

第 6 回 J-CMD 研究会 抄録

演題1

労作後失神を契機に診断された心筋部ブリッジの 2 症例:ドブタミン負荷 RFR による機能的虚血評価

国立病院機構 東京医療センター

東谷卓美、曾充人、青山真之、宮崎良央、西村崇文、坂本宗久

【背景】

心筋架橋は労作時虚血や胸痛の原因となり得るが、その病態には心外膜血管攣縮や微小血管障害が関与することがあり、単一の評価法では病態把握が困難な場合がある。

【症例①】

61 歳男性。労作時に胸部違和感および前失神様症状を繰り返していた。冠動脈 CT にて左前下行枝近位部に中等度狭窄および中間部に心筋架橋を認め、症状との関連評価目的に精査を行った。冠動脈造影では左前下行枝近位部に 50%狭窄、中間部に心筋架橋を認めた。アセチルコリン負荷試験では左冠動脈において心筋架橋部を中心に高度攣縮が誘発され、胸痛および虚血性心電図変化を伴い冠攣縮陽性と判断した。Pressure wire による評価では RFR および FFR はいずれも 0.93 であった。一方、CFR 2.8、IMR 25.2 と微小血管障害を示唆する所見を認めた。さらにドブタミン負荷 RFR では 20 γ 負荷したところで 0.74 まで低下した。心筋架橋部は労作時に強い compression を受けていることが確認され、虚血に寄与している可能性が示唆された。ドブタミン負荷中に高度の血圧低下をきたし、前失神症状が再現された。

【症例②】

66 歳男性。飲酒後電車で走って駆け込んだ後に失神して当院に搬送された。来院時の心電図変化は認めず、心筋逸脱酵素の上昇も認めなかった。外来で実施したホルター心電図では夜間就寝中に ST 上昇を認めた。冠動脈 CT では有意狭窄認めなかったが、左前下行枝中間部に心筋架橋を認めた。アセチルコリン負荷試験では心筋架橋部を中心に冠攣縮陽性。ドブタミン負荷 RFR (10 γ)は 0.74 まで低下し、前失神症状が再現された。

症例①、②いずれも心筋架橋が労作時の心筋虚血、冠攣縮、微小血管障害、心筋架橋手前の動脈硬化性変化進行に関与している可能性が高いと考えられた。またドブタミン負荷中に血圧低下をきたし、前失神症状への関与も示唆された。薬物療法として、陰性変力・陰性変時作用および抗攣縮作用を有するジルチアゼムの投薬を開始し、以後症状の再燃を認めていない。

【考察】

本症例では心筋架橋に加え、冠攣縮および微小血管障害が複合的に関与することで労作後失神症状が出現したと考えられた。心筋架橋症例においては、解剖学的評価にとどまらず、冠攣縮誘発試験、微小循環評価、ドブタミン負荷生理学的評価を組み合わせた包括的生理学的評価が病態理解および治療戦略決定に有用である。

演題2

冠攣縮誘発検査の診断基準の違いが臨床的特徴および転帰に及ぼす影響

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

大長 由幸、齋藤 佑一、小林 欣夫

【背景】冠攣縮性狭心症の診断において、アセチルコリンおよびエルゴノビン冠動脈内投与による負荷試験が行われる。アセチルコリン・エルゴノビン負荷試験のガイドライン上の陽性の定義は、有意な心外膜血管攣縮に加えて、心筋虚血所見としての胸部症状と心電図変化をともに伴うこととされている。しかし実臨床においては、有意な心外膜血管攣縮が誘発されるにも関わらず、胸部症状もしくは心電図変化のいずれかしか伴わないことも経験される。以前の我々の報告では、アセチルコリン負荷試験を受けた患者において、これらの診断基準の違い、すなわち虚血所見としての胸部症状と心電図変化の両者もしくは片方を伴うか、では患者背景や臨床転帰に有意な違いがみられなかった。しかし同研究は、単施設の後方視的解析であった。

【目的】多施設大規模レジストリーのデータを用いて、冠攣縮誘発試験の診断基準の違いによる患者背景や転帰を評価する。

【方法】J-CMD 研究に登録され、アセチルコリンおよびエルゴノビン負荷試験が施行された1375例を対象とした。患者は以下の3群、すなわち有意な心外膜冠動脈攣縮に胸部症状および心電図変化の両方を伴う負荷試験陽性群（狭義の陽性群）、有意な心外膜冠動脈攣縮に胸部症状または心電図変化のいずれかを伴う負荷試験陽性群（広義の陽性群）、および負荷試験陰性群、に分類された。本研究会において、3群間における臨床背景の比較を中間報告する。

【結果】1375例のうち、狭義の負荷試験陽性群は417例（30%）、広義の負荷試験陽性群は242例（18%）、負荷試験陰性群は716例（52%）であった。臨床的背景に関して、狭義および広義の陽性群間では概ね同等であった。陽性群（狭義または広義）と陰性群との比較では、陽性群で男性、喫煙者の割合が有意に多く、高血圧症や糖尿病の罹病率は陰性群で高かった。

【結論】アセチルコリンおよびエルゴノビン負荷試験が施行された患者において、心筋虚血所見として狭義と広義の基準を用いて診断された冠攣縮性狭心症患者の間で、臨床的背景に有意な差はみられなかった。今後は、診断後の服薬内容や生活の質（QOL）、臨床的イベントを含めた解析を行っていく予定である。

演題3

不安・抑うつ患者における INOCA の頻度と狭心症症状の乖離

— J-CMD 全国レジストリー —

熊本大学循環器内科

松澤泰志、中村洸介、石井正将、辻田賢一

【背景】不安・抑うつは冠動脈機能異常と関連する一方、不安・抑うつを有する患者では胸痛が心因性か心原性かの判断が困難である。しかし、不安・抑うつ患者における Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries (INOCA) の頻度や、狭心症症状と虚血所見との乖離については十分に検討されていない。

【方法】J-CMD に登録された胸痛患者 1,285 例のうち、器質的狭窄例 (214 例) および不安・抑うつデータ欠損例 (392 例) を除外した 679 例を解析対象とした。不安・抑うつは併存疾患としての診断歴または治療薬服用の有無により定義した。狭心症症状は Seattle Angina Questionnaire (SAQ) で評価した。心臓カテーテル検査による冠攣縮誘発試験および Coronary Microvascular Dysfunction (CMD) 評価に基づき INOCA を診断し、不安・抑うつの有無による INOCA の頻度ならびに症状と虚血・冠動脈機能異常との関連を検討した。

【結果】解析対象 679 例のうち、不安・抑うつありは 52 例、なしは 627 例であった。不安・抑うつ群は女性が多く、年齢が若く、高血圧および喫煙の頻度は低かった。INOCA の頻度は不安・抑うつ群でも高く (65.4%)、不安・抑うつなし群 (69.1%) と同程度であった ($P=0.64$)。冠攣縮陽性の頻度も不安・抑うつ群で 46.2%と少なくなく、両群間に有意差を認めなかった (49.3%、 $P=0.77$)。SAQ summary score は不安・抑うつ群で有意に低値であった (58.7 ± 22.4 vs 66.7 ± 17.5 、 $P=0.002$)。多変量解析では、不安・抑うつは CMD および冠攣縮とは独立して SAQ summary score 低値と関連した。不安・抑うつなし群では SAQ summary score 低値は INOCA 陽性と関連したが、不安・抑うつあり群では関連を認めず、交互作用はボーダーラインであった ($P=0.129$)。

【結論】不安・抑うつを有する患者においても INOCA および冠攣縮は少なからず認められ、その頻度は不安・抑うつを有さない患者と同程度であった。一方、不安・抑うつは冠動脈機能異常とは独立して狭心症症状の重症度と関連しており、症状と虚血所見との乖離が示唆された。不安・抑うつ患者においても心理的要因のみに帰することなく、適切な冠動脈機能評価と症状マネジメントの両立が重要である。

演題4

心血管リスク因子(CVRF)が ANOCA における Phenotype とその予後に及ぼす影響に関する検討

和歌山県立医科大学 循環器内科

尾崎雄一, 出崎祐気, 串 雅紀, 田中 篤

背景: 虚血性心疾患 (IHD) 患者では、心血管リスク因子 (CVRF) は冠微小血循環障害 (CMD) のリスクを高める予後不良のマーカーであることが報告されている。実際、冠動脈疾患の重症度は CMD の悪化と相関している。さらに、CMD は閉塞性冠動脈疾患のない患者における心筋虚血の原因であり、これらの患者の予後不良とも関係している。これまでの研究では、冠動脈内皮機能障害の存在が長期的に冠動脈疾患の発症と関連していることが示されており、これは、CMD に存在する機能的および構造的異常とその後の心外膜疾患の発症との間に関連があることを裏付けている。CMD は他の臓器の微小血管機能障害とも関連しており、複数の領域における動脈硬化性疾患の根本的メカニズムである可能性がある。これまで IHD 患者における CVRF、冠動脈アテローム性動脈硬化症、および CMD の関連性は広く研究されているが、ANOCA 患者におけるこれらの関連性に関する情報は不足している。

目的: J-CMD registry から閉塞性冠動脈疾患のない ANOCA 患者において、CVRF が冠攣縮および冠微小血循環障害などの phenotype とその予後に及ぼす影響を評価することである。

方法: J-CMD registry に登録された全症例のベースラインの臨床的特徴（基本データ、冠危険因子、LDL/TG/HbA1c/BNP などの採血データ）、IDP で得られた生理学的指標および ANOCA の phenotype、冠微小循環の機能的評価、主要心血管イベント（MACE: Major Adverse Cardiovascular Events）についてのデータ収集を行う。CVRF が ANOCA における Phenotype とその予後に及ぼす影響について網羅的に検討を行う。

期待される成果: ANOCA 患者において CVRF と phenotype (VSA, CMD, その合併など) 及びその予後との関連を解明することで、冠攣縮・冠微小血管機能の改善に対して動脈硬化性疾患の管理が重要であることが報告できる。さらにはその結果が ANOCNA の治療戦略の進展に繋がることが期待される。

演題5

機能的 CMD と構造的 CMD における臨床表現型の相違 — J-CMD レジストリからの知見 —

土浦協同病院 循環器内科

金地 嘉久、臼井 英祐、上野 弘貴、左山 耕大、渡邊 匠、渡邊 崇弘、村上 理子、廣井 駿太、細川 凱生、角田 恒和

【背景】冠微小血管障害（coronary microvascular dysfunction：CMD）は、非閉塞性冠動脈疾患を伴う狭心症（angina with non-obstructive coronary arteries：ANOCA）の主要な病態である。CMD は機能的（functional）および構造的（structural）エンドタイプに分類されるが、両者に特異的な臨床背景の違いについては十分に解明されていない。本研究の目的は、ANOCA 患者における機能的 CMD と構造的 CMD の臨床的特徴を明らかにすることである。

【方法】全国多施設前向きレジストリである J-CMD レジストリ（UMIN000047609）に登録された ANOCA 患者 1,101 例を対象とし、侵襲的冠生理学的評価を行った。CMD は冠血流予備能（coronary flow reserve：CFR） <2.5 と定義した。さらに微小循環抵抗指数（index of microcirculatory resistance：IMR）を用い、 $IMR < 25$ を機能的 CMD、 $IMR \geq 25$ を構造的 CMD と分類した。各 CMD エンドタイプに関連する因子を多変量解析により検討した。

【結果】機能的 CMD は 150 例（13.6%）、構造的 CMD は 167 例（15.2%）に認められた。CMD 全体としては、高齢、喫煙、慢性腎臓病、高血糖、拡張機能障害が有意な関連因子であり、冠攣縮は逆相関を示した。エンドタイプ別解析では、構造的 CMD は左室径の増大（OR 1.03）、 E/e' 高値（OR 1.08）、NT-proBNP 高値（OR 1.44）など、心筋リモデリングおよび拡張障害を反映する指標と強く関連していた。一方、機能的 CMD は労作性狭心症（OR 2.12）および低 BMI（OR 0.95）と関連し、症候性・代謝的要因との関与が示唆された。

【結論】ANOCA 患者において、CMD はエンドタイプごとに明確に異なる臨床表現型を示した。構造的 CMD は血行動態的・形態学的リモデリングと関連し、機能的 CMD は代謝異常および症候性要因と関連していた。CMD の生理学的エンドタイピングは、ANOCA における個別化リスク層別化および標的治療戦略の構築に重要であることが示唆された。

演題6

ANOCA における冠動脈血管運動機能障害の領域間不均一性: 全国 J-CMD レジストリに基づく多枝系統的評価の必要性

土浦協同病院 循環器内科

細川凱生、金地嘉久、臼井英祐、上野弘貴、左山耕大、渡邊匠、渡邊崇弘、村上理子、廣井駿太、角田恒和

【背景】冠動脈閉塞を伴わない狭心症（ANOCA）の診断は、これまで主として左前下行枝の単枝評価に基づいて行われることが多かった。その背景には、冠微小循環障害（CMD）が全冠動脈に均一に存在するという従来の概念がある。しかし近年、血管運動機能異常は冠動脈領域ごとに異なる可能性が示唆されており、単枝評価では患者レベルの真の病態を見逃し、診断精度を損なう可能性がある。

【方法】全国多施設前向き J-CMD レジストリより、左前下行枝（LAD）および右冠動脈（RCA）の両枝に対して包括的な生理学的・血管運動機能評価を施行した 213 例を解析対象とした。評価項目は薬物負荷による冠攣縮誘発試験およびサーモダイリユーション法による冠血流予備能（CFR）と微小循環抵抗指数（IMR）を含む。CMD は冠血流予備能（CFR） < 2.5 を基準に定義し、さらに IMR 値に基づいて、IMR ≥ 25 を構造的 CMD、IMR < 25 を機能的 CMD に分類した。冠動脈各領域間の診断一致性は κ 統計量を用いて評価した。

【結果】冠動脈領域間において顕著な診断的不一致が認められた。心外膜攣縮（EVS）は $\kappa = 0.28$ と低一致、構造的 CMD は $\kappa = 0.10$ 、機能的 CMD は $\kappa = 0.05$ といずれもほぼ一致を認めなかった。一方、微小血管攣縮（MVS）は $\kappa = 0.59$ と中等度の一致を示した。LAD と RCA では全体として 58.7% の症例で診断の不一致が生じており、LAD 単枝評価のみでは 32.4% の症例が誤分類される可能性が示された。多枝評価により診断精度は向上し、異常なしと判断される症例は 38.0% から 25.8% に減少し、重複する病態エンドタイプが 7.0% に新たに同定された。

【結論】ANOCA における冠血管運動異常は本質的に領域的不均一性を特徴とする。単枝評価に依存した診断は誤診および表現型の過小評価につながる可能性が高い。患者の冠循環病態を正確に把握し、個別化治療につなげるためには系統的な多枝評価が不可欠である。