

# 日本冠微小循環障害研究会 (Japanese Association of Coronary Microvascular Dysfunction, J-CMD)

## ～冠微小循環障害の病態解明と治療戦略の確立を目指して～

国際医療福祉大学病院 循環器内科 | 武田守彦

国際医療福祉大学大学院 | 下川宏明

冠微小循環障害の重要性が世界的に認識されてきているが、実臨床における認識は十分ではなく、本邦でも冠微小循環障害の検査は限られた施設でしか実施されていない。下川らの研究チームは、以前より冠微小循環障害の基礎的、臨床的研究を続けており、冠微小循環調節の鍵になる可能性のある分子や、臨床像や疫学調査の結果を報告してきた。それらの研究を、新たに組織した「日本冠微小循環障害研究会 (J-CMD)」にて発展的に継続させ、この病態に対する医学界・一般社会の認識を向上させることを目指したい。その一環として、前向き患者登録研究を開始した。この研究は、機能的・組織学的・分子生物学的アプローチを用いて包括的に冠微小循環障害を検討するものであり、他に例を見ない独創的なものである。今後、本研究会では、患者登録研究を通じて日本人の冠微小循環障害のエビデンスを蓄積し、ホームページや研究会活動等を通して情報発信に努めていく予定である。

Although the importance of coronary microvascular dysfunction (CMD) in patients with chest pain and nonobstructive coronary arteries has been emerging, their pathogenesis and prognostic implications remains to be elucidated. Shimokawa and colleagues have previously reported several key molecules in the pathogenesis of CMD and the epidemiology of the disorders. However, standardization of diagnostic process and improving public understanding of this elusive disorders are needed for further investigation of CMD. Thus, the Japanese Association of CMD (J-CMD) has been established to facilitate the research and practice of CMD in Japan with 16 leading institutes.

### J-CMD設立までの背景

ステントやバルーンを用いたPCI治療は冠動脈の器質的狭窄が原因の狭心症に対する有効な治療として普及しているが、様々な課題を有している。大きな課題として、狭心症を疑わせる症状のある患者の約半数には、冠動脈造影を行っても有意狭窄病変が認められないこと、また有意狭窄をPCIで治療しても運動耐容能や長期予後が必ずしも改善されない症例が存在することが挙げられる。ORBITA研究<sup>1)</sup>

や ISCHEMIA研究<sup>2)</sup>といった大規模臨床試験の結果でも、目に見える冠動脈の器質的狭窄をPCIで治療しても、至適薬物療法群に比し、運動耐容能や長期予後が必ずしも改善するわけではないことが示された。これらを背景として、冠動脈機能異常の重要性が注目されている。冠動脈の機能異常としては、太い冠動脈の冠攣縮に加えて、通常の冠動脈造影では観察できないような冠微小血管の機能異常による狭心症がある<sup>3)</sup>。しかし、冠微小血管は冠循環の約95%を占めているにも関わらず、その機能に関してはほとんど解明さ

れていない。当研究会代表の下川らがこれまで九州大学や東北大学で行ってきた基礎的・臨床的研究の結果、微小冠動脈の機能異常には内皮機能不全による拡張能の低下と血管平滑筋の収縮能の亢進の2つの機序が関与していることが明らかとなった。そして、冠微小循環調節の鍵になる可能性のある分子として、内皮機能不全に関してはeNOS・Cu,Zn-SOD・ $\beta$ 1-integrin・PKG1 $\alpha$ の4分子、血管平滑筋収縮能亢進に関してはRho-kinaseの関与が示唆されている<sup>4~6)</sup>。

臨床の現場においては、冠微小循環障

害の正確な評価には観血的で詳細な心臓カテーテル検査が必要なことや病態解明に基づく標的分子が不明なことなどから、成因の解明や治療法の開発が遅れており、その病態や疫学は未解明と言ってよい状況であった。下川は、2012年、冠動脈の機能異常に関する国際共同研究組織 COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study) グループの創立に参加した。このCOVADISの研究<sup>7)</sup>では、厳格な診断基準に基づいて診断された微小血管狭心症患者が686名登録され、臨床像や長期予後に関して検討した結果、MACE (major coronary adverse events) が年率7.7%で生じていることが初めて明らかになり、長期予後に人種差や性差も認められなかった。この結果を受け、欧州心臓病学会がその重要性に鑑みてプレスリリースを行った<sup>8)</sup>。さらに、東北大学からの報告<sup>9)</sup>では、連続した安静時胸痛患者を検査したところ、同一患者で太い冠動脈の攣縮と冠微小循環障害が高率に重複しており、そうした冠動脈全長にわたる機能異常がある症例の長期予後が最も悪いことが明らかとなった。上記のような報告を背景として、ますます冠微小循環障害の注目度が高まってきている。世界的にも、本邦においても、冠微小循環障害の検査は限られた施設でしか実施されておらず、正しい診断にまで至らずに苦しんでいる患者が多いと思われる。冠微小循環障害の病態を解明すること、効果的な治療法を開発することは循環器診療の重要な課題である。

## J-CMDの意義・研究方法

上記のように、安定した虚血性心疾患の成因における冠微小循環障害の意義が

益々重要視される背景があるが、冠微小循環障害は、アプローチの難しさからその成因の多くが謎のまま残されている。そこで、我々は全国レベルの研究会である「日本冠微小循環障害研究会 (Japanese Association of Coronary Microvascular Dysfunction, J-CMD)」を日本心臓財団の後援の下に組織し、全国多機関共同研究により日本人におけるエビデンスの創出を目指すこととした。具体的には、5年間の研究期間を設定し、全国16の参加施設 (図1) において、心臓カテーテル検査

にて冠微小循環障害の存在が確認された症例の登録を前向きに行う (UMIN ID: 000047609)。既にキックオフ会議は2022年8月に終了しており、専用に構築された症例登録システムより登録を開始している。

解析予定の内容について述べる。心臓カテーテル検査においては、図2に示すように、器質的冠動脈狭窄の除外 (必要であればFFR検査を追加する) を行い、さらにアセチルコリン冠注などを用いた冠攣縮誘発試験にて、太い冠動脈の攣縮お

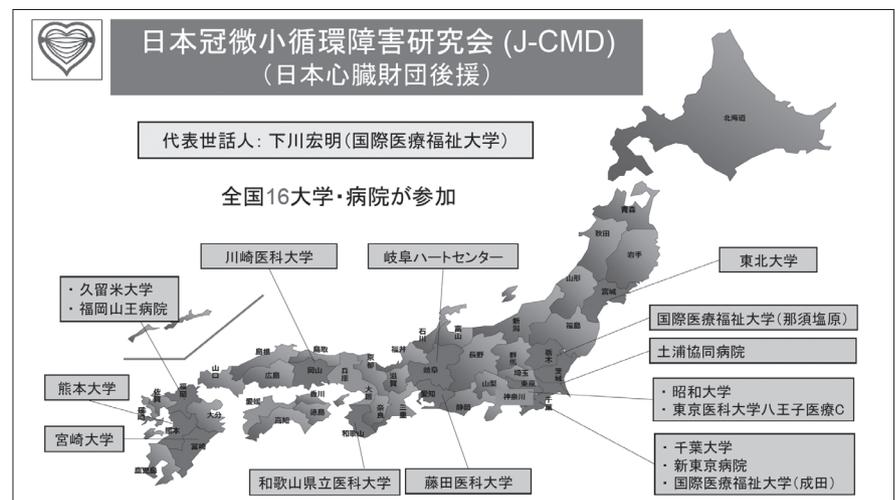


図1 日本冠微小循環障害研究会 (J-CMD) は全国16の参加施設において、冠微小循環障害の存在が確認された症例の登録を開始している

▶ 巻頭カラー参照

## J-CMD 患者登録研究のデザイン

### 1. 心臓カテーテル検査

- ①冠動脈造影: 器質的冠動脈病変の有無の確認。狭窄があれば FFR (Fractional flow reserve) 検査。
- ②冠攣縮誘発テスト (Acetylcholine): 左冠動脈 (20, 50, 100µg 冠注)、右冠動脈 (25, 50µg 冠注)。冠静脈洞での乳酸値を測定し、心筋虚血 (微小冠動脈攣縮) の有無を検討。
- ③冠拡張能検査 (Adenosine による最大冠拡張条件下): CFR (Coronary flow reserve)、IMR (Index of microcirculatory resistance) の測定。

上記の検査により冠微小循環障害の有無とその重複の詳細を明らかにする。

### 2. 心筋生検 (右室側心室中隔)、末梢静脈血採血

得られた心筋標本や末梢血白血球を用いて、冠微小循環障害の成因を解明するのに鍵となる可能性のある下記の分子について、血中濃度 (ELISA法)、組織学的検索 (通常染色、免疫染色、in situ hybridization)、mRNA発現 (RT-PCR法)、蛋白発現 (Western blot法) を検討する。

- 血管内皮関連分子: eNOS, Cu,Zn-SOD, Caveolin-1
- 血管平滑筋関連分子: Rho-kinase (ROCK1, ROCK2), PKG1α
- 線維化関連分子: TGF-β family, Smad family, MMP family, Collagenase family

図2 J-CMD患者登録研究は心臓カテーテル検査および、心筋生検と末梢血サンプルを用いることにより、機能的・組織学的・分子生物学的アプローチを用いて包括的に冠微小循環障害を検討するものである

よび冠微小血管の攣縮について検討する。また、アデノシン投与による最大冠拡張の条件下でCFR (coronary flow reserve) およびIMR (index of microcirculatory resistance) を測定する。これらの検査により冠微小循環障害の有無とその重複の詳細を明らかにすることができる。加えて、心筋生検及び末梢静脈血採血を行い、冠微小循環障害の成因を解明するのに鍵となる可能性のある分子 (図2) について、血中濃度 (ELISA法)、組織学的検索 (免疫染色法やin situ hybridization法)、mRNA発現 (RT-PCR法)、蛋白発現 (Western blot法) を検討する。

上記の如く機能的・組織学的・分子生物学的アプローチを用いて包括的に冠微小循環障害を検討する。重要性を増している冠微小循環障害に関する臨床研究において、このように具体的な複数の分子を対象に包括的に検討した研究は国内外にない。

## J-CMDの活動目標

これまで述べたように、冠微小循環障害の意義が重要視されているが、アプローチの難しさから成因や治療法は未解明な点が多い。診断法については、冠攣縮誘発試験の際に使用する薬剤として、アセチルコリンとエルゴノビンのどちらをどの程度の容量用いるのか、その際に心筋虚血のマーカである冠静脈洞血の乳酸値測定をルーチンで行うべきなのか、CFR/IMR測定へと進む際、血管拡張薬はアデノシンで良いのか、その投与法はどうか、さらに冠攣縮誘発とCFR/IMR測定はどの順番で行うのが正解なのか、などは各施設の方針に委ねられている。CMDの治療法については、冠危険

因子・生活習慣の改善を前提とし、改善のない場合は第一選択薬として $\beta$ 遮断薬やCa拮抗薬が推奨されている。それでも症状が残る症例においてはACE阻害薬やスタチンの有効性も報告されている。

今後、J-CMDから、本邦の冠微小循環障害の診断法と治療法の確立を目標とし、情報を発信する予定である。最終的にはCMD診療の全国の均てん化を目標とした。また、情報発信の第一弾として、J-CMDのホームページ (図3: <https://site2.convention.co.jp/j-cmd/index.html>) を作成したのでご覧頂ければ幸いです。今後、市民公開講座やマスメディアを利用した情報発信も予定している。

## おわりに

以前、我々が微小血管狭心症と診断した患者様から次のような言葉を頂いた。「夜間就寝中や朝方に発生する原因不明の胸痛発作に悩まされてきました。CTでも動脈硬化はないと言われ、内服でも改善しませんでした。貴院をインターネットで検索して受診し、微小血管の機能異常を伴う冠攣縮性狭心症と確定診断して頂き、胸のつかえがとれました。内服薬を調

整いただき、現在ではほとんど発作は起こらなくなりました。感謝しております」。

このような原因不明の胸痛に悩まされる方々の診断法、治療法が、J-CMDの活動により解明され、発展し、一般化することを願ってやまない。

(文献)

- 1) Al-Lamee R et al: Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 391(10115):31-40, 2018
- 2) Maron DJ et al: Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease (ISCHEMIA). *N Engl J Med* 382(15):1395-1407, 2020
- 3) Shimokawa H: Coronary vasomotion abnormalities. Springer Nature, Singapore, P1-154, 2021
- 4) Morikawa K et al: Pivotal role of Cu,Zn-SOD in endothelium-dependent hyperpolarization. *J Clin Invest* 112(12):1871-1879, 2003
- 5) Shimokawa H: 2014 William Harvey Lecture. Importance of coronary vasomotion abnormalities -From bench top bedside-. *Eur Heart J* 5(45):3180-3193, 2014
- 6) Shimokawa H et al: RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system. *Circ Res* 118(2):352-366, 2016
- 7) Shimokawa H et al: Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J* 42(44):4592-4600, 2021
- 8) European Society of Cardiology. Disease of the smallest heart blood vessels is important global health problem. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/disease-of-the-smallest-heart-blood-vessels-is-important-global-health-problem>. 2021
- 9) Suda A et al: Coronary functional abnormalities in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 74(19):2350-2360, 2019



図3 J-CMDのホームページ (<https://site2.convention.co.jp/j-cmd/index.html>) を開設した