

令和3年5月27日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

不明な点が多かった微小血管狭心症の実態を明らかに

－世界初の7ヶ国参加大規模国際共同研究からの知見－

【研究のポイント】

- 胸痛や心電図異常から狭心症が疑われたため心臓カテーテル検査を受けた患者の約4割は、冠動脈に明らかな狭窄や閉塞病変を有さないことが報告されている。
- このような非閉塞性冠動脈疾患患者では、冠攣縮性狭心症^{注1}などの冠動脈機能異常が病態に深く関与していることが以前から報告されていたが、近年、新たな病態として微小血管狭心症^{注2}が注目されている。
- 統一された国際診断基準により正確に診断された微小血管狭心症患者において、初めて前向きな国際共同登録研究を行い、臨床的特徴や危険因子、長期予後などを明らかにした。

【研究概要】

狭心症の原因として、従来から考えられてきた動脈硬化性の冠動脈狭窄や冠動脈攣縮に加え、近年、冠微小血管の機能異常による微小血管狭心症が新たな病態として注目されています。東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明客員教授らの研究グループは、国際診断基準により微小血管狭心症と正確に診断された患者を世界7ヶ国14施設（図1）から合計686名登録し、その臨床像や長期予後について調査しました。その結果、これまで主に女性の病気と考えられていた微小血管狭心症が男性にも認められること（男女比＝約2:1）、年間の心血管イベントの発生率が約7.7%と決して良性の疾患ではないこと（予後に性差なし）、女性患者は、男性患者に比し、症状による生活の質（quality of life, QOL）の低下が顕著であること、欧米人患者はアジア人患者に比し心血管イベントの発生率が高率であるが危険因子等で補正すると人種差が消失することなどが明らかになりました。本研究は、診断方法や予後予測因子が未だ確立されていない微小血管狭心症の臨床像、長期予後を国際共同研究で初めて明らかにした重要な報告であり、予後不良群の層別化や新たな治療法の開発などへつながることが期待されます。

本研究成果は、2021年5月27日午前5時（現地時間、日本時間5月27日午後1時）European Heart Journal 誌（電子版）にオンライン掲載されました。

【研究内容】

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患は、致死性不整脈や心臓性突然死を引き起こすだけでなく、胸痛症状や精神的ストレスにより患者の QOL を低下させる重要な疾患です。近年、胸痛や心電図変化により狭心症が疑われたため冠動脈造影検査を受けた患者のうち、約 40%には有意な冠動脈の狭窄・閉塞病変が認められない非閉塞性冠動脈疾患であることと報告されています。このような非閉塞性冠動脈疾患における心筋虚血の機序として、冠動脈攣縮による冠攣縮性狭心症に加え、冠微小血管の機能異常による微小血管狭心症が新たな病態として重要な役割を果たしていることが近年明らかになってきました（図 2）。しかし、微小血管狭心症の臨床像や長期予後、また心血管イベントの危険因子などは不明であり、国際的な大規模臨床試験も全く実施されていませんでした。

今回、東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）客員教授、安田 聡（やすだ さとし）教授、高橋 潤（たかはし じゅん）准教授、須田 彬（すだ あきら）助教らの研究グループは、下川客員教授が設立メンバーの一人である冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織（Coronary Vasomotor Disorder Study Group Summit, COVADIS）と協力し、日本、イギリス、ドイツ、アメリカ、イタリア、スペイン、オーストラリアの 7 カ国 14 施設（図 1）から国際的な診断基準に基づいて微小血管狭心症と診断された患者合計 704 名を登録しました（登録期間: 2015 年 7 月～2018 年 12 月）（図 3）。そのうち 2019 年 12 月まで追跡が可能であった 686 名が解析対象となりました。解析項目として、臨床像、心血管イベント発生を含めた長期予後、心血管イベント発生の危険因子などを検討しました。解析対象となった 686 症例の平均年齢は 61 歳、男性 248 名（36%）・女性 438 名（64%）であり、背景因子として、高血圧症（52%）、脂質異常症（52%）、糖尿病（17%）、過去の冠動脈疾患（34%）、現在の喫煙歴（16%）を有していました（表 1）。シアトル狭心症質問票（Seattle Angina Questionnaire, SAQ）^{注 3}を用いて QOL を検討したところ、全ての項目において女性は男性に比し QOL が低下していることが明らかになりました（表 1）。また中央値 398 日間の追跡期間において 78 名に心血管イベントが発生し（年間発症率 7.7%）（図 4）、心血管イベント発生率に性差はありませんでした。また、アジア人患者に比較して、欧米人患者の微小血管狭心症患者は、心血管イベント発生率が高率でした（図 5）。しかし、この人種差は動脈硬化の危険因子で補正すると有意ではなくなりました。さらに予後予測因子を検討したところ、高血圧症と過去の冠動脈疾患既往を有することが予後に影響することが明らかになりました。

結論: 本研究の知見は、微小血管狭心症患者における予後不良群の層別化や新たな治療方法への開発などへつながることが期待されます。

支援: 本研究は日本心臓財団の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 冠攣縮性狭心症（vasospastic angina; VSA）：心表面の太い冠動脈の攣縮により狭心症状を生じる疾患。多くが安静時、特に夜間から早朝の発作を特徴とする。しばしば心電図上の虚血性変化を伴い、特に ST 上昇（心電図の S 波と T 波の間の電位が見かけ上高くなること）を認めるものは異型狭心症と呼ばれる。冠攣縮誘発試験および自然発作によって診断がなされる。治療の第一選択薬はカルシウム拮抗薬であり、その種類や作用時間に関わらず、総じて発作抑制に有効とされる。長時間作用型硝酸薬など、その他の冠拡張薬も推奨されており、治療抵抗例に対する併用効果が期待される。
- 注2. 微小血管狭心症（Microvascular angina, MVA）：心表面冠動脈の末梢に位置する直径 100 μ m 以下の動脈（細動脈、前細動脈）の拡張不全や攣縮により狭心症状を生じる疾患。閉経後の女性に多いとされ、病態として女性ホルモンの関与が考えられている。心臓カテーテル検査における冠動脈造影と微小血管機能検査や核医学検査などの画像診断など複数の検査によって診断される。治療としては硝酸薬が無効であることが多く、カルシウム拮抗薬や β 遮断薬の内服が有効とされている。
- 注3. シアトル狭心症質問票（Seattle Angina Questionnaire, SAQ）：胸痛を有する冠動脈疾患患者に特有の機能状態を評価する目的で開発された自記式の調査表。胸部症状による身体的制限、症状の安定性、胸痛頻度、治療への満足度、疾患の認識度の 5 つの領域にわたり評価が可能。5 つの領域ごとに 0～100 ポイントの範囲で得点化され、得点が高いほど QOL が良好であることを示す。

患者背景	総数 686名	男性 248名 (36%)	女性 438名 (64%)	P値
年齢(平均, 才)	61.7±11.8	61.6±12.7	60.9±11.2	0.45
人種 (%)				<0.0001
白人	419 (61)	111 (45)	308 (70)	
アジア人	199 (29)	113 (46)	86 (20)	
ヒスパニック	40 (6)	21 (8)	19 (4)	
黒人	16 (2)	1 (0.4)	15 (3.4)	
その他	12 (2)	2 (0.8)	10 (2)	
高血圧症 (%)	358 (52)	139 (56)	219 (50)	0.13
脂質異常症 (%)	358 (52)	119 (48)	239 (55)	0.09
糖尿病 (%)	116 (17)	51 (21)	65 (15)	0.06
現在の喫煙 (%)	108 (16)	49 (20)	59 (13)	0.03
過去の冠動脈疾患 (%)	233 (34)	70 (28)	163 (37)	0.02
シアトル狭心症質問票 (中央値, 四分位範囲)				
身体的制限	75 (53-93)	83 (64-97)	69 (50-89)	<0.0001
症状の安定性	50 (25-75)	75 (50-100)	50 (25-75)	<0.0001
胸痛の頻度	70 (50-90)	80 (60-100)	70 (50-80)	<0.0001
治療満足度	75 (63-88)	81 (63-94)	75 (56-88)	0.01
疾患の認識度	50 (25-67)	50 (33-67)	42 (25-58)	0.002

表 1 微小血管狭心症患者の背景因子、QOL とその性差

高血圧や脂質異常症、糖尿病については性差を認めなかったが、現在の喫煙習慣は男性で、過去の冠動脈疾患既往は女性で多い結果であった。シアトル狭心症質問票の 5 項目において、全ての項目で女性は男性より低い得点（低い QOL）であった。

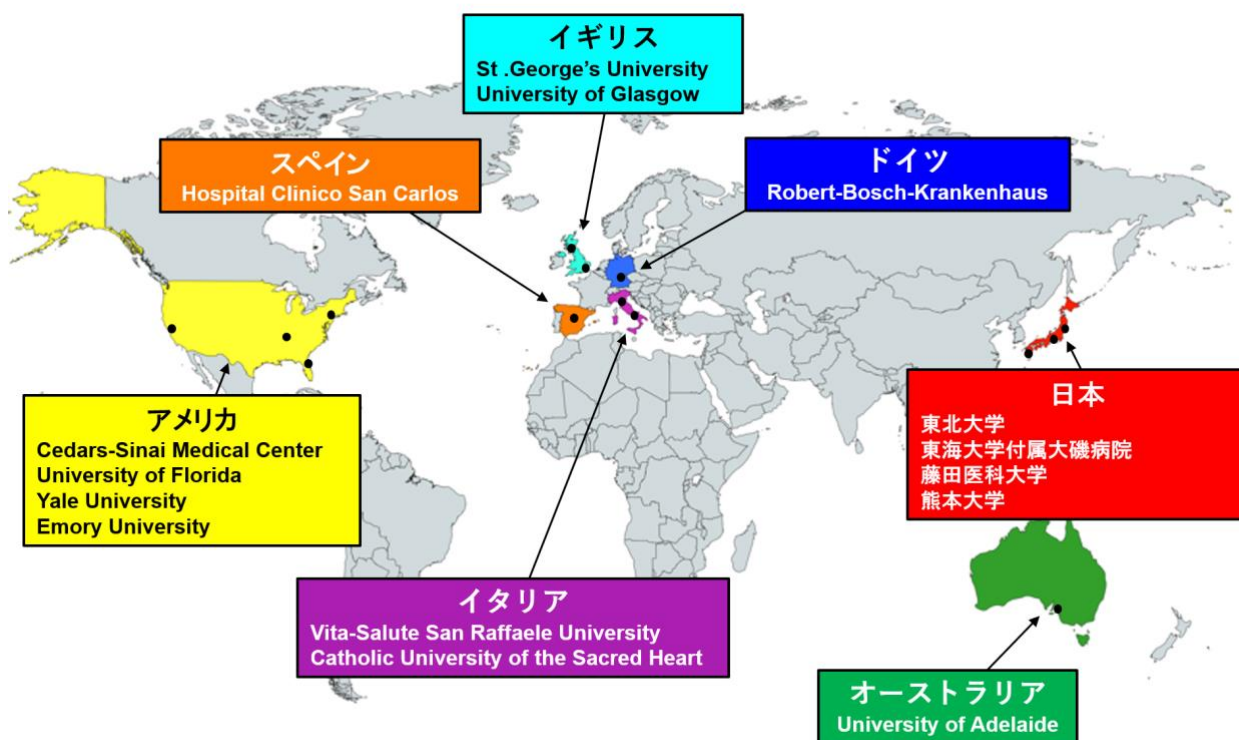


図 1 本研究の参加施設

日本、イギリス、ドイツ、アメリカ、イタリア、スペイン、オーストラリアの計 7 カ国、計 14 施設が本研究に参加した。

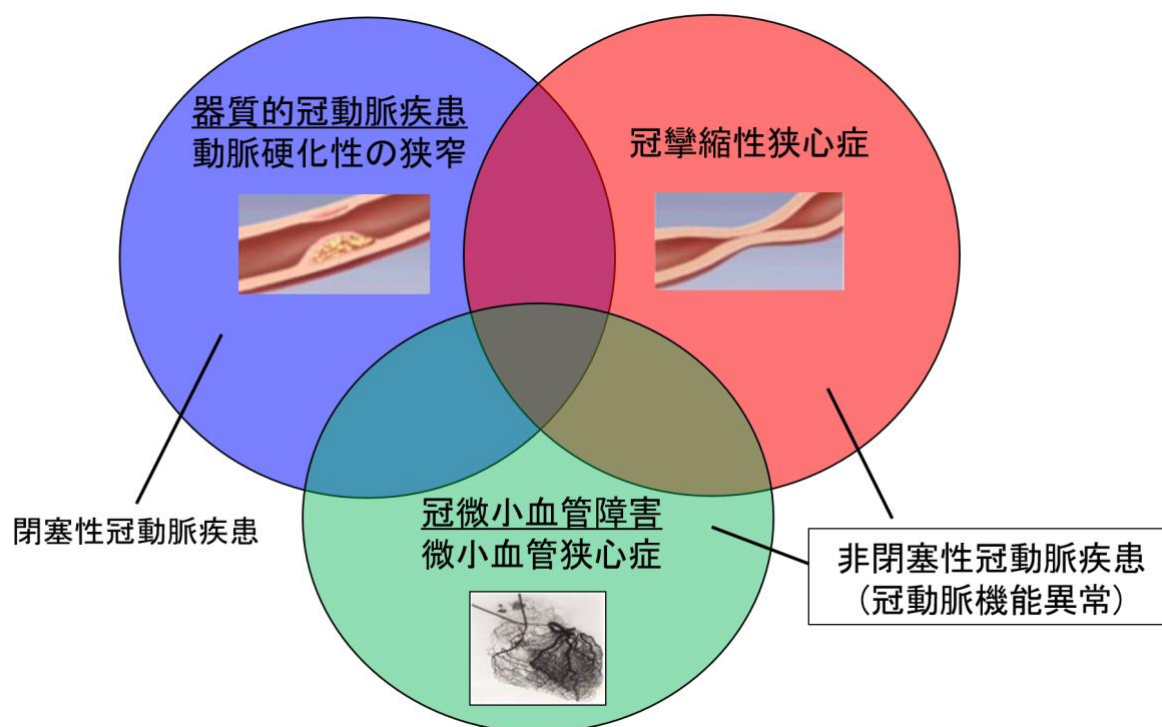


図 2 狭心症における心筋虚血の機序

安定した狭心症の成因には、以下の 1～3 の機序が種々の程度で関与している。

1. 動脈硬化による器質的狭窄：喫煙・高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病に伴う動脈硬化性プラーク（粥腫）の付着による内腔の狭小化・閉塞
2. 心表面の太い冠動脈の攣縮に伴う機能的な内腔の狭小化
3. 冠動脈の機能異常（収縮能の亢進、拡張能の低下）

2 と 3 は合わせて冠動脈機能異常と総称される。

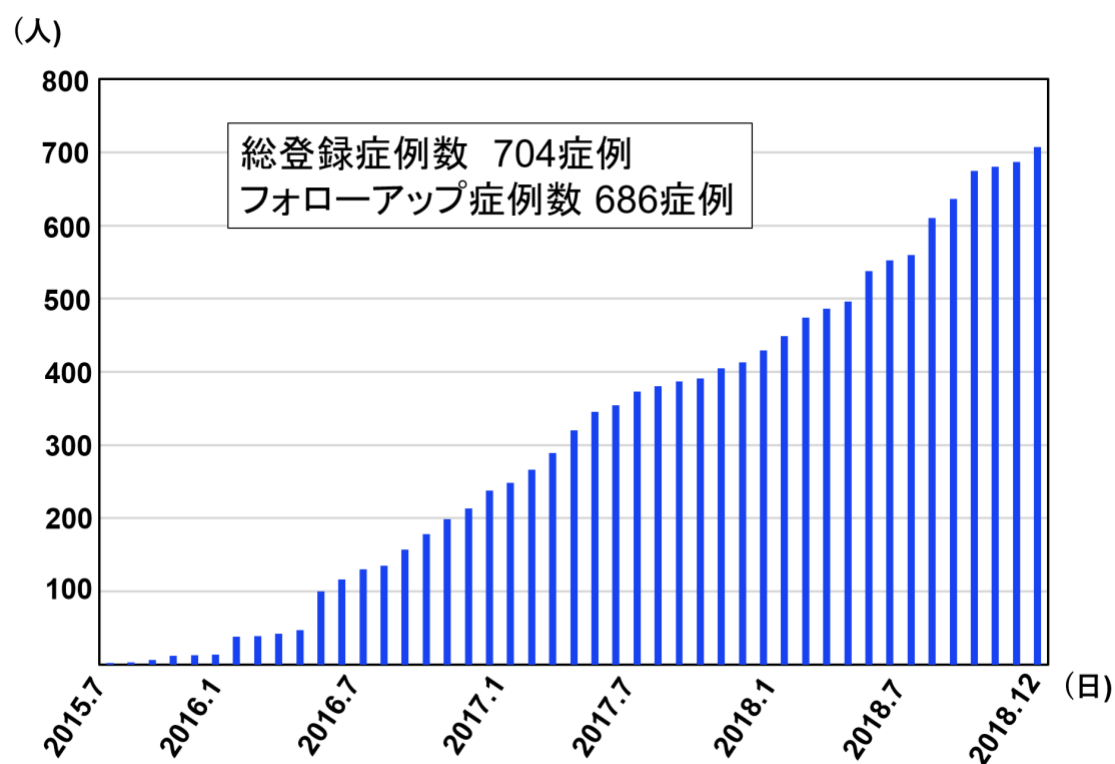


図3 本研究の登録患者数の推移

本研究では、2015年7月1日から2018年12月31日までの登録期間内に合計704名の微小血管狭心症患者が登録された。そのうち686症例が2019年12月31日まで追跡可能であった。登録患者数の国別内訳は、日本191名、イギリス171名、ドイツ88名、アメリカ88名、イタリア59名、スペイン51名、オーストラリア17名であった。

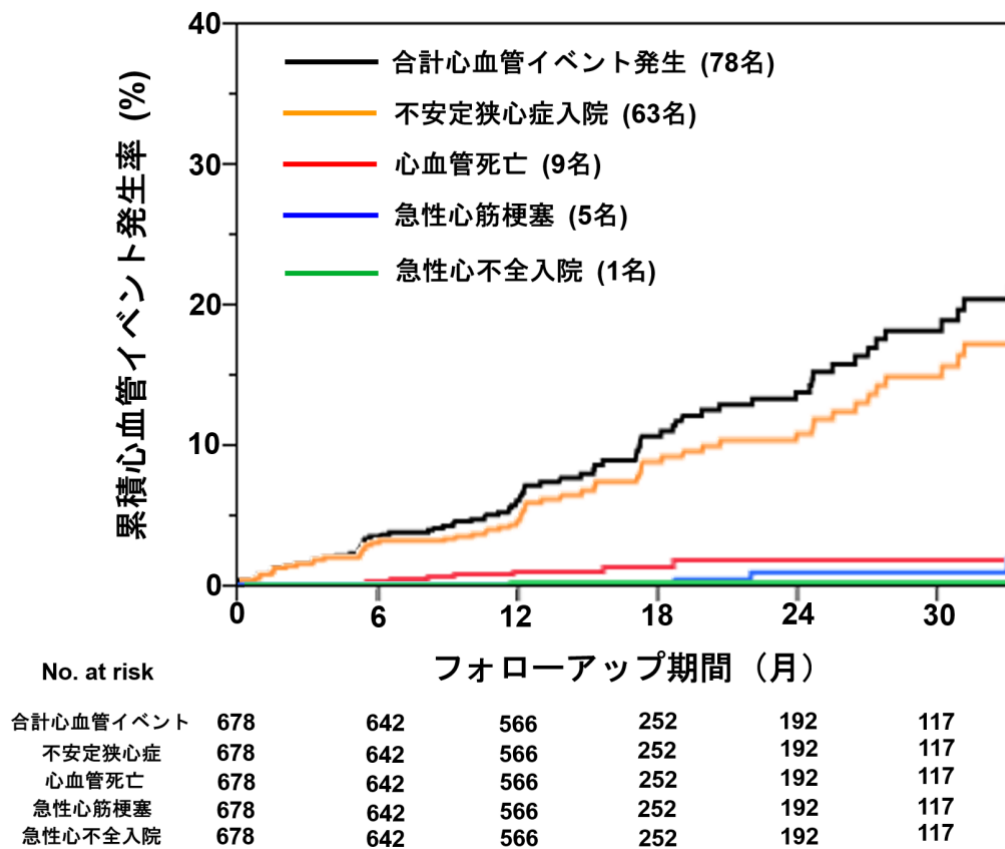


図 4. 微小血管狭心症患者の長期予後の検討

中央値 398 日間のフォローアップ期間において 78 名に心血管イベントが発生した（年間発症率 7.7%）。内訳として、不安定狭心症による入院 63 名、心血管死亡 9 名、急性心筋梗塞 5 名、急性心不全による入院 1 名であった。

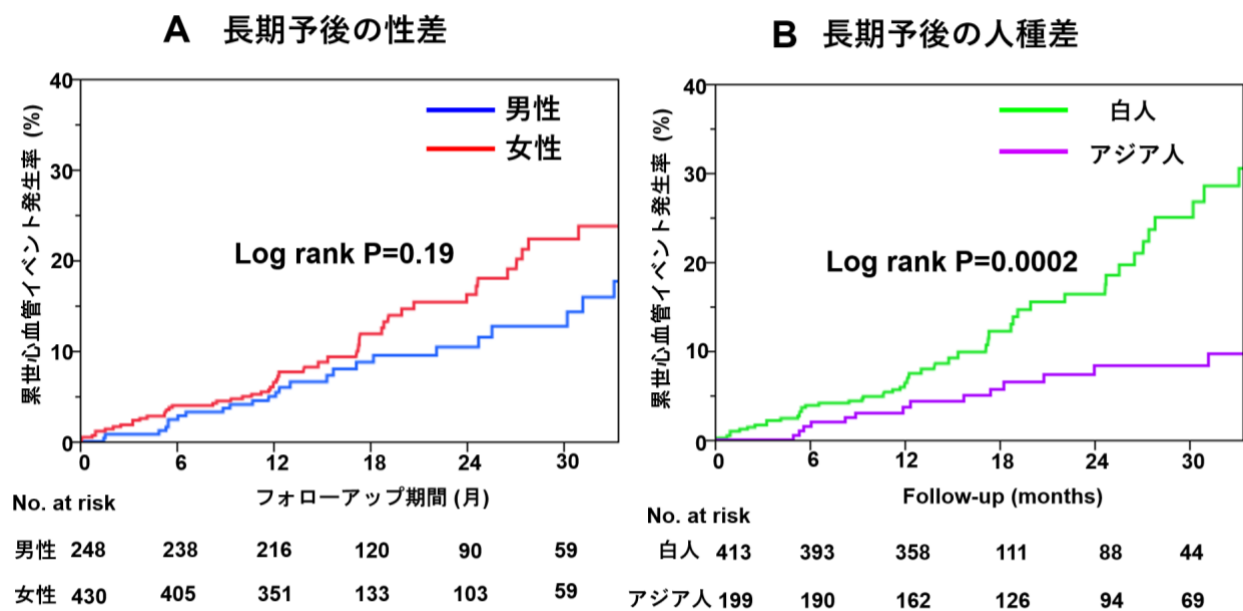


図 5. 長期予後における性差と人種差の検討

(A) 追跡期間内における心血管イベントの発生率に性差は認めなかった（年間発生率 男性 6.4%、女性 8.6%）。(B) 欧米人とアジア人の微小血管狭心症患者において長期予後と比較すると、欧米人はアジア人に比し、心血管イベント発生率が有意に高率であった（年間発生率 白人 9.3%、アジア人 4.5%）。しかし、この人種差は動脈硬化の危険因子で補正すると消失した。

【論文題目】

Title: Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina
-An international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders
International Study (COVADIS) Group-

Authors: Hiroaki Shimokawa, Akira Suda, Jun Takahashi, Colin Berry, Paolo G. Camici, Filippo Crea, Javier Escaned, Tom Ford, Eric Yui, Juan Carlos Kaski, Takahiko Kiyooka, Puja K. Mehta, Peter Ong, Yukio Ozaki, Carl Pepine, Ornella Rimoldi, Basmah Safdar, Udo Sechtem, Kenichi Tsujita, Satoshi Yasuda, John F. Beltrame, C. Noel Bairey Merz

タイトル：微小血管狭心症患者の臨床背景と長期予後 -冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織（COVADIS）による国際前向き登録研究-

著者名：下川 宏明, 須田 彬, 高橋 潤, Colin Berry, Paolo G. Camici, Filippo Crea, Javier Escaned, Tom Ford, Eric Yui, Juan Carlos Kaski, 清岡崇彦, Puja K. Mehta, Peter Ong, 尾崎行男, Carl Pepine, Ornella Rimoldi, Basmah Safdar, Udo Sechtem, 辻田賢一, 安田 聡, John F. Beltrame, C. Noel Bairey Merz

雑誌名：*European Heart Journal* 2021 (in press)

DOI：10.1093/eurheartj/ehab282

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科
客員教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7153

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
電話番号：022-717-8032

Eメール：press@pr.med.tohoku.ac.jp