

症例報告

心筋シンチグラムで心室前中隔の血流低下を認め 微小血管狭心症と判断した 16 歳女児例

宮本 尚幸¹⁾, 渡辺 健¹⁾, 伊藤 由依¹⁾, 佐々木 宏太¹⁾, 佐々木 健一²⁾, 秦 大資¹⁾

¹⁾ 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院小児科

²⁾ 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院心臓センター

Case of a 16-year-old Girl Diagnosed with Microvascular Angina on the ground of a Perfusion Defect in the Anteroseptal Wall Using Myocardial Scintigraphy

Takayuki Miyamoto¹⁾, Ken Watanabe¹⁾, Yui Ito¹⁾, Kouta Sasaki¹⁾, Kenichi Sasaki²⁾, and Daisuke Hata¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Kitano Hospital Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan

²⁾ Cardiovascular Center, Kitano Hospital Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan

Microvascular angina is defined as chest discomfort with normal epicardial coronary arteries, and it is caused by coronary microvascular dysfunction. It is relatively more prevalent in women who are perimenopausal or postmenopausal and is rare in young women. Here we report the case of a 16-year-old girl who presented with a complaint of chest discomfort during exercise and who was diagnosed with microvascular angina. Exercise stress induced chest discomfort, which was not relieved by administering nitroglycerin. Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy showed a perfusion defect in the anteroseptal wall. Although no significant stenosis or vasospasm in the epicardial coronary arteries was observed on the angiography, the ergonovine stimulation test induced chest discomfort and delayed distal vessel opacification in the left anterior descending coronary artery. In addition to limiting exercise, concomitant treatment using carvedilol and diltiazem reduced the frequency of chest pain. The perfusion defect showed improvement. Because microvascular angina is very rare in young patients, they might be misdiagnosed. Recent evidence has challenged the assumption that microvascular angina is a benign condition; therefore, early treatment may be very important for young patients. Physicians who examine young patients with angina-like chest discomfort should be aware of the possibility of microvascular angina.

Keywords: microvascular angina, cardiac syndrome x, scintigraphy, pediatric

微小血管狭心症は、表在冠動脈に器質的狭窄や攣縮を伴うことなく、微小冠動脈の循環障害に起因する狭心症と定義される。中高年、とくに閉経後の女性に好発する疾患であるが、今回 16 歳という若年で本疾患を発症したと考えられる一例を経験したので報告する。症例は、16 歳女児で、労作時の胸痛と心電図で軽度の ST 低下を指摘されて当院に紹介となった。身体所見、血液検査では特記すべき異常は認めなかった。運動負荷により硝酸薬抵抗性の狭心痛が出現し、²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィで心室前中隔の虚血を認めた。冠動脈造影では狭窄および攣縮は認めなかったが、エルゴノビン負荷で前下行枝 (LAD) に血流速度の低下を認めた。上記結果から微小血管狭心症と判断した。β遮断薬と Ca 拮抗薬の併用で治療を開始し、胸痛頻度の低下と心筋シンチグラフィで虚血所見の改善傾向を認めている。近年、本疾患の予後は必ずしも良好でない可能性が示唆されている。非常に稀ではあるが胸痛を訴える若年者の中に本例のような病態の可能性があることを念頭におき、適切に治療することは重要であると考えられる。

2016 年 11 月 30 日受付, 2017 年 5 月 15 日受理

著者連絡先: 〒420-0953 静岡県静岡市葵区漆山 860 静岡県立こども病院新生児科 宮本尚幸

doi: 10.9794/jspccs.33.259

はじめに

狭心症様の胸痛のために冠動脈造影を受ける患者のうち 10～30% の症例は冠動脈に有意な狭窄が認められないことが報告され、Cardiac syndrome X (CSX) と呼ばれていた。近年、CSX の一部の病態として、微小血管レベルでの血管拡張不全などによる冠予備能の低下および攣縮が注目され、微小血管狭心症と総称されるようになった。これまで本疾患の予後は良好であるとされていたが、近年、WISE study¹⁾などで本疾患は心不全や心血管イベントの発生率が高いことが報告されており、特に若年発症例では経過が長期にわたるため積極的な治療が必要であると推測される。本疾患は閉経前後の中老年女性に好発し、小児例の報告はほとんどない。今回我々は 16 歳という若年で発症した微小血管狭心症と考えられる 1 例を経験し、治療により症状および検査所見の改善を認めたため報告する。

症 例

症例：16 歳女児

主訴：労作時胸痛

既往歴：33 週早産児 川崎病既往なし

家族歴：母は甲状腺乳頭癌および副腎ホルモン産生腫瘍の治療中

生活歴：喫煙なし 月経周期：整

現病歴：中学生のときから部活動で陸上を始めた。2014 年、中学 3 年生の夏ごろから練習中に胸痛を感じるようになり、近医を受診したところ自律神経失調症と診断され無治療無制限で経過観察された。部活動引退後は症状出現することなく経過した。2015 年 4 月、高校 1 年生の学校検診の心電図で ST 低下を指摘された。陸上部を再開し、胸痛症状が再燃した。同年 7 月、心電図異常の精査目的で近医を受診し、運動負荷心電図でも軽度の ST 低下を指摘された。その後も短距離走を反復するインターバル走などの激しい練習の時に胸痛が出現していた。また、胸痛は一度出現すると数時間改善しなかった。同年 8 月に胸痛および心電図異常の精査目的で当院に紹介され受診した。

身体所見：身長 152.3cm、体重 44.6kg、BMI 19.2、血圧 107/58mmHg、脈拍数 70/分、呼吸数 16/分、SpO₂ 97%、体温 36.8℃、心音 I(→)、II 0.03 not fixed(→)、III(―)、IV(―)。心雑音なし。呼吸音は清明。腹部は平坦、軟。肝・脾は触知せず。四肢チアノーゼなし。浮腫なし。網状皮斑なし。

血液検査：RBC 386×10⁴/μL、Hb 13.5g/dL、Hct 41.2%、WBC 9400/μL (neut 67.0%, lymph 23.2%)、Plt 28.7×10⁴/μL、AST 19IU/L、ALT 13IU/L、LDH 177IU/L、ALP 223IU/L、T-bil 0.8mg/dL、TP 7.7g/dL、Alb 5.0g/dL、CK 77IU/L、CK-MB<1IU/L、Troponin-I <0.015ng/mL、Glu 98mg/dL、HbA1c 5.4%、T-Chol 141mg/dL、TG 70mg/dL、HDL-C 56mg/dL、LDL-C 88mg/dL、BUN 10.8mg/dL、UA 4.7mg/dL、Cre 0.75mg/dL、Na 138mEq/L、K 3.7mEq/L、Cl 108mEq/L、Ca 9.8mg/dL、CRP<0.02mg/dL、PT-INR 1.18INR、APTT 24.7sec、Fibrinogen 263mg/dL、D-dimer<0.5μg/dL、FDP<2.5μg/dL、BNP 10.0pg/mL、hANP 24.2pg/mL、レニン活性 3.4ng/mL/hr、アルドステロン 123pg/mL、アドレナリン 76pg/mL、ノルアドレナリン 166pg/mL、ドーパミン 10pg/mL、TSH 0.816μIU/mL、free T4 1.1ng/dL、free T3 2.88pg/mL

胸部 X 線：心胸郭比 43%。肺うっ血なし。

安静時心電図 (Fig. 1)：III, aVF 誘導での ST 低下 (<0.1mV)、T 波は III 誘導で陰性化、aVF 誘導で平定化。V1-2 誘導で ST 上昇 (最大 0.2mV) を認める。**心エコー：**左室壁運動異常なし。左室拡張なし。左室肥大なし。その他異常を認めない。

トレッドミル運動負荷心電図 (Bruce) (Fig. 2)：stage V の時点で胸部圧迫感が出現して終了。II, III, aVF 誘導で最大 0.15mV 程度の upslope な ST 低下あり。また、V1-3 で ST 上昇 (V2 誘導で安静時 0.12mV が最大 0.42mV となり 0.3mV 上昇) を認める。運動負荷終了後 1～2 分で ST 変化は速やかに消失したものの、胸痛は持続した。ニトログリセリンスプレー 1push 使用したものの効果乏しく、検査後 15 分で自然回復した。

運動負荷心筋シンチグラフィ (²⁰¹Tl)：運動負荷により胸痛が出現し、シンチグラフィで左室前中隔に灌流欠損 (perfusion defect; PD) を認めた (Fig. 3A, B)。また、安静後は周辺部の PD は改善しているものの中心部に PD の残存を認めた。心筋カウント最低値は 55%であった。

安静時 2 核種心筋シンチグラフィ (²⁰¹Tl+¹²³I-BMIPP)：後日、運動負荷なしで 2 核種心筋シンチグラフィを施行した。結果は ²⁰¹Tl、¹²³I-BMIPP とともに左室前中隔での取り込み低下 (²⁰¹Tl<¹²³I-BMIPP) を認めた (Fig. 3C, D)。

エピネフリン負荷心エコー：ボスミン 0.1μg/kg を bolus 投与後、0.1μg/kg/min で持続投与しながら左室短軸像で心収縮を観察した。bolus 投与後すぐに胸痛が出現し、左室前中隔で収縮期壁厚増加不良を認めた。

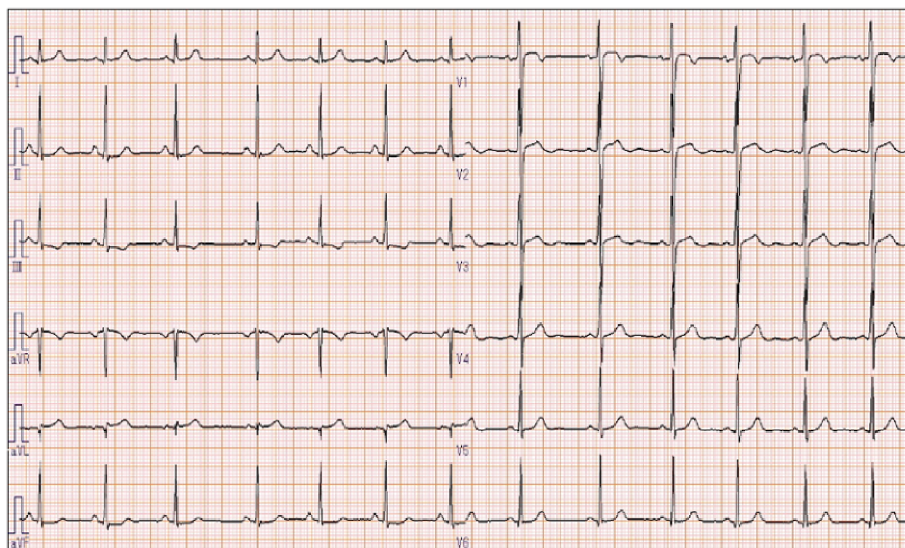


Fig. 1 Electrocardiogram upon admission shows subtle ST depression in the inferior leads (II, III, aVF) and subtle ST elevation in the antero-septal leads (V1-3). T wave is inverted in the lead III, and flattened in the lead aVF.

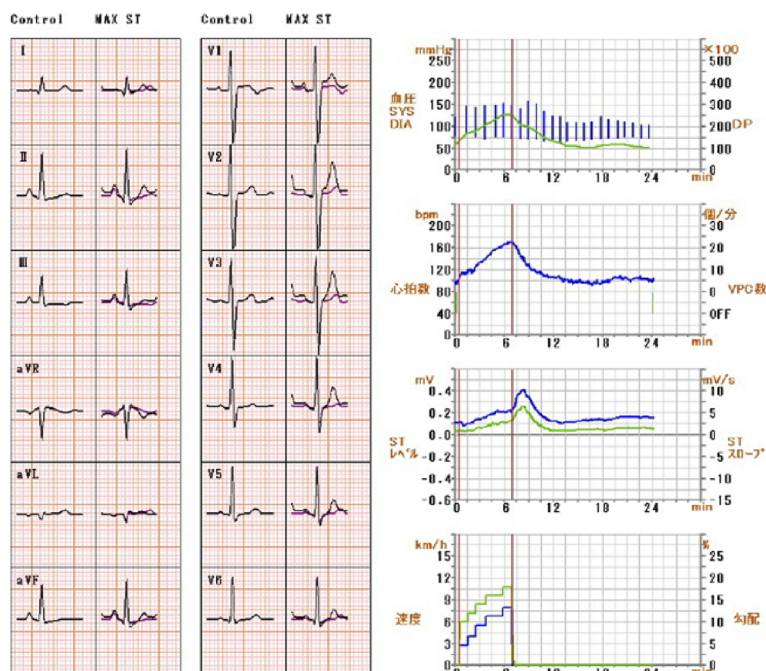


Fig. 2 Exercise electrocardiogram (Bruce protocol). Exercise induced angina-like chest pain. The ECG during chest pain shows nonspecific upsloping ST depression in the inferior leads (II,III,aVF) and subtle ST elevation in the antero-septal leads (V1-3).

心臓 CT：左右冠動脈起始異常および器質的狭窄は認めない。また 4DCT で壁運動を評価したところ、安静時から前中隔に壁運動低下と壁菲薄化を認めた (Video 1)。

冠動脈造影：カテーテルが上大静脈、右房内に入った

時点から胸部不快感の訴えを認めた。冠動脈造影では左右表在冠動脈に器質的狭窄は認めなかった。エルゴノビン負荷により明らかな胸痛が出現し、特に左冠動脈への投与後に心電図の II, III, aVF 誘導で ST 低下、V2-4 誘導で ST 上昇を認めた。負荷後の造影では左

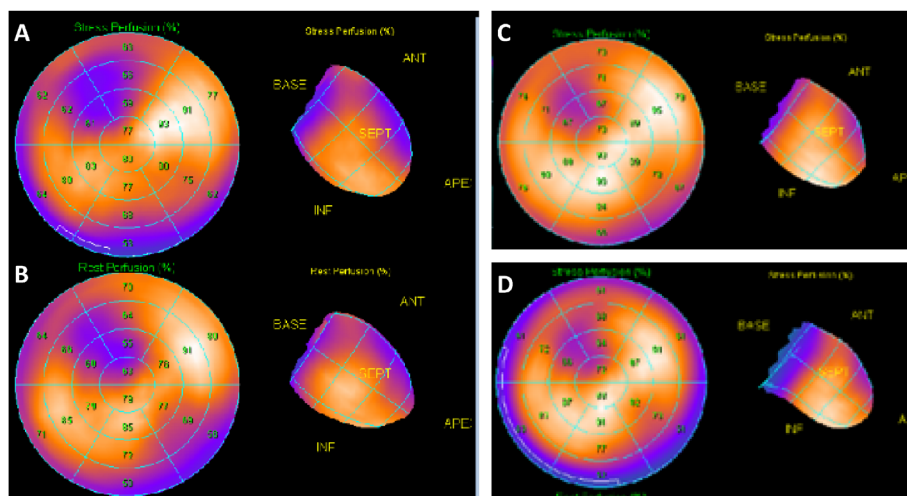


Fig. 3 Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy shows perfusion defect in the anteroseptal wall during exercise (A). It persists after taking a rest (B). Resting thallium-201 scintigraphy (C) and 123I-BMIPP (D) scintigraphy also demonstrate perfusion defect in the anteroseptal wall.

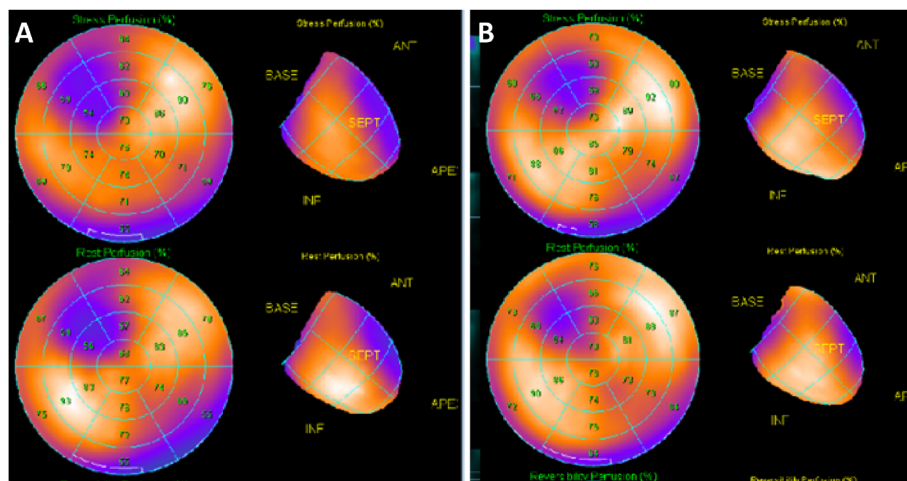


Fig. 4 The perfusion defect of exercise thallium-201 myocardial scintigraphy deteriorated despite treatment with atenolol (A). In addition to limiting exercise, concomitant treatment using carvedilol and diltiazem reduced the frequency of chest pain. The perfusion defect showed improvement (B).

右表在冠動脈共に攣縮は認めなかったが、LADで血流速度の低下を認めた。その後自然に冠血流速度と心電図変化は改善したが、胸痛は検査後数時間持続した (Video 2)。

経過：冠動脈造影で表在冠動脈に狭窄および攣縮の所見がなく、心筋シンチグラフィで心筋虚血（梗塞と混在）を認めたことから微小血管狭心症と判断した。2015年8月からatenolol 50mg分1内服を開始した。その後も症状は改善せず、冬になって胸痛頻度が増加した。同年12月の²⁰¹Tl運動負荷心筋シンチで左室前中隔の虚血の増悪を認めた (Fig. 4A) ため、carvedilol 20mg分2に内服薬を変更し、部活動を禁

止した。その後も胸痛が持続するため2016年2月からdiltiazem 100mg分1を追加した。その後、胸痛はほとんどなくなり、同年5月の²⁰¹Tl運動負荷心筋シンチで虚血範囲の改善を認めた (Fig. 4B)。

考 察

微小血管狭心症の発生機序は冠血流予備能 (coronary flow reserve: CFR) の低下と冠微小血管の攣縮があるとされる。CFRとは生理的血管拡張刺激に対する微小血管の拡張反応のことであり、CFRが低下すると、需要に見合うだけの血管拡張が得られず、い

いわゆるデマンド型の心筋虚血をきたすと考えられている。また攣縮は安静時胸痛をきたす。このため微小血管狭心症は労作時および安静時胸痛のいずれもきたす可能性があり、また症状の持続時間が長い傾向（10分以上であることが稀ではなく、半日や1日持続するという報告もある）がある。本症例の場合も、運動誘発性の胸痛であり、発作の持続時間が数時間に及ぶことから CFR 低下と攣縮の両方の機序による狭心症と考えられる。

本疾患は(1)狭心症に矛盾しない胸痛症状を有し、(2)表在冠動脈に器質的狭窄や誘発可能な攣縮がなく、(3)胸痛時に虚血を示唆する所見があり、(4)心筋症などの胸痛の原因となる他の疾患が除外されることで診断される²⁾。しかし、多くの場合で既存の検査で心筋虚血を示唆する典型的な所見が得られず、確定診断は容易ではない。このことは、本疾患が心内膜側から順に虚血に陥る表在冠動脈病変による虚血とは異なり、必ずしも主たる冠動脈支配に属性なく発生し、心筋層内でも patchy な病変分布となることに起因すると考えられる³⁾。本症例は学校検診の心電図自動解析で II, III, aVF 誘導の ST 低下を指摘されて受診に至ったが、当初は安静時心電図も運動負荷心電図も有意な虚血の所見はないと考えていた。しかし、狭心痛と考えられる症状の訴えが強かったため、心筋シンチを施行したところ、左室前中隔に虚血と梗塞の混在を示唆する所見が得られた。その結果を踏まえて後方視的に考えると、V1-2 で軽度の ST 上昇を認め、II, III, aVF の所見は鏡面変化の可能性が考えられた。冠動脈造影で、エルゴノビン負荷により、表在冠動脈に狭窄や攣縮が認められないにもかかわらず狭心痛が誘発され、またそのときに V2-4 誘導で ST 上昇、LAD で冠血流速度の低下を認め、心筋シンチ所見とも矛盾しないことから LAD 領域の冠微小循環障害の存在が示唆された。また、本症例は上記診断基準の(4)にあたる糖尿病や高脂血症などの全身疾患は認めず、既知の心筋症の診断基準も満たさないことから微小血管狭心症と判断した。

本症例は、心筋シンチの PD の範囲が古典的心筋梗塞と異なり丸く patchy な分布であることや、心筋シンチで広範な心筋障害が示唆されるにもかかわらず心電図やエコーや 4DCT の所見は軽微であることが特徴的である。これは微小血管病変が表在冠動脈支配に属性なく、心筋層内で patchy に発生したことにより、壊死した心筋と正常な心筋がモザイク状に混在している可能性が考えられ、このことは微小血管狭心症の病態と合致している³⁾。しかし、微小血管狭心症は心電

図変化では ST 低下、心筋シンチでは正常所見となることが多く、本症例のような ST 上昇や心筋障害（梗塞）を示唆するような PD を示すことは稀である。冠微小循環障害は、心筋症など微小血管狭心症以外の病態でも発生することが知られており⁴⁾、心筋症は本症例でも重要な鑑別疾患に挙がると思われる。現時点では既知の心筋症を強く疑う所見は認めず、微小血管狭心症と診断しているが、今後何らかの心筋症が顕在化してこないか慎重にフォローする必要がある。

また CSX の患者で、心カテ中のカテーテルの動きや心房内への生食注入など、通常では胸痛を生じえない軽微な刺激により狭心痛を訴えることが報告されており、心内刺激に対する閾値の低下が CSX の病態ではないかという pain sensitivity theory がある⁵⁾。本症例もカテーテル検査中に SVC や心房内にカテ先が到達した時点で心臓に圧迫感を訴えており、本疾患の病態を考えるうえで非常に興味深い。

これまで CSX の生命予後は良好と考えられていたが、近年 CSX 患者は心血管イベント発生率が高い可能性が示唆されており¹⁾、また CFR 低下を認める狭義の微小血管狭心症では特に予後が悪いとする報告もある⁶⁾。本疾患は CFR を検査できていないものの、上記の特徴的な所見から、重症化する可能性が考えられたため積極的な治療を行う方針とした。微小血管狭心症の治療は喫煙、飲酒、過労などの危険因子となる生活習慣の是正と薬物治療がある²⁾。薬物治療としては狭心症と同様、硝酸薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬などが選択される。しかし、冠動脈病を有する狭心症と比較して薬物治療の有効性は低く、それぞれの薬剤の効果に関しては文献により様々であり、第一選択薬も海外と国内の文献で異なるなどコンセンサスのとれた治療法がないのが現状である。国内では verapamil や nifedipine などのカルシウム拮抗薬が最も使用されている⁷⁾。カルシウム拮抗薬は微小血管に対する血管拡張作用があると考えられ、国内外で有効性が確認されている。しかし海外の研究で diltiazem が CFR を改善しなかったことや⁸⁾、atenolol と amlodipine と硝酸薬を比較した研究で atenolol のみ狭心症症状の軽減に有効であったことが報告されており⁹⁾、海外ではβ遮断薬が第一選択薬とされることが多い。本症例では労作性胸痛が主症状であったことからデマンド型心筋虚血の治療としてβ遮断薬を選択したが、治療開始後に症状の悪化を認めた。β遮断薬により血管攣縮が助長された可能性を考慮し、Ca 拮抗薬を併用したところ症状の改善を認めた。

結 語

16歳という若年で発症した微小血管狭心症と考えられる一例を経験した。これまでCSXと総称されていた患者群のなかに微小血管病変を本態とする疾患群があることが解明され、治療法や予後が見直されている。本例のような若年発症の微小血管狭心症は稀であり、本例の経過は本疾患の予後を考えるうえで貴重である。また、非常に稀ではあるが、胸痛を訴える若年者の中に本例のような病態の可能性があることを念頭に置いておくことは重要である。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反（COI）はない。

付 記

この論文の電子版にて動画を配信している。

引用文献

- 1) Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al: Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 843–850
- 2) Agrawal S, Mehta PK, Noel Bairey Merz C: Cardiac syndrome X: Update 2014. *Cardiol Clin* 2014; **32**: 463–478
- 3) 向井 靖, 江頭健輔: 微小血管狭心症の最前線. *Heart View* 2012; **16** 343–347
- 4) Camici PG, Crea F: Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; **356**: 830–840
- 5) Sharpiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA: Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during cardiac catheterisation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; **296**: 170–171
- 6) Marinescu MA, Loffler AI, Ouellette M, et al: Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; **8**: 210–220
- 7) 鈴木 洋, 嶽山洋一: Microvascular angina の治療と予後. *心臓* 2008; **40**: 604–607
- 8) Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, et al: Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985; **56**: 242–246
- 9) Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al: Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on angina symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 854–856, A8