

# 難治性冠攣縮性狭心症の発作コントロールに左星状神経節ブロックの有効性が示唆された1例

A Case of Refractory Vasospastic Angina Suggest Efficacy of Left Stellate Ganglion Block for Preventing Angina Attack

山根 彩<sup>1,\*</sup> 小田 強<sup>1</sup> 井本 宏治<sup>1</sup> 園山 一彦<sup>1</sup> 佐藤 孝志<sup>2</sup> 鈴木 慎介<sup>1</sup> 青山 英和<sup>1</sup>

Aya YAMANE, MD<sup>1,\*</sup>, Tsuyoshi ODA, MD<sup>1</sup>, Koji IMOTO, MD<sup>1</sup>, Kazuhiko SONOYAMA, MD<sup>1</sup>, Takashi SATO, MD<sup>2</sup>, Shinsuke SUZUKI, MD<sup>1</sup>, Hidekazu AOYAMA, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 島根県立中央病院循環器科, <sup>2</sup> 下関医師会病院

## 要約

今回われわれは、Ca拮抗薬、硝酸薬など多剤併用が無効の難治性冠攣縮性狭心症の1例において、左星状神経節ブロック(SGB)を施行したところ、連日の狭心症発作が抑制され、薬物による既存の治療で慢性期のコントロールが可能となった症例を経験した。本症例における冠攣縮活動性の亢進には自律神経系が大きく関与していた可能性が考えられ、文献的考察を加え報告する。

<Keywords> 冠攣縮性狭心症

星状神経節ブロック

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 19 – 23

## はじめに

冠攣縮性狭心症の治療は一般的に硝酸薬やCa拮抗薬を主体とした薬物治療であるが、それらを内服していても狭心症発作の寛解、抑制がみられない、難治性の冠攣縮性狭心症が存在する。近年、HMG-CoA還元酵素阻害薬やRho-kinase阻害薬の投与や左星状神経節ブロックが有効であるという報告が散見される。

今回われわれは、硝酸薬とCa拮抗薬が無効な難治性冠攣縮性狭心症に対し、Rho-kinase阻害薬の投与を行うも狭心症発作のコントロールが得られず、HMG-CoA還元酵素阻害薬に加えて左星状神経節ブロックを行ったところ狭心症発作が抑制できた症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症例

症例 41歳、男性。

主訴：胸痛。

既往歴：急性心筋梗塞。

家族歴：父に心筋梗塞の既往あり。

生活歴：喫煙（2007年12月以降禁煙）、機会飲酒。

現病歴：2008年にST上昇を伴う胸痛発作の際の冠動脈造影で器質的な有意狭窄を認めておらず、冠攣縮性狭心症と診断された。以後、当科外来にてCa拮抗薬、硝酸薬などによる標準的な内服加療を行い、発作がコントロールされていた。

2010年5月中旬より夕方に胸痛を自覚することが多くなり、同年5月25日20時前より胸痛を自覚、ニトログリセリン(NTG)舌下投与にて改善せず、救急外来を受診した。

現症：身長176 cm、体重75 kg、血圧169/122 mmHg、脈拍76回/分、整。心雑音や肺野にラ音は聴取されず。

検査所見：血液生化学所見は白血球数7700/ $\mu$ l、CK 142 IU/ $\ell$ 、CK-MB 13 IU/ $\ell$ 、AST 18 IU/ $\ell$ 、ALT 11 IU/ $\ell$ 、LDH 209 IU/ $\ell$ 、心筋トロポニンT陰性、H-FABP陰性と心筋マーカーは正常範囲内であった。胸部単純X線写真は心胸郭比54%で両肺野に異常所見は認められなかった。12誘導心電図では前胸部誘導での著明なST上昇および下壁誘導でのST低下を認めた(図1)。心臓超音波検査では既知の前壁中隔の壁運動低下あり、左室収縮率(EF)50%。

\* 島根県立中央病院循環器科

693-0068 出雲市姫原4-1-1

2011年8月17日受付、2011年10月4日改訂、2011年10月6日受理

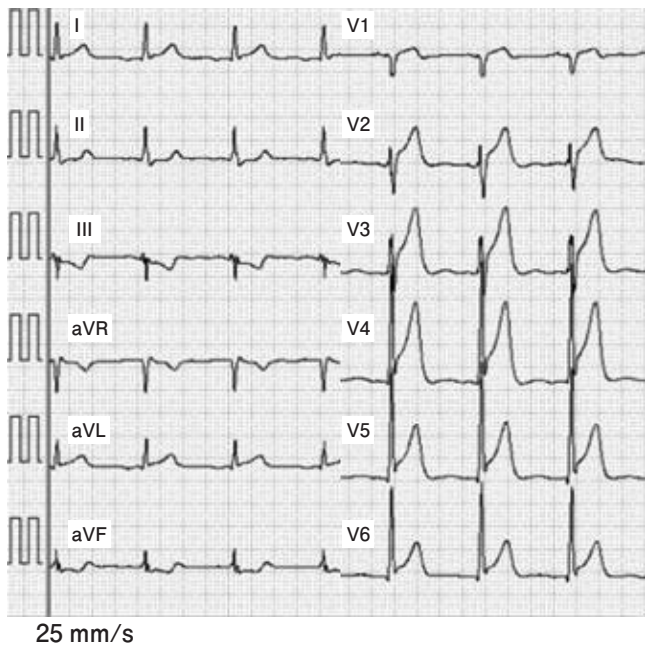


図1 狭心症発作時の心電図.

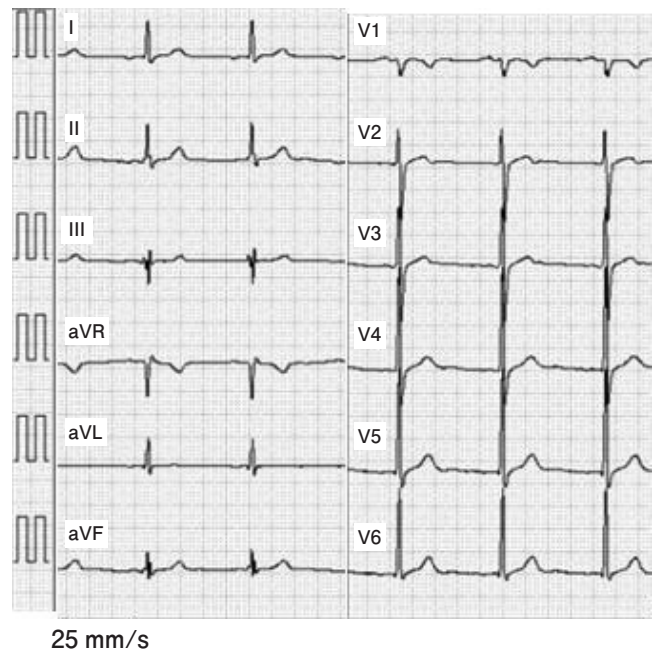


図2 胸痛改善後の心電図.

## 治療および臨床経過

ニトログリセリンスプレートの舌下投与を施行するも胸痛および心電図のST上昇は改善を認めず入院となった。ニトログリセリン、ニコランジルの点滴静注を開始後に前胸部誘導のST上昇および胸部症状の改善を得られた(図2)。図3に入院後の治療経過と胸痛発作の発生状況を示した。ニトログリセリン、ニコランジルの点滴静注を行っているにもかかわらず30分程度持続する胸痛発作が労作・安静とは関係なく連日出現した。その際入院時に認められたような前胸部誘導の著明なST上昇が認められた。常用していたニフェジピン、ニコランジルの増量、日中に発作が好発するため昼にジルチアゼムの内服を追加するなど試みたが胸痛発作が抑制できず、第12病日よりベニジピン16 mg/日の併用を行った。しかし狭心症発作は消失せず、冷汗を伴う強い発作も認められた。2009年に冠動脈造影で器質的狭窄がないことを確認済みであったが、硝酸薬やCa拮抗薬で狭心症発作が抑制できないことから再度器質的狭窄の有無を確認するために第16病日に冠動脈造影を行った。2009年の所見と同様冠動脈には器質的狭窄を認めず、造影時に攣縮がみられたため硝酸薬を冠動脈内投与し攣縮は改善した。多剤抵抗性を示す症例であり、第17病日よりRho-kinase阻害薬であるファスジルの点滴静注の併用を行った。1日3回90 mgの投与を行ったが、狭心症発

作を繰り返した。第24病日にHMG-CoA還元酵素阻害薬であるロスバスタチンの内服を開始した。第25病日より左星状神経節ブロック(SGB)を行い、SGB施行の翌朝にST変化を伴う胸痛発作が一度みられたが、以後は消失し良好なコントロールが得られた。また閉塞性睡眠時無呼吸症候群の関与も疑われたため第30病日に夜間の持続的陽圧呼吸法(CPAP)を導入した。最終的にSGBは計9回施行し、その間狭心症発作がないことを確認しながらファスジル、ニトログリセリン、ニコランジルの持続点滴静注を中止し、第39病日以降はSGB施行せず狭心症発作のコントロールが得られたため、第41病日に当科を退院した。入院中に数回クレアチニンキナーゼの測定を行ったが上昇は認めなかった。退院時の心臓超音波検査では下壁領域に軽度の壁運動異常を認めたが、EFや心電図は著変なく、軽度の心内膜下梗塞を入院中に発症したものと考えた。退院時BNPは11.4 pg/dlと上昇を認めなかった。その後外来でも1カ月程度間歇的にSGBを施行。以後SGB中止後もCa拮抗薬、硝酸薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬の内服で発作はみられず、良好に経過している。

## 考察

冠攣縮性狭心症は諸外国と比べて本邦で頻度が高い狭心症である。治療には通常、Ca拮抗薬や硝酸薬などが用いられ、

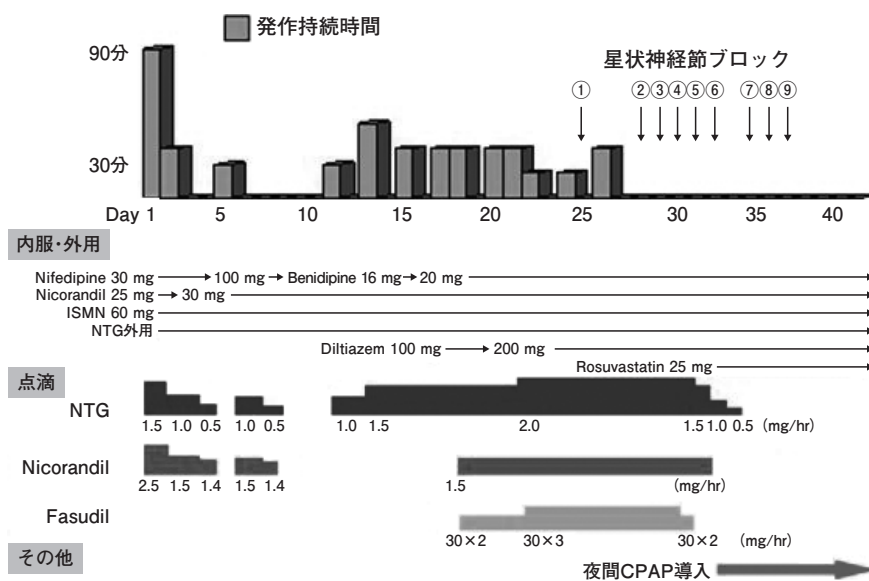


図3 入院後経過.

これらにより発作を抑制することが可能である。しかし本症例ではこれらの薬剤を併用・増量しても狭心症発作がコントロールできなかったことから難治性冠攣縮性狭心症と診断した。難治性冠攣縮性狭心症は心筋梗塞、不整脈や突然死の原因となる<sup>1,2)</sup>。本症例では以前に冠攣縮による心筋梗塞に至った既往があり、今回こうしたイベントの発生を避けるためCa拮抗薬の投与間隔の工夫や、冠動脈に選択的とされているベニジピンの投与、Rho-kinase阻害薬などさまざまな治療を試みたが発作を抑制できなかった。そのため少数ではあるが有効性についての報告があるSGB<sup>3-5)</sup>を試みたところ、入院時より認められたST上昇を伴う冠攣縮発作を鎮静化することができた。

冠攣縮性狭心症は冠動脈血管平滑筋が収縮刺激に対し一過性に過剰反応することがその発生機序である。この血管平滑筋の収縮は通常細胞内Ca<sup>2+</sup>イオン濃度に依存しており、Ca拮抗薬は血管平滑筋細胞内へのCaイオンの流入を阻害し、細胞内Ca<sup>2+</sup>イオン濃度の上昇を抑えることにより冠動脈を拡張させる。冠攣縮性狭心症に対するCa拮抗薬の有効性は薬剤間で異なることが報告されている<sup>6)</sup>。ベニジピンは最も冠動脈選択性が高く<sup>7,8)</sup>、他剤との比較で有効性が高いとする報告があり<sup>9,10)</sup>、本症例でもニフェジピンから変更を試みた。しかし、狭心症発作は抑制できなかった。冠攣縮性狭心症例においてみられる異常な血管平滑筋の収縮においては必ずしも細胞内Ca<sup>2+</sup>イオン濃度の上昇が認められず、本症例のようにCa

拮抗薬が無効な場合があることが報告されている<sup>11)</sup>。こうした血管平滑筋の異常収縮には低分子量GTP結合蛋白質Rhoとそのエフェクター分子であるRho-kinaseが関与していることが明らかにされている。Rho-kinaseがCa<sup>2+</sup>イオン感受性亢進を介してCa<sup>2+</sup>イオン非依存性収縮をきたす分子機構が深く関与している<sup>12-15)</sup>。ファスジルは脳神経外科領域でくも膜下出血術後の脳血管攣縮予防薬としてすでに臨床応用されている。本症例ではCa拮抗薬無効であり、このRho-kinase阻害による効果を期待しファスジルを用いたが、狭心症発作は抑制できなかった。

冠攣縮性狭心症発作は夜間から早朝にかけて好発することから副交感神経の関与も考えられるが、副交感神経を含む自律神経系の全切除は逆に冠動脈攣縮を誘発するとの報告があり<sup>16)</sup>、冠攣縮の病態についてはまだ解明されていないところが大きい。交感神経の過緊張が冠血流減少に関与していることが明らかになっており<sup>17)</sup>、上胸部交感神経および下頸部交感神経節前線維を受け節後線維を心臓に投射する星状神経節は冠血流の調節に大きく関与している。SGBにより冠血流量が増加するといくつかの研究で報告されている<sup>18,19)</sup>。また、福内らはエルゴメトリンによる冠攣縮誘発試験前後に左SGBを施行し、冠攣縮誘発前にSGBを施行すると冠攣縮が予防できたが、冠攣縮誘発後にSGBを施行しても攣縮寛解作用は認められなかったと報告している<sup>4)</sup>。本症例は日中に狭心症発作が好発しており、交感神経の関与が強く疑われ

た。詳細な問診を行ったが今回発作が連日起こるようになった誘因は不明であった。SGBは交感神経の過緊張を抑制する作用があり、連日のSGBが交感神経過緊張の悪循環を断ち、発作の抑制に対して有効であったと考えられる。現在SGBを行うことなく一般的な薬物加療のみで1年以上発作が抑制できていることから、交感神経過緊張の悪循環を断つことがこのような症例では重要であると思われる。そのほかに、冠血流量の一過性の減少に冠攣縮だけではなく、血小板の凝集が深く関係しているとの報告がある<sup>20)</sup>。SGBには血小板凝集抑制作用があることも報告されており<sup>21)</sup>、これらを併せて考えるとSGBによる狭心症発作の抑制には血小板を介した作用が関与している可能性もある。

今回HMG-CoA還元酵素阻害薬と1日違いでSGB開始し、その直後から狭心症発作が抑制されている。HMG-CoA還元酵素阻害薬は抗炎症作用、抗酸化作用、血管内皮機能改善などの多面的作用が注目されており、冠攣縮性狭心症に対する有効性についても報告されている<sup>22,23)</sup>。しかし、今回はHMG-CoA還元酵素阻害薬内服開始後間もないことから、発作抑制にはSGBによる作用がより有効であったのではないかと推測している。

冠攣縮性狭心症に対してSGBが有効であったとする報告はほとんどが左側<sup>24,25)</sup>で、右側が有効であったとする報告例<sup>26)</sup>は完全内臓逆位を伴っていたことなどから冠攣縮性狭心症に対しては左側のブロックが有効であると思われる。一般的な薬物加療に用いられる硝酸薬やCa拮抗薬などの薬剤は血圧低下、心筋収縮抑制、低酸素血症などの副作用があるが、SGBは血圧や心筋収縮、脈拍などの循環動態にはほとんど影響がなく<sup>27,28)</sup>、薬剤抵抗性の症例に対して安全に試みられる方法のひとつと考えられる。

## 結 語

多剤抵抗性の難治性冠攣縮性狭心症の1例を経験した。難治性冠攣縮性狭心症に対して有効であるとの報告がみられるRho-kinase阻害薬を投与するも狭心症発作の寛解が得られなかったが、HMG-CoA還元酵素阻害薬に加えてSGBを施行したところ、発作が消失した。星状神経節ブロックが有効であったとする報告はまだ少なく、貴重な症例と考えられたので文献的考察を加え報告した。

## 文 献

- 1) 木島幹博, 五十嵐盛雄, 橋本博道, 松本秀一, 池田精宏, 大和田憲司, 大和田尊之, 丸山幸夫. 冠攣縮性狭心症による突然死例の検討. 心臓 1992; 24: 38-43.
- 2) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75: 1110-1116.
- 3) 笠間晃彦, 大平征宏, 日谷光一郎, 野池博文. 左星状神経節ブロックが著効を示した冠攣縮性狭心症の1例. *ICUとCCU* 2001; 25: 451-457.
- 4) 福内明子, 藤田昌雄, 鈴木英弘, 川真田美和子, 椋棒由紀子, 横山正義. 異型狭心症に対する星状神経節ブロックの予防効果. *Pain Clinic* 1990; 11: 214-217.
- 5) 趙英. 冠動脈閉塞時の冠循環に対する星状神経節ブロックの効果についての研究. 麻酔 1995; 7: 937-942.
- 6) Kimura E, Kishida H. Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* 1981; 63: 844-848.
- 7) Karasawa A, Kubo K. Calcium antagonistic effects and the in vivo duration of actions of KW-3049, a new 1,4-dihydropyridine derivative, in isolated canine coronary arteries. *Jpn J Pharmacol* 1988; 47: 44.
- 8) Moriyama T, Karasawa A. Cardiovascular effects of benidipine and amlodipine in isolated tissues and anesthetized dogs. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 1468-1471.
- 9) 中川巖, 松原琢, 山添優, 堀知行, 井田徹, 今井俊介, 尾崎和幸, 畑田勝治, 相澤義房. 難治性冠攣縮性狭心症に対し、塩酸ジルチアゼムに塩酸ベニジピンを加投与することによりコントロールを得た2例. 呼吸と循環 2000; 48: 639-644.
- 10) 坂田和之, 工藤真大. 冠動脈に有意な狭窄を認めない冠攣縮性狭心症患者における塩酸ベニジピンの心事故に対する効果. *Ther Res* 2003; 24: 2093-2100.
- 11) Hiroki J, Fukumoto Y, Shimokawa H, Hirooka Y, Takeshita A. Inhibition of Rho-kinase by fasudil preventing anginal attacks associated with spastic angina: a case report. *J Cardiol* 2004; 44: 161-164.
- 12) Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996; 273: 245-248.
- 13) Kureishi Y, Kobayashi S, Amano M, Kimura K, Kanaide H, Nakano T, Kaibuchi K, Ito M. Rho-associated kinase directly induces smooth muscle contraction through myosin light chain phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272: 12257-12260.
- 14) Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 319-327.
- 15) Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105: 1545-1547.

- 16) Weber S, Donzeau-Gouge GP, Chauvaud S, Picard G, Guerin F, Carpentier A, DeGeorges M. Assessment of plexectomy in the treatment of severe coronary spasm in patients with normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1072-1075.
- 17) Mudge GH Jr, Grossman W, Mills RM Jr, Lesch M, Braunwald E. Reflex increase in coronary vasovascular resistance in patients with ischemic heart disease. *New Eng J Med* 1976; 295: 1333-1337.
- 18) Wiener L, Cox JM. Influence of stellate ganglion block on angina pectoris and the post-exercise electrocardiogram. *Am J Med Sci* 1966; 252: 289-295.
- 19) Amerena JV, Schweitzer SA. Stellate ganglion block from a different perspective. *Med J Aust* 1989; 151: 421.
- 20) Folts JD, Gallagher K, Rowe GG. Blood flow reductions in stenosed canine coronary arteries: vasospasm or platelet aggregation? *Circulation* 1982; 65: 248-255.
- 21) Raeder EA, Verrier RL, Lown B. Influence of the autonomic nervous system on coronary blood flow during partial stenosis. *Am heart J* 1982; 104: 249-253.
- 22) 塩越隆広. フルバスタチンが著効した難治性冠攣縮性狭心症の1例. *Pharma Medica* 2006; 24: 187-191.
- 23) 水野雄二, 原田栄作, 守川義信, 吉村道博, 泰江弘文. 冠攣縮性狭心症に対するスタチンの有効性. *Cardioangiology* 2009; 66: 118-123.
- 24) Schlack W, Dinter W. Haemodynamic effects of left stellate ganglion block in ASA I patients. An echocardiographic study. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 79-84.
- 25) Schwartz PJ. The rationale and the role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 427: 199-221.
- 26) 村谷忠利, 奥野隆司, 酒井雅人, 宇田るみ子, 田中義一, 田中原重, 森秀磨. 完全内臓逆位を伴う難治性冠攣縮性狭心症に対する右星状神経節ブロックの予防効果. *日本ペインクリニック学会誌* 2001; 6: 264.
- 27) Wulf H, Maier C. Complications and side effects of stellate ganglion blockade. Results of a questionnaire survey. *Anaesthesist* 1992; 41: 146-151.
- 28) Gardner MJ, Kimber S, Johnstone DE, Shukla RC, Horacek BM, Forbes C, Armour JA. The effects of unilateral stellate ganglion blockade on human cardiac function during rest and exercise. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 2-8.