

遺伝子異常を伴う薬物抵抗性冠攣縮性狭心症に対してステント留置術が奏功した1例

Stent Implantation in Variant Angina Refractory to Medical Treatment: a Case Report with a Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene

楠元 啓介¹ 山口 浩士^{1,*} 高岡 順一郎¹ 宮村 明宏¹ 吉永 順子¹ 齊藤 寛史¹ 厚地 良彦¹ 鄭 忠和²
西嶋 方展³ 鈴木 達³ 中山 雅文³ 小川 久雄³

Keisuke KUSUMOTO, MD¹, Hiroshi YAMAGUCHI, MD^{1,*}, Junichiro TAKAOKA, MD¹, Akihiro MIYAMURA, MD¹,
Junko YOSHINAGA, MD¹, Hiroshi SAITO, MD¹, Yoshihiko ATSUCHI, MD¹, Chuwa TEI, MD, FJCC²,
Tsunenori NISHIJIMA, MD³, Satoru SUZUKI, MD³, Masafumi NAKAYAMA, MD³, Hisao OGAWA, MD, FJCC³

¹天陽会中央病院循環器内科, ²鹿児島大学循環器呼吸器代謝内科学腫瘍病態学, ³熊本大学医学薬学研究部循環器病態学

要約

難治性の薬物抵抗性冠攣縮性狭心症患者で内服治療に加え点滴治療を行っていたにもかかわらず胸痛発作が頻発し、冠動脈の攣縮を抑えるためにやむを得ずステント留置術を行った症例を経験したので報告する。症例は53歳女性。ヘビースモーカーで、失神発作を伴う胸痛発作で救急外来を受診。冠動脈造影では有意狭窄は認めなかったが、エルゴノヴィンによる冠攣縮誘発試験にて右冠動脈が完全閉塞となり、自然発作と同様の心電図変化を示した。その後点滴治療にもかかわらず、狭心症発作をコントロールできなくなり、冠攣縮誘発部位に対しステントを留置し発作は完全に消失した。6ヵ月後の冠動脈造影においてもステント内再狭窄は認められなかった。冠攣縮とeNOS遺伝子異常の報告に基づき本症例においても検査した結果、eNOS-786T/C遺伝子の変異は認められず、遺伝子型は786T/Tとwild typeであった。しかし、一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)であるrs10498345; T/Aにおいては、冠攣縮には予防的に働くと考えられるマイナーアレル(A allele)は有していなかった。冠攣縮においてこの所見と喫煙は密接な関連が指摘されており、本症例に合致する所見であった。

難治性の薬物抵抗性冠攣縮性狭心症に対しステント治療は有効な一手段ではあるが、再狭窄や再発のリスクもあり慎重な選択が必要である。また、かかる症例においては遺伝子異常の検索も必要と思われる。

<Keywords> Stent
Coronary vasospasm
Genetics

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 88-93

はじめに

冠攣縮性狭心症は自律神経や血管内皮機能障害、喫煙等の酸化ストレス等により冠動脈の攣縮が誘発されて起こる狭心症である。冠攣縮性狭心症の一般的治療方針としてはその発作を長期間にわたり予防することであり、内服治療がその基本となる。発作時の治療としては、硝酸薬の舌下投与が著効するが、予防的治療としてはカルシウム拮抗薬が第一選択となり、第二選択としては硝酸薬やカリウムチャンネル開口薬が挙げられる。

しかし、今回上記内服治療に加え点滴治療を行っていた

にもかかわらず胸痛発作が頻発し、冠動脈の攣縮を抑えるためにやむを得ずステント留置術を行った症例を経験したので報告する。また、本症例は難治性の薬物抵抗性冠攣縮性狭心症であったため、当院倫理委員会の承諾を得て、本人の同意書を作成した後に遺伝子学的検討を行った。

症例

症例 53歳、女性。

主訴：胸痛発作。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

冠危険因子/喫煙：20本/日×約35年間。

現病歴：平成17年に他医で心臓カテーテル検査を行い、冠攣縮性狭心症と診断され当科外来で内服治療を行っていたが、平成18年7月頃より胸痛発作が頻発。内服を強化し

* 天陽会中央病院循環器内科
892-0822 鹿児島市泉町 6-7
E-mail: hyamaguchi@tsm.bbiq.jp
2007年11月15日受付, 2007年11月26日受理

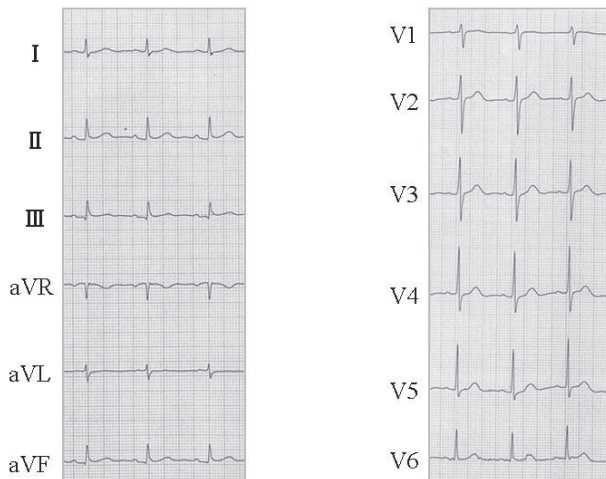


図1 入院時心電図では明らかな ST-T 変化は認めなかった。

でも改善なく、時に意識消失発作も合併するようになったため、胸痛の再精査目的で当科入院となった。

入院時内服薬

- ① アムロジピン (5) 1錠 1×起床時
- ② 塩酸ジルチアゼムR (100) 2カプセル
持続型イソソルビド一硝酸塩 (20) 2錠 2×起床時・眠前
- ③ ニコランジル (5) 6錠 3×起床時・昼食後・眠前
- ④ 硝酸イソソルビドテープS 1枚/日

上記の如く、冠攣縮予防のためにカルシウム拮抗薬および冠血管拡張薬を大量に内服していたにもかかわらず、1日に1回は胸痛発作を認めていた。

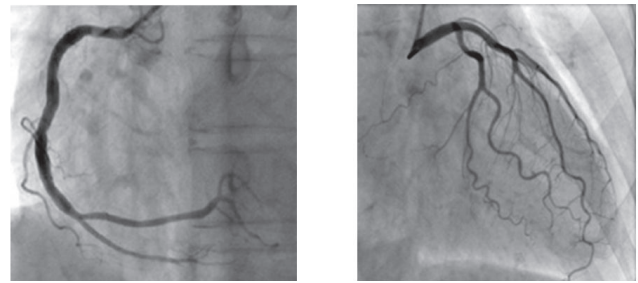
入院時心電図

入院時心電図では洞調律、正常軸であり、心拍数は76 bpm/分であった。有意なST-T変化もなく正常であった(図1)。

入院時心エコー

左室壁運動：正常域、左室拡張径/収縮径 = 40/25 mm、収縮率 = 63%

心室中隔肥厚 = 左室後壁肥厚 = 10 mm、左房径 = 31 mm、大動脈径 = 28 mm



<右冠動脈>

<左冠動脈>

図2 エルゴノヴァイン負荷試験前のコントロール造影では左右冠動脈ともに有意狭窄病変は認めなかった。

軽度の三尖弁閉鎖不全症を認めるのみで、その他明らかな異常所見は認めなかった。

入院後経過

タリウム心筋シンチでも明らかな心筋虚血は認めず、冠動脈CTでも有意狭窄病変は認めなかった。

入院前に胸痛で何度も当院救急外来を受診していたが来院時には胸痛が軽減しており、一度もST上昇等の心電図変化は捉えていなかったことから、再度上記内服治療下でエルゴノヴァイン負荷試験を行う方針とし、心臓カテーテル検査を施行した。

冠動脈造影所見

エルゴノヴァイン負荷試験前のコントロール造影では左右冠動脈ともに有意狭窄病変は認めなかった(図2)。そこで、右冠動脈に対して選択的にエルゴノヴァイン負荷試験を8 μg/分で行ったところ、開始数秒で胸痛発作が出現し、心電図上II, III, aVFでST上昇を認めた。すぐにエルゴノヴァインの注入を中止し造影したところ、高度の冠攣縮により右冠動脈#1が完全閉塞していた(図3)。これにより、胸痛の原因は高度のスパズムによる冠攣縮性狭心症と診断した。

すぐにイソソルビド冠注にて冠攣縮の解除を試みたが、冠攣縮が高度であり、なかなか改善せず(図4)、ニコランジル冠注も行ったがやはり改善は困難であった。合計イソソルビド14Aおよびニコランジル16 mlを冠注することで冠攣縮の解除に成功した。

治療経過

内服下でのエルゴノヴァイン負荷試験であったにも関わらず、

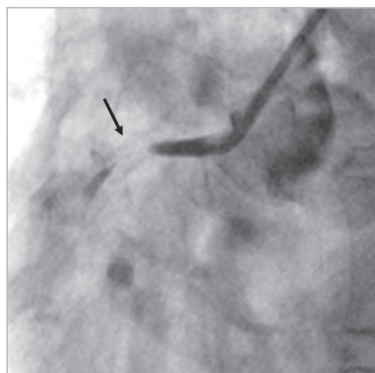


図3 エルゴノヴィン負荷試験を行ったところ高度の冠攣縮により右冠動脈#1 (矢印) で完全閉塞となった。

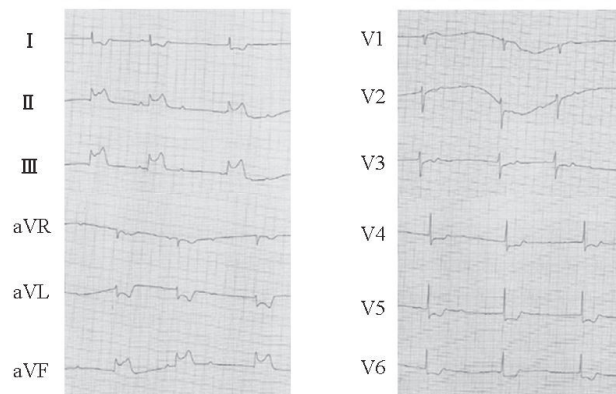


図5 発作時の心電図ではII, III, aVFでST上昇と、完全房室ブロックも認めた。

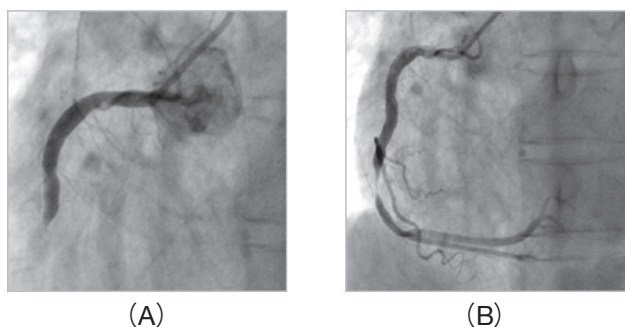


図4 イソソルビド注にて#1の冠攣縮は解除されたが、#2に高度の冠攣縮残存しており、同部で完全閉塞(A)。さらにイソソルビド注やニコランジル注を行い、#2の攣縮は解除されるも今度は#3に高度の冠攣縮残存(B)。

これ程強い冠攣縮を起こしたことから内服のみでの冠攣縮予防は困難と判断し、検査直後よりイソソルビドおよびニコランジルの持続点滴を開始した。2週間の点滴治療においても毎日1回は心電図上ST上昇を伴う胸痛発作が出現した(図5)。

胸痛発作時の心電図上II・III・aVFでST上昇を認めていることから原因は右冠動脈の冠攣縮だと考えられた。完全房室ブロックも起こっており、これが意識消失発作の原因と考えられた。突然死の危険性も高く、また、2週間の内服および点滴でも冠攣縮の予防は困難であったことからやむを得ず冠攣縮予防目的でステント留置術を行った。

ステント留置前の血管内超音波検査(IVUS)ではエルゴノヴィン負荷試験で強い冠攣縮を起こした部位には少量のプ

ラークを認め、軽度の動脈硬化の進展を呈していた(図6)。ステントはエルゴノヴィン負荷試験時に最も冠攣縮が強かった#1～3に留置することとした。まず#3にステントを留置したが、その刺激でステントの遠位部の辺縁にも冠攣縮が誘発された(図7)。

最終的に#1～3にかけてdriver stentを計3本(遠位側よりφ4.0/30 mm, φ4.0/24 mm, φ4.0/18 mm) full coverで留置した(図8)。#3より末梢に関しては術後も胸痛発作が起こるようであれば再度ステントの留置を考慮する方針とし終了した。

ステント留置後胸痛発作は全く認めなくなり、ニトロールおよびシグマートの点滴も減量中止とした。点滴中止後も胸痛発作の再発なく、徹底した禁煙指導も行い、下記内服薬で退院とした。

退院時内服薬

- ①アムロジピン(5) 2錠
イソソルビド一硝酸塩(20) 2錠 2×起床時・眠前
- ②ニコランジル(5) 6錠 3×起床時・昼食後・眠前
- ③アスピリン(100) 1錠
クロピドグレル(75) 1錠 1×起床時

入院時内服薬よりCa拮抗薬や冠拡張薬を減量しているが、現在まで胸痛発作の再発はなく禁煙も守れていた。6ヵ月後の冠動脈造影では右冠動脈のステント留置部位には再狭窄は認めず、良好な開存であった(図9)。

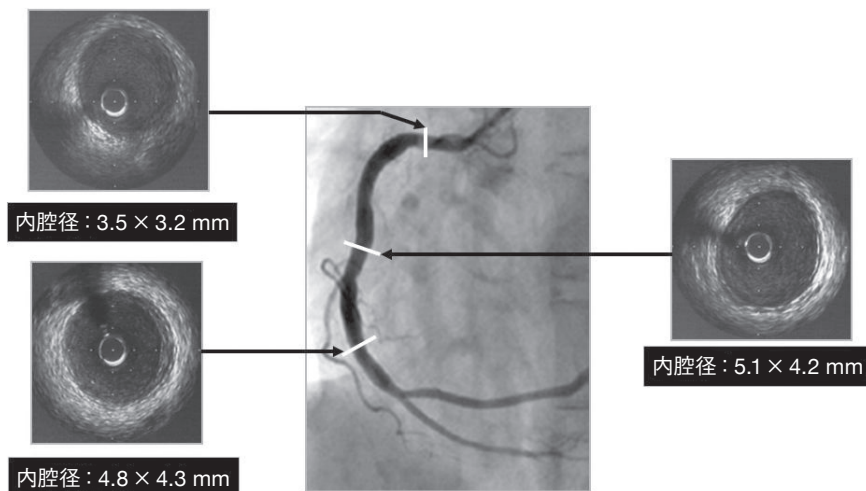


図6 ステント留置前の血管内超音波検査ではエルゴノヴィン負荷試験で高度の冠攣縮を起こした部位には少量のプラークを認め、軽度の動脈硬化の進展を呈していた。

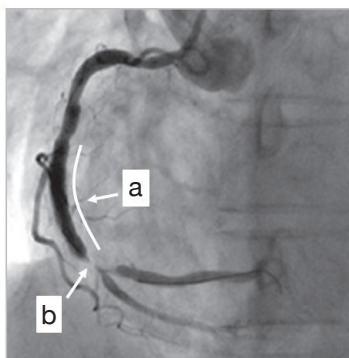


図7 まず#3にステントを留置したが(a), その刺激でステントの遠位部の辺縁にも冠攣縮が誘発された(b).

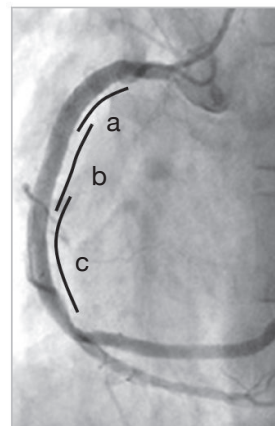


図8 高度の冠攣縮を認めた#1~3にdriver stentを計3本(a: ϕ 4.0 \times 18 mm, b: ϕ 4.0 \times 24 mm, c: ϕ 4.0 \times 30 mm)でfull coverで留置した。

遺伝子学的検討

本症例ではeNOS-786T/C遺伝子の変異は認められず、遺伝子型は786T/Tとwild typeであった。しかし、一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) であるrs10498345; T/Aにおいては、冠攣縮には予防的に働くと思われるマイナーアレル (A allele) は有していなかった。

考 察

今回我々は内服・点滴治療では冠攣縮の予防が困難であった冠攣縮性狭心症に対してステント留置術を行ったところ、冠攣縮を予防することができた症例を経験した。

難治性の冠攣縮性狭心症に対しステントを留置し奏功した症例がこれまでにいくつか報告されている¹⁻⁶⁾。その多くは

ある程度の器質的狭窄を伴う冠攣縮性狭心症を対象としており、本症例のように造影上正常と思われる部位へのステント留置の報告は少ない³⁾。

本症例は極めて薬物抵抗性の難治性冠攣縮性狭心症であり、遺伝子異常の可能性も示唆されたことから遺伝子解析を行った。

冠攣縮性狭心症と遺伝子異常に関しては血管内皮で一酸化窒素 (nitric oxide: NO) を合成する血管内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) 遺伝子の変異およびrs10498345のA alleleの異常が重要な所見として報告されている^{7,8)}。

NOは血管のトーン調整に大きな役割を果たしており、L-アルギニンからNO合成酵素 (NOS) によって合成されるが、

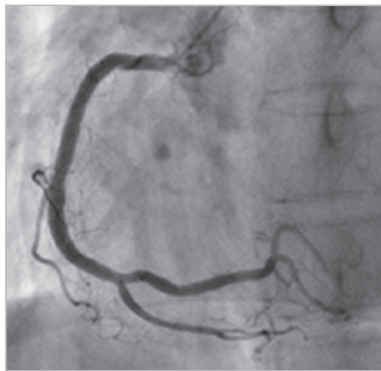


図9 6ヵ月後の冠動脈造影では右冠動脈のステント留置部位に明らかな再狭窄は認めなかった。

eNOS-786T/C 遺伝子多型において C allele はコントロール群で 7%、冠攣縮群では 30% 認めており、C allele を有する群では NO 合成酵素の isoenzyme の一つである eNOS の転写活性が低下し、冠攣縮の発生に寄与すると言われている^{7,9)}。

また、喫煙者の C allele 群における冠攣縮の有病率は T ホモ多型に比べて 3 倍高いことも報告されている⁷⁾。

rs10498345T/A では A allele を有する症例は女性においてコントロール群で 50%、冠攣縮群では 30% であり、A allele が冠攣縮の発生に予防的に関連していると言われているが、今のところそのメカニズムは判明していない。しかし、A allele を有する人に比べ有していない症例は冠攣縮の発生について約 3 倍の危険性があり、喫煙により高度の冠攣縮を誘発することが報告されている⁸⁾。

本症例では eNOS-786T/C 遺伝子の変異は認められず、遺伝子型は 786T/T と wild type であった。しかし、rs10498345 については A allele を有しておらず、後者の SNP の遺伝子学的特徴は女性で顕著に認めており、かつヘビースモーカーであったことは本症例に合致する所見と思われた。

よって、本症例においてステント留置により冠攣縮の予防に成功したとはいえ、遺伝子異常により喫煙が冠攣縮の誘因になっていることが予想され、冠攣縮の予防に禁煙は必須である。また、今後ステント留置部位以外に冠攣縮が起こる可能性もあり、カルシウム拮抗薬や硝酸薬等の内服薬は今後も欠かさず内服する必要がある⁴⁾。

また、冠攣縮の発症機序の一つに慢性的な基礎的 NO 分泌の低下が関与していることが考えられ、NO 分泌を促す薬剤を併用することで、より効果的な治療が期待できると思わ

れる。HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるフルバスタチンは eNOS 遺伝子発現を上昇させることで内皮の NO 産生を増強させ、冠攣縮狭心症の患者（とくに C allele を持つ患者において）有効であること¹⁰⁾、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬よりも優れた NO 依存性内皮機能改善効果があることが報告されている¹¹⁾。本症例でも今後ステントを留置していない右冠動脈 #3 より末梢、あるいは左冠動脈に冠攣縮が起こる可能性も考えられることからフルバスタチンの内服を開始している。

ステント留置後に新たな部位で冠攣縮が起こったり、また、遠隔期にステント再狭窄が起こり狭心症の再発を認めることもあり^{1,2,4)}、有意狭窄を伴わない難治性の冠攣縮性狭心症に対するステント留置の適応については十分な内服治療の観察期間をおいて慎重に決定するべきである。また、このような症例においては背景に遺伝子異常を伴っていることもあり、遺伝子解析も必要と思われる。

このように難治性の冠攣縮性狭心症に対してステントを留置した場合、再狭窄や新たな病変の進行、冠攣縮再発の危険性もあり、今後も厳重な内服治療および経過観察が必要である。

結 論

薬物抵抗性の難治性冠攣縮性狭心症に対して薬物療法の強化はもちろんであるが、それでもコントロールできない症例においてステント留置術は有効な一手段と考えられる。また、難治性冠攣縮性狭心症においては遺伝子異常の可能性もあるため遺伝子解析も必要と考えられる。

文 献

- 1) Martí V, Ligeró C, García J, Kastanis P, Guindo J, Domínguez de Rozas JM. Stent implantation in variant angina refractory to medical treatment. *Clin Cardiol*. 2006; 29: 530-533.
- 2) 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.
- 3) Nedeljkovic MA, Ostojic M., Beleslin B. Treatment of medically uncontrolled coronary artery spasm in the normal coronary artery with coronary stenting. *J Invasive Cardiol*. 2002; 14: 633-635.
- 4) Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, Ito M, Hosaka Y, Nakagawa I, Kumakura M. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1120-1126.

- 5) Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 96-98.
- 6) Lopez JA, Angelini P, Leachman DR, Lufschanowski R. Gianturco-Roubin stent placement for variant angina refractory to medical treatment. *Catheter Cardiovasc Diagn.* 1994; 33: 161-165.
- 7) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K. T-786-->C Mutation in the 5' -Flanking Region of the Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation.* 1999; 99: 2864-2870.
- 8) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K, Yamamuro M, Nagayoshi Y, Kojima S, Kaikita K, Sugiyama S, Yasue H, Ogawa H. A novel genetic marker for coronary spasm in women from a genome-wide SNP analysis. *Pharmacogenetics and Genomics.* 2007; 17: 919-930.
- 9) Miyamoto Y, Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Yoshimura T, Yoshimura M, Harada M, Kajiyama N, Kishimoto I, Kuwahara K, Hino J, Ogawa E, Hamanaka I, Kamitani S, Takahashi N, Kawakami R, Kangawa K, Yasue H, Nakao K. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T-->C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2629-2637.
- 10) Abe K, Nakayama M, Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Yamamuro M, Sakamoto T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin: a relation with the -786T>C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15: 329-336.
- 11) Inoue T, Hayashi M, Takayanagi K, Morooka S. Lipid-lowering therapy with fluvastatin inhibits oxidative modification of low density lipoprotein and improves vascular endothelial function in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2002; 160: 369-376.