

## 虚血性心疾患の病態と治療 —最近の動向と展望—

下尾和敏

明治鍼灸大学内科学教室

**要旨：**虚血性心疾患は、冠動脈の血流が絶対的または相対的に減少し心筋の需要量を満たし得ないような状態に陥った疾患群の総称であり、近年日本でも欧米並に増加してきた疾患である。狭心症と心筋梗塞に大別されるが、不安定狭心症や急性心筋梗塞を一括して急性冠動脈症候群とする概念が提唱され、近年その疾患概念も様変わりしつつある。一方本疾患の病態も次第に明らかに成りつつあり、特に動脈硬化の病態と血管弛緩収縮機転に関しては、一酸化窒素の研究や自律神経活動との関連など研究成果があげられており、治療への応用が為されようとしている。本疾患の治療は食事運動療法をはじめ、各種薬物療法が内科的治療法として確立されてきた。一方侵襲的治療として近年その手技が格段に進歩した冠動脈バイパス術に加え、冠動脈インターベンションが冠動脈硬化病変の治療法として急速に進歩してきている。我々医療人はこの疾患の病態を十分把握し、かつ東西医療を問わずアップデートな医療情報を集積応用し、症例に適した最良かつ最新の治療法を選択することが重要である。

### はじめに

虚血性心疾患は、冠動脈の血流が絶対的または相対的に減少し心筋の需要量を満たし得ないような状態に陥った疾患群の総称である。大別して、一過性の虚血による特有な胸痛ないし胸部不快感(狭心痛)を主症状とする臨床症候群が狭心症であり、心筋虚血が一定時間持続した結果、心筋細胞が壊死に陥り肉眼的に認めうる大きさになったものを心筋梗塞と呼称する。しかし、1992年のFusterらの報告<sup>1)</sup>以来、不安定狭心症や急性心筋梗塞を一括して急性冠動脈症候群と呼ぶようになり、近年その疾患概念も様変わりしつつある。

虚血性心疾患は欧米では近年になり罹病率や死亡率は著しく減少しているが、我が国ではむしろ増加傾向にあり、社会の高齢化や肥満、糖尿病、高脂血症などの虚血性心疾患の危険因子の増加によって、この疾患は今後さらに増加することが予測され、その対策は急務である。一方これらの危険因子と病態との関わりも次第に明らかに成りつつある。特に動脈硬化の病態と血管弛緩収縮機転に関しては、1998年のノーベル医学生理学賞の対象となった一酸化窒素(NO)の研究をはじめめざまし

い研究成果があげられており、治療への応用が為されようとしている。

本疾患の治療は一次予防でもある食事運動療法をはじめ、ニトロ製剤やカルシウム拮抗剤などの冠血管拡張剤、 $\beta$ 遮断薬、血栓形成を抑制する抗凝固療法、高コレステロール血症治療薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬など)の薬物療法が内科的治療法として確立されてきた。一方侵襲的治療として近年その手技が格段に進歩した冠動脈バイパス術に加え、1990年頃より冠動脈インターベンション(広義の経皮的冠動脈形成術PTCA)が冠動脈硬化病変の治療法として急速に進歩してきている。そこで本稿では虚血性心疾患の病態に関する最近の知見と新しい治療法を文献考察を加えて解説紹介し、鍼灸治療の可能性にも言及する。

### 冠血流減少の成因

冠動脈血流の減少をきたす最大の原因は心表面を走行する太い冠動脈の動脈硬化である。冠動脈はアテローム硬化の好発部位であり、その内径狭窄が75%以上になると、安静時においても血流が減少するといわれている。また太い冠動脈の機

Key Words : 虚血性心疾患 Ischemic heart disease, 病態 Pathogenesis, 治療 Treatment, 鍼刺激 Acupuncture,

†連絡先：〒629-0392 京都府船井郡日吉町 明治鍼灸大学 内科学教室

能的狭窄，すなわち冠攣縮は一過性に冠血流を減少させ，安静時狭心症（異型狭心症）の発症機序とされる．図1は狭心症の分類であるが，右端列は発生機序から分類されたものである．冠動脈硬化による器質性狭心症と冠攣縮性狭心症が狭心症の大部分を占めるが，そのほかに冠微小循環の異常によると思われる心筋虚血が存在し syndrome Xともよばれている．また稀ではあるが塞栓症，冠動脈炎，川崎病，梅毒および先天性奇形なども冠血流減少の原因となる．

心筋の酸素需要を増加させる因子としては，身体労作，精神的興奮，頻脈，血圧上昇，心肥大，甲状腺機能亢進症などがある．これらは単独で心

筋虚血を引き起こすことは稀でほとんどは冠動脈硬化を基にした病態を修飾する因子として発症に関与する．

動脈硬化を促進するいわゆる危険因子はいろいろ知られており，加齢，遺伝的素因，高血圧，高脂血症，喫煙，糖尿病，肥満，運動不足，性格，精神的ストレスなどが挙げられている．高脂血症の中で高トリグリセライド血症は，かつては危険因子に含まれていなかったが，近年死の四重奏（KaplanのDeadly quartet<sup>2)</sup>，1989）の一因子として取り上げられるようになった．特に耐糖能異常，高脂血症，高血圧，高インスリン血症，肥満などの多項目冠動脈疾患危険因子が集積した疾

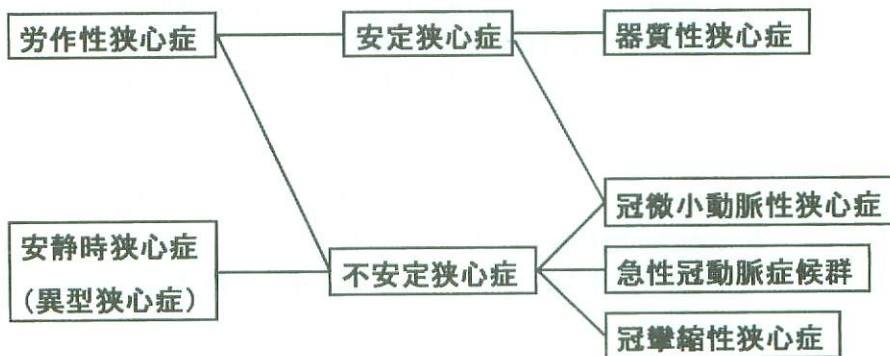


図1. 狭心症の分類

左端は症状の出現状況による分類，中は症状の安定性，右端は病態による分類を示す．

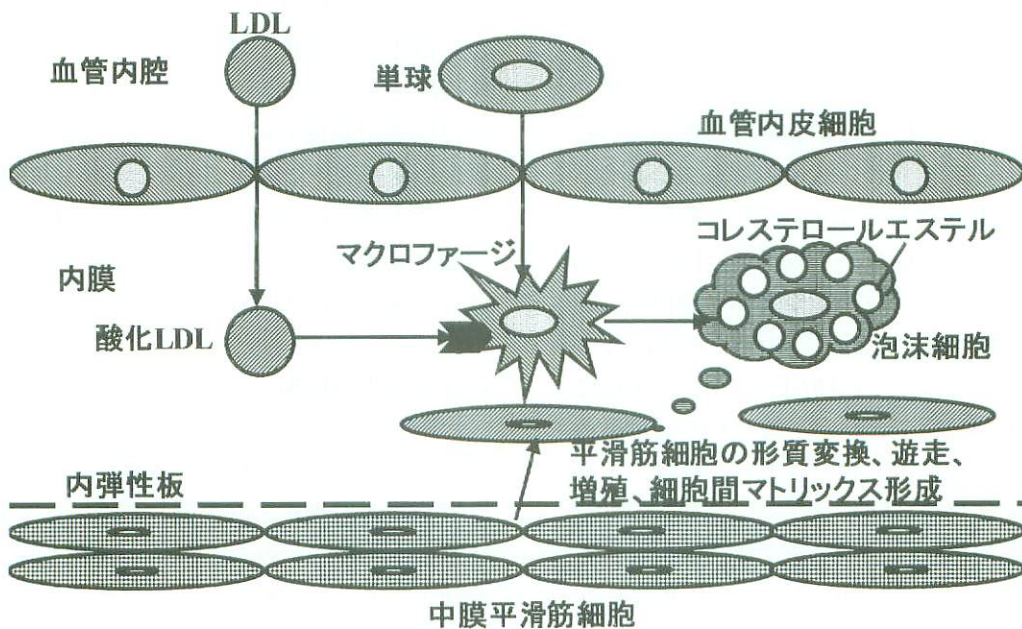


図2. Ross の酸化修飾仮説

変性 LDL はマクロファージに取り込まれコレステロールエステルとして蓄積され泡沫細胞となる．泡沫細胞は平滑筋細胞に働き形質変換，遊走，増殖させ，さらに細胞間マトリックスの形成を促す．  
 (Ross R: Nature362:801-809, 1993より改変)

患概念をマルチプルリスクファクター症候群と呼ぶようになり、これらの共通基盤としてインスリン抵抗性（インスリン抵抗性症候群<sup>31</sup>）が証明されている。

**アテローム硬化の発生機序**

動脈硬化の発症機序は多くの研究があるがいまだに解明されたとは言いがたい。しかし、アテローム硬化はプラークの形成に始まり、プラークの形成はコレステロールの蓄積から始まることは古くから知られていた。1993年、このプラークの形成に対しRossらは酸化修飾仮説<sup>43</sup>を提唱し、広く受け入れられるようになった（図2）。

すなわちプラークのコレステロールは血中の low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)由来であり、このLDLは極めて小さな粒子であるため容易に血管内皮あるいは傷害された内皮の細胞間隙を通過し、内膜内で酸化され変性LDLとなる。一方、酸化LDLは内皮細胞に作用して単球に対する接着分子の発現を促し、単球を細胞間隙から進入させる。この単球はマクロファージに形質変換し、細胞膜のLDL受容体をスカベンジャー受容体に変換させる。マクロファージはスカベンジャー受容体に認識された酸化LDLを取り込み、コレステロールエステルとして蓄積し泡沫細胞と変化する。これを起点として中膜平滑筋細胞の遊走、増殖、細胞間マトリックスの形成が起こり、

アテローム硬化が進展する。臨床的にも、この説に基づいてプラークの形成予防のため血清コレステロールを低下させる薬剤<sup>51</sup>やLDLの酸化を抑制する薬剤<sup>61, 71</sup>が最近開発され効果を上げている。

**冠攣縮の発生機序**

冠攣縮には自律神経活動、血管内膜の傷害、中膜平滑筋を収縮させる多くの液性因子の関与や内皮型一酸化窒素合成酵素の遺伝子異常<sup>81</sup>などが報告されており、一部については解明が進んでいる。しかし総ての冠攣縮メカニズムが解明されたとは未だにいけない状況にある。

**a) 冠攣縮と自律神経活動**

異型狭心症の発症時間は周期的に副交感神経活動が亢進する深夜から早朝の安静時に多く、副交感神経活動が低下する日中労作時には少ない。自律神経活動の評価法である心拍変動周波数領域解析（パワースペクトル解析）を用いた検討では、冠攣縮発症10分前より副交感神経活動の亢進と5分前より交感神経活動の亢進を認めるとの報告がある<sup>91</sup>。一方、異型狭心症の冠攣縮は副交感神経の神経伝達物質であるアセチルコリン(Ach)とAchの誘導体であるメサコリンにより誘発され、副交感神経遮断薬であるアトロピンで抑制される<sup>101</sup>。また少量のAchを正常冠状動脈内に注入すると冠動脈は内皮依存性弛緩反応を示す（図3）。しか

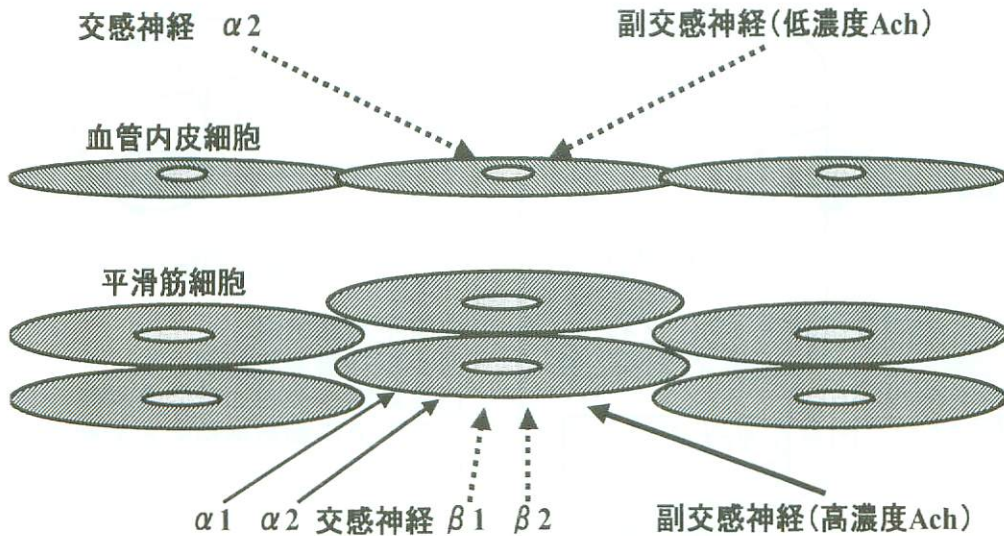


図3. 自律神経と冠状動脈の収縮・弛緩

実線は血管の収縮反応、点線は拡張反応を示す。副交感神経刺激では実験的低濃度のAchでは内皮を介して弛緩反応を示し、高濃度では平滑筋細胞のムスカリン受容体を介して収縮を引き起こすことが知られている。

し異型狭心症例では少量のAchでも容易に血管収縮から攣縮を起こしうる<sup>11)</sup>。これらのことは異型狭心症の冠動脈では副交感神経活動に対して感受性が亢進している可能性を示唆する。

これに対し、冠攣縮の発生に交感神経 $\alpha$ 受容体が関与することも報告されている。プロプラノロール内服により $\beta$ 受容体を遮断した後、エピネフリン皮下注を行い $\alpha$ 受容体を刺激すると冠攣縮が誘発される<sup>12)</sup>。また、正常冠動脈では $\alpha_2$ 受容体刺激により内皮依存性拡張反応を示すが(図3)、内皮細胞障害が存在するとこの弛緩反応が消失し、冠動脈は $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体刺激による血管平滑筋に対する直接的収縮作用が亢進する状態となる。この状態で夜間から早朝にかけての自律神経活動の変動に伴い、冠攣縮が発症することが考えられている。

このように冠攣縮は交感神経活動と副交感神経活動のいずれの亢進状態でも発症する可能性が報告されているが、臨床的に両者のバランスと亢進状態をコントロールする方法はまだ確立されていない。現在、冠攣縮の治療法は直接血管平滑筋を弛緩させる亜硝酸剤とカルシウム拮抗薬が中心となっている。この自律神経活動に対しては、鍼灸治療が何らかの影響を及ぼす可能性が予見されているが、残念ながらそのメカニズムについてはま

だ研究の緒についたばかりである。

#### b) 冠攣縮と一酸化窒素(NO)

血管内皮細胞におけるNO産生は自律神経刺激、アセチルコリン、サブスタンスP、ブラディキニン、セロトニンなどにより促進される。これらの細胞外アゴニストは細胞膜の受容体に作用して、G蛋白を介しホスホリパーゼCを活性化し、細胞膜イノシトールリン脂質を分解してイノシトール三リン酸を生成する。イノシトール三リン酸は小胞体から $Ca^{2+}$ を動員しカルモデュリンを介し、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)を活性化しNO産生を促進する。生成されたNOは容易に拡散し、隣接する血管平滑筋に働き弛緩させる(図4)。

NO産生障害により冠攣縮を始め動脈硬化機転が促進されることが考えられているが、その産生障害の一つにeNOS遺伝子異常がある。eNOS遺伝子にはいくつかの遺伝子多型が知られているが、その一つであるGlu298Aspは冠攣縮性狭心症や心筋梗塞と有意な関連を示すことが報告されている<sup>13)</sup>。また、動脈硬化血管や高コレステロール血症では内皮依存性弛緩反応が減弱しており、そのメカニズムとして酸化LDL中のリゾホスファチジルコリンがホスホリパーゼCの活性化反応を阻害してeNOSによるNO産生を抑制することが考えられている<sup>14)</sup>。

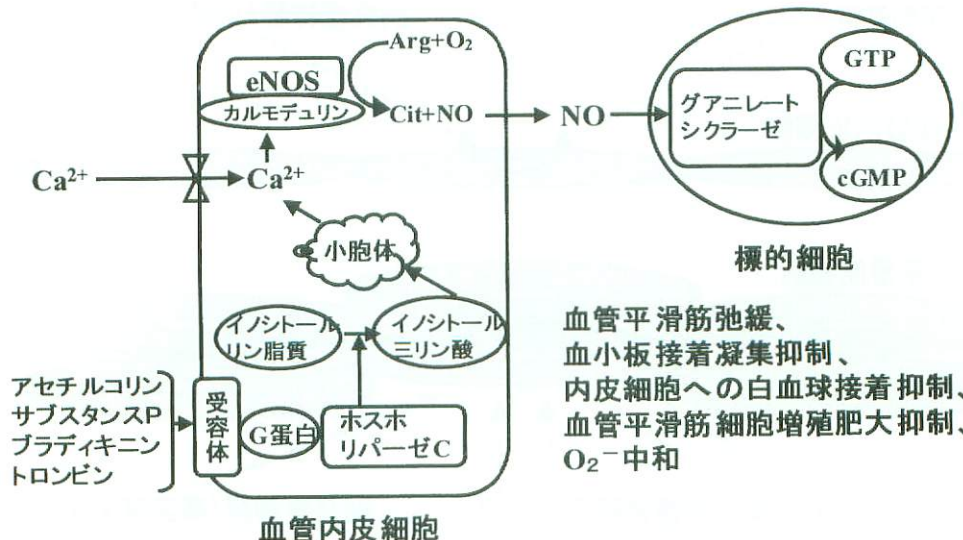


図4. 血管内皮のNO生産の機序

内皮細胞内で生産されたNOは細胞間隙を容易に拡散し隣接する血管平滑筋細胞を弛緩、遊走させ、さらに血小板や白血球にも作用する。(川原ら：循環器専門医3：317, 1995より改変)

### 急性冠動脈症候群の自律神経活性

1992年Fusterら<sup>1)</sup>により急性冠動脈症候群の概念が報告されて以来、不安定狭心症や急性心筋梗塞、冠動脈の血栓性閉塞を伴う突然死などを一括して急性冠動脈症候群と呼ぶようになった。本症は動脈硬化性病変部のアテロームの破綻に引き続く血栓形成や冠攣縮などの諸因子により冠動脈に閉塞機転が生じて発症するとされる。

急性冠動脈症候群の発症には日内変動が認められ、本症候群は早朝から午前中に多く発症することが知られており<sup>15)</sup>、これは交感神経活動を反映する血漿ノルエピネフリンやエピネフリン濃度の日内変動パターンとほぼ一致する<sup>16)</sup>。すなわち急性冠動脈症候群の発症時間帯が副交感神経活動期から交感神経活動期に移行する時間帯に一致し、交感神経β受容体活性化に伴う心筋酸素需要量の増加、α受容体活性化による冠動脈収縮による酸素供給量の減少およびカテコラミン濃度の上昇による血小板凝集能の亢進などが引き金になって、プラークの破綻と血栓形成に至り、急性冠動脈症候群が発症するのではないかと考えられている<sup>16)</sup>。実際、臨床研究においてもβ遮断薬投与例<sup>17)</sup>、自律神経障害を有する糖尿病例<sup>18)</sup>、およびアスピリンなどの抗血小板薬投与例<sup>19)</sup>では心筋梗塞発症の日内変動が消失することが報告されている。

### 虚血性心疾患に対する薬剤治療

#### a) 抗虚血薬

狭心症発作の予防には硝酸薬、Ca拮抗薬、β遮断薬などの抗虚血経口剤を2～3種類併用し、アスピリンなどの抗凝固療法を併用する。これらに抵抗する狭心症には硝酸薬、Ca拮抗薬、ニコランジルなどの点滴治療が保存的治療の中心となる。さらに薬剤治療抵抗性の場合には侵襲的治療の適応となる。不安定狭心症の約1/4の症例薬物治療に抵抗するといわれ、この治療の限界を見極めることが重要である。

#### ①硝酸薬

硝酸薬では血管拡張作用のほか、内膜細胞由来NOと同様に血小板凝集および粘着の抑制、平滑筋増殖の抑制、内皮細胞の白血球接着抑制<sup>20)</sup>など冠動脈硬化の進展抑制に働いていることが *in vitro* で報告されている。しかし、一方で虚血性

心疾患例における硝酸薬の長期服用の大規模臨床試験では予後改善が認められないどころか、突然死、心筋梗塞再発、心不全死が非服用例に比べ有意に高頻度であったという報告もある<sup>21)</sup>。一般には硝酸薬には耐性の形成があるため、長期予後は悪化はさせないまでも、改善は認められないというのが通説になりつつある。

#### ②β遮断薬

これに対してβ遮断薬には以前から長期予後の改善が報告されており、この理由として従来確認されている心拍数の減少作用、左室壁張力低下作用、心収縮力抑制作用、交感神経活性減少作用による抗心筋虚血作用のほかに、抗冠動脈硬化作用としてカテコラミン増加による内皮細胞損傷を抑制する効果、血小板活性化の抑制作用、LDLコレステロールの血管壁内への取り込み抑制効果、抗酸化作用による酸化LDL生成の抑制効果などが考えられている<sup>22)</sup>。

#### ③Ca拮抗薬

Ca拮抗薬はジルチアゼムやニフェジピンに代表されるように強い冠拡張作用を有し、冠攣縮性狭心症に対しては極めて有効で第一選択薬とされている。しかし長期予後では、初期の短時間作用型ニフェジピンの投与で虚血性心疾患患者での心血管事故や死亡率の増加が報告され、比較的降圧が緩やかで反射性交感神経緊張がないとされるアムロジピンでも非虚血性心不全の心事故減少と生存率上昇をもたらしたが虚血性心不全例ではプラセボと有意差を認めていない<sup>23)</sup>。ただこれらの長期予後の報告は海外の症例であり、冠攣縮の関与が多いとされる日本の虚血性心疾患ではまた異なる結果になる可能性がある。

#### b) 抗動脈硬化薬

虚血性心疾患の薬剤として狭心症発作を抑える効果は認められないが、抗動脈硬化作用を持つ薬剤が長期予後を改善するとして臨床的に脚光を浴びるようになってきた。ACE阻害薬は降圧剤、心不全治療薬として優れた薬剤として既に認められているが、血管壁のプラークの安定化や退縮に効果を現す薬剤としても注目されてきている<sup>24)</sup>。その機序としてアンギオテンシンIIの産生抑制、ブラディキニンの分解抑制による二次的な内皮細胞からのNO放出の促進に加えて、マクロファージの遊走やコレステロール蓄積の抑制作用、交感

神経活性の抑制，抗血栓作用などが考えられている。またHMG-CoA還元酵素阻害薬などの高脂血症に対する薬剤が狭心症の一次予防と二次予防の薬剤として有用であることが大規模臨床試験で証明されつつある<sup>5), 25)</sup>。

### c)抗血栓薬

#### ①アスピリン，ヘパリン，チクロピジン

急性冠動脈症候群において一旦破綻したプラークには血栓の関与があるためヘパリンやアスピリン，チクロピジンなどの抗血栓薬の使用が有用である。不安定狭心症例でアスピリンは心筋梗塞合併と心臓死を30%から50%減少させることが知られている。最近ヘパリンの欠点を改善し，長い半減期と皮下注射という特徴を持つ低分子ヘパリンが開発され，従来のヘパリンに比べて心筋梗塞の発症を低下させ，6ヶ月予後を改善させている<sup>26)</sup>。しかし，後述のインターベンション後再狭窄に対しては，有意な効果は得られていない。

#### ②Gp II b/III a拮抗薬

また活性化血小板の表面に発現する糖蛋白(Gp) II b/III aリセプターは血小板凝集の最終段階に作用する糖蛋白である。このリセプターにフィブリノーゲンやvon Willbrand因子が結合し，血小板凝集が生じる。このリセプターを阻害することにより血小板凝集をII b/III a拮抗薬(ReoPro)が開発され，急性冠動脈症候群や冠動脈カテーテル時の心事故抑制に有用性が報告されている<sup>27)</sup>。

#### ③選択的抗トロンビン薬

選択的に単独でトロンビンを阻害する薬剤として，Hirudin, Hirulog, Argatroban, Efegatranの4種類がある。これらはフィブリンの結合トロンビンを不活化し，トロンビンの血小板活性化も抑制する<sup>28)</sup>。これらは当初，急性冠動脈症候群に対し心筋梗塞の発症を抑えると報告されたが，心事故発生率はヘパリンと大差なく，脳出血の合併例が多いことが理由でその後の大規模臨床試験は中断したままとなり，まだ確立した治療薬には成り得ていない。

## 虚血性心疾患の侵襲的治療法

### a)外科的治療

#### ①大伏在静脈グラフトを用いた冠動脈バイパス術(CABG: Coronary Artery Bypass Grafting surgery)

1980年代に多用された手術法で，採取時の拡張による内膜障害とその後の動脈圧の影響を受けて術後の血栓性閉塞や遠隔期の内膜肥厚による狭窄をきたしやすく，10年で50%が閉塞し，開存例でもその50%が有意な動脈硬化性病変が存在するとされている<sup>29)</sup>。しかし現在でも，右冠動脈本幹部ではグラフトに3 mm以上の径が必要であり他のグラフトではそれだけの径が得られにくいいため，右冠動脈へのグラフトには静脈グラフトが用いられることが多い。

#### ②動脈グラフトを用いたCABG

現在使用され，評価を受けている動脈グラフトはin situでは左右内胸動脈と右胃大網動脈で，遊離グラフトでは橈骨動脈と下腹壁動脈である。動脈グラフトの中で最も多用されているのが左内胸動脈で左前下行枝病変は絶好の標的となり，長期開存性と遠隔期成績では高い評価を受けている<sup>30)</sup>。右胃大網動脈はその内径と解剖学的位置関係より右冠動脈本幹への吻合には適さないが，末梢の#4PDや#4AVでは冠動脈径の適合性と位置関係から最適と考えられている<sup>31)</sup>。橈骨動脈や下腹壁動脈などの遊離グラフトは内胸動脈から多枝病変に対するY字グラフト作成時や動脈硬化をきたしやすい大動脈基部からのグラフトに使用されることが多い<sup>32)</sup>。

#### ③MID CAB (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass grafting)

1995年にBenettiらにより考案報告<sup>33)</sup>された術式で，人工心肺を用いず，10 cm程度の切開で胸骨正中切開をしない拍動下バイパス術である。拍動下であるため上行大動脈からのバイパスには適さず，大半は左開胸で左内胸動脈-左前下行枝バイパスであるが，右開胸で近位部右冠動脈-右内胸動脈も可能で，遠位部右冠動脈へは剣状突起下小切開で右胃大網動脈を吻合する事もできる。侵襲が少なく術後の回復が早いことや，血圧を低下させないため脳虚血合併例などに有効である反面，術野が狭く吻合などに困難を強いられ，手術手技の卓越性が要求される。

#### ④TMR (TransMyocardial laser Revascularization) とPMR (Percutaneous Method of laser transmyocardial Revascularization)

TMRは開胸下に人工心肺を使用せず，拍動下に虚血を有する左室自由壁にレーザーで直径1■

のチャンネルを1cm<sup>2</sup>あたり1個、計20~30個あける方法であり、一方PMRはカテーテル内を通した光ファイバーを介して心内膜側よりTMRを行う方法である。TMR単独でも75%の患者において臨床症状を軽快し、実際の血流改善も証明されている<sup>34)</sup>が、その効果はPTCAやCABGには及ばず今後の治療法の改善が必要である。しかし、びまん性の冠動脈硬化病変には唯一の外科的手段であり、他の治療法が無効な症例には最終的な治療法となりうる。

### b)冠動脈インターベンション

バルーンカテーテルによる経皮的冠動脈形成術(PTCA)が初めて報告されてから23年が経過した。それ以前は薬物療法が無効であればCABGしか方法がなかった冠動脈疾患の治療に、PTCAはCABGに比べて低侵襲であり内科医が血管造影室で治療ができるという第3の治療法を提供した。その後バルーンとその関連デバイスの開発と治療手技の進歩はめざましく、現在では冠動脈インターベンションの施行例数はCABG数の6倍以上に膨らみ、侵襲的治療法の主軸となった。

#### ①POBA (Plain Old Balloon Angioplasty)

1977年にGruentzigにより初めて臨床応用されたバルーンを使用し狭窄部を拡張させる冠動脈形成術は近年後述のnew deviceと区別してPOBAと呼ばれるようになった。POBAは当初、バルーンカテーテルやガイドワイヤーの材質が悪く、操作もし辛いいため狭窄部を通過できない例や拡張不十分な症例が高率で、急性閉塞、動脈解離、破裂など合併症も多かった。しかし、20年以上に渡る材質、手技そしてレントゲン装置や補助循環装置の開発改良の結果、冠動脈の選択や病変通過がいつも簡単に行えるようになり、難易度の高い病変にも適用できるようになった。それでもPOBA単独では、拡張が困難な例の存在、高率な再狭窄、再狭窄例における再PTCA時の急性冠閉塞や冠動脈解離などの合併率の増加<sup>35)</sup>、などの欠点が存在し、これを補うため以下のnew deviceが開発されてきた。

#### ②ステント留置術

ステンレスや形状記憶合金などでできた網目状円筒やコイルをPOBAで拡張したあとの病変部に留置することで、急性閉塞やrecoilを防ぎ<sup>36)</sup>内径

の保持を得る方法である。これも最初の1987年の報告以来、数多くの種類のステントが開発改良され、さらにチクロピジンを始めとする抗血小板療法の併用で血栓による急性閉塞が予防できるようになった<sup>37)</sup>ことで積極的に使用されるようになった。1998年の心血管インターベンション学会の集計では全冠動脈インターベンションの過半数を占める様になっている。しかし、再狭窄は減少したとはいえ、まだ繰り返す難治性ステント再狭窄などの問題が存在し、今後の課題となっている<sup>38)</sup>。

#### ③DCA (Directional Coronary Atherectomy)

new deviceのなかでも比較的早期より臨床応用されたdeviceで、カテーテルの先端に設置されたステンレス製の半筒をアテロームにあててシリンドラー型のカッターで切削し先端に収納する。カテーテル先端が太く硬いため適応病変部の選択に制約が多く、切削が不十分であると再狭窄率が高く、且つ切削を誤ると心事故につながるなど問題は多い。しかし、手技に習熟し、太い血管の入口部や分岐部病変の偏心性病変などの適応をうまく選択し、切削を十分に行えばステントよりよい成績が得られる<sup>39)</sup>。

#### ④ロータブレーター (Rotablator)

多量の工業用ダイヤモンド微粒子を付着させた小さな紡錘形金属球をカテーテル先端部で高速回転させ、狭窄部位を粉碎削除する方法である。硬い組織は削るが弾力性を持つ正常血管壁は損傷しにくく、高速回転により屈曲部でも抵抗無く容易に通過可能という特徴があり、バルーンで拡張困難な石灰化病変、長い狭窄部、入口部狭窄、屈曲部病変などでも適応が可能である。また後述のステント内再狭窄に対しても効果が期待されている。しかし、血管穿孔などの重篤な合併症や高い再狭窄率など<sup>40)</sup>の問題があり、現在使用は特定の施設に限定されている。

#### ⑤その他のnew device

エキシマレーザー冠動脈形成術(ELCA)は1988年にアメリカで初めて臨床応用されたが、POBAに比べて再狭窄率などで優位が証明されず、血管穿孔などの重篤な合併症が多いことや器具が高価なことがネックとなり使用率は激減している。TEC (Transluminal Extraction Catheter)は血栓を伴う病変に対して推奨されたが、血栓除去率が十分ではなく普及していない。血栓を伴う病変に

対してはPTCR (Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization)を発展させたPIT (Pulse Infusion Thrombolysis)が新しく報告されている。

### 冠動脈インターベンション後の再狭窄と治療法

報告により若干の差はあるが、インターベンション後の再狭窄率はPTCAで30~40%、最も少ないステント後でも10~15%にのぼる。再狭窄は手技と器具の改良開発により初期に比べかなり減少してきたが、その改善率は頭打ちの状態にあり、これを打開するため再狭窄の発症メカニズムの解明と治療法、治療薬の開発が急ピッチで進んでいる。

冠動脈の再狭窄はインターベンション直後の血栓形成と冠動脈解離の他に、血管壁の弾性に基づく急性期elastic recoil (弾性反跳)が原因と考えられている。これらを効率的に減少させる手段として術前後より抗血小板薬チクロピジンを使用し、DCA、ステントやロータブレードを適応して、術直後の急性閉塞は極めて少なくなった。

一方慢性期の再狭窄様式として内膜増殖、adaptive remodeling, pathological remodeling (constrictive remodeling, chronic recoil)などが考えられている(図5)。当初慢性期の再狭窄の主因と考えられた内膜増殖に関しては、かなりメカニズムが解明され(図6)、その対策も進んで

きている。しかし、最近のMintzらの報告によると細胞増殖による内膜肥厚の関与は27%で残りの73%はremodelingが原因であるとしており<sup>41)</sup>、実際臨床的にも内膜増殖を抑える薬剤は十分な効果を上げられていない。remodelingのメカニズムとしては、血管壁の損傷後の修復過程に伴う線維化やアポトーシスが考えられているが、現在のところまだ十分に解明されておらず、以下のような再狭窄対策が考案、開発途中である。

#### ①薬剤療法

トラニラストは抗アレルギー及び抗ケロイド薬として使用されるが、肥満細胞からの科学伝達物質遊離抑制、好中球の活性化酸素産生抑制、線維芽細胞増殖抑制、コラーゲン産生蓄積抑制作用を持ち、PDRF, TGF- $\beta$ 1, IL-1などのサイトカインの産生を抑制し、EGF, IGF, basic FGF, PDRFによる血管平滑筋増殖を抑制することが知られている。玉井らはこれらの作用に着目しTREAT (Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial)試験<sup>42)</sup>およびTREAT-2試験<sup>43)</sup>を行い再狭窄抑制に有効であることを示した。

またLDLの酸化抑制を目的にTardifらはプロブコールと複合ビタミン( $\beta$ カロチン, VitC, VitE)を投与し、プロブコール単独投与で最も再狭窄効果が高かったと報告した。プロブコールと同等の抗酸化作用を期待した複合ビタミン群で

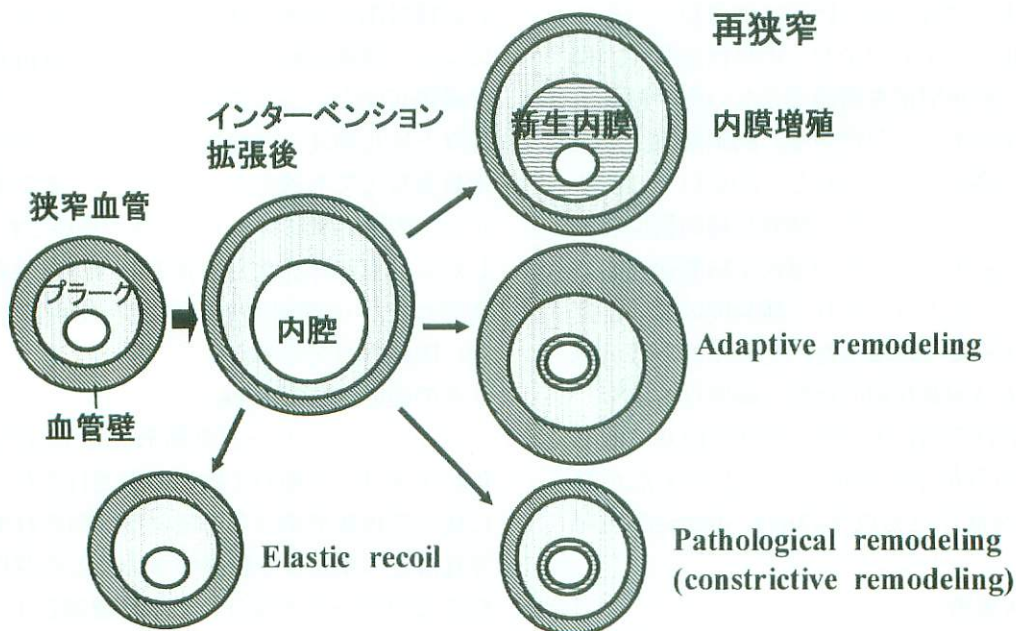


図5. インターベンション後再狭窄の病態

慢性期再狭窄は当初、新生内膜増殖が主因をしめると考えられたが、近年remodelingが7割をしめることが報告されている。(Mintz GS et al:Circulation 94:35-43,1996より改変)



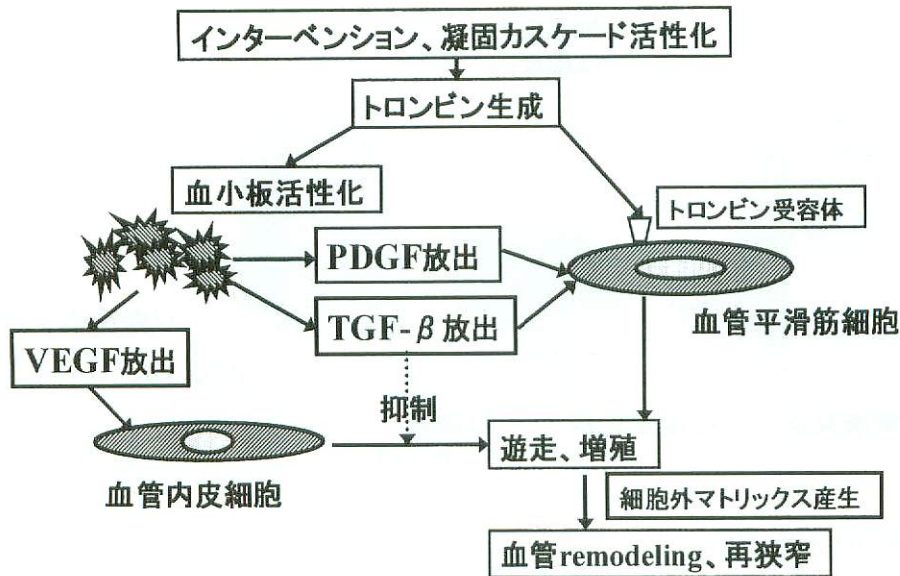


図6. 再狭窄のメカニズム

インターベンション後のremodelingのメカニズムは上記のごとく様々な経路が考えられているが、まだ十分には解明されていない。(丸山征郎：Heart view 2:317-322,1998より改変)

効果が見られなかったことから、プロブコールには抗酸化作用以外の作用が存在すると考えられている<sup>44)</sup>。

他の抗血小板剤や抗凝固剤は急性期の血栓性閉塞予防には効果を上げているが、慢性期の再狭窄予防効果の有効性は確立されていない。また平滑筋細胞増殖抑制作用が期待されているACE阻害剤やPDGF拮抗薬はまだこれからの研究課題である。

### ②放射線照射

再狭窄の機序として放射線療法が期待できるのは新生内膜増殖によるものである。大腿動脈や腸骨動脈ではすでに臨床応用が開始されているが、冠動脈へは1996年頃から海外で応用され始めたところである<sup>45), 46)</sup>。今後、冠動脈に対する血管内照射は適応が普及すると思われるが、まだ線量の問題や有害合併症など解決しなければならない問題も多い。

### ③デリバリーカテーテルによる局所治療

抗癌剤や遺伝子治療をバルーンカテーテルを介して導入する方法が考案されつつある。0.4~0.8 μmのporeを多数配したmicroporous infusion catheterを使用し、ブタやウサギの頸動脈に作成したプラークにmethotrexate<sup>47)</sup>やpaclitaxel<sup>48)</sup>を投与し効果を認めている。

また再狭窄に対する遺伝子導入にはレトロウィ

ルス、アデノウィルス法やHVJ-リボソーム法<sup>49)</sup>など様々な方法が開発されている。導入する遺伝子も、①平滑筋細胞にアポトーシスを誘導する方法(チミジンキナーゼ遺伝子<sup>50)</sup>)、②平滑筋細胞周期を抑制する方法c-mycに対するアンチセンスオリゴ<sup>51)</sup>)、③平滑筋細胞内シグナルを遮断する方法(おとり型核酸医薬<sup>52)</sup>)、④内皮再生療法(VEGF<sup>53)</sup>、HGF<sup>54)</sup>)などが考案され米国ではすでに臨床応用が開始されている。

### 冠動脈に対する鍼灸刺激の効果

冠動脈疾患の鍼灸治療に関する報告は、臨床治験報告としては多くの報告が見られるが、冠動脈への影響を客観的に集積し報告した文献は少ない。岡らは狭心症患者3例に冠動脈造影を施行し、鍼刺激後に冠動脈径の拡張したと報告している<sup>55)</sup>。しかし、この報告でも症例数が少なく、その拡張の程度も有意とはいえない。一般的に鍼灸治療は臨床的には有効とされているが冠血流を改善させた証拠はないのが現状である。

我々の最近の知見では、狭心症状を有した14名の患者に冠動脈造影を用いて鍼灸効果を検討した結果、有意狭窄を認めずエルゴノビン負荷が陰性であった患者6名全てに冠動脈径の拡張傾向を認め、一方有意狭窄を認めずエルゴノビン負荷が陽性であった患者3名(冠攣縮性狭心症と診断)とカテーテル前運動負荷心電図で陽性であったが有

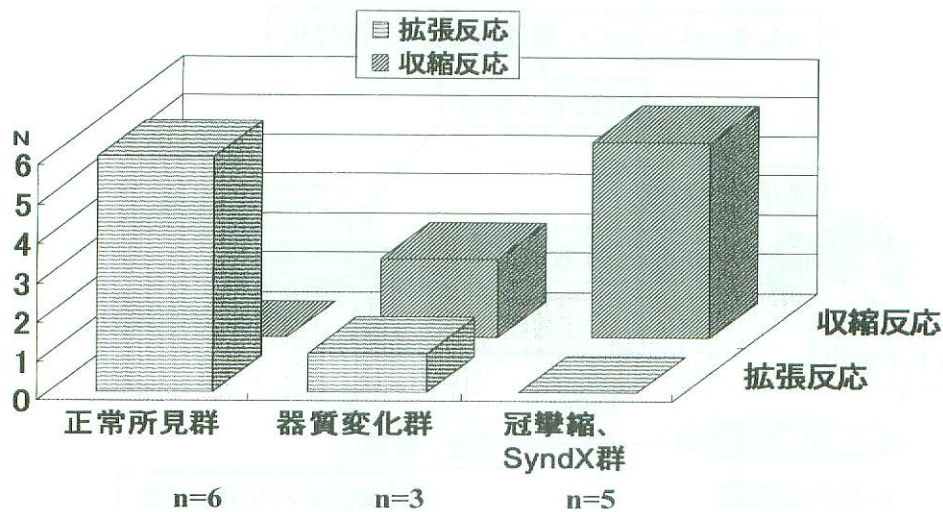


図7. 鍼刺激後の冠状動脈の反応

鍼刺激により、有意狭窄なくエルゴノピン負荷陰性であった正常所見群では6例全例で拡張反応を示し、逆に有意狭窄なくエルゴノピン陽性であった冠攣縮3例と心電図上虚血所見が明らかであったが正常冠動脈であった syndrome X 2例の計5例では収縮反応を示した。(Kurono Y al:Am J Chi Med (投稿中) より改変)

意狭窄を認めない患者2名 (syndrome Xと診断) の計5名には逆に収縮傾向を認めた<sup>56)</sup> (図7)。この結果は鍼灸刺激による自律神経系を介した反応と考えられ、病態の違いに応じて何らかの鍼灸刺激効果を予見されるものではある。しかし、我々の研究でも冠動脈径の変化は血流量の変化を来し得る程度のものでなく、治療効果を判定できるものではなかった。今後臨床治療への有効性を確立させるにはまだまだ基礎研究の蓄積が必要である。

#### まとめ

虚血性心疾患における病態の解明と治療法の発達には近年めざましいものがある。病態に基づいた動脈硬化予防薬やインターベンション後の再狭窄予防法に関する研究は本疾患に対する治療をさらに飛躍させる上で、今後重要な位置を占めると思われる。我々医療に携わる人間はこの疾患の病態をしっかりと認識した上で症例に適した最良の治療法を選択する必要がある。東西医療を問わず過去の治療法に捕らわれないうで最新の医療情報を集積し応用していくことが重要であると思われる。

#### References 参考文献

- 1) Fuster V, Badimon J et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 326: 242-252, 1992.
- 2) Kaplan NM: The deadly quartet. *Arch Intern* 149: 1514-1520, 1989.
- 3) DeFrozo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173-194, 1991.
- 4) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809, 1993.
- 5) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1388, 1994.
- 6) Reaven PD, Parathasarathy S, Beltz WF, Witztum JL: Effect of probucol dosage on plasma lipid and lipoprotein levels and on protection of low density lipoprotein against in vitro oxidation in humans. *Arterioscler Thromb* 12: 318-324, 1992.
- 7) Reaven PD, Khouw A, Beltz WF, et al: Effect of dietary antioxidant combination in humans: protection of LDL by vitamin E but not beta-carotene. *Arterioscler Thromb* 13: 590-600, 1993.
- 8) Yasue H, et al: Association of a point mutation of the endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) gene with coronary spasm. *Circulation* 92: 1-363, 1995.
- 9) Yoshio H, Shimizu M, Sugihara N et al: Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina. *Am Heart J* 125: 324-329,

- 1993.
- 10) Yasue H, Omoto S, Takizawa A et al: Coronary artery spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. *Circ Res* 1983; 52:147-152.
  - 11) Yasue H, Matsuyama K et al: Response of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. *Circulation* 81:482-490, 1990.
  - 12) Befar S, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al: Circadian variation in pain onset in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 67:91-93, 1991.
  - 13) Shimasaki Y, Yasue H, Yoshimura M et al: Association of missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 31: 1506-1510, 1998.
  - 14) Yokoyama M, Hirata K, Miyake R et al: Lysophosphatidylcholine:essential role in the inhibition of endothelium-dependent vasorelaxation by oxidized low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 168:301-308, 1990.
  - 15) Cohen MC, Muller JE:onset acute myocardial infarction - Circadian variation and triggers. *Cardiovasc Res* 26:831-838, 1992.
  - 16) Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI et al: Concurrent morning increase in platelet aggregability and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 316: 1514-1518, 1987.
  - 17) Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al:Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 313: 1315-1322, 1985.
  - 18) Zarich S, Waxman S, Freeman RT et al:Effect of autonomic nerve system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes melitus. *J Am Coll Cardiol* 24:956-962, 1994.
  - 19) Ridker PM, Manson JE, Buring JE et al: Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* 82: 897-902, 1990.
  - 20) Lefer DJ, Nakanishi K, Johnston WE et al: Antineutrophil and myocardial protecting actions of novel nitric oxide donor after acute myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation* 88:2337-2350, 1993.
  - 21) Ishikawa K, et al:Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patient with healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 60:779-788, 1996.
  - 22) Feuerstein GZ, Yue FL, Cheny HY et al: Myocardial protection by the novel vasodilating beta-blocker carbedilol;potential relevance of anti-oxidant activity. *J Hypertens* 11 S41, 1993.
  - 23) Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 335: 1107-1114, 1996.
  - 24) Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 94: 258-265, 1996.
  - 25) Shepherd J, Cobbs M, Ford I et al:Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307, 1995.
  - 26) FRagmin and Fast Revascularization during In Stability in Coronary artery disease Investigators:Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease; FRISC II prospective randomised multicenter study. *Lancet*, 354: 708-715, 1999.
  - 27) Topol EJ: Toward anew frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 97: 211-218, 1998.
  - 28) Fuchs J, Cannon CP, TIMI 7 Investigators: Hirulog in the treatment of unstable angina. *Circulation* 92: 727-733, 1995.
  - 29) Bouirassa MG, Campeau L, Lesperance J et al: Change in grafts and coronary arteries after saphenous vein aorto-coronary bypass surgery, results at repeat angiography. *Circulation* 65 (Suppl II): 90-97, 1982.
  - 30) Loop FD, Lytle BW, Consgrove DM et al: Influence of the internal mammary artery graft on 10 year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 314 (1): 1-6, 1986.
  - 31) Suma H, Wanibuchi Y, Terada Y et al: The right gastroepiploic artery graft. Clinical and angiographic midterm results in 200 patients. *J Thrac Cardiovasc Surg* 105: 615-623, 1993
  - 32) Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G et al:Radial artery and inferior gastric artery in composite grafts; Improved midterm angiographic results. *Ann Thrac Surg* 60: 517-524, 1995.
  - 33) Benetti F, Aselli G, Wood M et al: Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. *Chest* 100:312-316, 1995.

- 34) Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA et al: Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for endostage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 645-654, 1997.
- 35) Dimas AP, Grigera F, Arora RR et al: Repeat coronary angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 19: 1310-1314, 1992.
- 36) Somitu Y, Ikari Y, Ui K et al: Elastic recoil following percutaneous transluminal coronary angioplasty and Palmaz-Schatz stent implantation. *J Invas Cardiol* 7: 165-172, 1995.
- 37) Schoming A, Neumann FJ, Kastrati A et al: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stent. *N Engl J Med* 334: 1084-1089, 1996.
- 38) Mehran R, Mintz GS, Pompa JJ et al: Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 78: 618-622, 1996.
- 39) Honda Y, Tsuchikane E, Aizawa T et al: Impact of vessel wall injury on vascular response after directional coronary atherectomy: a serial intravascular ultrasound study [Abstr]. *J Am Coll Cardiol* 29 (Suppl A): 68 A, 1997.
- 40) Reisman M: Overview of clinical data. In "Guide to Rotational Atherectomy" (Harms V, ed), Physicians press, Birmingham: 23-35, 1997.
- 41) Mintz GR, Pompa JJ, Pichard AD et al: Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94: 35-46, 1996.
- 42) Tamai H, TREAT study investigators: The impact of tranirast on restenosis following coronary angioplasty. The Tranirast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT) (abstr). *Circulation* 90: 1-652, 1994.
- 43) Tamai H, Kato K, Hayakawa H et al: TREAT-2 study investigators. The impact of Tranilast on Restenosis Following Angioplasty: the second Tranirast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT-2 study) (abstr). *Circulation* 94: 1-620, 1996.
- 44) Tradif JC, Cote G, Lesperance J et al: Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 337: 365-372, 1997.
- 45) Poposky Y, Verin V, Urban P et al: Endovascular beta-irradiation after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (4): 841-845, 1996.
- 46) Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al: Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 336 (24): 1697-1703, 1997.
- 47) Muller DWM, Topol EJ, Abrama GD et al: Intramural methotrexate therapy for the prevention of neointimal thickening after balloon angioplasty. *JACC* 20: 460-466, 1992.
- 48) Axel DI, Kunert W, Geoggelmann C et al: Paclitaxel inhibit arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 96: 636-645, 1997.
- 49) Saeki Y, Matsumoto N, Nakano Y et al: Development and characterization of cationic liposomes conjugated with HJV (Sendai virus): reciprocal effect of cationic lipid for in vitro and in vivo gene transfer. *Hum Gene Ther* 8: 2133-2141, 1997.
- 50) Ohno T, Gordon O, San H et al: Gene therapy for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury. *Science* 265: 781-784, 1994.
- 51) Simons M, Edelman ER, DeKeyser JL et al: Antisense c-myb oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature* 359: 67-70, 1992.
- 52) Morishita R, Gibbons GH, Horiuchi M et al: A gene strategy using a transcription factor decoy of the EF binding site inhibits smooth muscle proliferation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 5855-5859, 1995.
- 53) Asahara T, Chen D, Tsurumi Y et al: Accelerated restitution of endothelium-dependent function after phVEGF 165 gene transfer. *Circulation* 94: 291-302, 1996.
- 54) Hayashi S, Morishita R, Higaki et al: Auto-crane-paracrine effect of overexpression of hepatocyte growth factor gene on growth of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm* 220: 539-545, 1996.
- 55) 岡 孝和, 津田泰夫, 鈴木 伸ら: 狭心症の針治療—内関穴を中心として—. *日本東洋医学会雑誌* 38: 29-90, 1987.
- 56) Kurono Y, Egawa M, Yano T and Shimoo K: The effect of acupuncture on the coronary artery: evaluation by coronary angiography. *Am J Chinese Med* (投稿中).

**Pathogenesis and treatment of ischemic heart disease;  
current status and future prospects.**

**SHIMOO Kazutoshi**

*Department of Internal Medicine,  
Meiji University of Oriental Medicine*

