

エルゴノビンおよび亜硝酸
剤投与による冠動脈トーン
スの検討

Coronary artery tone
assessed by the admini-
stration of ergonovine
maleate and nitrates

星尾 彰
高見 徹
藤本 幸弘
山崎 純一
長谷川純一
小竹 寛
真柴 裕人

Akira HOSHIO
Tooru TAKAMI
Yukihiko FUJIMOTO
Junichi YAMASAKI
Junichi HASEGAWA
Hiroshi KOTAKE
Hiroto MASHIBA

Summary

Angiographic changes caused by administering ergonovine maleate (EM) and nitrates were quantitated in 136 patients without significant coronary artery disease. Percent coronary artery (CA) narrowing was calculated in 67 patients with a negative EM test (Group A) and 69 patients with a positive EM test (Group B) as follows:

$$\frac{\text{CA diameter after nitrates} - \text{CA diameter before EM}}{\text{CA diameter after nitrates}} (\%), \text{ and}$$

$$\frac{\text{CA diameter after nitrates} - \text{CA diameter after EM}}{\text{CA diameter after nitrates}} (\%).$$

In both groups, coronary artery narrowing before and after EM did not differ among the proximal, middle or distal segments of each coronary artery. The measurements of the right coronary artery were greater than those of the left anterior descending artery ($p < 0.01$ after EM, $p < 0.05$ before EM), and those of the left main trunk were markedly less than those of the other coronary arteries ($p < 0.01$). In both groups, coronary narrowing after EM administration was greater than before administration ($p < 0.01$). Initial coronary narrowing in Group B was also greater than in Group A ($p < 0.01$), similar to the responses for EM. In 19 patients with coronary artery spasm provoked by EM coronary artery narrowing before and after EM was $37 \pm 12\%$ and $69 \pm 23\%$ for coronary arteries with spasm, and $30 \pm 13\%$ and $42 \pm 16\%$ for those without spasm. Not only after, but also before EM administration, coronary narrowing was greater in the arteries with spasm than in those without spasm ($p < 0.01$). Furthermore, the arteries without spasm showed greater sensitivity to EM and nitrates than did the arteries of the control patients.

Our data suggest that coronary artery spasm may be based on an increase in coronary artery tone, and that patients with vasospastic angina may have a higher resting coronary artery tone. Evaluation

鳥取大学医学部 第一内科
米子市西町 36-1 (〒683)

The First Department of Internal Medicine, Univer-
sity of Tottori School of Medicine, Nishimachi 36-1,
Yonago 683

Received for publication January 4, 1988; accepted March 28, 1988 (Ref. No. 35-120B)

of resting coronary artery tone during coronary angiography may be useful for predicting which arteries tend to have spasm.

Key words

Coronary artery tone Coronary artery spasm Ergonovine maleate Nitrates Coronary angiogram

はじめに

冠動脈スパズムは安静狭心症の原因としてよく知られているが、その成因はいまだ不明である。しかしながら、動脈のトーンス亢進が正常冠動脈あるいは有意な狭窄を有する冠動脈に生じ、冠攣縮性狭心症に大きな役割を果たしている^{1,2)}と考えられ、冠動脈トーンスの検討は、冠動脈スパズムの病態を考察する上で重要である。

MacAlpin ら³⁾は器質狭窄があれば、生理的冠動脈トーンスの範囲で完全閉塞が起こりうるとし、異型狭心症も、有意狭窄の有無により、臨床像や予後が異なる⁴⁾としている。

したがって、我々は有意な狭窄を有しない症例において、エルゴノビンと亜硝酸剤に対する冠動脈内径の変化を定量化することにより、冠動脈トーンスの強度を評価し、さらに冠動脈のトーンス

とスパズムとの関連を検討した。

方 法

対象は心筋梗塞、弁膜症、心筋症を有せず、有意な冠動脈狭窄を認めない136症例で、そのうち120例は正常冠動脈、16例は40%以下の狭窄例である。全症例をエルゴノビントの成績により陰性群と陽性群の2群に分けた。すなわち、陰性群67名(男41名,女26名,平均年齢50±9歳)の内訳は、2名が冠攣縮性狭心症、8名が不整脈などの心電図異常、57名が非定型的胸痛の症例であった。エルゴノビント陽性群69名(男43名,女26名,平均年齢55±8歳)の内訳は、63名は冠攣縮性狭心症と診断された例、6名はその疑いのある例である。

抗狭心症薬は冠動脈造影検査の24時間以上前迄に中止した。冠動脈造影は全例 Sones 法にて

Table 1. Narrowing of the proximal, middle and distal segments of the coronary arteries before and after ergonovine administration

	Proximal		Middle		Distal	
	before	after	before	after	before	after
<i>Group A</i> (negative EM test) (n=6)						
RCA	18±12	26±11	16±12	26±11	18±11	29±11
LAD	13±11	21±12	16±11	24±11	15±13	24±11
LCX	14±12	23±11	16±14	27±11	19±12	27±14
<i>Group B</i> (positive EM test) (n=96)						
RCA	24±24	45±21	28±16	47±18	29±13	45±20
LAD	21±13	37±20	26±12	39±16	27±13	35±13
LCX	26±13	38±17	29±12	42±17	25±14	41±17

values are means±standard deviations.

Group A: 67 cases with a negative ergonovine test, including 2 with vasospastic angina, 8 with electrocardiographic abnormalities including arrhythmias, and 57 with atypical chest pain. Group B: 69 cases with a positive ergonovine test including 63 with vasospastic angina and 6 with suspected vasospastic angina.

EM=ergonovine maleate; LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery.

行い、まずコントロールとしてエルゴノビン投与前の造影を行い、その後投与後の造影、亜硝酸剤投与後の造影と、3度施行した。そして拡張期に同一方向にて、右冠動脈、左前下行枝、左回旋枝のおおの近位部、中間部、遠位部および左主幹部の計10カ所を同一心時相で測定し、Sonesカテーテル径を基に造影時拡大率を補正して、冠動脈内径を算出した。次に亜硝酸剤投与後の冠動脈内径を基準にして、エルゴノビン投与前と投与後の冠動脈縮小率を以下のごとく算出し、冠動脈トーンスの指標とした。

安静時(EM投与前)冠動脈縮小率

$$= \frac{\text{亜硝酸剤投与後径} - \text{EM投与前径}}{\text{亜硝酸剤投与後径}} \times 100(\%)$$

EM投与後冠動脈縮小率

$$= \frac{\text{亜硝酸剤投与後径} - \text{EM投与後径}}{\text{亜硝酸剤投与後径}} \times 100(\%)$$

なおエルゴノビンテスト陽性とはエルゴノビン投与後の最大縮小率が50%以上の例を指し、また冠動脈スパスム陽性とはその最大縮小率が75%以上とした。すべての結果は平均±標準偏差で示し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 近位部、中間部、および遠位部分節の冠動脈縮小率 (Table 1)

エルゴノビン投与後の縮小率では、陰性・陽性の両群の三枝とも、3つの分節間で有意差を認めなかった。

エルゴノビン投与前では、陰性群では左回旋枝のみ、陽性群で右冠動脈と左前下行枝のみにおいて、近位部が遠位部に比し小であったが、そのほかでは有意差を認めなかった。

さらに両群とも、全10カ所で、エルゴノビン投与後の縮小率は投与前に比し、有意に大であった。

2. 冠動脈枝別の冠動脈縮小率 (Fig. 1)

エルゴノビン投与後の冠動脈縮小率：両群とも左主幹部で最小であり、右冠動脈は左前下行枝に

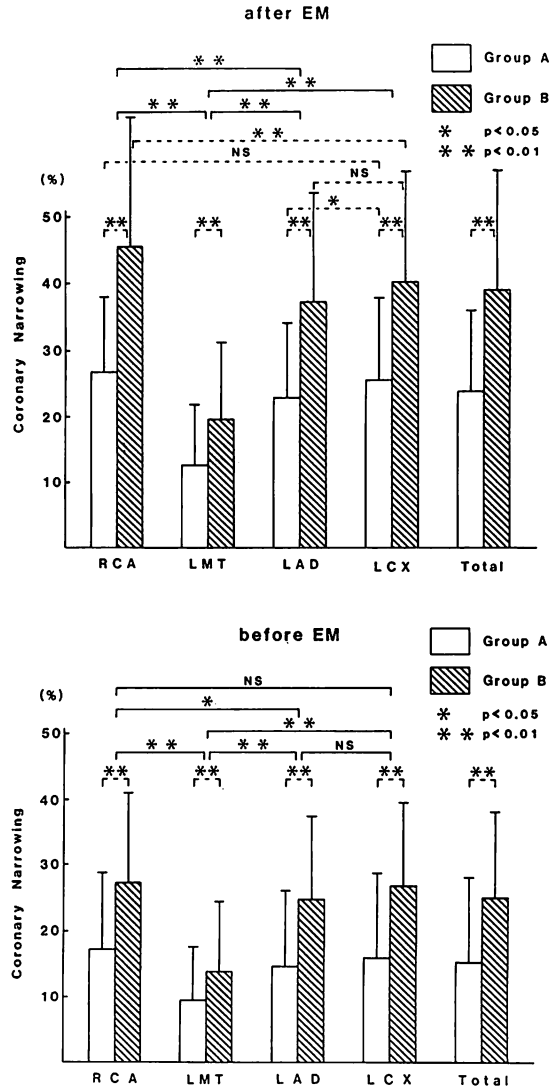


Fig. 1. Narrowing in each coronary artery after (upper panel) and before (lower panel) ergonovine administration.

In both instances, narrowing of the right coronary artery is greater than that of the left anterior descending artery, and the value for the left main trunk is significantly less than the other values (all $p < 0.01$). Narrowing of each coronary artery is greater in Group B than in Group A (all $p < 0.01$). In both groups, narrowing of each coronary artery after ergonovine administration differ significantly ($p < 0.01$) from before its administration.

EM=ergonovine maleate; LAD=left anterior descending coronary artery; LCX=left circumflex coronary artery; LMT=left main trunk; RCA=right coronary artery; NS=not significant.

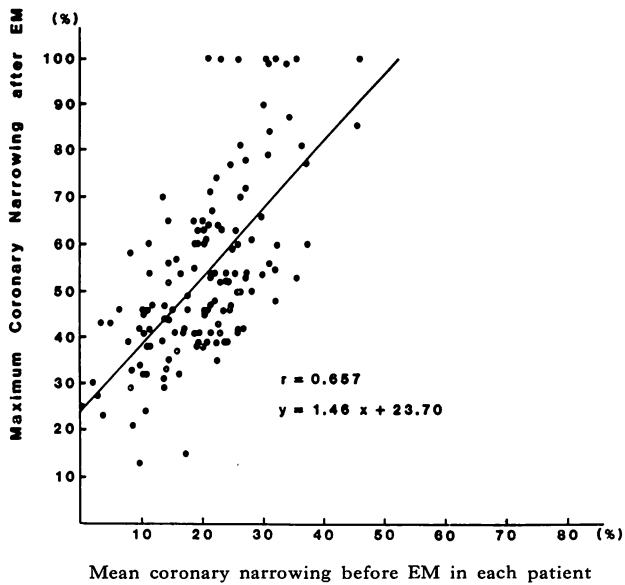
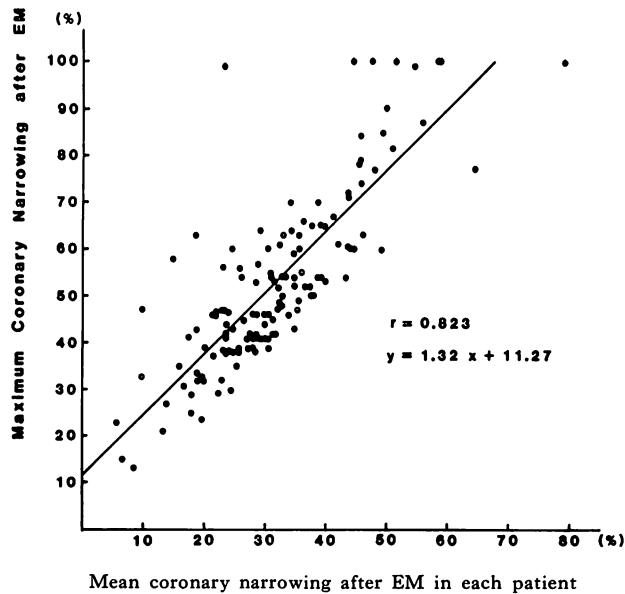


Fig. 2. Correlations between the maximum coronary narrowing after ergonovine administration and mean coronary narrowing after (upper panel) and before (lower panel) ergonovine administration.

There were significant ($p < 0.01$) correlations between the maximum coronary narrowing after ergonovine maleate administration and mean coronary narrowing in each patient after ($r = 0.823$) and before ($r = 0.657$) ergonovine administration.

EM = ergonovine maleate.

比し有意に大であった。さらに各冠動脈枝とも陽性群が陰性群に比し有意に大であった。なおエルゴノビン陽性の冠動脈枝は延べ105枝で、右冠動脈43%、左主幹部1%、左前下行枝25%、左回旋枝31%であった。

エルゴノビン投与前の冠動脈縮小率：本剤投与後と同様に、両群とも左主幹部で最小、右冠動脈は左前下行枝に比し有意に大であり、各冠動脈枝とも陽性群が陰性群に比し有意に大であった。

3. 各症例の平均冠動脈縮小率とエルゴノビン投与後の最大縮小率との関係 (Fig. 2)

症例ごとの全測定部位10カ所の縮小率の平均値と本剤投与後の最大縮小率は、投与後 ($r=0.823$, $p<0.01$)、投与前 ($r=0.657$, $p<0.01$)とも有意な正の相関を認めた。

4. 冠動脈スパズム陽性19症例の冠動脈縮小率 (Fig. 3)

左主幹部の縮小率が他枝に比し著明に小であるため、左主幹部の値は除外して検討した。エルゴノビン投与後では、スパズムの生じた冠動脈の縮小率は $70\pm 23\%$ 、生じなかった冠動脈の縮小率は $42\pm 16\%$ 、陰性群では $25\pm 12\%$ であった。本剤投与前では、スパズムの生じた冠動脈の縮小率は $37\pm 12\%$ 、生じなかった冠動脈の縮小率は $30\pm 13\%$ 、陰性群では $16\pm 12\%$ であった。したがって、本剤投与後のみならず、投与前においても、エルゴノビンによりスパズムを生じた冠動脈の縮小率は生じなかった冠動脈のそれよりも有意に大であり、さらにスパズムの生じなかった冠動脈でさえ、その縮小率は陰性群のそれに比し、有意に大であった。

考 察

1. エルゴノビンおよび亜硝酸剤に対する冠動脈の反応性

冠動脈造影上、亜硝酸剤による冠動脈の拡張が認められる^{5,6)}が、冠動脈径の相違により亜硝酸剤に対する反応が異なることが報告されている。太い血管で拡張度が大きいとする報告⁷⁻¹⁰⁾では、

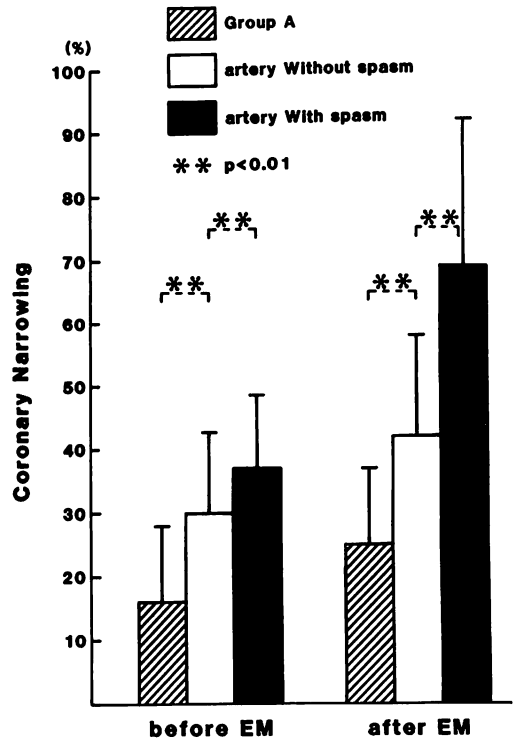


Fig. 3. Coronary narrowing in 19 patients with coronary artery spasm during ergonovine provocative test.

Irrespective of ergonovine administration, coronary narrowing was significantly greater in the coronary arteries with spasm than in those without spasm. Furthermore, narrowing of the coronary arteries without arterial spasm was significantly greater than those of the three vessels in the group without positive response to ergonovine maleate.

EM=ergonovine maleate.

Harder ら¹⁰⁾が太い血管の活動電位をより選択的にブロックするためであるとし、細い血管で拡張度が大きいとする報告¹¹⁻¹³⁾では、Simonetti ら¹³⁾が細い血管でより安静時の冠動脈トーンが亢進しているためと、冠拡張剤に対する感受性が高いためと述べている。

我々の検討では、亜硝酸剤の反応をエルゴノビン投与前の冠動脈縮小率でみているが、造影上、描出できる冠動脈では、冠動脈径の違いによる差

はなく、むしろ冠動脈枝により拡張率が異なると考えられ、亜硝酸剤に対する反応は左主幹部で著明に小さく、右冠動脈は左前下行枝に比し大であった。なお細い血管で拡張度が大きいとしたFeldmanら¹²⁾、Simonettiら¹³⁾の検討はコントロール造影時の冠動脈径を基準としているため、我々の結果と異なった可能性があると考えられた。

さらにエルゴノビンに対する反応も亜硝酸剤の場合と同様で、エルゴノビンテスト陽性部位もまた右冠動脈が多かった。Chahineら¹⁴⁾も右冠動脈は他の動脈よりスパズムを生じやすいとしている。

2. 冠動脈トーンとスパズム

MacAlpin³⁾は、冠動脈サイズを維持するために冠動脈トーンが存在し、狭窄部位では生理的冠動脈トーンの範囲内で完全閉塞が生じるといふgeometric theoryを提唱した。それに対して、Freedmanら¹⁵⁾は、geometric theoryのみでは冠動脈スパズムを説明しがたく、スパズム部位の局所的な感受性の増加があったとした。我々も、有意狭窄のない冠動脈における冠動脈スパズムは生理的冠動脈トーンの範囲内では説明しがたいと考え、有意狭窄のない症例について、冠動脈トーンとスパズムの関係について検討した。

冠動脈トーンの指標とした冠動脈縮小率は、エルゴノビン投与後のみならず、投与前でもエルゴノビン陰性群に比し陽性群で大きく、さらにスパズムの生じた19例の検討では、スパズムの生じなかった冠動脈でさえ、陰性群に比し、エルゴノビン投与後のみならず投与前でも縮小率が大きであった。したがって、冠攣縮性狭心症では、冠動脈全体がエルゴノビンに対して感受性が亢進しているだけでなく、コントロール造影ですでに冠動脈トーンが亢進していると考えられた。コントロール造影ですでにスパズム陽性である例は、考えられている以上に多いという報告^{14,16)}もあり、Hillら¹⁷⁾は、異型狭心症でニトログリセリンに対する冠動脈の拡張が大きいとし、Epsteinら²⁾は、軽度から中等度の冠動脈トーンの増加

により、スパズムを惹起しうると述べている。

またエルゴノビン投与後および投与前の各症例の平均冠動脈縮小率は、本剤投与後の最大縮小率と有意な正相関が認められることを考え合わせると、冠動脈スパズムは冠動脈トーンを基盤として生じ、コントロール造影時の冠動脈トーンが亢進しているほど、エルゴノビン投与によりスパズムが生じやすい。したがって、コントロール造影時の冠動脈トーンの定量化により、冠動脈スパズムの存在や、エルゴノビンに対する感受性の程度も推測しうると考えられた。しかし、生理的な冠動脈トーンの範囲と病的な冠動脈トーン亢進の間には、明確な境界線は引きがたいと思われた。

エルゴノビン投与に対する反応においても全測定部位10カ所の冠動脈縮小率は、エルゴノビン陰性・陽性両群とも本剤投与前に比し、投与後で有意に大であり、冠動脈スパズムの関与の有無に関わらず、エルゴノビンは冠動脈トーンを増加させるが、エルゴノビン陰性群と陽性群との相違は、増加させるトーンの程度の差であると考えられた。

さらにスパズムの生じた19例で、スパズムの生じた冠動脈の縮小率は生じなかった冠動脈より大であり、冠動脈スパズム発現には、冠動脈全体の冠動脈トーン亢進のみでなく、局所的関与も示唆された。

結 語

1. 冠動脈縮小率は、コントロールおよびエルゴノビン投与後とも冠動脈径とは相関せず、冠動脈枝による差を認めた。縮小率は左主幹部で最小、右冠動脈は左前下行枝に比し大であった。

2. エルゴノビンは冠動脈トーンを増加させる薬剤であるが、冠動脈スパズムは冠動脈トーン亢進を基盤として生じることが示唆された。

3. 冠攣縮性狭心症では、エルゴノビン投与後のみならず、コントロールの段階ですでに冠動脈トーンが亢進している。このため、コントロー

ル造影時の冠動脈トーンスの検討により、狭心症における冠動脈スパズムの関与の有無を知ことができ、また冠動脈スパズムを生じる冠動脈枝をある程度推測しうると考えられた。

要 約

有意狭窄のない136症例において、エルゴノビンと亜硝酸剤投与による冠動脈の変化を定量化した。エルゴノビンテスト陰性群67名と陽性群69名で冠動脈縮小率(%)を、それぞれ亜硝酸剤に対する安静時(EM投与前)の径およびEM投与後の径の比率として算出した。両群とも、ある特定の冠動脈におけるEM投与後と投与前の冠動脈縮小率は、近位部、中間部、遠位部とで差がなく、右冠動脈は左前下行枝より大であり(エルゴノビン投与後 $p < 0.01$, 投与前 $p < 0.05$)、左主幹部は他の冠動脈枝より著明に小であった($p < 0.01$)。両群とも冠動脈縮小率は、エルゴノビン投与前に比べ投与後で大であった($p < 0.01$)。本剤投与後と同様に、投与前においても冠動脈縮小率は、陰性群に比べ陽性群で大であった($p < 0.01$)。エルゴノビンテストにて冠動脈スパズムを生じた19名では、本剤投与後と投与前の冠動脈縮小率はおのおのスパズムの生じた冠動脈で $69 \pm 23\%$ と $37 \pm 12\%$ 、生じなかった冠動脈で $42 \pm 16\%$ と $30 \pm 13\%$ であった。エルゴノビン投与後のみならず、投与前でも、スパズムの生じた冠動脈の縮小率は、生じなかった冠動脈に比べ大であった($p < 0.01$)。スパズムの生じなかった冠動脈でさえ、テスト陰性群の冠動脈に比べ、エルゴノビンおよび亜硝酸剤に対する感受性が大きであった。

したがって、冠動脈スパズムは冠動脈トーンス亢進を基盤として生じ、冠攣縮性狭心症では安静時すでに冠動脈トーンスが亢進していることが示唆された。さらに、コントロール造影時の冠動脈トーンスの検討は、狭心症における冠動脈スパズムの関与、およびスパズムの生じる冠動脈枝を推測する上に有用であると考えられた。

文 献

- 1) Maseri A, Chierchia S: Coronary artery spasm: Demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog Cardiovasc Dis* **25**: 169-192, 1982
- 2) Epstein SE, Talbot TL: Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *Am J Cardiol* **48**: 797-803, 1981
- 3) MacAlpin RN: Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. *Circulation* **61**: 296-301, 1980
- 4) Selzer A, Langston M, Ruggeroli C, Cohn K: Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriogram. *N Engl J Med* **295**: 1343-1347, 1976
- 5) Gensini GG, Kelly AE, Da Costa BCB, Huntington PP: Quantitative angiography: The measurement of coronary vasomobility in the intact animal and man. *Chest* **60**: 522-530, 1971
- 6) Bethge HD, Bachmann K: Assessment of sublingual isosorbide dinitrate and intracoronary nifedipine during ergonovine provocation. *Z Kardiol* **72**: 92-97, 1983
- 7) Macho P, Vatner SF: Effects of nitroglycerin and nitroprusside on large and small coronary vessels in conscious dogs. *Circulation* **64**: 1101-1107, 1981
- 8) Schnaar RL, Sparks HV: Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, NaNO_2 , and adenosine. *Am J Physiol* **223**: 223-228, 1972
- 9) Cohen MV, Kirk ES: Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin. *Circ Res* **33**: 445-453, 1973
- 10) Harder DR, Belardinelli L, Sperelakis N, Rubio R, Berne RM: Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potentials of large and small coronary arteries. *Circ Res* **44**: 176-181, 1979
- 11) Malindzak GS, Kosinski EJ, Green HD, Yarborough GW: The role of coronary adrenergic receptors in the response to nitroglycerine and the regulation of large and small vessel resistance. *Arch Int Pharmacodyn* **235**: 299-316, 1978
- 12) Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR: Magnitude of dilatation of large and small coronary arteries by nitroglycerin. *Circulation* **64**: 324-333, 1981
- 13) Simonetti I, De Caterina R, Michelassi C, Marzilli M, De Nes M, L'Abbate A: Coronary vasodilation by nitrates is not mediated by the prostaglandin system: A quantitative cineangiographic

星尾, 高見, 藤本, ほか

- study. *J Am Coll Cardiol* **8**: 1263–1270, 1986
- 14) Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T, Luchi RJ, McIntosh HD: The incidence and clinical implications of coronary artery spasm. *Circulation* **52**: 972–978, 1975
- 15) Freedman B, Richmond DR, Kelly DT: Pathophysiology of coronary artery spasm. *Circulation* **66**: 705–709, 1982
- 16) Wiener L, Kasparian H, Duca PR, Walinsky P, Gottlieb RS, Hanckel F, Brest AN: Spectrum of coronary arterial spasm: Clinical, angiographic and myocardial metabolic experience in 29 cases. *Am J Cardiol* **38**: 945–955, 1976
- 17) Hill J, Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR: Altered regional coronary vasodilator responses to nitroglycerin in variant angina patients. *Clin Res* **27**: 736A, 1979