

心原性ショックを伴う薬剤抵抗性の多枝冠攣縮に対しステント留置にてbail outに成功した1例

Refractory Vasospastic Angina Causing Cardiogenic Shock Requiring Stent Implantation for Multiple Coronary Spasm: A Case Report

原 正剛* 廣瀬 邦彦 松岡 智広 陣内 俊和 樋口 博一 滝本 善仁 稲垣 宏一 森川 雅 小西 孝
Masatake HARA, MD*, Kunihiko HIROSE, MD, FJCC, Tomohiro MATSUOKA, MD, Toshikazu JINNNAI, MD,
Hirokazu HIGUCHI, MD, Yoshihito TAKIMOTO, MD, Koichi INAGAKI, MD, Masaru MORIKAWA, MD,
Takashi KONISHI, MD, FJCC

大津赤十字病院循環器科

要約

症例は64歳男性。安静時胸痛発作頻発にて入院。入院後ニコランジル持続点滴とアイトロール内服を開始するも、前胸部誘導のST低下を伴う胸痛発作を認めた。第4病日に冠動脈造影を施行するも有意狭窄は認めず、冠攣縮性狭心症と診断した。硝酸イソソルビド貼付剤とベニジピン内服を追加したが、その後も狭心症発作は頻発。第6病日にII, III, aVFのST上昇と完全房室ブロックとともにショック状態となり、イソソルビド静脈投与にて一時的に改善したが、3時間後にはV1-3のST上昇を伴う発作をきたし、再びショック状態となった。緊急冠動脈造影を施行したところ#1と#7に90%狭窄を認め、イソソルビド冠注にて狭窄は解除されたが、血行動態破綻をもたらす薬剤抵抗性冠攣縮であることから、引き続きステント留置を施行した。#1と#7にベアメタルステントを留置。その後胸痛発作は消失し血行動態も安定した。

<Keywords> 冠攣縮
ステント
ショック

不安定狭心症
ステロイド

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 220 – 225

目的

冠攣縮性狭心症は冠動脈の過収縮により心筋虚血がもたらされる病態であり、日本人に多く発症する¹⁻³⁾。通常は薬物治療にて予後良好であるが、カルシウム拮抗薬や硝酸薬を投与しても、なお冠攣縮を抑制することのできない薬剤抵抗性冠攣縮も報告されている。今回我々は薬剤抵抗性の多枝冠攣縮によりショック状態となったが、冠攣縮部へのステント留置により救命しえた症例を経験したので、報告する。

症例

患者：64歳。男性。

主訴：安静時胸痛

既往歴：心筋梗塞（2006年に緊急冠動脈造影施行、左前下行枝#7にベアメタルステント3.0/18 mmを留置）、右肺腺癌

（2011年1月に嗝声にて発症、気管支浸潤と鎖骨上窩・縦隔内リンパ節転移を認め、放射線化学療法施行を1月から5月にかけて施行）、うつ病。

冠危険因子：喫煙（15本/日×43年）

職業：なし

現病歴：2006年に急性心筋梗塞を発症し左前下行枝#7にベアメタルステントを留置。退院後に冠攣縮性狭心症を合併したが、ジルチアゼム徐放剤にて安定して経過していた。しかし2011年6月、午前4時50分に胸痛にて覚醒、その後から安静時胸痛発作が頻発するため、不安定狭心症の疑いにて入院となった。

入院時身体所見：身長166 cm、体重50 kg、胸部に特記すべき所見なし。

入院時検査所見：WBC 4,800 μ l, Hb 9.6 g/dl, Ht 28.6%, Plt $19.3 \times 10^4/\mu$ l, TP 5.5 g/dl, T-Bil 0.41 mg/dl, AST 13 IU/l, ALT 9 IU/l, LDH 176 IU/l, CK 38 IU/l, BUN 10.9 mg/dl, Cre 0.78 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.3 mEq/l, Cl 106 mEq/l, CRP 3.0 mg/dl.

*大津赤十字病院循環器科
520-8511 大津市長等1-1-35
E-mail: harhar@otsu.jrc.or.jp

2012年1月23日受付、2012年2月16日改訂、2012年2月20日受理

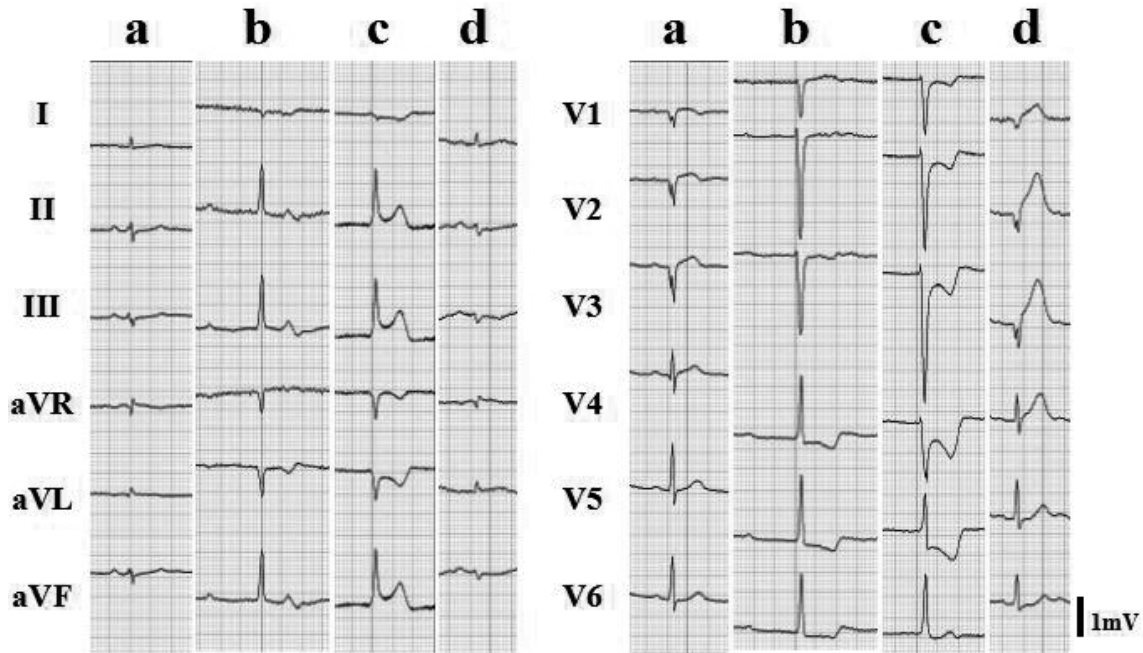


図1 心電図。
 a: 非発作時, b: 第2病日発作時, V2-6にてST低下, c: 第6病日発作時, II, III, aVFにてST上昇, d: 第6病日発作時, V1-4にてST上昇。

入院時胸部X線：新拡大なし，肺うっ血なし。

非発作時心電図：図1, a参照。

入院後経過：ニコランジル2 mg/時間と未分画ヘパリン400単位/hの持続点滴を開始した。しかし入院翌日0時10分に胸痛発作が出現し，心電図にてV4-6のST低下と完全房室ブロックを認めた(図1, b)。ニトログリセリン舌下にて胸痛と心電図変化は消失した。さらに一硝酸イソソルビドとクロピドグレル内服を追加投与したが，第3病日23時に胸痛発作が再度出現し，第2病日同様V4-6のST低下と完全房室ブロックを認めた。硝酸イソソルビド5 mg静脈投与にて，胸痛・心電図変化とも消失した。第4病日に冠動脈造影を施行するも冠動脈に有意狭窄は認めず，冠攣縮性狭心症による発作と診断した(図2)。硝酸イソソルビド貼付剤とトラニラスト内服を追加し，ベニジピンを追加したが，その後も狭心症発作は頻発した。第6病日18時30分に胸痛発作が出現，心電図にてII, III, aVFのST上昇(図1, c)と完全房室ブロックとともに血圧が50 mmHg台に低下し，意識消失と呼吸停止をきたしショック状態となった。胸痛圧迫にて意識と自発呼吸は回復，ドパミン持続点滴を開始し，イソソルビド静脈投与とニトログリセリン持続点滴にて血行動態は安定した。集中

治療室に収容し保存的治療を続行したが，20時30分に心電図上V2-6でST低下を伴う胸痛発作が出現，ニトログリセリン2 mg静脈投与にて改善した。しかし，さらに21時15分に心電図上V1-4にてST上昇を伴う胸痛発作(図1, d)が，21時40分に心電図上II, III, aVFにてST上昇と完全房室ブロックを伴う胸痛発作が出現した。いずれもニトログリセリン2 mg静脈投与にて改善したが，頻回の胸痛発作が内科的治療にもかかわらず頻発していたことから，薬剤のみによるコントロールは困難であると考えた。緊急冠動脈造影を施行したところ，右冠動脈#1と左前下行枝#7に90%狭窄を認め(図3)，硝酸イソソルビド2.5 mgの冠動脈内投与にて狭窄は解除された。薬剤抵抗性冠攣縮により血行動態の破綻がもたらされているものと考え，引き続きステント留置を施行した。#1にベアメタルステント3.0/24 mm，#7にベアメタルステント2.75/12 mmを留置し(図4)，集中治療室に収容した。その後胸痛発作は消失していたが第9病日と第10病日に軽度の胸痛発作を認め，心電図上II, III, aVFにてSTの軽度低下も認めたため，プレドニゾロン5 mg/日内服を開始，その後は完全に狭心症発作は消失した。

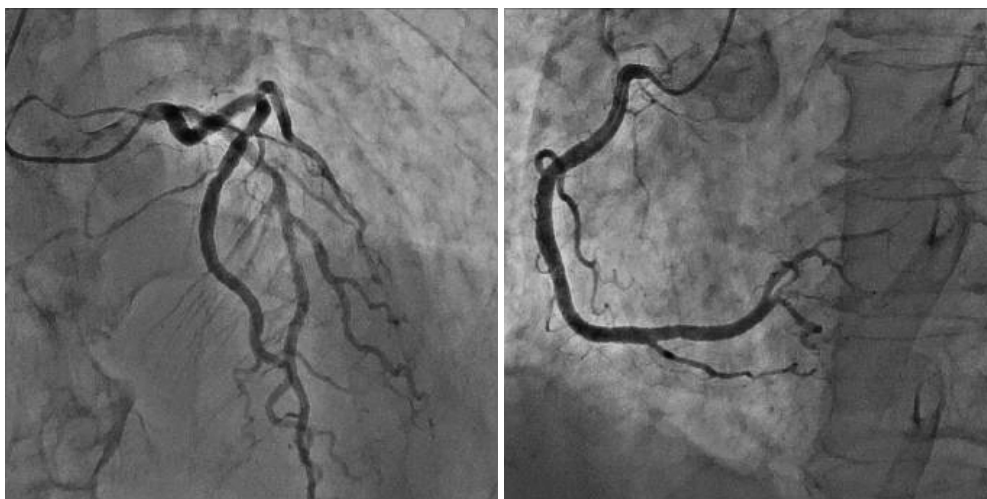


図2 第4病日の冠動脈造影.
A: 左冠動脈, B: 右冠動脈 いずれも器質的狭窄を認めない.

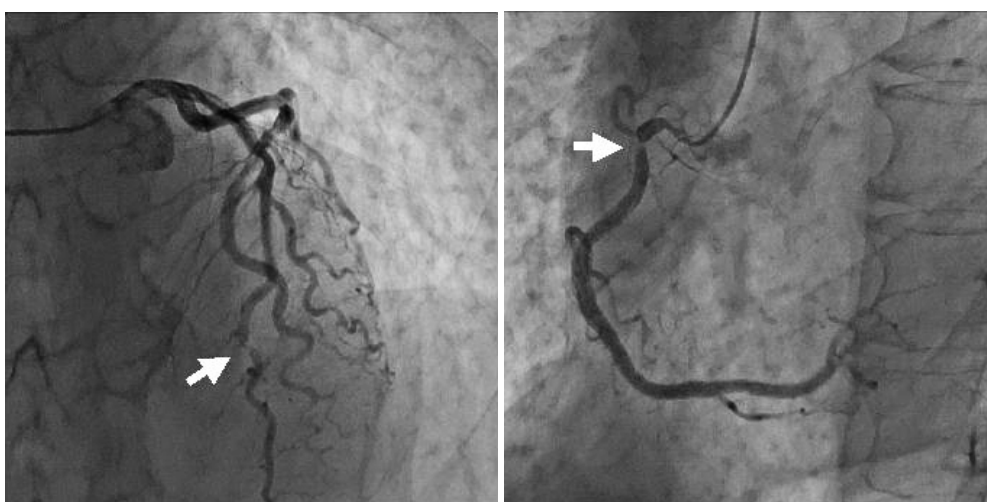


図3 第6病日の冠動脈造影.
A: 左冠動脈, B: 右冠動脈. #1と#7に冠攣縮を認める(矢印).

考 察

冠攣縮性狭心症の治療には、禁煙、禁酒、ストレス回避⁴⁻⁸⁾に加えて、硝酸薬やカルシウム拮抗薬、ニコランジルが有効であり、大半の症例が薬物治療にて冠攣縮発作を抑制することができる。しかし薬剤抵抗性の症例もあり、2剤の冠拡張薬を用いても狭心症がコントロールできないものが難治性冠攣縮性狭心症と定義されている⁹⁾。難治性冠攣縮性狭心症の治療は難渋することが多いが、抗酸化剤^{10,11)}、エストロゲン¹²⁾、Rhoキナーゼ阻害薬¹³⁾が有効であると結論されている。

経皮的冠動脈インターベンションも、冠動脈に高度狭窄を認める症例では有用であるが、日本人では狭窄の程度が軽く多枝攣縮が多いため、インターベンションの有用性は低いと日本循環器学会ガイドラインに記載されている¹⁴⁾。しかし、薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症に対して、ステント留置が有効であるとの報告は数多くなされている。Gaspardoneらは、薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症の9連続症例に対してステント留置を施行し、前向きに6カ月間経過を追った¹⁵⁾。うち3例で経過観察中に狭心症が再発したが、冠拡張薬の増量で発作は消失し、ステント留置が有用であると報告している。そのほかに

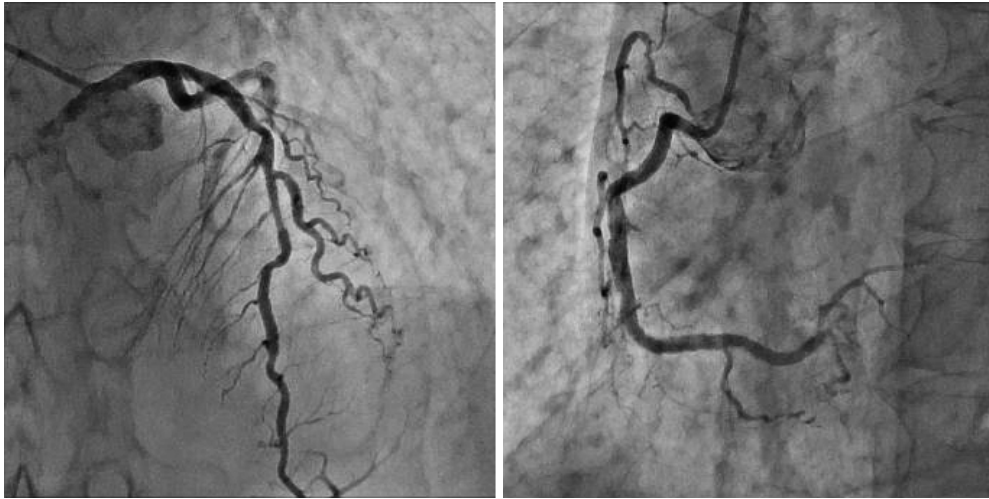


図4：第6病日の冠動脈造影（stent留置後）。
A：左冠動脈，B：右冠動脈。#1にベアメタルstent 3.0/24 mm，#7にベアメタルstent 2.75/12 mmを留置。

も薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症の治療にstent留置が有用であったとの報告は数多くあり¹⁶⁻¹⁸⁾，冠動脈インターベンションに一定の有用性があることは間違いのないところである。

しかし同時に，stent留置によって冠攣縮が逆に誘発される可能性も指摘されている^{19,20)}。Hofmaらは，シロリムス溶出性stentを留置した症例ではベアメタルstentに比べて，アセチルコリンによる冠動脈の過剰収縮をきたしやすいことを報告した²¹⁾。同様の報告はObaraらからもなされており，急性心筋梗塞においてシロリムス溶出性stentを留置した症例ではアセチルコリンに対して，冠動脈は強い収縮を認めたと報告している²²⁾。シロリムスには冠動脈内皮機能を直接障害する作用もあるものの，臨床例で示される冠攣縮はシロリムス溶出性stent留置後数カ月を経過して認めることも多く，シロリムスの直接作用とは考えにくい。シロリムスによるstentの再内皮化遅延などによる内皮機能低下が関与している可能性があると考えられる。

本症例では，冠動脈形成術が5年前に施行されているが薬剤溶出性stentは使用されておらず，シロリムスなどの薬剤による内皮機能低下は関与していないと思われる。しかし一方で，バルーン形成術のみでも冠攣縮が増加することが報告されている。Kirigayaらは，バルーン形成術施行の1～6カ月後の連続147例にアセチルコリン負荷試験を施行したところ，バルーン形成術を施行した冠動脈枝では治療していない冠動脈枝よりも冠攣縮が多いことを報告した²³⁾。手技に伴う

血管障害により炎症細胞が集積し冠攣縮を誘発する可能性が示唆されている²⁴⁾。また，冠攣縮治療においては，stentの至適サイズは定かではなく²⁵⁾，今後の検討が必要とされる。

本症例では冠攣縮を認める部位に比較的短長のベアメタルstentを留置し，薬剤抵抗性冠攣縮のコントロールに成功した。多枝冠攣縮によるショック状態の治療として緊急避難的処置であったが，病状の改善に有効であった。

一方で，薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症の治療にステロイドが有効であった症例も多数報告されている。Takagiらは，コルチコステロイドが難治性冠攣縮性狭心症に有効であった4症例を報告している²⁶⁾。ステロイドが有用である機序として，冠攣縮にアレルギー機序が関与していること²⁷⁻²⁹⁾，気管支喘息と類似の平滑筋炎症が冠攣縮に関与している可能性があること³⁰⁻³²⁾などが指摘されている。本症例でも，stent留置後に生じた胸痛発作がステロイド投与により改善しており，プレドニゾロンが薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症に有用である可能性を示唆している。

まとめ：薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症の治療にstent留置が有用であった1症例を報告した。冠攣縮性狭心症の治療に対するstent留置の効果は確立されておらず，今後も知見の蓄積が必要と思われる。

文献

- 1) Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MG, Chahine RA. The provocation of coronary arterial spasm in patients with recent transmural myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; 4: 532-535.
- 2) Mongiardo R, Finocchiaro ML, Beltrame J, Pristipino C, Lombardo A, Cianflone D, Mazzari MA, Maseri A. Low incidence of serotonin-induced occlusive coronary artery spasm in patients with recent myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 84-87.
- 3) Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1102-1108.
- 4) Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, Cohen JD. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. *Circulation* 1992; 85: 905-909.
- 5) Kawano H, Ogawa H. Endothelial dysfunction and coronary artery spasm. *Curr Drug Targets* 2004; 4: 23-33.
- 6) Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988; 77: 43-52.
- 7) Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Shindo T, Kimura K, Nakamura T, Nakagawa Y, et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant. *Am Heart J* 1992; 124: 32-38.
- 8) Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K, Nakayama M, Shimasaki Y, Mizuno Y, Sakamoto T, Yasue H. Comparison of the risk factors for coronary artery spasm with those for organic stenosis in a Japanese population: role of cigarette smoking. *Int J Cardiol* 2000; 72: 121-126.
- 9) 厚生労働省循環器病委託研究費. 虚血性心疾患における冠攣縮の役割に関する研究 (10公-5). 平成12年度研究報告書.
- 10) Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, Nakagawa K, Inoue H. Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation* 1996; 94: 14-18.
- 11) Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Tsunoda R, Moriyama Y, Miyao Y, Yoshimura M, Ogawa H, Yasue H. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1672-1679.
- 12) Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 735-740.
- 13) 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.
- 14) 小川久雄. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン. *Circ J* 2008; 72 (Suppl IV) : 1195-1252.
- 15) Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999; 84: 96-98, A98.
- 16) Kuppens C, Put P, Mertens D, Jaspers L, Dendale P, Benit E. Coronary NIR stent implantation for refractory variant angina. *Acta Cardiol* 1998; 53: 169-171.
- 17) Marti V, Ligerio C, Garcia J, Kastanis P, Guindo J, Dominguez de Rozas JM. Stent implantation in variant angina refractory to medical treatment. *Clinical Cardiol* 2006; 29: 530-533.
- 18) 石原有希子, 田中茂博, 玉置徹, 定利勝, 吉良有二. 薬剤抵抗性のびまん性右冠動脈冠攣縮性狭心症に対し複数個のステント留置が有効であった1例. *心臓* 2007; 39: 817-822.
- 19) Wada M, Hara H, Nakamura M. A change in the pattern of vasospasm after stenting in a patient with vasospastic angina. *Heart Vessels* 2006; 21: 388-391.
- 20) 後藤義崇, 川崎友裕, 新谷嘉章, 田中敦史, 三戸隆裕, 折田義也, 池田真介, 芹川威, 古賀久士, 田中秀憲, 福山尚哉, 古賀伸彦. 薬剤溶出性ステント留置により誘発された薬剤抵抗性の冠攣縮にて治療に難渋した1例. *心臓* 2008; 41: 325-331.
- 21) Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 166-170.
- 22) Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Mende A et al. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1305-1309.
- 23) Kirigaya H, Aizawa T, Ogasawara K, Sato H, Nagashima K, Onoda M et al. Incidence of acetylcholine-induced spasm of coronary arteries subjected to balloon angioplasty. *Jpn Circ J* 1993; 57: 883-890.
- 24) Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ, 2nd, Virmani R. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 1985; 313: 1138-1141.
- 25) 坂本知浩. 石原論文に対する Editorial Comment—薬剤抵抗性冠攣縮性狭心症の治療. *心臓* 2007; 39 (9) : 823-824.
- 26) Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, Tsutsumi Y, Miyazaki S, Nonogi H. Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation? *Circ J* 2004; 68: 17-22.
- 27) Gersh BJ, Bassendine MF, Forman R, Walls RS, Beck W. Coronary artery spasm and myocardial infarction in the absence of angiographically demonstrable obstructive coronary disease. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 700-708.
- 28) Habbab MA, Szwed SA, Haft JI. Is coronary arterial

- spasm part of the aspirin-induced asthma syndrome? Chest 1986; 90: 141-143.
- 29) Okada H, Koganei H, Yoshioka S, Enta K, Suzuki K, Kato J, Oka T. [Multi-vasospastic angina refractory to medical therapy caused by hyperthyroid stage of chronic thyroiditis and hypereosinophilia: a case report]. J Cardiol 2000; 35: 189-196 (in Jpn with Eng abstr).
- 30) Forman MB, Oates JA, Robertson D, Robertson RM, Roberts LJ, 2nd, Virmani R. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. N Engl J Med 31 1985; 313: 1138-1141.
- 31) Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. Circulation 1985; 71: 709-716.
- 32) Kohchi K, Takebayashi S, Miyamoto AT, Nobuyoshi M. Coronary artery spasm and vascular nerve lesion. Am Heart J 1985; 110 (5) : 1071-1074.