慢性冠症候群の病態と抗狭心症薬の使い分け

要 旨

近年、慢性冠症候群という概念が提唱され、かつて安定狭心症と分類されていた概念が変化しつつある。急性冠症候群と相対する表現であるが、急性期治療のみでなく、慢性期にも的確な治療介入を行っていく必要がある。狭心症は、労作性狭心症・冠攣縮性狭心症・微小血管狭心症に分けられ、病態に応じて抗狭心症薬を使い分けることが重要である。β遮断薬、Ca拮抗薬、硝酸薬ならびにニコランジルにfocusを当て、それぞれの特徴について概説した。

木村 悠
小川 崇之

〔日内会誌 110：226～231，2021〕

Key words 虚血性心疾患，慢性冠症候群（CCS），抗狭心症薬

はじめに

慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）が作成され、狭心症に対して早期から病態診断を行い、それに応じた適切な薬物加療を行っていく重要性が再認識されている。狭心症治療としては、経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）や冠動脈バイパス術（coronary artery bypass grafting：CABG）が目立ちやすいが、治療前後の抗狭心症薬による薬物治療介入も同様に大切なことは強調されるべきである。本稿では、慢性冠症候群（chronic coronary syndrome：CCS）の病態に応じた分類と、抗狭心症薬の使い分けについて述べる。

1. 慢性冠症候群（CCS）の病態

狭心症は心筋虚血を原因とする胸痛症候群であり、生活の質（quality of life：QOL）を低下させるだけでなく、心筋虚血に伴う致死性不整脈による突然死や繰り返す心筋虚血による心機能の低下、冠動脈プラークの不安定化による不安定狭心症への移行や急性心筋梗塞の発症につながり、その結果として、虚血性心筋症等、多くの生命を脅かす心血管イベントを発症する¹⁾。

狭心症の機序として、大きく3つに分類される（図1）。

1) 器質的冠動脈疾患（労作性狭心症）

心外膜を走行する冠動脈において動脈硬化による高度の器質的病変（狭窄）が形成され、一

東京慈恵会医科大学循環器内科

Acute and Chronic Coronary Syndromes：State-of-the-Art. Topics：II. Treatment for ischemia（up-to-date pharmacotherapy and revascularization）；2. How to use the antianginal drugs in chronic coronary syndrome？

Haruka Kimura and Takayuki Ogawa：Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Japan.

図1 狭心症の機序による分類
複数が混在している病態も存在する。

定以上の労作により虚血が誘発される病態である。労作による胸痛発作には再現性があるのが特徴である。

2) 機能的冠動脈疾患（冠攣縮性狭心症）

器質的病変は認めないが、冠動脈の一過性血管攣縮により虚血が生じる病態である。深夜・早朝の安静時に胸部症状が出現することが多い。アセチルコリン等を用いた冠攣縮誘発試験で確定診断される。

3) 冠微小血管障害（微小血管狭心症）

冠微小循環障害の原因は多岐に亘り、それぞれが重複することも頻繁に認められるため、その病態に関して未だ不明な点が多い。以下4つの亜分類に分けられる²⁾。

タイプ1：狭心痛を主徴とする非閉塞性冠動脈疾患。狭義の微小血管狭心症。

タイプ2：心筋症に合併する冠微小循環障害。

タイプ3：器質的閉塞性冠動脈疾患に随伴する冠微小循環障害。

タイプ4：PCI等の冠動脈治療や心カテーテル検査の際に生じる医原性冠微小循環障害。

微小血管狭心症は、1988年にCannonらにより初めて「microvascular angina」という記述が

なされ、近年では、その機序として、冠微小血管の拡張能の低下、心室壁内における不均一な血管拡張による盗血現象ならびに微小血管攣縮等、複数の病態が挙げられている¹⁾。

2. 抗狭心症薬の分類

このように、狭心症の機序は多岐に亘るため、その病態により適切な抗狭心症薬を使い分ける必要がある。狭心症の診断に最も重要なのは問診であり、これに基づいたうえで、解剖学的評価・生理学的評価を選択・施行し、診断を確定させることで、その後の治療につながる。狭心症の主たる治療目標は大きく2つある。1つは、心筋梗塞の発症やその後に生じる心不全や不整脈による死亡を防止し、予後を改善することである。もう1つは、虚血を解除し、狭心痛をコントロールすることで症状を軽減させ、QOLを改善することである。そのためには、虚血の発生機序や状態を十分に考慮した治療が必要となる。

本邦では、PCIによる血行再建が年間20万件以上と冠動脈疾患治療の主流のように思われるが、あくまでベースに存在するのは薬物療法であり、そこに選択の余地はない。ここでは、まず抗狭心症薬の分類とそれぞれの特徴を述べた後で、狭心症の病態に応じた使い分けについて解説していくこととする。

1) β 遮断薬

β 遮断薬は、その作用機序やエビデンスから、労作性狭心症に対して第一選択薬とすべき薬剤である。 β 遮断薬は、カテコラミンにより β 受容体が活性化され生じる心拍数の増加、房室結節伝導の促進ならびに心筋収縮性の増加を抑制する作用がある。これにより、心拍数、心収縮力ならびに動脈圧が低下し、心筋酸素需要量を低下させる。また、心拍数の減少は、拡張期の冠灌流時間を延長し、左室心筋への血液供給を増

加させる効果も期待される。β遮断薬は運動中の心拍数と血圧の積（double product）を低下させるため、労作による狭心症の発症閾値（症状発現までの時間や運動距離）を延長させるとされる³⁾。

β遮断薬は、受容体の選択性、内因性交感神経刺激作用（intrinsic sympathomimetic activity：ISA）ならびに膜安定化作用（membrane stabilizing activity：MSA）により分類されるが、近年はそれによって使い分けることはほとんどなくなっている。狭心症治療に関しては、β₁選択性でISAを持たないものが望ましいとされ、β₁選択性遮断薬が虚血発作の回数と持続時間及び心血管イベントを抑制することが示されている。β遮断薬を投与するうえでの注意点としては、相対的にα受容体を優位にすることで冠攣縮性狭心症を誘発する可能性が危惧されていることである。本邦では、欧米と比較して虚血性心疾患における冠攣縮の関与が比較的大きいと考えられているため、投与が慎重になっている可能性がある。そのため、冠攣縮性狭心症が疑われる場合、まずはCa拮抗薬等の冠拡張薬を優先し、そのうえで症状が残存する場合、または狭心症の機序としてβ遮断薬が必要と判断される場合にβ遮断薬を追加する。あるいはβ遮断薬単独投与ではなく冠拡張薬との併用からスタートする等の治療戦略がより適切且つ安全と思われる。特にβ遮断薬においては、その作用機序から徐脈性の不整脈や心不全への懸念等心機能を考慮する必要もあり、特に高齢者ではその投与量も含め慎重な投与が必要とされる。なお、β遮断薬の絶対禁忌として高度徐脈、高度房室ブロック、相対禁忌として喘息、閉塞性動脈硬化症があり、インスリン投与中の患者では低血糖症状をマスクする可能性があるため注意を要する。

2) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は、カルシウムチャネルをブロックすることにより、細胞外から細胞内へのカルシ

ウムイオンの流入を阻害し、血管平滑筋の収縮を抑制する。これにより、末梢血管を拡張させ、後負荷を軽減し心筋酸素消費量を減少させると共に、冠血管を拡張させ心筋酸素供給量を増加させることにより心筋虚血を軽減させる³⁾。特に冠攣縮性狭心症に対して有効であり、第一選択となる。Ca拮抗薬には、血管平滑筋への作用が強いジヒドロピリジン系と、心筋や刺激伝導系に対する抑制作用の強いベラパミルやジルチアゼム等の非ジヒドロピリジン系がある。短時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は安定狭心症患者の症状緩和には有効ではない。これに対して、安定狭心症患者を対象に長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬とプラセボを比較したACTION（A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine）試験が施行され、安全性及び有効性の1次エンドポイントに有意差は認めなかったものの、2次エンドポイントであるPCIの施行や心不全の新規発症を有意に抑制し、長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の安全性と有効性が示された⁴⁾。投与に際しては、心拍数低下作用のあるジルチアゼムやベラパミルは、徐脈、洞機能不全ならびに房室ブロックを認める症例には禁忌となる。また、Ca拮抗薬は左心機能低下症例に対しても陰性変力作用のため心不全を悪化させる可能性があり、投与には慎重となるべきであるが、近年広く使用されている長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は心不全を悪化させず安全に投与できる。副作用としては、末梢性浮腫、低血圧、頭痛、紅潮や徐脈等が挙げられる。

3) 硝酸薬

硝酸薬は生体内で内皮由来弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor：EDRF）の本体と考えられる一酸化窒素（nitric oxide：NO）に変換され、血管平滑筋弛緩作用を示す血管内皮非依存性の血管拡張薬である。詳細としては、硝酸薬は外因性NOドナーとしてその分子構造中の-ONO

基が平滑筋細胞内で酵素依存性にNOとなり、グアニル酸シクラーゼを活性化してサイクリックGMP(cyclic guanosine monophosphate : cGMP)を増加させる。増加したcGMPはプロテインキナーゼG(protein kinase G : PKG)を活性化し、筋小胞体Ca²⁺ポンプ調節蛋白であるホスホランパンをリン酸化して筋小胞体へのCa²⁺取り込みを増加させ、細胞内Ca²⁺濃度を減少させるといった機序を介して血管平滑筋を弛緩させる。硝酸エステル薬の作用する冠血管径は100 μ m以上と比較的太いため、虚血領域から血流を奪うcoronary steal現象は起こらないと考えられている⁵⁾。これにより、硝酸薬は、冠動脈の拡張、側副血行の改善による心筋灌流量の増加ならびに前負荷・後負荷の軽減による心筋酸素需要量の低下により抗狭心症作用を発揮する。従って、器質的冠動脈病変を有する労作性狭心症及び冠攣縮性狭心症のいずれにおいても有効である。即効性のある舌下錠や噴霧製剤は、発作の即時寛解に適しており、労作開始の数分前に使用し発作を予防することも可能である。しかし、発作時の連用は5～10分おきの2回程度までが安全であり、それでも症状の改善が得られない場合は、急性冠症候群への移行を考慮し、効果発現が早く、用量調整が容易である注射剤を使用する。また、持続性硝酸薬の内服あるいは貼付は症状を緩和し運動耐容能を改善するが、長期投与により耐性が生じることが報告されている。耐性が生じる詳細な機序は不明であるが、耐性の予防策として、経口あるいは貼付の硝酸薬を使用する場合、間欠投与等薬剤を投与しない時間を作るよう配慮する必要がある。また、硝酸薬は優れた症状改善効果を有するが、生命予後改善効果は示されていないことにも留意すべきである。このため、PCI等の血行再建施行例では、その症状改善と同時に中止されることが一般的と言える。硝酸薬は、血管拡張作用により血圧低下を来し、失神発作を誘発する可能性があるため、閉塞性肥大型心筋

症や高度大動脈弁狭窄症の患者では相対禁忌である。また、シルデナフィルやバルデナフィルとタダラフィルといったホスホジエステラーゼ5阻害薬は硝酸薬との併用により重篤な低血圧を起こす可能性があり、併用禁忌であるため、高齢男性においては、前立腺肥大症や勃起機能不全の加療歴等確認する必要がある。また、副作用として頭痛が多く、服薬の継続が困難となる場合があるが、数日間で軽減することもあるため、投与に際しては、予め患者に説明しておく必要がある。

4) カリウムチャネル開口薬

nicorandilは、カリウムチャネル開口作用を持つ薬剤で、血管平滑筋のカリウムチャネルを開くことで血管を拡張し、抗狭心症作用を示す。さらに、心筋内ミトコンドリアにおけるATP(adenosine triphosphate)感受性カリウムチャネルを開口させ、薬理学的プレコンディショニング作用も併せ持つ³⁾。2002年に報告されたIONA (Impact Of Nicorandil in Angina) 試験では、標準的治療を受けているハイリスクの安定狭心症患者に対して、nicorandilはプラセボと比較して1次エンドポイントである冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞胸痛による予定外入院の発症を有意に抑制し(相対リスク17%減少)、その予後改善効果が示されている⁶⁾。

3. 抗狭心症薬の使い分け

最後に、狭心症の病態に応じた抗狭心症薬の使い分けについて述べる(図2)。

1) 労作性狭心症

労作性狭心症の症状発現のメカニズムを考慮すれば β 遮断薬が第一選択となる。しかし、前述のように、本邦では、器質的狭窄に加え、冠トーマスの亢進や冠攣縮の関与もあり、 β 遮断薬単独の投与は慎重にすべきである。その点におい

β遮断薬	<ul style="list-style-type: none"> ・労作性狭心症のfirst choice ・微小血管障害での有効性
Ca拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> ・冠攣縮性狭心症で特に推奨 ・陰性変時・変力作用に注意
ニコランジル 硝酸薬	<ul style="list-style-type: none"> ・位置付けは上記2剤の補助 ・硝酸薬は薬剤耐性に注意

図2 抗狭心症薬の使い分け

ては、夜間から早朝の安静時の症状の有無や、労作時の症状においても、その発現時間が早朝あるいは午前のみなのかどうか等を確認すべきと考える。また、高齢者においては、徐脈等その副作用に十分注意すべきであり、少量からの投与が望ましいと言える。また、症状のコントロールがつかない場合には、硝酸薬やCa拮抗薬、ニコランジル等との併用が検討される。硝酸薬を使用する場合にはlong actingのものを使用し、薬剤耐性に注意する。

2) 冠攣縮性狭心症

Ca拮抗薬が第一選択になる。その選択においては、血圧及び心拍数等からそれぞれの症例に合ったCa拮抗薬を選択する。ただし、その投与下でも完全に管理されるものではないため⁷⁾、Ca拮抗薬同士の変更や、朝・夕と2つのCa拮抗薬を併用投与する場合等、さまざまな投与方法が考えられる。また、コントロールがつかない場合には、硝酸薬やニコランジル等との併用が検討される。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker : ARB) やスタチ

ンの併用も効果的であるとの報告もある^{8,9)}。症状が出やすい時間帯を問診で確認し、その時間に合わせて服用する工夫も必要である。

3) 微小血管狭心症

第一選択薬として β 遮断薬やCa拮抗薬が推奨されている。海外では β 遮断薬を治療の中心にすることが多いが、我が国では海外に比してCa拮抗薬を第一選択薬として使用することが多い。これは、微小血管狭心症の原因として、微小血管攣縮の症例が海外と比較して多いとされることも理由と考えられる。ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬やスタチンの有効性も報告されている。これらの薬剤の抗酸化ストレス作用、抗炎症作用ならびに内皮機能改善作用等が冠微小循環障害の改善に寄与するためと考えられ、冠危険因子を有する症例や β 遮断薬・Ca拮抗薬のみでは胸痛を抑えられない症例において積極的な併用が検討される。

おわりに

慢性冠動脈疾患の治療においても基本は薬物療法であり、その病態を把握し、各々の抗狭心症薬の特性を十分理解したうえで、的確に選択使用することは重要である。なかでも、微小血管狭心症の病態は解明されていない点も残されており、薬物療法のさらなる発展が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 下川宏明：第2・第3の狭心症：冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症。日内会誌 108：1883-1889, 2019.
- 2) Crea F, et al : Coronary microvascular dysfunction : an update. Eur Heart J 35 : 1101-1111, 2014.
- 3) 花谷彰久, 葭山 稔：抗狭心症薬。医学と薬学 60 : 391-398, 2008.
- 4) Pepine CJ, et al : Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation 90 : 762-768, 1994.
- 5) 秋元 肇, 磯部光章：最新の循環器薬の使い方。硝酸エステル薬。診断と治療 92 : 89-94, 2004.
- 6) IONA Study Group : Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina : the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 359 : 1269-1275, 2002.
- 7) Ogawa T, et al : High incidence of repeat anginal attacks despite treatment with calcium-channel blockers in patients with coronary spastic angina. Circ J 73 : 512-515, 2009.
- 8) Sakamoto T, et al : Successful treatment of refractory angina pectoris due to multivessel coronary spasm with valsartan. Intern Med 46 : 1425-1429, 2007.
- 9) Yasue H, et al : Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. J Am Coll Cardiol 51 : 1742-1748, 2008.