虚血性心疾患の内科治療**

—薬物治療と冠動脈インターベンションの進歩—

宮内 克己*

KATSUMI MIYAUCHI

冠動脈造影によって動脈硬化による狭窄病変が3本ある冠動脈のうち、どの場所に、どの程度の狭窄があるかを判定でき、その程度によって、薬物治療でよいか、冠形成術あるいはバイパス手術の適応かを最終的に決定できる。すなわち、1または2枝病変は薬物治療か冠形成術、3枝病変は外科治療を原則としている。

薬物療法は狭心症治療の基本であり、狭心症発作を緩解、予防して生活の質を向上させ、生命予後を改善させることを目的としている。このために抗狭心症薬・抗血小板薬・抗凝固薬、それに危険因子軽減のための薬剤が用いられる。心筋酸素需要を減少させるためベータ遮断薬またはカルシウム拮抗薬、冠拡張薬として亜硝酸薬・カルシウム拮抗薬が用いられる。また血栓の形成予防として抗血小板薬や抗凝固薬を用いる。薬物療法だけで発作を予防し、運動耐容能が改善する例も多数あり、狭心症治療の最初の選択となる。

冠動脈形成術(PTCA)は臨床応用されてから四半世紀が経過し、成功率は高まり、合併症も少なく安全に施行できるようになった。適応も広がり、その施行症例数は飛躍的に増加しており、現在では薬物治療・外科治療とともに冠動脈インターベンションは狭心症の三大治療法の一つとして確立されている。PTCAの欠点として頻度は1~2%と非常に少ないが、重症化する急性冠閉塞と6ヵ月後に高い頻度で認める再狭窄がある。この短所を補う目的で、最近ではニューデバイスといわれる新しい機器が開発された。ニューデバイスとして1) 金属の筒で広げるステント、2) 狭窄病変をカンナで削るような、方向性冠動脈アテローム切除術、3) 硬い病変をドリルで掘削するようなロータブレード、4) 紫外領域のエキシマレーザーによる組織の蒸散をはかるレーザー、5) 粥腫を退縮させる放射線、などがある。

キーワード：虚血性心疾患、薬物治療、冠形成術、ステント、ニューデバイス

はじめに

虚血性心疾患の診断は医師の診察や病歴聴取、安静時および運動負荷心電図、心臓超音波・核医学検査など非観血的方法を駆使した上で、ほぼ確定される。しかし、実際に適切な治療を行う場合、

虚血の原因とその程度を正確に把握する必要がある。このためには冠動脈病変を描出できる唯一の手段で、観血的検査である冠動脈造影が必要となる。動脈硬化による狭窄が虚血の原因であれば、3本ある冠動脈のうち、どの場所に、どの程度の狭窄があるかを冠動脈造影で観察できる。その程度と臨床症状を加味して、内科治療で十分なのか、冠形成術あるいはバイパス手術の適応かを最終的に決定している。75%以上の狭窄を有する場

* 順天堂大学医学部内科学教室循環器内科学講座助手

** 第6回都民公開講座〔June 17, 2000 開催〕

〔Aug. 17, 2000 原稿受領〕

合を有意狭窄と定義しており、有意狭窄病変が3本ある3枝病変は、外科治療（A-Cバイパス）の対象となることが多く、それ以外の1枝、または2枝病変は薬物治療か冠形成術を選択することが多い。この稿では内科医がinitiativeをとる薬物治療と冠形成術について、特に基本的原理や適応と最近の治療法について概説する。

薬物治療

薬物療法は虚血性心疾患の治療として、たとえ冠形成術やバイパス術を施行したとしても、すべての治療の必須であり、基本である。狭心症治療の目的は狭心症発作を緩解・予防してquality of life、さらに生活のproductivityを向上させ、最終的には急性心筋梗塞や突然死の発症を予防し生命予後を改善することにある。このために抗狭心症薬・抗血小板薬・抗凝固薬、それに危険因子軽減のための薬（降圧薬・高脂血症治療薬）が用いられる。

狭心症は心筋の需要が供給を上回る時に生じることから、抗狭心症薬の基本は心臓にかかる負担の減少（心筋需要の減少）と、冠血流の増加（供給の増加）を目標としており、臨床上薬物療法だけで発作を予防し、運動耐容能が改善する例は多数存在する。抗狭心症薬の使用法は発作時の治療と発作の予防に分類される。発作時の治療としてはニトログリセリンの舌下投与が一般的である。作用機序としては直接的な冠血管拡張作用による冠血流の増加と、前負荷・後負荷軽減による心筋酸素需要量の低下による。即効性であり溶解後5分以内にその効果は現れるが、1錠で効果不十分のこともあり、さらに2錠まで追加は可能である。しかし、ニトロ舌下にて症状の改善がなければ、すみやかに循環器専門病院を受診すべきである。発作の予防としては、心筋酸素需要を減少させるベータ遮断薬またはカルシウム拮抗薬を使用し、供給を増加させるため冠動脈拡張剤として亜硝酸薬またはカルシウム拮抗薬を用いる。ベータ遮断薬は、心拍数減少・心筋収縮力減弱・血

圧低下などにより心筋酸素需要を減少させる。したがって、器質的病変を有する安定型狭心症の第一選択となる。しかし、ベータ遮断薬は血管収縮作用を有するため、日本人に多いとされる冠攣縮性狭心症に用いると症状の増悪をきたし、原則的には使用禁忌である。カルシウム拮抗薬は冠動脈拡張作用や冠攣縮抑制、後負荷減少による心筋酸素需要の減少作用などにより抗狭心症作用を現す。攣縮性狭心症の予防には第一選択となる。また服用を突然中止すると、withdrawsignといって遷延する難治性の攣縮が誘発され、症状の増悪や突然死を引き起こすこともあり、その中止時は慎重に減量してゆく必要がある。

抗狭心症薬は虚血改善効果については客観的にその有用性が証明されているが、予後改善効果については、心筋梗塞後症例で、ベータ遮断薬・カルシウム拮抗薬での有用性は証明されているが、狭心症についての大規模臨床試験での客観的証拠は明らかでない¹⁾。

冠血栓の形成予防のために抗血小板薬（アスピリン）や抗凝固薬（ワーファリン）を用いるが、アスピリンの使用により心事故および死亡が有意に減少することは既に証明されている²⁾。また抗高脂血症薬の1次予防³⁾・2次予防効果^{4) 5)}は大規模臨床試験において証明され、長期にわたる経過観察において脂質低下療法群で心事故、死亡が有意に低値であった。したがって、冠動脈硬化治療にあたっては、虚血に対する治療のみならず、冠危険因子や背景因子を含めた患者全体の管理は非常に重要である。

冠インターベンション

抗狭心症薬を中心とした薬物治療を十分に行っても症状の改善や虚血の改善を認めなければ、冠インターベンションの適応となる。

冠インターベンションとは体表面の血管より心臓の冠動脈まで、バルーンを挿入し、冠動脈の病変部位でバルーンを膨らませ、狭い病変を拡張することである。これにより狭心症発作を予防し、

虚血の兆候を解消することが期待できる。造影上は図-1に示すように狭窄部位をバルーンで拡張した後、十分な血管径が獲得できる。

バルーンによる治療は冠動脈形成術（PTCA）といわれ、1975年にグランツッヒにより臨床応用されてから四半世紀が経過した。その間、図-2に示すように機器の改良、技術の進歩などにより、

成功率も現在95%以上に高まり、合併症も2~3%とかなり低い水準まで到達し、安全に施行できるようになってきた⁶⁾。このため適応も広がり、その施行症例数は飛躍的に増加し、現在では薬物治療・外科治療とともに、冠インターベンションは狭心症の三大治療法の一つとして確立されている。実際、わが国では約1000施設で年間

図-1 冠形成術（バルーン単独）前後の冠動脈造影所見
右冠動脈遠位部に90%狭窄を認めるが、3.0mmのバルーンを6気圧で拡張後、血管は良好に開大し、25%の残存狭窄まで改善。

図-2 冠インターベンション例の年代別推移
器具や技術の改良、進歩によって、成功率は年々増加、不成功例や合併症併発例はいちじるしく低下している。

図-3 当科における冠インターベンション症例の年代別推移

アメリカに遅れること3年で冠インターベンションを開始、年々増加している。成功率はここ数年98%を維持している。ステントの割合が増加し、50%を超えている。

10万例が施行されており、われわれの施設でも年々増加傾向にあり、最近では200例から250例前後で推移している(図-3)。PTCAは高い成功率を維持しているが、重篤な合併症である心筋梗塞を非常に稀ではあるが招くことを忘れてはならない。すなわち、狭い病変部位をバルーンで強引に広げるため、血管損傷による血栓が局所に形成され、1~2%という低い頻度ではあるが急性冠閉塞を発生することがある。他のPTCA治療の短所として、拡張した血管が6ヵ月後にまた元のように狭くなる、再狭窄が40~50%という高い頻度で認めることである。再狭窄の機序として血栓形成、平滑筋の増殖を主体とする内膜肥厚、弾性的に拡張した血管がまた元のようにもどる血管リモデリングがある。再狭窄予防の手段は現時点で確立されていないが、薬剤やステントなどのニューデバイスを用いての様々な再狭窄予防が試みられている。

ニューデバイス

ニューデバイスとして金属の筒で広げるステント、動脈硬化病変をカンナで削るような方向性冠動脈アテローム切除術(DCA)、硬い病変をドリルで掘削するようなロータブレーター(PTCRA)、紫外領域のエキシマレーザーによる組織の蒸散をはかるレーザー、放射線で粥腫を退縮させる放射線、などがある。

ステント

ステントは冠動脈内腔より金属の網状構造物を挿入し、バルーンで拡張した内腔を保持して、急性冠閉塞や再狭窄を抑制しようとするものである。実際、バルーン単独よりも大きな拡張効果があり(図-4)再狭窄率も低いことが、欧米の無作為大規模であるSTRESS試験⁷⁾・BENESTENT試験⁸⁾で証明されている。しかし、ステントを

図-4 ステント植え込み前後の冠動脈造影所見

左前下降枝に90%狭窄を認めるが、ステント植え込み後、残存狭窄は0%までに改善している。バルーン単独より(図-1と比べ)スムーズな血管縁と良好な開大が得られたことがわかる。

留置してもステント内再狭窄を20%前後に認め、さらにステント内再狭窄が起これば、その後にいかなる処置を行っても、再々狭窄予防の有効な手立てのないことが大きな問題点である。また異物を植え込むことから短期的には問題ないが、10年以上の長期的予後については、十分解明されていない。現時点では3mm以上の血管径を有していれば、再狭窄率は10~20%と低く、バルーン単独に比べバルーン直後の造影所見での仕上がりがよいことから（図-4を図-1の最終造影所見と比較すれば、明らかである）、臨床医は好んでステントを使用することが多く、50~60%のインターベンション症例で使用されている。

方向性冠動脈アテローム切除術（DCA）

先端に硬い金属性ハウジングを有し、ハウジングは開窓部と反対側に開窓部に粥腫を押し付けるためのバルーン部から構成されている。ハウジング内には毎分2000回転するカッターが前後に動き、狭窄部位の粥腫をカッターで削り、切除された粥腫片はハウジングの先端にあるノーズコーンという収納庫に収容される⁹⁾。したがって、粥腫片が末梢に飛ぶことを防ぎ、採取された粥腫片の病理組織学的検討も可能である。実際の造影所見（図-5）でもみられるようにカッター部位を回転させることで、全周的にアテロームの切除を行っている。

DCAは直接粥腫を切除できることから再狭窄予防に期待されたが、多施設比較試験では、再狭窄率がバルーン単独と差を認めなかった¹⁰⁾。また太いカテーテルを使用することから手技的に熟練を要するうえに、合併症も多く、高度に石灰化した硬い病変には無効であることもあって、臨床的適応は急速に低下した。しかし最近、血管内超音波を用いて、十分量の粥腫の切除を行えば再狭窄率が低く抑えられることが判明し、ステントの弱点部位とされる入口部病変や太い側枝を持つ分岐部病変に対しては、DCAを第一選択とする施設もある。

図-5 方向性アテローム切除術の冠動脈造影所見

1回目の切除では開窓部位が上向きで、2回目の切除では開窓部位は下向きである。このように開窓部位を回転させることで、全周的にアテロームの切除が可能となる。最終的には狭窄度は25%未満となった。

高速回転型アテレクトミー（ロータブレーター）

ロータブレーターは小さなダイヤモンドチップで被われたカテーテル先端部を毎分15~20万で高速回転させ、硬い病変部位を粉碎して削り取る方法である（図-6）。このデバイスの特徴としては、硬い病変のみが選択的に切除され、柔らかい組織は切除されないDIFFERENTIAL CUTTING¹¹⁾と高速回転中は屈曲部でも抵抗なく通過できるという点にある。適応病変としては、バルーンでは拡張困難な石灰化を伴う硬い病変や狭窄部位が、び慢性に長い病変・屈曲部位・入口部位などで、バルーンやステントには不適な、硬く・長い病変が対象となる。したがって、ロータブレーターは他のデバイスにはない特徴を有しているため、適応可能な病変形態は多岐にわたっている。しかし、欠点として粉碎粥腫片による末梢塞栓、血小板凝集による微小循環障害や冠動脈穿孔などの合併症を起こす確率が他のデバイスより高い。また対象となる病変が複雑であるため、再狭窄率が高くなることも覚悟しなければならない。

図-6 ロータブレーター

治療前、左主幹部より回旋枝にかけて高度の石灰化を伴う90%狭窄を認める。ロータブレーター先端のダイヤモンドカッターが病変を通過する前と後、最終的には50%前後の狭窄と壁の不整が残る。

い。最近はステントとの併用であるロータステントによる再狭窄予防の試みが進行中である。

レーザー

レーザー治療はレーザーによる組織の蒸散によってアテローム切除を行う方法である。バルーンでは、拡張困難な硬い病変・び慢性病変・左冠動脈主幹部近傍の入口部病変にも適応でき、難易度の高い病変でも成功率が高い。しかし、再狭窄率は高く、バルーン不適病変に対してレーザーの有用性は臨床治験でも証明されていない。また装置が高価なうえ、冠動脈穿孔や解離などの合併症を起こす確率が高いことから、現在、本邦ではほとんど使用されていない。

血管内放射線療法

血管内放射線療法はシードやワイヤーを線源にして血管壁に放射線を照射するか、放射線ステン

トにより局所の照射を行うもので、放射線の局所照射によってDNA合成障害による細胞複製を阻害し、細胞間マトリックス産生抑制に働くことで増殖する細胞に、より効率的に作用して、内膜増殖を抑制しようとするものである¹²⁾。バルーンの適応病変に対する有効性は証明されていないが、バルーン治療では再狭窄率が高くなる。ステント内再狭窄や糖尿病・細小血管・再狭窄を繰り返す例などで、放射線療法を行えば再狭窄率が50%から20%台に有意に低下し、その有効性が証明されている。しかし、放射線照射は内皮細胞の再生遅延をきたし、血管壁自体にも強い傷害をもたらすため遅発性血栓閉塞を誘発し、あるいはステント自体による血管傷害がステント両端で強い。放射線線量が両端では十分行き届かないため、ステント偏縁でのいちじるしい内膜肥厚を引き起こすこともある。臨床試験では至適線量が血管外膜まで十分均一に照射されれば再狭窄低下には有力とされ、本邦でも治験が始まりつつある。

ま と め

虚血性心疾患の内科治療は近年いちじるしい進歩を遂げているが、まだ多くの問題をかかえている。薬物治療の狭心症予防効果は臨床上重要な意義をもつが、その長期予後への影響は十分解明されておらず、その点を念頭にいた本邦での大規模臨床試験が必要である。こうした研究成果が報告されれば、今後の薬剤の使用法もより根拠をもった、各個人にあったオーダーメイド・メディスンがなされることになる。また、内科医が主導できる冠インターベンションも新しいデバイスの登場で、益々増加傾向にある。しかし、再狭窄という問題も克服されたわけではなく、病変部位の特徴や患者背景因子を考えたうえで、各デバイスの長所・短所を認識した治療法の選択が必要である。さらに、冠インターベンションも長期予後を見越した治療が必要になる。動脈硬化病変は責任となる病変を冠インターベンションで広げれば終わりというわけではない。長期的動脈硬化の進展、予防の治療が第一で、最近、相次いで発表されているようにコレステロールを降下させることの意義を十分認識する必要がある。脂質低下療法が冠硬化の進展防止と心事故、死亡の減少につながるということは冠硬化の治療上、基本的な重要な戦略であることを忘れてはならない。

参 考 文 献

- 1) 深見健一：狭心症の治療。日本内科学会雑誌，2000；**89**：266～273。
- 2) Physicians' health study research group：Aspirin and primary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med.*, 1989；**333**：1301～1307。
- 3) Shepherd J, *et al.*：Prevention of coronary heart disease with pravastatin with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.*, 1995；**335**：1001～1009。
- 4) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group：Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease；The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994；**344**：1383～1389。
- 5) Sacks FM, *et al.*：The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.*, 1996；**335**：1001～1009。
- 6) King SB III, *et al.*：Balloon angioplasty versus new device intervention：clinical outcomes. A comparison of the NHLBI PTCA and NACI registries. *J Am Coll Cardiol*, 1998；**31**：558～566。
- 7) Fischman DL, *et al.*：A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study. *New Engl J Med.*, 1994；**331**：496～501。
- 8) Serruys PW, *et al.*：A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *New Engl J Med.*, 1994；**331**：489～495。
- 9) 住吉徹哉：冠動脈インターベンションの進歩。日本内科学会雑誌，2000；**89**：280～286。
- 10) Topol EJ, *et al.*：A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.*, 1993；**329**：221～222。
- 11) 相澤忠範：冠動脈インターベンションの現状と展望。内科，2000；**85**：846～850。
- 12) 石綿清雄：血管内放射線療法の現状と将来の展望。内科，2000；**85**：903～907。