

総 説

虚血性心疾患の治療の現況

日 浅 芳 一, 大 谷 龍 治, 岸 宏 一, 片 岡 善 彦

小松島赤十字病院 循環器科

Present therapeutic state of ischemic heart disease

Yoshikazu Hiasa, Rhuzi Ohtani, Kohichi Kishi and Yoshihiko Kataoka

Division of Cardiology, Komatsushima Red Cross Hospital

key words: ischemic heart disease, medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary artery bypass grafting,

はじめに

我々は、虚血性心疾患ことに狭心症の治療を行う場合、次の3点を目標としている。①生命予後の改善、②狭心痛の除去、③質の高い生活(better quality of life)の確保、④冠動脈硬化進行の予防。この目標を達成するための治療の基本原則を表1に示す。以下、主な治療について概説する。

表1 狭心症治療の基本原則

1. 疾患についての理解	2) Ca拮抗薬
2. 日常生活における下記行動の禁止	3) β 遮断薬
1) 肉体的ストレスと精神的ストレスの重複	4) 抗血小板薬
2) 寒冷下や過食後の肉体的運動	7. 冠インターベンション
3) 準備運動なしの肉体的運動	1) PTCA
4) 突如な行動	2) スtent
3. 狭心症促進因子の除去	3) ロータブレータ
1) 貧血	8. 冠動脈バイパス術
2) 甲状腺疾患	9. 冠危険因子の除去
4. 毎日行う適正な運動	1) 高脂血症
6. 薬物治療	2) 喫煙
1) 硝酸薬	3) 糖尿病
	4) 高血圧
	5) ストレス
	6) A型行動様式
	7) 肥満

薬物治療

1. 狭心症の薬物治療

(1) 発作時治療

労作性狭心症の場合は、肉体的ないし精神的過負荷により生じるため、これを除くと数分以内に発作は消失する。胸痛が激しいとき、あるいは2~3分以上続く場合は、即効性硝酸薬を舌下服用あるいは口腔内噴霧する。即効性硝酸薬としては、ニトログリセリンの錠剤(ニトロペン®1錠0.3mg)あるいはスプレー(ミオコールスプレー®0.3mg/1噴霧)を用いる。1錠あるいは1噴霧で無効な場合は、めまいなどの血圧低下症状が出現しない限り、2~3錠(回)まで使用する。

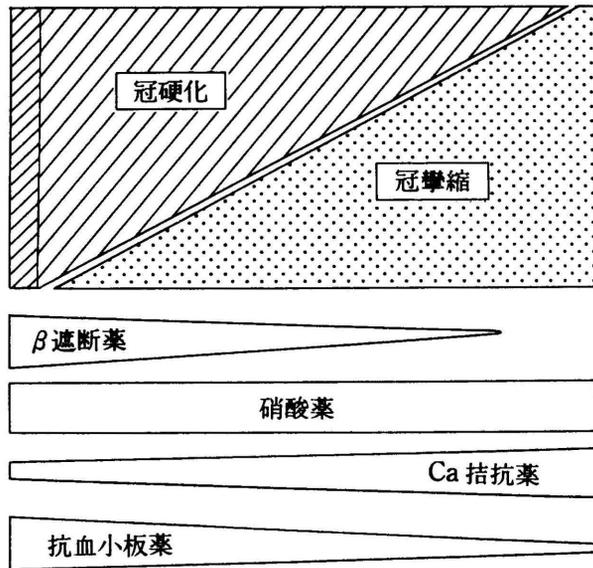
冠動脈攣縮性狭心症の場合、発作が出現したら軽い発作でも上記の薬剤を使用する。発作出現時に我慢していると、冠攣縮重積状態となり、ニトログリセリンを使用しても効果が認められなくなる。このような場合には、急性心筋梗塞に移行したり、致死的な不整脈が出現し急死することもある。

ニトログリセリンの舌下服用や口腔内噴霧が無効な場合は、不安定狭心症(切迫梗塞)を疑い、硝酸薬の静注を行う。注射薬としては、硝酸イソソルビド注射薬(ニトロール注®1管10ml 5mg)1管原液を1~2分かけて静注すると有効なことがある。

(2) 非発作時治療

抗狭心症薬として、硝酸薬、Ca拮抗薬、 β 遮断薬、抗血小板薬がある。治療する患者の狭心症の種類により

図1 狭心症治療薬の使い方



労作性狭心症にはβ遮断薬が、冠攣縮性狭心症にはCa拮抗薬が第1選択である。硝酸薬は補完的に用いる。

図1のように用いる。

労作性狭心症にはβ遮断薬が第一選択である。硝酸薬とβ遮断薬と併用することにより相乗的な効果を得られる。β遮断薬が副作用（徐脈、気管支痙攣、四肢血行不良等）で使用できない場合や病態に冠攣縮が関与している場合は、硝酸薬とCa拮抗薬を併用する。いずれの場合にも、抗血小板薬（小児用バファリン®1錠/日）を併用し、病変部における血栓形成を予防する。

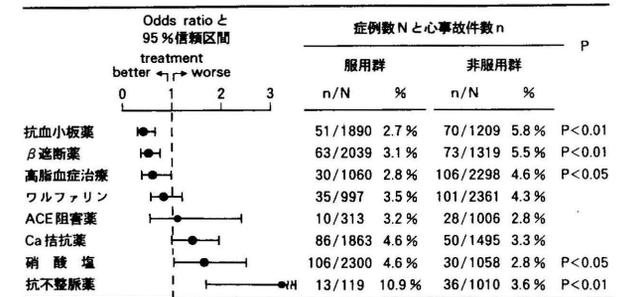
冠動脈攣縮性狭心症に対しては、Ca拮抗薬が第一選択である。この薬剤のみで80~90%の患者において発作の予防が可能である。硝酸薬はCa拮抗薬を補う目的で用いる。β遮断薬は冠攣縮を誘発するため禁忌である。

いづれの型の狭心症においても、発作が頻発する時間帯に薬物の血中濃度が高くなるように、投薬時案を工夫する。労作性狭心症では朝、昼に服薬し、夜は休薬する。冠攣縮性狭心症では、夜、就寝前に服薬し、昼間は休薬する。こうした工夫で、薬物耐性による効果の減弱を防ぎ、良好な服薬コンプライアンスが保てる。

2. 陳旧性心筋梗塞症の薬物治療

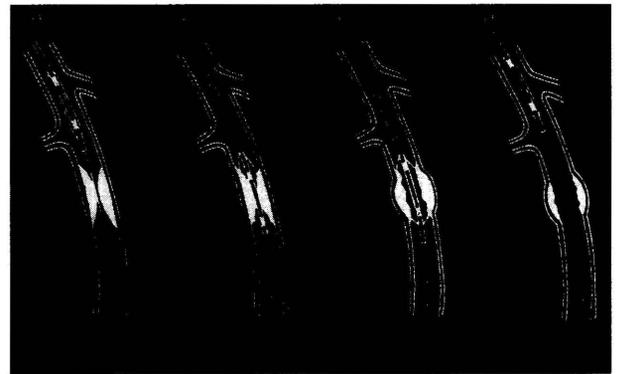
陳旧性心筋梗塞症の薬物治療は、心不全や不整脈等の合併症の予防が目的となる。狭心症状がないにもかかわらず、漫然と硝酸薬やCa拮抗薬を使用すると、心臓死、心筋梗塞の再発等の心事故を増大させる危険がある（図2）¹⁾。このため、心筋梗塞症患者の病態を正確に把握し、必要な薬剤のみを使用する。心筋梗塞症の予後を改

図2 陳旧性心筋梗塞症に対する種々の薬剤の効果（文献1より引用）



Ca拮抗薬、硝酸薬、抗不整脈薬は漫然と使用するとむしろ心事故を増加させる。

図3 経皮的冠動脈形成術(PTCA)のメカニズム



A: ガイドワイヤーを通過させる, B: バルーンをクロスさせる, C: バルーンを拡張させる, D: 器具を抜去する
バルーンにより粥腫を拡大, 破壊, 圧縮する。

善させる薬剤としては、β遮断薬、ACE阻害薬、高脂血症治療薬、抗血小板薬等がいられている。

経皮的冠動脈形成術 (PTCA)

1977年に Gruenzig がPTCAを初めて臨床応用して以来、今年は20年の節目にあたる。この間、虚血性心疾患の治療として、確固たる地位を築いてきた。PTCAは径1.5~4.0mmのバルーンにより冠動脈の狭窄部を拡大、破壊、圧縮することにより狭窄を解除し、冠血流量を増大、正常化するものである（図3）。このため、薬物療法に比し、はるかに強力な根本的な治療といえる。しかし、30~40%に生じる再狭窄や急性冠閉塞等、その手技に由来する根本的な問題点も多い。

1. PTCAの利点

PTCAの利点として、次のようなことがあげられる。
①薬物療法に比し、より根本的な治療であるため運動耐容能の改善はより大であり、生命予後も改善できる。
②冠動脈バイパス手術 (CABG) に比し、患者の肉体的、

精神的負担が軽い。このため5～7日間の短期間の入院で治療ができ、退院後直ちに社会復帰が可能である。③約3～6ヶ月までに生じる再狭窄が回避できた病変は長期的に安定した病変となる²⁾。

特に③はPTCAの最大の利点である。PTCAは冠動脈狭窄を退縮させ、安定化させる唯一の確実な方法とされている。1982年5月に我々がPTCAを施行した最初の例は、左前下行枝近位部に90%狭窄を有した56歳、女性の不安定狭心症であった。25%に開大し、狭心症状も消失した。その後、1987年8月と1995年10月に追跡造影検査を施行したが、いずれもPTCA施行部の病変には狭窄の進行は全く認めなかった。

2. PTCAの成績および合併症

我々の施設におけるPTCAの成績が安定し、かつnew deviceが導入されていない時期(1990～1992年)の初回待期的PTCAの成績を表2に示す。604例、955病変における初期成功は870病変(91%)であった。その96%の病変について約3ヶ月後に追跡造影検査を施行した。その結果、37%に再狭窄を認めた。PTCA施行例中12例(2.0%)に重大な合併症を認め、うち2例(0.3%)は死亡した。この成績は、欧米をはじめとした他施設の成績³⁾と比しても遜色のないものである。

表2 初回待期的冠インターベンションの成績 (小松島赤十字病院循環器科)

期 間	'90/1 - '92/12	'95/10 - '96/9
症例数	604	255
病変数	955	348
方法 POBA	955	248
Stent	0	100
初期成功	870/955 (91%)	322/348 (93%)
追跡率	96%	94%
再狭窄率	309/835 (37%)	116/304 (38%)
重大合併症		
死亡	2 (0.3%)	0
緊急CABG	6 (1.0%)	1 (0.4%)
急性梗塞	8 (1.3%)	1 (0.4%)
	12 (2.0%)	2 (0.8%)
非重大合併症		
急性冠閉塞	23 (3.8%)	3 (1.2%)
心タンポナーゼ	1 (0.2%)	0
脳梗塞	0	1 (0.4%)
その他	13 (2.2%)	0
	28 (4.6%)	4 (1.6%)

POBA: 通常のPTCA, CABG: 冠動脈バイパス術

3. PTCAの問題点と限界

PTCAの問題点および限界として、次の諸点が明らかになった。①急性冠閉塞。バルーンで冠動脈狭窄部を”機械的、暴力的”に開大するために惹起される重症な冠動脈解離や高度な残存狭窄が残った場合生じる。しかし、最近ステント等のnew deviceが導入され、発生頻度が激減した。また、緊急離脱(bail-out)が可能となり、発生しても急性心筋梗塞や死亡等の重大な合併症に移行することが少なくなった。②30～40%に生じる再狭窄。発生の本質は、バルーンによる血管内膜障害に対する修復過程にある⁴⁾。その機序として、平滑筋細胞の過増殖、弾性リコイル、血管縮小リモデリング等が考えられている。③良好な拡張が得られない病変が存在すること。スリット病変や潰瘍形成病変あるいは静脈グラフト病変は通常のPTCAでは十分な開大が不可能である。これらの病変では、良好な冠拡張が得られないばかりか、急性冠閉塞や末梢への塞栓症を併発する率も高い。しかし、最近ではこれらの病変にステントを留置することにより、十分な拡大が得られるようになった。

冠動脈内ステント留置術

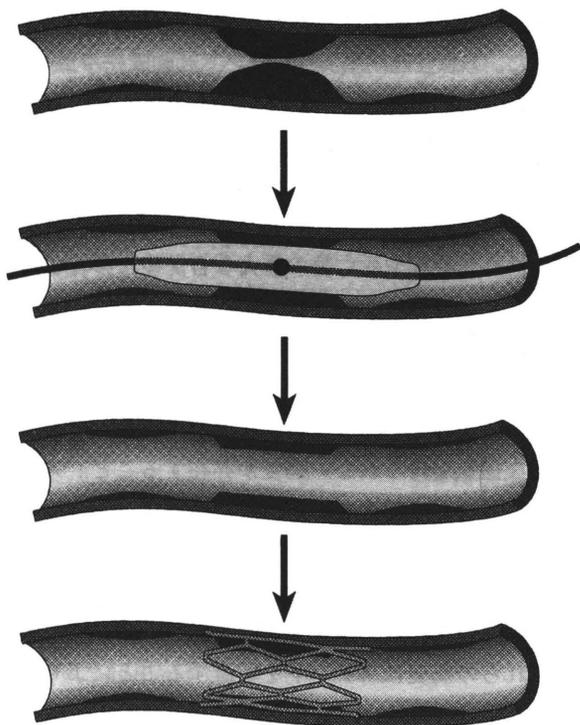
「ステント」という言葉は組織を支持するという意味で広く用いられている。ステンレス・スチールやタンタルの金属を管状あるいはコイル状にし、バルーンに被覆し、バルーンを拡張することにより、冠動脈内に留置する(図4)。ステントを留置することにより、解離を修復し、弾性リコイルを減少させることができる。ステントによって拡張された広くかつ平滑な内腔は急性冠閉塞を予防し、遠隔期の再狭窄を減少することができる。また、PTCAの弱点である前述の潰瘍性病変等の病変でも平滑で十分な拡張を得ることが可能である。

1. ステントの適応

臨床的および冠動脈造影上から考えられる待期的なステントの適応としては、①PTCAが不適当な潰瘍性病変、スリット病変、静脈グラフト病変、②繰り返す再狭窄病変、③慢性完全閉塞病変がある。非待期的な適応としては、①急性冠閉塞からの緊急離脱、②PTCA後の冠解離や不十分な拡張病変がある。

ステントを留置するための解剖学的な条件は、①対照血管径が3.0mm以上、②狭窄病変長が10mm以下、③バルーンで拡張不可能な硬い病変があげられる。また、ステント留置の禁忌とされるものは、①左主幹部病変、

図4 冠動脈内ステント留置術



バルーンにより前拡張した粥腫をステントにより十分に拡張し、平滑な内腔を得ることができる。

②対照血管径が2.0mm以下の細いび慢性病変である。

2. ステントの成績

欧州を中心に行われたステント(Palmaz-Schatz ステント®)とPTCAの比較試験であるBENESTENT研究⁵⁾では、516例の安定型狭心症で15mm以下の病変長を有する新規病変をステントとPTCAに無作為に振り分けた。この結果、初期成功率はステント群93%、PTCA群91%と差異はなかったが、出血性合併症はステント群に有意に多く(13.5%vs 3.1%)、入院期間もステント群で長かった(8.5日vs 3.1日)。しかし、6ヶ月後の再狭窄率はPTCA群の32%に比し、ステント群では22%と有意に低値であった。さらに、ステント群では心事故発生率が少なかった。これは主として再インターベンション施行が減少したためと考えられた。

我々の施設での成績を表2に併記した。ステントが導入された結果、初期成功率や再狭窄率は大きな差はなかったが、重症合併症(死亡、緊急CABG、急性心筋梗塞)の発生率が激減した。

3. ステントの問題点

ステントの問題点を時期別に考えると、留置施行期の問題点として、①ステントの脱落、②出血性合併症、③冠動脈の穿孔等がある。このうち、ステントのバルーンからの脱落は、ステントをバルーンに被覆して留置するため、常に生じうる合併症である。我々の施設では、440個のステントのうち20個(4.5%)が脱落した。脱落を起こしやすい要因として、保護シースのない裸ステント、複雑病変への留置、緊急留置等が考えられた。出血性合併症は、ステント由来の血栓形成を防ぐため、強力な抗血小板療法(通常、チクロピジン200mg、アスピリン162mg/日)を行うことに伴うものである。消化管潰瘍や脳梗塞の有無の問診、カテーテル穿刺部位の十分な止血が必要である。

中期的に生じる主な問題点としては、①亜急性血栓性冠閉塞、②ステント内での再狭窄がある。亜急性血栓性冠閉塞は、ステント留置後2~3週間以内に見られる合併症である。ステントに起因する大量の血栓が主としてステント内を埋め尽くし、冠動脈を閉塞する。

このような事態になれば、直ちに血栓溶解薬[組織型プラスミノゲン活性化因子(t-PA)やウロキナーゼ]を冠注し、その後PTCAにて再疎通を図る。亜急性血栓性冠閉塞を生じやすい因子としては、①冠解離が十分に修復できていないこと、②細い血管、③複数あるいは長いステントを使用した場合、④入口部病変に留置した場合等である。

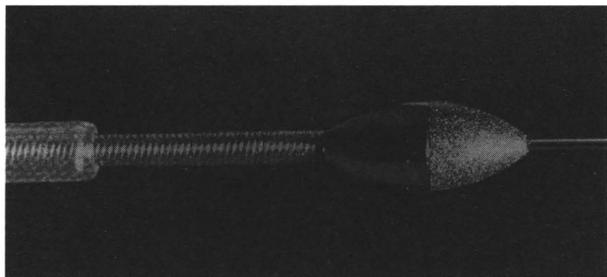
ステント内に生じる再狭窄は、再PTCAにより高い成功率で再拡張できる。しかし、再々狭窄も高頻度に生じ、結局はCABGに回さざるを得ない症例も多い。今後解決を要する大きな問題点である。

長期的なステント留置の問題点としては、ステンレスやタンタル等の金属異物を半永久的に冠動脈内に留置することである。しかも、他の部位と異なり一度留置すれば回収は不可能である。冠動脈内ステントが臨床に応用されて未だ数年しか経過していない。40~50歳代の若い患者に留置したステントが、その後何十年か全く問題なく経過するか否かは誰も予測できない。こうしたことを考えると、留置の適応を厳密にすることが肝要である。

ロータブレータ

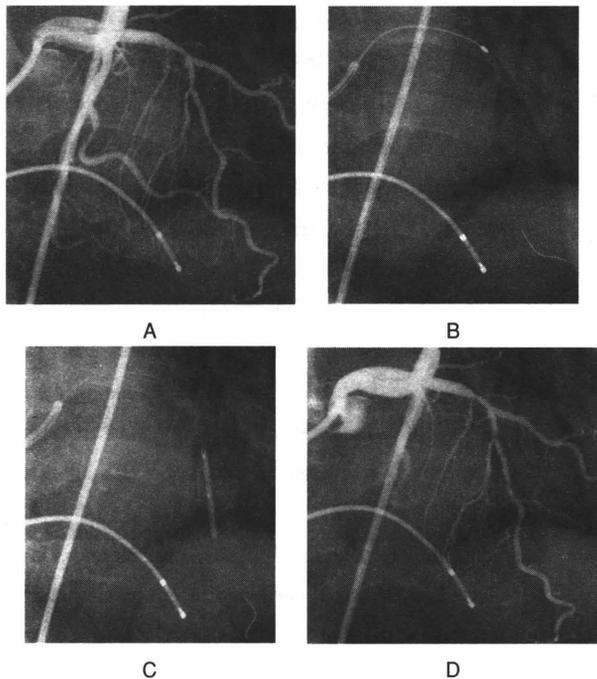
ロータブレータは、その先進表面に直径30~50 μ mの微細なダイヤモンドチップをちりばめた回転楕円体の金属バー(図5)とそれに接続した駆動シャフトから構成

図5 ロータプレータの金属バー



毎分18~20万回転させることにより粥腫を数 μm に研削する。

図6 ロータプレータにより治療した長い狭窄病変 (72歳, 女)



A:治療前, B:ロータプレータにより研削中, C:バルーンによる追加拡張中, D:治療後

されている。この金属バーを毎分18万~20万回転させ、粥腫病変を研削する。病変は数 μm (赤血球は約 $10\mu\text{m}$)の研削片になるため、末梢塞栓は起こさないとされている。

ロータプレータが適している病変は、①石灰化が強い病変、②び慢性で長い病変、③入口部病変、④PTCAで拡張不可能な病変等がある。図6にロータプレータにより治療した長いやや末梢病変を示した。また、この方法が適さない病変としては、①血栓性病変、②静脈グラフト病変等がある。

米国において導入初期の頃、多施設で登録された709症例での成績⁶⁾では、病変成功率は89.8%、死亡0.3%、Q波梗塞2.2%、緊急CABG0.9%であった。その後、複

雑病変に適応を拡大した結果、成功率は変化しなかったものの死亡率は、6/200例(3.0%)になった⁷⁾。このことは、熟練した術者が適応を限定し行う必要があることを示唆している。

日本ではごく最近使用許可が下りたばかりでまとまった成績の報告はない。しかし、他のインターベンションに比し、冠動脈穿孔、血流遅延や急性冠閉塞、冠解離等の頻度が多く、慎重な適応決定や運用が望ましい。

冠動脈バイパス手術 (CABG)

1. CABGの現況

CABGが1967年初めて臨床に應用されて30年経過した。我国では現在年間1万例以上の症例にCABGが施行されている。瀬在らがまとめた333施設での成績を表3に示す⁸⁾。手術死が初回待期的症例で2.3%と欧米の成績に比し未だ高率である。これは、年間の手術件数が1施設あたり平均29例と少ないことに起因すると想像される。手術成績を向上させるためには、施設を限定し、多数の症例を熟練した外科医が行うことが望ましい。

米国では1995年1年間にCABGが35万例、PTCAが40万例(ステント10万例を含む)に、欧州でも前者が17万例、後者が21万例に施行されている。これらの国々では、CABG:PTCAの比率が1:1.2であるのに比し、我国では1:7~8とPTCAの占める比率が際だって高い。これには前述したCABGの成績が劣ることや、日本人の冠動脈病変が軽症であることが関係している。

表3 日本の冠動脈バイパス手術 (1991~1995年)

総症例数	48,612
施設数	333
症例数/施設数/年	29
手術死亡率	3.8%
初回・待期的例	2.3%
初回・緊急例	12.7%
再手術・待期的例	6.5%
再手術・緊急例	23.0%

(文献8より引用)

2. 動脈グラフトの使用

CABG初期にはバイパス・グラフトの材料として、大伏在静脈を用いていた。我々の施設でも、この静脈グラフトを用いて手術した患者が10年以上経過し、閉塞や狭窄を来した例が多く見られるようになった。一方、内胸動脈を用いた患者では10年経過しても、90%以上の患者が良好な状態で開存していることが明らかになった⁹⁾。

我国でも北村ら¹⁰⁾は、左前下行枝に用いた大伏在静脈と内胸動脈のグラフトの10年累積開存率はそれぞれ67%、90%と報告し、動脈グラフトの有用性を主張している。近年、これらのことから最も重要な冠動脈分枝（大多数は左前下行枝）へのバイパスは内胸動脈を用いることが一般化している。さらに、若い患者には右冠動脈に胃大網動脈を用いてバイパスを行うことも普及しつつある。

3. 今後の展望

CABGは患者に対する肉体的、精神的負担が大きく手術が成功しても社会復帰に困難を伴う場合も多い。このため、できるだけ侵襲の少ない手術法が高齢者や低心機能患者に行われるようになってきた。この小切開冠動脈バイパス術は、左側を小開胸し、左内胸動脈を剥離し、心拍動下に左前下行枝にバイパス手術をするものである。熟練者による手術では、1～2時間の手術ですみ、2～3日で退院できるという。

冠動脈が広範囲に著しく荒廃した症例は、PTCAもCABGも施行不可能で心移植術しか方法がなかった。最近、こうした例にレーザーを用いた経心筋血行再建術 (transmyocardial revascularization) が注目されている。この方法は、心拍動下に左室自由壁にレーザーで心外膜側から左室腔に直径1 mm程度の穴を瞬時に貫通させる方法である。通常、20～30個の穴をあける。心外膜側の穴は圧迫止血により閉塞するが、心内膜側の穴から心筋に血液が流入し心筋へ酸素を供給する。この方法が一般化するかは今後の成績を待つ必要がある。

おわりに

薬物療法、PTCAを中心とした心血管インターベンション、CABGの発達により虚血性心疾患患者の生命予後や質の高い生活 (quality of life) 確保等が著しく向上した。さらに発展するには、内科医と外科医の連携、適応の厳格な設定、患者を心臓のみならず全人的にみること等が必要である。

文 献

1) 石川欽司, 金政 健, 浜 純吉, 小川 巖 他: 薬剤による心筋梗塞再発予防効果. *Jpn. Circ. J.*,

58 (Suppl IV): 1288-1292, 1995

- 2) Ohtani, R., Hiasa, Y.: Progression of coronary artery disease in patients receiving percutaneous transluminal coronary angioplasty: angiographic comparison of angioplasty and non-angioplasty sites. *Int. Med.*, 34: 611-617, 1995
- 3) 伊莉裕二: PTCAの治療成績. 循環器NOW11 冠動脈インターベンション (山口 徹 編), 南江堂, 東京, 1995, pp.105-108
- 4) Wei, Lui, M., Roubin, G.S., King, III B.S.: Restenosis after coronary angioplasty potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation*, 79: 1374-1387, 1989
- 5) Serruys, P.W., Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., et al.: A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 331: 489-495, 1994
- 6) Ellis, S.G., Popma, J.J., Buchbinder, M., Franko, I., et al.: Relation of clinical presentation, stenosis morphology, and operator technique to the procedural results of rotational atherectomy and rotational atherectomy-facilitated angioplasty. *Circulation*, 89: 882-892, 1994
- 7) Reisman, M., Harms, V., Whitlow, P., Feldman, T., et al.: Comparison of early and recent results with rotational atherectomy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 29: 353-357, 1997
- 8) 須磨久善: 冠血行再建術の現況と展望. *臨床科学*, 32: 1402-1409, 1996
- 9) Loop, F.D., Lytle, B.W., Cosgrove, D.M., Stewart, R.W., et al.: Influence of the internal mammary artery graft on 10 year survival and other cardiac events. *N. Engl. J. Med.*, 314: 1-6, 1986
- 10) 北村惣一郎, 河内寛治, 川田哲嗣 他: 内胸動脈冠動脈バイパス術による術後10年生存率及び心事故発生率の改善. *日本外科学会誌*, 97: 202-209, 1996