patients with ST elevation acute coronary syndromes, coronary artery spasm is the only cause of ischemia in patients with variant angina. Furthermore, intense microvascular constriction is the last common pathway leading to Tako Tsubo syndrome, as indicated by the fact that adenosine administration is associated in these patients to a transient improvement of both myocardial perfusion and function. Finally, among patients with ST elevation myocardial infarction microvascular constriction is an important pathogenetic component of microvascular obstruction (also known as “no reflow” phenomenon) which is associated to a worse outcome, thus negating the potential benefit of a successful primary percutaneous coronary intervention. Although vasomotion alterations are present in all clinical manifestations of ischemic heart diseases, the underlying molecular mechanisms are only partially known. This gaps in our knowledge need to be filled in order to identify new therapeutic targets.