今後の虚血性心疾患診療の展望

要 旨

虚血性心疾患は、急性冠症候群（acute coronary syndrome：ACS）と慢性冠症候群（chronic coronary syndrome：CCS）に分類される。ACSは早期にprimary PCI（percutaneous coronary intervention）を施行することにより救命率が向上したが、全国各地で均一な医療提供体制は確立しておらず、脳卒中・循環器病対策基本法による各地域のPCI施設、PCI医師の整備が必要である。CCSは重症化予防のために生涯に亘ってリスク管理が必要であり、冠動脈の解剖学所見と心筋虚血所見に基づく適正な介入治療（生活習慣改善・薬物治療・冠血行再建）が求められる。

〔日内会誌 110：247～255，2021〕

横井 宏佳

Key words 急性冠症候群（ACS），慢性冠症候群（CCS），心筋虚血，冠動脈CT

はじめに

2019年、欧州心臓病学会は安定冠動脈疾患のガイドラインを改訂し¹⁾、疾患名称を慢性冠症候群（chronic coronary syndrome：CCS）に変更し、冠動脈疾患（coronary artery disease：CAD）を急性冠症候群（acute coronary syndrome：ACS）とCCSに分類した。ACSは従来どおり急性心筋梗塞（ST上昇型、非ST上昇型）、不安定狭心症を含み、CCSは①胸部症状を有するCAD疑い、②心不全、低左心機能を有するCAD疑い、③ACSまたはCCSに対する冠血行再建1年以内、④CCS診断または冠血行再建1年以降、⑤攣縮性または微小血管狭心症、⑥無症候性CADを含むものと定義した。CCSは冠動脈プラーク破裂によりACSを発症し生命予後不良となる疾患で、生涯に亘って生活習慣改善と薬物療法によるリ

スク管理が必要であり、従来の安定（stable）という呼び名では疾患が治癒したと誤解される危険性があるとの判断で慢性（chronic）という言葉に改定されたとのことである。米国は未だこの疾患概念をガイドラインにおいて追従していないが、急性期病院からかかりつけ医の地域医療連携の中で生涯に亘ってCADの疾病管理を行っている我が国において本疾患の治療目標を明確にした疾患名称は重症化予防の観点からも有用であり、今後の本邦のガイドラインにも影響を及ぼすものと思われる。虚血性心疾患（ischemic heart disease：IHD）は心筋が代謝に必要なだけの血液を受け取ることができずに酸素不足に陥り心機能が障害される疾患のことであり、ACSと虚血が証明されたCCSが該当する。本稿では、ACSとCCSに分けて本邦における各IHD診療の将来を展望したい。

福岡山王病院循環器センター

Acute and Chronic Coronary Syndromes：State-of-the-Art. Topics：II. Treatment for ischemia（up-to-date pharmacotherapy and revascularization）；5. Future perspective for management of patient with ischemic heart disease.

Hiro Yoshi Yokoi：Cardiovascular Center, Fukuoka Sanno Hospital, Japan.

図1 各都道府県急性心筋梗塞の緊急PCI実施率と院内死亡率（2014年の生データのプロット）

1. 急性冠症候群（ACS）

ACSは冠動脈プラークの破綻により急速に冠動脈の閉塞や高度狭窄が起こることで、心筋虚血が引き起こされる病態の総称であり、IHDにおいては生命予後不良な重症度の最も高い疾患である。本邦におけるACS発症率は欧米諸国に比較して低率であるが、過去30年以上に亘り年々増加しており²⁾、米国においてCADが過去半世紀に亘って減少し続けているのと大きな違いがあり、このまま増加が続けば、いずれは日本でも諸外国と同様に「がん」を超えて死亡原因の第1位となる可能性がある。

ACSに対して経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）を直ちに行うprimary PCIは血栓溶解療法に比較してACS患者の死亡率を著しく低下させることが多数の無作為比較試験より示された。本邦においては欧米より早くprimary PCIが普及し、door to balloon時間短縮に臨床現場は取り組み、死亡率低下が報告されている³⁾。しかし、日本循環器学会（Japanese Circulation Society：JCS）が行っているJ-ROAD研究による本邦の急性心筋梗塞実態調査において、primary PCIは72.5%に施行されているのみであり³⁾、厚生労働

科学研究 坂田班の調査⁴⁾では、死亡率に影響を及ぼす因子としてPCI施行率、心原性ショック、県の面積が有意な相関を示し、その中で最も強い因子はPCI施行率であった。急性心筋梗塞の県別死亡率の差は最大で4倍認められ、その原因はprimary PCIの県別施行率の差と推測され、心筋梗塞の死亡率の低下のためには、primary PCI施設を各地域に整備することが必要である（図1）。

PCI施設は、従来特別な意図をもたず設置されてきたため、現在の分布は人口比に基づいた分布となっており、東京では地方と比べてPCI施設が多く、各地方においても県庁所在地が多く、それ以外の地域では少なくなっている。しかし、心筋梗塞は発症から治療までの時間が短い方が救命率が高く、要する時間は病院へ到着するまでの時間である現状を考えると、地方ほど搬送時間が長く不利な状況である。そのため、PCIを受けられずに死亡する、もしくは生存しても心機能が低下してしまう症例が発生しやすい。患者の生命を救うことを第一の視点とした、地域ごとの適切なPCI施設の配備が必要である。

また、PCI施設の配備とともにPCI担当医数の問題もある。日本心血管インターベンション治療学会（Japanese Association of Cardiovascular

Intervention and Therapeutics : CVIT) の実態調査では、各PCI施設においてPCI担当医の中央値は4人である。すなわち、半数以上の施設のPCI担当医は4人以下であり、少人数体制で維持されており、24時間365日の診療体制を維持しようとした場合、過重労働となってしまう恐れがある。さらに、緊急体制を維持するための医師の待機（オンコール）を労働とみなされていない現状は改善すべき点である。2024年に施行される働き方改革による改善が期待されるが、結果として現状の診療体制維持が困難になるかもしれない。PCIを担当できる医師の数は限られており、適切な診療体制を地域ごとに整備することは重要であり、今後、脳卒中・循環器病対策基本法に基づき、各都道府県で開催される対策協議会において十分な議論が必要であり、地域によってはACSの診療体制を維持するために国の財政支援が必要になるかもしれない。

来院時心原性ショックを伴うACS症例は、primary PCIを施行してもその死亡率は50%と高率であったが、IABP (intra-aortic balloon pumping), PCPS (percutaneous cardiopulmonary support) に代わる新たな左室補助循環装置インペラが期待されている⁵⁾。primary PCI施行前にインペラを挿入し左室unloadingを先に行ったらPCIを施行することにより左心保護が得られる症例が報告され、door to unloading時間という新たな概念が提唱されている。比較試験によるエビデンスは確立していないが、今後、心原性ショック例の救命率向上のためには、地域ごとにインペラを備えたACS重症治療センターを設置し、救急隊との搬送からの連携も必要であると思われる。

2. 慢性冠症候群 (CCS)

1) 心筋虚血評価

CCSの治療目標は、早期にCADを診断し、介入

治療により生涯に亘ってACS発症を予防し、生命予後、症状を改善することである (図2)。介入治療としては、冠血行再建 (PCI, CABG (coronary artery bypass grafting))、薬物治療、生活習慣改善が挙げられるが、冠血行再建の適応を判断する際に心筋虚血評価が重要となる。COURAGE試験、FAME試験、FAME-2試験などより、心筋虚血を認める病変に対して薬物治療を施行した際は5~10%/年の頻度で死亡・心筋梗塞が発症するが、PCIを施行すれば2~3%/年の頻度に抑制することが示されている。一方で、心筋虚血を認めない病変に対して薬物治療を施行したときの死亡・心筋梗塞発症頻度は1%未満/年であり、PCIを施行することは予後を悪化させることになる。以上より、欧米及び本邦のガイドライン⁶⁾において、CCSに対するPCIの適応決定に狭窄病変の虚血評価を求めている。

しかし、本邦における2016年DPCデータの分析において、15,522例の待機的PCI前に心筋虚血評価を行っているのはわずか38%で、0%から100%まで施設間で大きなばらつきがあった⁷⁾。また、各都道府県別人口10万人あたりのPCI件数は急性心筋梗塞に対する緊急PCI件数には差は認めなかったが、待機的PCI件数は最小県と最大県で5倍の開きがあり、CCSに対するPCIの適応にばらつきがあることが示唆された。以上のことから、CCSに対する待機的PCIの適正化が急務であるとの判断で、2018年診療報酬改定により、CCSに対する待機的PCIの算定要件としてPCI施行前の心筋虚血評価が義務付けられた。当初は心筋虚血評価が行われなくとも症状の原因と思われる狭窄病変に対してPCIを行うことも診療報酬で認められていたが、2019年に改訂されたJCS「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」⁶⁾において心筋虚血評価は高いエビデンスレベルで強く推奨され、2020年診療報酬改定では診療ガイドラインに基づく質の高い医療の適切な評価を推進するために、待機的PCI施行前の心筋虚血評価はより高いレベルで求めら

図2 慢性冠症候群の自然予後

www.escardio.org/guidelines

ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes (European Heart Journal 2019; 10.1093/eurheartj/ehz425)

慢性冠症候群（CCS）は生涯に亘ってリスク管理が必要な疾患である

れることになった。

このような動向を踏まえて、CVITが施行している2018年J-PCIレジストリーでは初めてPCI症例数の減少を認め、心筋虚血評価法として運動負荷試験は減少し、心臓核医学検査は変わらず、プレッシャーワイヤーを用いた侵襲的FFR/iFR（fractional flow reserve/instantaneous wave-free ratio）検査が増加した。これは心カテ室で従来の検査の流れの中で狭窄部の虚血評価を施行できるためPCIの適応病変を最終判断するのに有益であり、急速に普及したと思われる。この傾向はJCSが施行しているJ-ROAD調査でも同様の傾向であった（表）。米国では2010年よりPCIの適正化のためにAUC（appropriate use criteria）が導入され、ワシントン州ではCCSに対

する待機的PCIが2010年に比較して2013年では43%低下（全米では17%低下）し、appropriate PCIが26%から38%へ増加したが、その変化度は症例数の多いhigh-volume centerで顕著で、本邦よりも大きな変化が報告されている⁸⁾。

このようにCCS患者への心筋虚血評価の重要性は高まっているが、プレッシャーワイヤーの操作性、複雑病変の存在、ワイヤーによる病変合併症などの問題があり、全ての病変に施行困難であり、FFR/iFR検査の施行は全待機的PCIの20～30%の使用にとどまっている。このような中で、非侵襲的にFFRを評価する検査に注目が集まっている。FFRCT検査は64列以上の冠動脈CT画像情報をもとにスーパーコンピュータを用いて数値流体力学解析よりFFR値を算出する

表 AMI・PCI関連のJ-ROADデータ

項目_施設全体	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度
	合計数	合計数	合計数	合計数	合計数
急性心筋梗塞患者数 ↑	68,850	71,803	73,421	74,848	75,733
STEMI患者数	—	—	—	—	43,137
Non-STEMI患者数	—	—	—	—	17,192
心カテ_冠動脈造影件数 ~	498,344	502,320	502,589	498,597	490,728
心カテ_FFR件数 ↑↑↑	—	—	46,376	53,391	72,716
CT_冠動脈CT件数 ↑	421,855	440,525	465,270	481,150	509,083
カテ治療_緊急PCI総件数 ↑	69,867	71,799	74,169	76,807	78,420
カテ治療_待機的PCI総件数 ↓	185,549	192,774	199,347	201,478	192,670

FFRCT

概要

FFRCT値は0.80以下であり、機能的に有意を示す可能性があります。

図3 FFRCT検査

検査法で（図3）、NXT試験⁹⁾において特異度86%、感度84%、診断精度84%を認め、2014年FDA（Food and Drug Administration）、2016年PMDA（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）の承認を取得し、2018年より保険償還されている。PLATFORM試験¹⁰⁾では通常診療に比較してFFRCT検査を用いると有意狭窄を認めない侵襲的冠動脈造影検査が83%減少し、医療費が32%削減できることを報告し、医療経済評価を行う公的審査機関である英国NICE（National Institute for Health and Care Excellence）は安定冠動脈疾患に対する初期検査とし

てFFRCT検査を第一選択として推奨した。さらに本邦の施設も参加したADVANCE試験¹¹⁾においては、FFRCT検査を行うことにより冠動脈CT検査単独よりも63%に治療方針が変更することが明らかとなり、侵襲的FFR検査と同様の臨床的効果を認めた。PLATFORM試験、ADVANCE試験において、FFRCT検査で虚血を認めなかった病変に1年間の心血管事故は認めず、本検査の安全性を示した。SYNTAX-III試験¹²⁾はheart teamにおいてPCIかCABGか最適な冠動脈血行再建法を決定するうえで、冠動脈造影検査を行うことなく、FFRCT検査のみで最適な冠動脈血行

図4 SCOT-HEART試験（文献14より）
早期からの動脈硬化治療が予後を改善した。

再建術を選択することが可能であることを報告した。

2) 冠動脈CT

本邦の「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン」¹³⁾では、まずはCCSを疑う患者には運動負荷試験を推奨し、中等度リスクまたは判定不能の症例及び運動負荷試験不能例に、冠動脈CT検査または心臓核医学検査などの心筋虚血評価検査を施行することを求めている。一方で、2019年、欧州心臓病学会のCCSガイドラインでは、運動負荷試験はCAD診断において推奨される検査ではなく、検査前診断確率の低い症例には冠動脈CT検査、検査前診断確率の高い症例には心臓核医学検査などの心筋虚血評価検査または冠動脈造影検査が推奨された。冠動脈CT検査の推奨レベルが上がった根拠は、SCOT-HEART試験¹⁴⁾において示されたCCS患者の早期の冠動脈プラーク検出によるスタチンの早期介入、服薬アドヒアランス向上による死亡/心筋梗塞発症の有意な減少のエビデンスによるものである（図4）。心臓核医学検査が多く行われている米国でも、本試験のエビデンスを踏まえて、CCS

患者に対して冠動脈CT検査を第一選択とするガイドラインの改訂が検討されている¹⁵⁾。冠動脈CT検査は心筋虚血を未だ認めない早期プラーク検出から生命予後に影響を及ぼす左主幹部病変検出まで、幅広く形態学的情報を得ることができるが、心筋虚血を評価することができず、冠動脈CT検査で50%以上の狭窄病変を認める病変のうち、45%が侵襲的FFR検査で虚血所見は認めなかったことが報告されている⁹⁾。前述のFFRCT検査はこの冠動脈CT検査の限界を超える有用な検査法で、冠動脈の解剖学的形態評価と心筋虚血の両方を同時に評価することができ、侵襲的検査を行わずに外来でCCS患者へのshared decision makingをより実践しやすくなる。本邦では年間40万件以上の冠動脈CT検査が施行されているが、2020年の診療報酬改定では算定要件に医学的根拠の記載が義務付けられ、適正化が求められている。今後、その適応のみならず、被曝量、造影剤使用量をできるだけ低減した質の高い検査を実施するために、教育やレジストリーなどの施設基準に関する新たな仕組みづくりが必要であると思われる。

図5 ISCHEMIA試験 (文献16より)
早期侵襲的治療は予後を改善しなかった

3) ISCHEMIA試験

ISCHEMIA試験¹⁶⁾は、中等度以上の虚血を有するCCS患者において早期侵襲的治療に心血管イベント抑制効果は認めず、内科的治療を優先し症状が増悪したときに冠血行再建 (PCI, CABG) を行う保存的治療の妥当性を明らかにした (図5)。ただ、本試験の結果を実臨床に外挿する際に、重度の心不全患者、低左心機能患者など重症度の高いCCS患者が除外されていることを忘れてはならない。また、侵襲的治療群において症状の改善、晩期におけるACS発症の抑制が有意に得られていることは冠血行再建術の臨床的意義を示しており、今後、CHIP (complex and high-risk intervention in indicated patients) 患者へのPCIのエビデンスを創出していくことが必要である。ISCHEMIA試験に登録された患者は全てブラインドであるが冠動脈CT検査が施行され、左主幹部病変、有意狭窄のない症例は除外されていた。本試験において施行された心筋虚血評価は心臓核医学検査、運動負荷試験、負荷心エコーならびに負荷MRI (magnetic resonance imaging) 検査であるが、中等度以上の虚血を認めるも15%の症例が冠動脈CTで有意狭窄を認

めずに除外されたことは、CADの検出法として従来の心筋虚血評価法の限界を示すものでもあるといえる。その後のサブ解析において、従来の解剖学的重症度が虚血重症度よりも有意に死亡・心筋梗塞と関連していることが報告されている (図6)。

4) 今後のCCS診療

CCS患者の診療においては、予後改善のために、冠動脈CTによる解剖学的所見よりCCS患者のリスク層別化を行い、心筋虚血評価に基づいて狭窄病変に対する最適な治療戦略を考えることが必要で、心臓核医学検査は心筋虚血部位を画像的に明確にするが、侵襲的FFR/iFR、非侵襲的FFRCTはPCIを施行すべき病変を明確にすることができる。運動負荷試験はCCS患者の運動時の症状の原因や運動耐容能を明らかにし、運動処方に役立てることができる。CCS患者は、予後改善のために、生涯に亘ってACS発症のリスク管理が重要で、冠血行再建の有無にかかわらず、生活習慣改善と薬物治療が求められる。生活習慣としては食事、運動、禁煙ならびに睡眠があり、包括的心臓リハビリテーション、禁煙指導、睡眠呼吸障害に対する介入治療を提供

association between ischemia, anatomy, and all-cause mortality

図6 虚血重症度及び冠動脈重症度と予後との関係（ISCHEMIA試験）

虚血重症度よりも解剖重症度が死亡を予測できる

しなければならない。薬物治療としてはプラーク安定化のための厳格な脂質管理が重要であり、高リスク患者においてはLDL（low-density lipoprotein）70 mg/dl未満を目標にスタチン、エゼチミブ、PCSK9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9）阻害薬投与、純度の高いEPA（eicosapentaenoic acid）製剤、コルヒチンもイベント抑制薬としてエビデンスが報告されている。予期せぬプラーク破裂に際しては、冠動脈閉塞性血栓形成を予防するために抗血小板薬が推奨されるが、アスピリンの一次予防効果はスタチン投与下では乏しく出血性合併症を増加させる。二次予防においてはACS発症予防に2剤抗血小板薬投与が推奨されるが、出血性合併症を高率に認めるため、高出血リスク患者にはP2Y₁₂受容体阻害薬単剤療法（プラスグレル、クロピドグレル）がガイドラインで推奨されている。降圧薬としてはRA（renin-angiotensin）系阻害薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬、血糖降下薬としてはSGLT2（sodium glucose cotransporter 2）阻害薬、GLP-1（glucagon-like peptide-1）受容体作動薬が心血管イベント抑制のエビデンスを有し推奨される。

CCS患者の診療において、予後改善に加えて、症状改善も重要な治療目標である。ORBITA試験

試験¹⁷⁾では、PCI1年後に胸部症状が残存するCCS患者が20～30%いることが示されている。また、ISCHEMIA試験では、中等度以上の虚血を認めるも15%の症例が冠動脈CTで有意狭窄を認めないことが報告されている。これは冠動脈造影で検出される太い冠動脈に狭窄病変がなくとも、冠スパズムまたは冠微小循環障害が原因で心筋虚血を生じ胸部症状の原因となっている可能性を示唆している。CorMica試験¹⁸⁾では、冠動脈に有意狭窄を認めない胸痛患者を対象にアセチルコリン負荷で冠攣縮性狭心症を診断し、pressure wireで微小血管狭心症を評価し、前者であればカルシウム拮抗薬、硝酸薬、ニコランジルを、後者であればβ遮断薬、カルシウム拮抗薬、ニコランジルを投与することにより、狭心症状をコントロール群に比較して27%改善することができた。このエビデンスに基づいて、欧州ではINOCA（Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries）の診断基準と管理に関するガイドランスが公表された。本邦においてはPCI導入前より冠スパズム診療が行われていたが、微小血管狭心症の精査は十分でなく、今後、胸部症状を有し心筋虚血所見を認めるが冠動脈に有意狭窄を認めないCCS症例、PCI施行後も胸部症状が残存するCCS症例には冠微小循環障害を評

価する検査の導入が必要と思われる。

まとめ

虚血性心疾患はこれまで、狭心症と心筋梗塞として捉えられてきたが、今後はCCSからACSへと重症化する連続した疾患群として捉え、重症化予防のためには動脈硬化病変の早期診断と生活習慣改善と薬物治療による生涯に亘るリスク

管理を地域医療連携のなかで継続することが重要である。冠血行再建はCCSに対して心筋虚血評価に基づく施行が症状改善・ACS発症予防に効果的であり、ACS発症時は救命のために緊急施行が必要で、医療提供体制の整備が求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：横井宏佳；講演料（アムジェン、大塚製薬、第一三共、武田薬品工業、ハートフロー・ジャパン）、寄附金（第一三共）

文献

- 1) Knuuti J, et al : 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 41 : 407-477, 2020.
- 2) Takii T, et al : Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan : report from the MIYAGI-AMI Registry Study. Circ J 74 : 93-100, 2010.
- 3) Uemura S, et al : Primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute myocardial infarction -an analysis from a Japanese Nationwide Claim-Based Database. Circ J 83 : 1229-1238, 2019.
- 4) PCI実施率と院内死亡率の関連. 厚生労働科研 代表：大阪大学 坂田泰史.
- 5) Basir MB, et al : Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock : the Detroit cardiogenic shock initiative. Catheter Cardiovasc Interv 91 : 454-461, 2018.
- 6) 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会：安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）.
- 7) NDB・DPCデータを用いた循環器・血液領域の医療の質の評価に関する研究. 平成28年度厚生労働科研.
- 8) Bradley SM, et al : Temporal trends in percutaneous coronary intervention appropriateness : insights from the clinical outcomes assessment program. Circulation 132 : 20-26, 2015.
- 9) Norgaard BL, et al : Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease : the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography : Next Steps). J Am Coll Cardiol 63 : 1145-1155, 2014.
- 10) Douglas PS, et al : 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease : the PLATFORM Study. J Am Coll Cardiol 68 : 435-445, 2016.
- 11) Fairbairn TA, et al : Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve : lessons from the ADVANCE Registry. Eur Heart J 39 : 3701-3711, 2018.
- 12) Andreini D, et al : Impact of Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography on Heart Team Treatment Decision-Making in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease : Insights From the SYNTAX III REVOLUTION Trial. Circ Cardiovasc Interv 12 : e007607, 2019.
- 13) 日本循環器学会：慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）.
- 14) Newby DE, et al : Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. N Engl J Med 379 : 924-933, 2018.
- 15) Poon M, et al : Current Evidence and Recommendations for Coronary CTA First in Evaluation of Stable Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 76 : 1358-1362, 2020.
- 16) Maron DJ, et al : Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med 382 : 1395-1407, 2020.
- 17) Al-Lamee R, et al : Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA) : a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 391 : 31-40, 2018.
- 18) Ford TJ, et al : 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). JACC Cardiovasc Interv 13 : 33-45, 2020.