急性冠症候群—最近の診断と治療

石原 正治

Key words 急性冠症候群, ST上昇型急性心筋梗塞, 非ST上昇型急性冠症候群, 非ST上昇型急性心筋梗塞, 心筋トロポニン

1. 急性冠症候群の概念

急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) は, 冠動脈プラークの破綻とそれに伴う血栓形成により冠動脈内腔が急速に狭窄・閉塞し, 心筋が虚血, 壊死に陥る病態を示す症候群である。動脈硬化の初期には, 内膜肥厚, 脂質沈着及びマクロファージ浸潤がみられ, プラークが形成されるが, 血管外径が代償性拡大 (positive remodeling) することにより, 血管内腔は保たれる。さらにプラークが成長すると, 代償しきれなくなり, 血管内腔が狭小化し, 狭窄が高度になると, 安定狭心症を生じる。その内壁を血管内視鏡で直接観察すると, 白色, 平滑であり, 線維性プラークあるいは脂質に富む壊死性コアを含むプラークであっても, 厚い線維性被膜に覆われた, 安定性病変であることがわかる。しかしながら, 脂質成分の増大と線維性被膜の非薄化が進むと, 血管内視鏡でも黄色のプラークとして観察され, 何らかのきっかけで破

綻する危険性の高い不安定プラーク (vulnerable plaque) となる。それでも, 破綻するまでは安定狭心症, あるいは狭窄が軽度であれば無症候性である。その不安定プラークが破綻 (破裂, びらん) すると, そこに血栓が形成され, 不安定狭心症や急性心筋梗塞を発症する (図1)。

安定狭心症におけるプラークの進展は, 一連のスペクトラムのなかで捉えることができるが, 不安定狭心症や急性心筋梗塞は, それとは一線を画したイベント (心事故) であり, 急性冠症候群という一括した疾患概念として扱われる。急性冠症候群における診断の遅れや見落としは少なからず致死的な転帰に至る危険があり, 安定狭心症とは全く異なった診断・治療の進め方が求められる。

2. ACSの分類

前述したように, ACSには不安定狭心症と急性心筋梗塞が含まれる。本邦では, 人口10万人

兵庫医科大学内科学講座冠疾患科

Programs for Continuing Medical Education : B session ; 8. Acute coronary syndrome : Current diagnosis and treatment.

Masaharu Ishihara : Division of Coronary Artery Disease, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan.

図1 冠動脈硬化の進行と急性冠症候群の発症

安定狭心症におけるプラークの進展は、一連のスペクトラムのなかで捉えることができるが、急性冠症候群は、それとは一線を画したイベント（心事故）である。

図2 急性冠症候群の分類

あたり年間約50人の急性心筋梗塞が発症し、人口構成の高齢化を背景に増加傾向にあるが、それでも欧米の約5分の1である。急性心筋梗塞は、急性期の診断・治療の進め方の違いから、ST上昇型急性心筋梗塞（ST-elevation myocardial infarction：STEMI）及び非ST上昇型急性心筋梗塞（non-ST-elevation myocardial infarction：NSTEMI）に分類される。不安定狭心症と心筋梗塞は梗塞の有無、多くの場合で心筋バイオマーカーの上昇によって区別されるが（後述）、初療

時に不安定狭心症とNSTEMIを区別して扱うことが困難な場合もしばしば存在する。そのため、初療時の診断・治療においては、両者を合わせて非ST上昇型急性冠症候群（non-ST-elevation acute coronary syndrome：NSTEMI-ACS）として扱われる（図2）。現在では、ACSはSTEMI、NSTEMI及び心臓突然死の3つの病態を含む疾患概念として理解される。

図3 ST上昇型急性心筋梗塞の診断アルゴリズム
(文献1より改変引用)

3. STEMIの診断と治療

心電図のST上昇は、血栓性閉塞により冠動脈血流が途絶し、貫壁性虚血を生じていることを示唆する。冠血流が途絶すると、はじめに虚血に脆弱な灌流領域中央の心内膜側に心筋壊死を生じ、数時間で急速に心外膜側に向かって梗塞領域が拡大する（wavefront現象）。再灌流療法は、このように梗塞が拡大する前に冠血流を再開させることにより、虚血に陥った心筋を救済するもので、血栓溶解療法（静注）及び経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）がある。現在では、ステントを用いたPCIが広く行われ、院内死亡率は再灌流療法導入以前の20～30%から5～8%程度へと低下し、予後は著明に改善した。

一般に、緊急PCIの適応は発症12時間以内とされるが、梗塞は発症後2～3時間で急速に進展するため、発症2時間以内に再灌流を得ることが求められる。そのためには、発症から救急要請、救急搬送、病院到着からPCI（door to balloon）、それぞれの段階で時間短縮を図る。20分以上続く胸痛、特にニトログリセリンを処方されている場合には、舌下投与後5分で改善しなければ直ちに救急要請するよう患者教育を行うことが重要である。実際、STEMI全体の15%

の患者が発症早期に院外心停止を生じており、再灌流療法の進歩の恩恵を受けることなく、病院到着前に亡くなっていると推定されている。

胸痛等急性心筋梗塞が疑われる患者に対しては、問診と理学的検査を並行して行いつつ、直ちに（10分以内に）12誘導心電図を記録する（図3）。STEMIが疑われる患者は緊急PCIが可能な施設に直接搬送し、もし緊急PCIができない施設に患者が来院した場合は、速やかに緊急PCI可能な施設に転院搬送する。心電図と並行して採血は行うが、心筋バイオマーカーの結果を待つことなく、迅速に診断・治療を進める。病院到着あるいは119番通報からPCIまでの時間、すなわち、door（あるいはfirst medical contact）から90分以内に初回バルーンを拡張することを目標とする。そのためには、心エコーや胸部X線撮影は必須ではないため、必要に応じてスキップしてかまわない（図4）。

4. NSTEMI-ACSの診断・治療

NSTEMI-ACSにおいても同様に、問診と理学的検査を並行して行いつつ、直ちに（10分以内に）12誘導心電図を記録する。しかしながら、胸痛を訴えている患者の心電図所見が完全に正常であっても、ACSの可能性を否定することはでき

図4 ST上昇型急性心筋梗塞患者の搬送と再灌流療法
(文献4より改変引用)

図5 非ST上昇型急性冠症候群の診断アルゴリズム
(文献2より改変引用)

ない。従って、NSTE-ACSを疑う患者においては、詳細な病歴聴取が非常に大切である。NSTE-ACSは比較的軽症なものから左主幹部病変によるショック症例のような超重症例まで多彩な病態を含んでおり、初療におけるリスク層別化が重要となり、リスクに応じた治療戦略を選択する(図5)。

血行動態が不安定、持続する胸痛、持続する虚血を示唆する心電図変化を伴う症例は超高リスクであり、緊急冠動脈血行再建術(PCIまたは冠動脈バイパス術)を念頭に緊急冠動脈造影を行う。NSTE-ACSの診断において、心筋バイオマーカーのなかでも心筋トロポニン(トロポニンT, トロポニンI)は感度・特異度が高く有用である。心筋虚血を示唆する症状があり、心筋

トロポニンがカットオフ値(健常人の99th percentile)を超えていれば高リスクと判断し、CCU(coronary care unit)に入院して早期(24時間以内)に冠血行再建術を念頭に置いて冠動脈造影を行う。ただし、心筋トロポニンの陽性化には発症後6時間程度かかるため、発症早期に初診時の心筋トロポニンが陰性の場合は3時間後に再検査する。それでも陰性の場合、低リスクと判断して外来管理も可能である。実際には病歴や理学的所見を含めて総合的に判断する必要がある。その際、GRACE(Global Registry of Acute Coronary Events)等のリスクスコアが有用である。いずれにせよ、初診時の一時点のみの評価では、隠れた高リスク症例を見逃す危険があることを銘記し、疑わしい場合については入院させて観察すべきである。

5. NSTE-ACSにおける心筋梗塞の診断

ACSは、初療時にはSTEMIとNSTE-ACSに分類されるが、NSTEMIは心筋バイオマーカーの上昇の有無によって最終的にNSTEMIと不安定狭心症に診断される。従来、心筋梗塞の診断にはCK/CK-MBの上昇を用いていたが、2000年に欧米の学会が合同で心筋トロポニン上昇のみでも心筋梗塞と診断するuniversal definitionを提唱した。心筋トロポニンは、CK/CK-MBが上昇しない程

度の微小心筋障害も検出できるため、従来は不安定狭心症と診断されていたものが、universal definitionでは新たに心筋梗塞にルールインされるようになった。欧米では、心筋梗塞をuniversal definitionで診断することが既に一般化しているが、本邦では心筋トロポニンの上昇のみで心筋梗塞と診断するのか、CK/CK-MBの上昇がなければ不安定狭心症と扱うのかは、施設により対応が異なっているのが現状である。

そこで、著者らは、本邦における心筋トロポニン基準で診断された急性心筋梗塞の前向き登録研究であるJ-MINUET (Japanese registry of acute Myocardial Infarction diagnosed by Universal dEfiniTion) 研究を行った。心筋トロポニン基準で診断された急性心筋梗塞3,283例のうち

STEMIが2,262例(69%)、NSTEMIが1,021例(31%)であった。NSTEMIのうちCK基準を満たすもの(NSTEMI+CK)が563例(17%)、CK上昇を認めないもの(NSTEMI-CK)が458例(14%)であった(図6)。

まず、短期予後についてみると、0～30日の心事故発生率はSTEMI 8.6%とNSTEMI+CK 9.9%の間に差を認めず、NSTEMI-CKで3.3%と有意に低率であった($P<0.001$)。このことが依然として本邦の多くの施設が、CK/CK-MBの上昇しないNSTEMI-CKを不安定狭心症と診断している理由と考えられる。しかしながら、急性期にNSTEMIと不安定狭心症は一括してNSTE-ACSと扱われることを考えれば、universal definitionによるNSTEMIの診断の妥当性は、その後の長期予後によって判断されなければならない。そこで、31日～3年間の心事故発生率をみると、STEMI 19.8%と他の2群に比べ有意に低率であり($P<0.001$)、NSTEMI+CK 33.6%とNSTEMI-CK 34.2%のKaplan-Meier曲線は概ね一致していた(図7)。すなわち、心筋トロポニン基準でNSTEMIと診断されたもののうち、CK上昇のない症例の短期予後は良好であるが、長期予後はCK上昇のあるものと同様に不良であ

図6 J-MINUET 研究の対象患者 (文献9より改変引用)

図7 J-MINUET 研究からみた本邦の急性冠症候群患者の予後 (文献9より改変引用)

り，universal definitionの臨床的妥当性が明らかである．現在，新しいACSの診療ガイドラインを作成中であるが，今後は，本邦においても，universal definitionによる心筋梗塞の診断が一般化するものと考えられる．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：石原正治；講演料（アストラゼネカ，MSD，キッセイ薬品工業，興和創薬，サノフィ，塩野義製薬，第一三共，武田薬品工業，バイエル薬品），寄附金（アステラス製薬，アボット バスキュラー ジャパン，エーザイ，エムアイディ，MSD，小野薬品工業，グッドマン，興和創薬，サノフィ，第一三共，武田薬品工業，日本ライフライン，バイエル薬品，ファイザー，フクダ電子，ブリストル・マイヤーズ スクイブ，ボストン・サイエンティフィック ジャパン）

文献

- 1) 日本循環器学会，他：ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf
- 2) 非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf
- 3) Ishihara M, Sato H : Thirty years trend in acute myocardial infarction during coronary angiography at a tertiary emergency center in Japan. J Cardiol 59 : 243-248, 2012.
- 4) 石原正治：わが国におけるACSの疫学．循環器ジャーナル 65 : 566-573, 2017.
- 5) Antman EM, et al : ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation 110 : e82-293, 2004.
- 6) 小菅雅美著，木村一雄監修：心電図で見方が変わる急性冠症候群，文光堂，東京，2015.
- 7) Roffi M, et al : 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 37 : 267-315, 2016.
- 8) Thygesen K, et al : Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 60 : 1581-1598, 2012.
- 9) Ishihara M, et al ; on behalf of J-MINUET Investigators : Long-term outcomes of non-ST-elevation myocardial infarction without creatine kinase elevation—the J-MINUET study. Circ J 81 : 958-965, 2017.