

冠攣縮性狭心症における冠血流予備能の検討

Evaluation of Coronary Flow Reserve in Patients With Vasospastic Angina

安 齊 均 ^{*1}	Hitoshi ANZAI, MD ^{*1}
西 条 公 勝	Tomokatsu SAIJO, MD
中 島 林 太 郎	Rintaro NAKAJIMA, MD
手 塚 尚 紀 ^{*2}	Naoki TEZUKA, MD ^{*2}
高 木 拓 郎 ^{*2}	Takuro TAKAGI, MD ^{*2}
角 田 太 郎 ^{*2}	Taro TSUNODA, MD ^{*2}
小 林 延 行	Nobuyuki KOBAYASHI, MD
中 村 茂 ^{*3}	Shigeru NAKAMURA, MD ^{*3}
山 口 徹 ^{*2}	Tetsu YAMAGUCHI, MD, FJCC ^{*2}

Abstract

Objectives. The presence of microvascular impairment was evaluated in 154 patients with vasospastic angina identified by the acetylcholine provocation test.

Methods. Coronary flow reserve was evaluated with a Doppler flow guidewire in 128 vessels of 72 patients with chest pain, but no significant coronary stenosis (less than 50% stenosis) and no clinical factors that affect coronary flow reserve. Coronary flow reserve was obtained from the ratio of adenosine triphosphate-induced maximum/baseline averaged peak velocity. These vessels were classified into 2 categories according to whether acetylcholine-induced vasospasm was positive or negative. Vasospasm positive was defined as more than 90% stenosis provoked with chest pain and/or ischemic ST change. Positive vessels were subdivided according to focal or diffuse vasospasm. These vessels were also classified into 2 other categories according to whether vasospasm in the distal artery was positive or negative.

Results. Coronary flow reserve was significantly lower in vessels with vasospasm than in vessels without vasospasm in patients without vasospasm (2.9 ± 0.8 vs 3.6 ± 1.0 , $p = 0.0005$). Coronary flow reserve was significantly lower in vessels without vasospasm in patients with vasospasm than in vessels without vasospasm in patients without vasospasm (3.0 ± 0.8 vs 3.6 ± 1.0 , $p = 0.03$). There was no significant difference in coronary flow reserve between vessels with vasospasm and vessels without vasospasm in patients with vasospasm (2.9 ± 0.8 vs 3.0 ± 0.8 , $p = 0.8$). There was no significant difference in coronary flow reserve between focal and diffuse vasospasm (3.2 ± 0.8 vs 2.9 ± 0.8 , $p = 0.3$). Coronary flow reserve was significantly lower in vessels with vasospasm in the distal artery than in vessels without vasospasm in the distal artery (2.8 ± 0.8 vs 3.4 ± 1.0 , $p = 0.004$).

Conclusions. Patients with vasospastic angina have microvascular impairment in both vessels with vasospasm, and vessels without vasospasm. Microvascular impairment is prominent in vessels with vasospasm in the distal artery.

J Cardiol 2000; 36(1): 17-27

Key Words

Angina pectoris Coronary vasospasm Acetylcholine
Coronary circulation(coronary flow reserve)

富士重工業健康保険組合総合太田病院 循環器内科: 〒373-8585 群馬県太田市八幡町29-5; *¹(現)²東邦大学医学部附属大橋病院 第三内科: 〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6; *³京都桂病院 心臓血管センター, 京都

Department of Cardiology, General Ohta Hospital, Gunma; *¹(present)²The Third Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Ohashi Hospital, Tokyo; *³Cardiovascular Center, Kyoto-Katsura Hospital, Kyoto

Address for reprints: ANZAI H, MD, The Third Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Ohashi Hospital, Ohashi 2-17-6, Meguro-ku, Tokyo 153-8515

Manuscript received August 13, 1999; revised March 9, 2000; accepted March 10, 2000

はじめに

冠攣縮性狭心症は我が国の狭心症患者に多く認められるが、その予後は比較的良好で、Ca拮抗薬の内服により狭心症の自覚症状は軽減、消失することがほとんどである¹⁻³⁾。しかし、一方で急性心筋梗塞や致死性不整脈、突然死などを引き起こすことも知られている^{4,5)}。冠攣縮発生の正確な機序は不明であるが、冠動脈の内皮機能障害に基づく一酸化窒素(nitric oxide: NO)の産生放出障害と冠動脈中膜平滑筋の収縮反応性の亢進の両面から説明されることが多い。しかし、冠攣縮発生にはNOの産生放出障害が必須であるという説から⁶⁾、冠攣縮性狭心症のNO産生は温存されており、中膜平滑筋の過剰収縮がより重要な役割を果たしているという相反する説⁷⁾も存在し、結論には至っていない。

一方、冠攣縮性狭心症においては、アセチルコリンを冠動脈内に直接注入することにより全身の血行動態を変動させることなく高率に冠攣縮を誘発できる⁸⁻¹⁰⁾。アセチルコリンは血管内皮が正常であれば、ムスカリン受容体刺激により内皮由来の弛緩因子であるNOが産生され血管を拡張させる。このことは、冠攣縮を生じる冠動脈に何らかの内皮障害あるいは機能異常が存在することを示唆しているともいえる。一方、この内皮障害は表在の太い冠動脈のみでなく、抵抗血管である冠細動脈にも認められると報告されており¹¹⁻¹³⁾、冠攣縮性狭心症の冠細動脈にも血管内皮機能障害に基づく微小循環障害が存在する可能性が推察される。

今回我々は、ドップラーフローワイヤーを用いた冠血流予備能を測定し、冠攣縮性狭心症例に冠微小循環障害が存在するか否かを検討するとともに、冠攣縮形態や発生部位により微小循環障害の程度に差異があるか否かについても併せて検討を行った。

対象

1996年6月 - 1998年7月に当施設において、安静ないしは労作性狭心症様症状、心電図異常、心臓核医学検査異常などの理由により、臨床的に狭心症が疑われ冠動脈造影を施行したが、器質的な有意狭窄病変を認めなかった連続188症例に対し、アセチルコリン冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験を施行した。ドップラーフローワイヤー(Cardiometric製)による冠血流測

定は154症例に施行されたが、このうち高血圧症例、高コレステロール血症例、糖尿病症例、左室造影上における壁運動異常症例、心筋症が疑われる症例など、冠血流予備能に影響を与えられる基礎疾患を持つ症例は検討より除外され、72症例、128枝が最終的な本研究の対象となった。

高血圧症とは、すでに高血圧と診断され薬物療法を受けているか、あるいは入院中の安静時血圧が収縮期160mmHg以上または拡張期95mmHg以上の場合と定義した。高コレステロール血症とは、すでに高コレステロール血症と診断され薬物療法を受けているか、あるいは入院時検査により全コレステロール値が240mg/dl以上の場合と定義した。糖尿病とは、すでに糖尿病と診断され治療を受けているか、あるいは入院時検査によりヘモグロビンA_{1c}が5.9%以上の場合と定義した。

なお、冠攣縮誘発試験とドップラーフローワイヤーの施行に先立ち、全患者に対して検査の意義と必要性および危険性を説明し、承諾を得た後に検査を施行した。

方法

1. 冠動脈造影検査とアセチルコリン冠攣縮誘発法

冠動脈造影検査は抗狭心症薬の投与を最低24時間中止した後に行った。全症例が右大腿動脈アプローチによる6Fカテーテルを使用したJudkins法により施行され、左右の冠動脈造影を施行後、視覚的に冠動脈に50%以上の狭窄病変を認めなかった場合、右大腿静脈より右室内に6Fのペーシングカテーテルを留置した後、アセチルコリン冠攣縮誘発法を施行した。

アセチルコリンは約20秒間かけて冠動脈内にゆっくり注入され、注入開始1分後あるいは典型的胸痛や明らかな心電図上のST変化が出現した時点で冠動脈造影を行い冠攣縮の状態を評価した。アセチルコリン注入量は、左冠動脈に対しては20, 50, 100 µg、右冠動脈に対しては20, 50 µgと段階的に増量した。冠動脈本幹に造影遅延を伴う99%以上の狭窄が出現した場合や90%の狭窄でも胸痛の自覚症状が強く遷延する場合は、それ以上の増量は行わなかった。

誘発試験終了後、硝酸イソソルビド 1.25 - 2.5 mgを冠動脈内に注入し冠攣縮を解除した後、再び多方向より造影を行い器質的病変の有無、程度を再評価した。

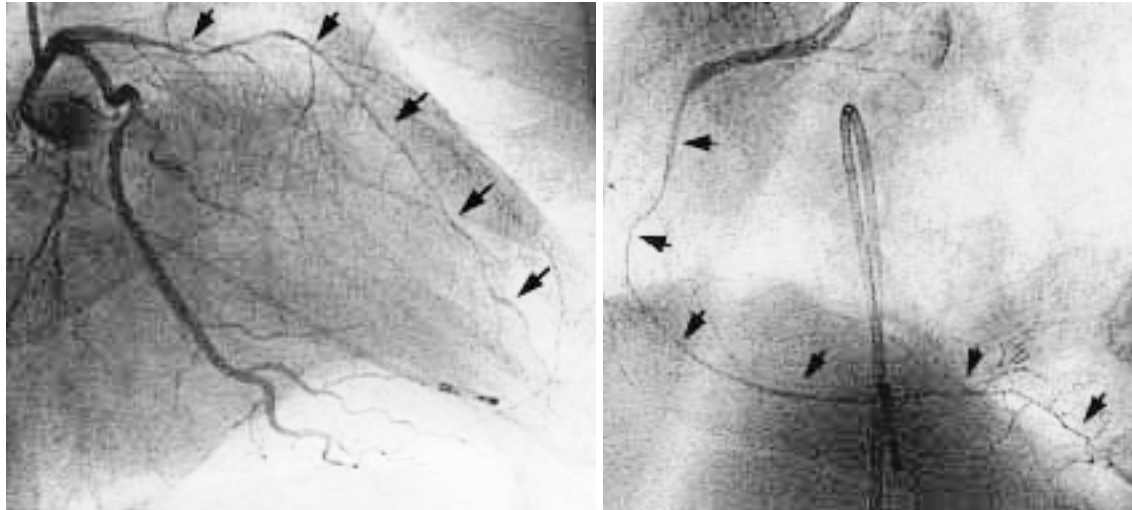


Fig. 1 Angiograms showing demonstrable cases of diffuse vasospasm (arrows) in the left anterior descending artery (left) and right coronary artery (right)

つぎに、造影用6Fカテーテルを介してドップラーフローワイヤーを選択的に冠動脈内に進め、良好な安定した冠血流が測定できる位置を探索し留置した。安静時平均最大血流速 (baseline average peak velocity: $_{base}APV$) を測定後、左冠動脈には50 μ g、右冠動脈には30 μ gのアデノシン三リン酸を急速に冠動脈内に注入し平均最大血流速 ($_{max}APV$) を測定した。冠血流予備能は $_{max}APV$ を $_{base}APV$ で除した値とした。冠血流速測定終了後、ドップラーフローワイヤーを冠動脈内から抜去し再度造影を行い、冠動脈に変化がないことを確認し検査を終了した。

2. 冠動脈造影上における冠攣縮の定義

1) 冠攣縮の程度による分類

冠攣縮陽性: 冠動脈本幹の近位から中間部(左前下行枝: 分節6, 7, 左回旋枝: 分節11-13, 右冠動脈: 分節1-3)に90%以上の狭窄, ないしは遠位部(左前下行枝: 分節8, 左回旋枝: 分節14, 15, 右冠動脈: 分節4後下行枝, 4房室結節動脈)に造影遅延を伴う99%以上の狭窄が誘発された場合を陽性と定義した。また, 陽性例の中で近位から中間部に造影遅延を伴う99%以上の狭窄が誘発された場合を, とくに強陽性と定義した。

冠攣縮陰性: 冠動脈本幹の近位から中間部に90%未満の狭窄, ないしは遠位部に造影遅延を伴わない99%以下の狭窄しか誘発されなかった場合を陰性と定義し

た。また, 陰性例の中で近位から中間部に50%以下の狭窄, ないしは遠位部に75%以下の狭窄しか誘発されなかった場合を, とくに強陰性と定義した。

2) 冠攣縮の形態による分類

びまん型 (Fig. 1): 冠動脈がほぼ全体にわたり収縮傾向を示した場合。

局所型 (Fig. 2): 冠動脈の一部が限局して収縮し, その近傍の血管収縮は比較的軽度であった場合。

3) 冠動脈遠位部の冠攣縮の程度による分類

冠動脈遠位部(左前下行枝: 分節8, 左回旋枝: 分節14, 15, 右冠動脈: 分節4後下行枝, 4房室結節動脈)の冠攣縮の程度にのみ着目し, 以下の2種類に分類した。

末梢陽性 (Fig. 3): 冠動脈遠位部に99%以上の狭窄が誘発された場合。

末梢陰性 (Fig. 4): 冠動脈遠位部に75%以下の狭窄しか誘発されなかった場合。

3. 統計処理

計測値はすべて平均 \pm 標準偏差で記載した。連続変数の2群間の比較にはStudentのunpaired *t*検定を, 多群間の比較には一元配置分散分析法を, 多重比較にはFisherのPLSD法を使用した。また, 比率の比較には²検定を使用した。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

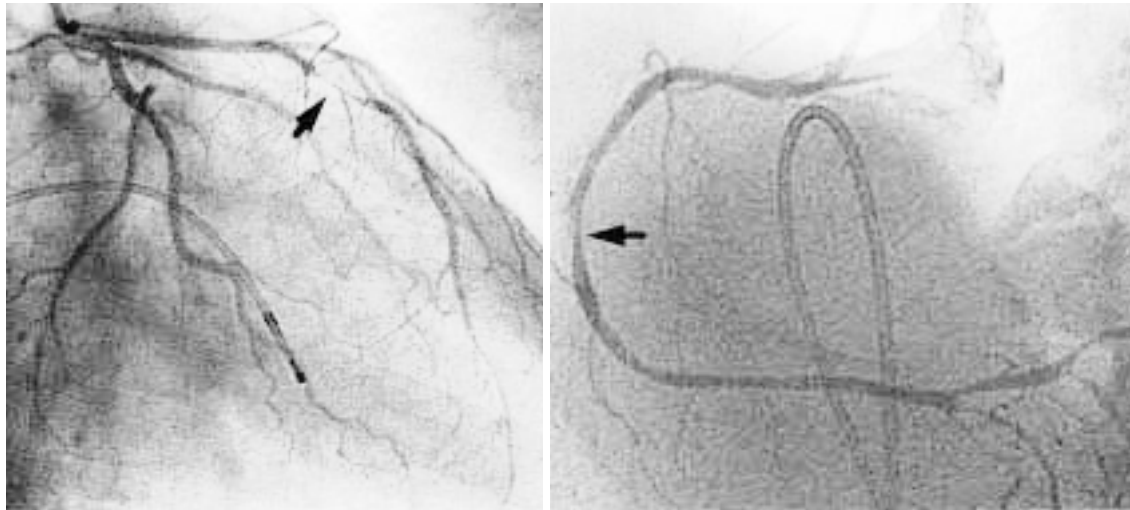


Fig. 2 Angiograms showing demonstrable cases of focal vasospasm(*arrows*)in the left anterior descending artery(*left*)and right coronary artery(*right*)

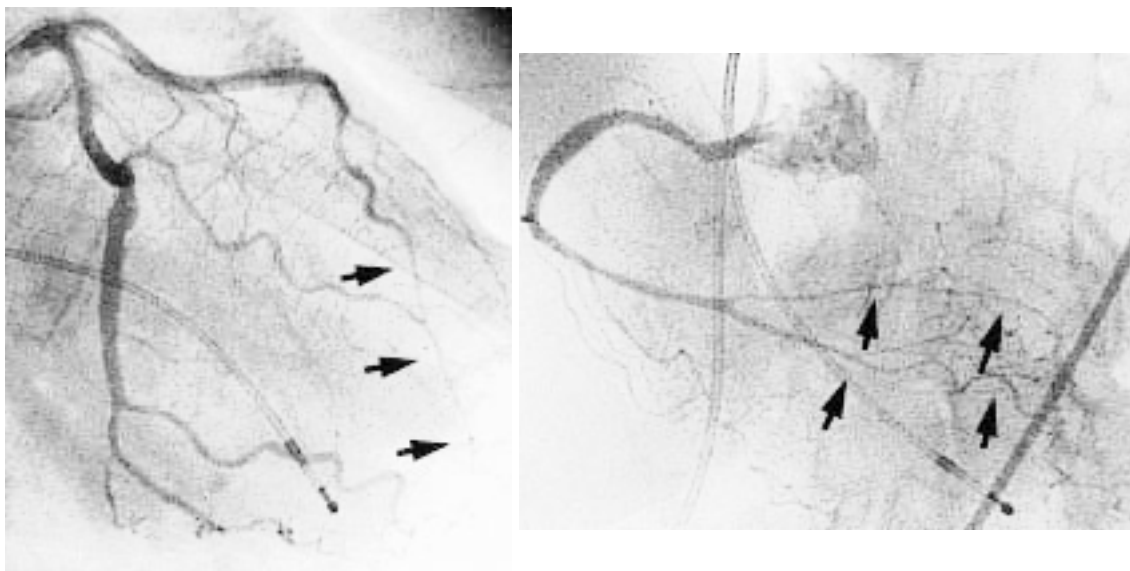


Fig. 3 Angiograms showing demonstrable cases of vessels with vasospasm in the distal artery (*arrows*)in the left anterior descending artery(*left*)and right coronary artery(*right*)

結 果

1. 患者背景

Table 1 に示すように、冠攣縮陽性症例は38例、陰性症例は34例であった。陽性症例の年齢が有意に高かったが、性比、全コレステロール値、ヘモグロビンA_{1c}値、現喫煙の有無に関しては有意差は認められなかった。また、冠攣縮陽性症例群は亜硝酸薬と抗血小

板薬を検査前に内服している頻度が有意に高かった。

2. 冠攣縮誘発施行枝の背景

冠攣縮陽性38症例のうち、冠攣縮陽性枝のみにドップラーフローワイヤーを施行したのは26症例、陽性枝に加え陰性枝にも施行したのは12症例であった。また、冠攣縮陰性34症例のうち、複数の冠動脈枝にドップラーフローワイヤーを施行したのは16症

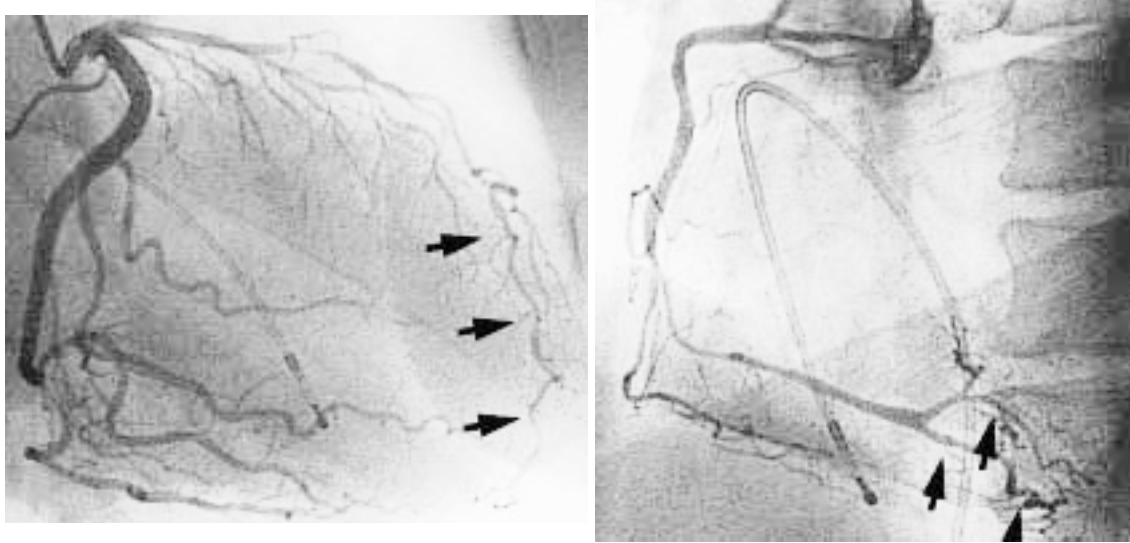


Fig. 4 Angiograms showing demonstrable cases of vessels without vasospasm in the distal artery (arrows) in the left anterior descending artery (left) and right coronary artery (right)

Table 1 Clinical characteristics

	Patients with vasospasm (n = 38)	Patients without vasospasm (n = 34)	p value
Male	28(74)	21(62)	NS
Age(yr)	63 ± 11	51 ± 11	<0.0001
Total cholesterol(mg/dl)	187 ± 29	197 ± 28	NS
HbA _{1c} (%)	5.2 ± 0.1	5.2 ± 0.1	NS
Current smoker	11(29)	7(21)	NS
Pre medication			
Calcium blocker	17(45)	9(26)	0.09
Nitrate	17(45)	5(15)	0.005
ACE inhibitor	7(18)	1(3)	0.06
-blocker	0	0	NS
Antiplatelet	19(50)	7(21)	0.007

Continuous values are mean ± SD. () %.

ACE = angiotensin converting enzyme.

例であった。よって、今回検討対象となった冠動脈枝128枝は、冠攣縮陽性枝53枝、冠攣縮陽性症例の陰性枝17枝、冠攣縮陰性症例の陰性枝58枝となった。

Table 2に示すように、冠攣縮陽性枝と陰性枝の間で左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈の比率に有意差は認められなかった。攣縮の形態としてはび漫型が45枝とほとんどを占め、局所型はわずかに8枝に認められるのみであった。末梢陽性枝は冠攣縮陽性枝の29枝(55%)に認められたが、陰性枝にはわずかに2枝(3%)に認められるのみであった。また、冠動脈内に

注入したアセチルコリン量は冠攣縮陰性枝群に有意に多かった。

3. 冠攣縮陽性症例と陰性症例における比較

冠攣縮陽性枝53枝と冠攣縮陰性症例における陰性枝58枝の冠血流速測定結果を比較すると、 $_{base}APV$ と $_{max}APV$ の値には両群間で有意差は認められなかったが、冠血流予備能は有意に陽性枝群のほうが低値であった(2.9 ± 0.8 vs 3.6 ± 1.0 , $p = 0.0005$; Fig. 5)。一方、冠攣縮陽性症例における陰性枝17枝と冠攣縮陰

Table 2 Vessel characteristics

	Vessels with vasospasm (n = 53)	Vessels without vasospasm (n = 75)	p value
Vessel distribution			
Left anterior descending artery	31	37	NS
Left circumflex artery	10	15	
Right coronary artery	12	23	
Form of spasm			
Focal	8	-	-
Diffuse	45	-	-
Distal spasm	29 (55%)	2 (3%)	-
Acetylcholine dose (μg, mean ± SD)	59 ± 32	79 ± 28	0.0007

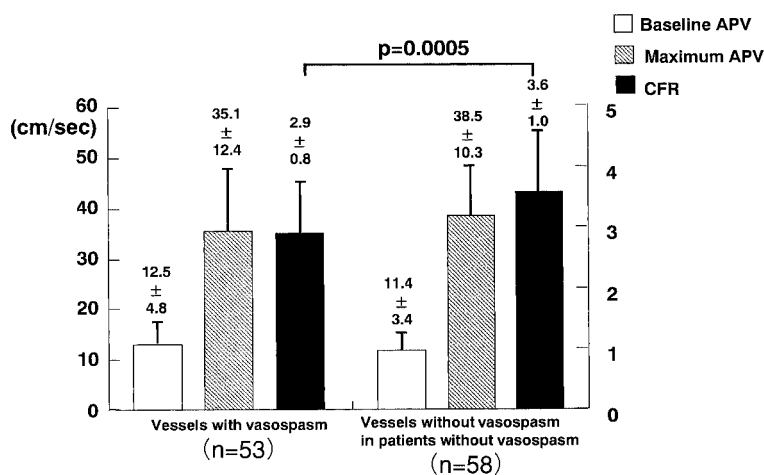


Fig. 5 Comparison of coronary flow dynamics between vessels with and without vasospasm in patients without vasospasm

APV = average peak velocity; CFR = coronary flow reserve.

性症例における陰性枝58枝の冠血流速測定結果を比較すると、同じ冠攣縮陰性枝であっても、 $_{base}APV$ と $_{max}APV$ の値には両群間で有意差は認められなかったが、冠血流予備能は有意に陽性症例の陰性枝群のほうが低値であった(3.0 ± 0.8 vs 3.6 ± 1.0 , $p = 0.03$; Fig. 6).

4. 冠攣縮陽性症例内における比較

Fig. 7に示したように、冠攣縮陽性枝53枝と冠攣縮陽性症例の陰性枝17枝の冠血流速測定結果を比較すると、 $_{base}APV$ 、 $_{max}APV$ 、冠血流予備能の値に両群間で有意差は認められなかった(2.9 ± 0.8 vs 3.0 ± 0.8 , $p = 0.8$).

5. 冠攣縮の程度における比較

Fig. 8に示したように、冠攣縮強陽性枝17枝、強陽

性枝を除く陽性枝36枝、強陰性枝55枝、強陰性枝を除く陰性枝20枝の4群間での冠血流測定結果を比較すると、 $_{base}APV$ と $_{max}APV$ の値には4群間で有意差は認められなかった。しかし、強陽性枝群の冠血流予備能は陰性枝群および強陰性枝群と比較して有意に低値であった(2.6 ± 0.9 vs 3.3 ± 0.8 , $p = 0.01$; 2.6 ± 0.9 vs 3.5 ± 1.1 , $p = 0.0009$).

6. 冠攣縮形態における比較

Fig. 9に示したように、び漫型陽性枝45枝と局所型陽性枝8枝の冠血流測定結果を比較すると、 $_{base}APV$ 、 $_{max}APV$ 、冠血流予備能の値に両群間で有意差は認められなかった(3.2 ± 0.8 vs 2.9 ± 0.8 , $p = 0.3$).

7. 冠動脈遠位部の攣縮の程度における分類

Fig. 10に示したように、末梢陽性枝31枝と末梢陰

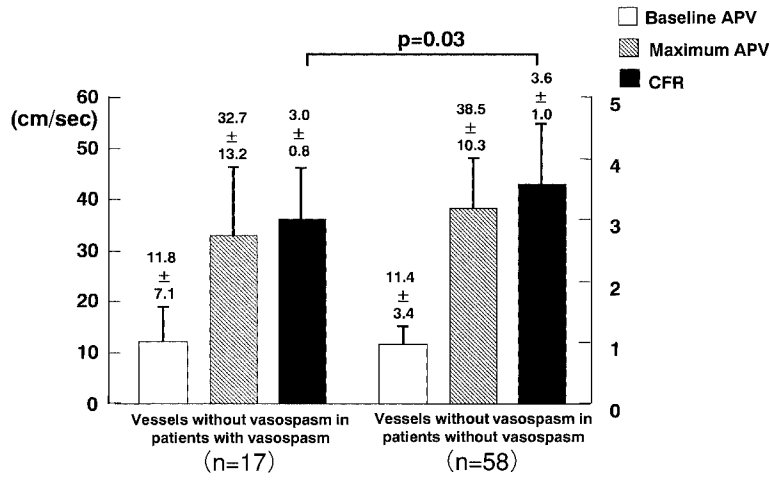


Fig. 6 Comparison of coronary flow dynamics between vessels without vasospasm in patients with and without vasospasm
Abbreviations as in Fig. 5.

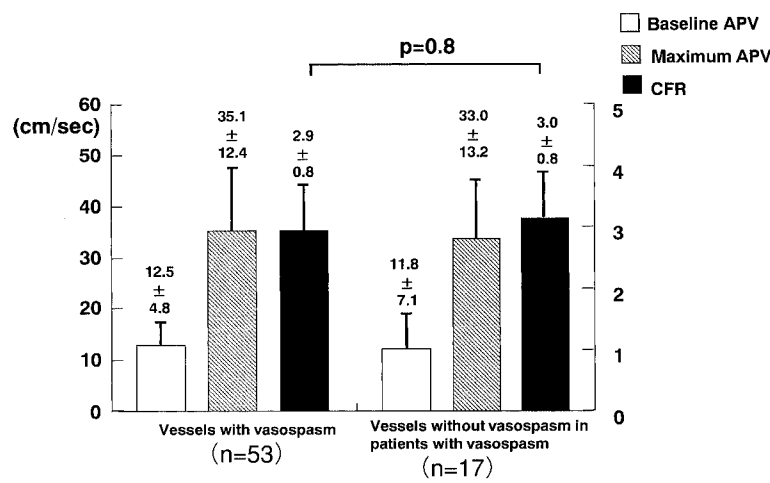


Fig. 7 Comparison of coronary flow dynamics between vessels with and without vasospasm in patients with vasospasm
Abbreviations as in Fig. 5.

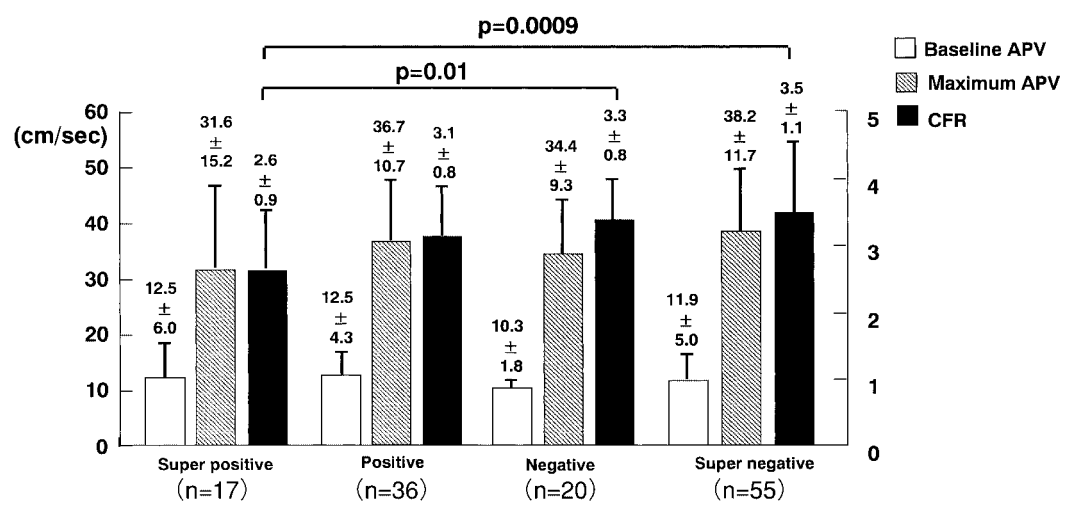


Fig. 8 Comparison of coronary flow dynamics between 4 subgroups according to grade of spasm
Abbreviations as in Fig. 5.

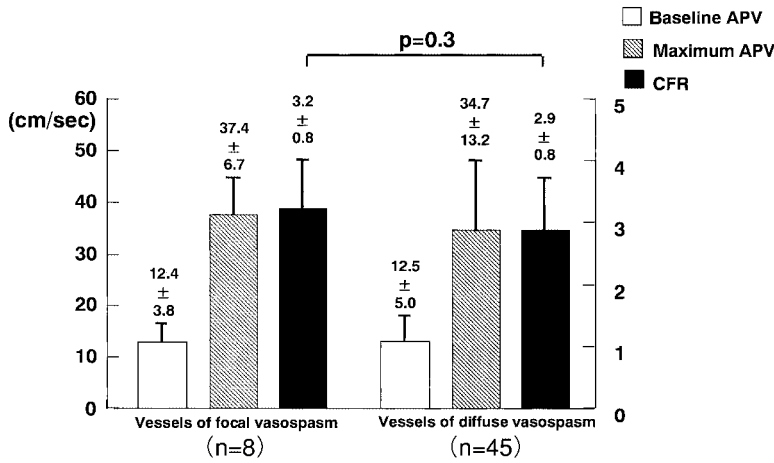


Fig. 9 Comparison of coronary flow dynamics between vessels of focal vasospasm and vessels of diffuse vasospasm
Abbreviations as in Fig. 5.

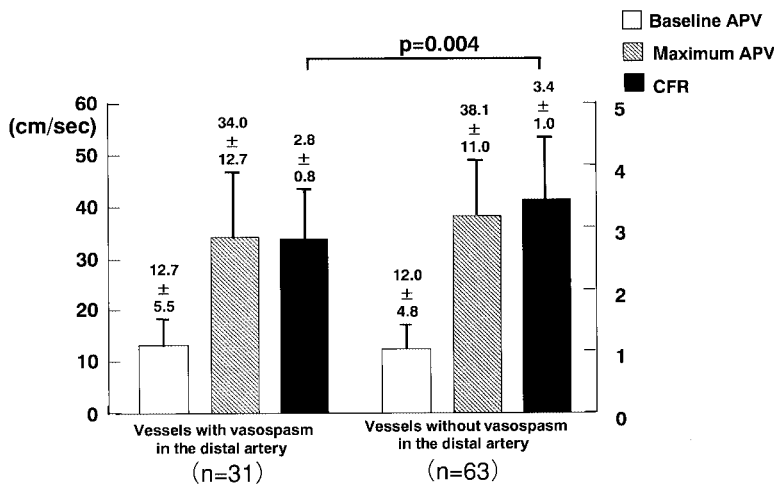


Fig. 10 Comparison of coronary flow dynamics between vessels with and without vasospasm in the distal artery
Abbreviations as in Fig. 5.

性枝 63 枝の冠血流速測定結果を比較すると、 $_{\text{base}}\text{APV}$ と $_{\text{max}}\text{APV}$ の値に両群間で有意差は認められなかったが、冠血流予備能は末梢陽性枝のほうが有意に低値であった (2.8 ± 0.8 vs 3.4 ± 1.0 , $p = 0.004$)。

なお、冠血流予備能を比較検討した上記のすべての群において、アデノシン三リン酸冠動脈内注入時の血圧と脈拍数に有意差は認められなかった。

考 案

1. 冠攣縮性狭心症に微小循環障害は存在するか

今回の結果では、冠攣縮陽性枝と冠攣縮陰性症例の陰性枝の比較において、陽性枝の冠血流予備能が有意に低値であった。また、冠攣縮の強さの程度を 4 段階に分類して比較した検討では、強陽性枝の冠血流予備能が陰性枝や強陰性枝に比べて有意に低値であった。

以上の結果から、冠攣縮を生じる冠動脈枝は冠攣縮

を生じない冠動脈枝と比較して、軽度ながら冠微小循環障害が存在している可能性があると考えられた。しかし、冠攣縮陽性症例内における陽性枝と陰性枝との比較では、両者の冠血流予備能は同等であり、さらに同じ陰性枝であっても冠攣縮陽性症例の陰性枝と冠攣縮陰性症例の陰性枝の比較では、冠攣縮陽性症例の陰性枝の冠血流予備能が有意に低値であることが判明した。これらの結果から、冠微小循環障害は冠攣縮陽性枝に限局した障害ではなく、冠攣縮陽性症例の冠動脈全枝に及んでいる可能性が推察された。

以上の結果は、冠攣縮の病態を考察するうえで大変興味深い。Yamagishi ら¹⁴⁾は、冠動脈造影上は正常と判定された冠攣縮部位に一致して、血管内エコー法の観察により軽度の動脈硬化を認めたとし、動脈硬化の初期病変と冠攣縮との関連を指摘している。同様に、冠攣縮性狭心症の剖検例における冠攣縮部位の組織学

的検討により全周性の内膜肥厚を認めたという報告もある¹⁵⁾。このような報告から考えると、冠攣縮という反応は冠動脈の比較的局在した病理学的異常所見に基づいた変化とも解釈できる。しかしながら、すべての動脈硬化部位に冠攣縮が生じるわけではなく、また血管内エコー法により観察される潜在的動脈硬化プラークの程度とアセチルコリンに反応する冠動脈の狭小化の程度には関係がなく、むしろ冠危険因子の有無が関与するという報告もあり¹⁶⁾、冠攣縮と潜在性動脈硬化との関連には疑問が残る。一方、冠攣縮誘発試験を間隔を開けて再施行し冠攣縮の再現性をみた報告では、時間経過とともに冠攣縮部位が変動するという報告が散見される^{17,18)}。また Yasue ら^{19,20)}は、冠攣縮性狭心症患者の21.2%において血管内皮型NO合成酵素遺伝子に点変異を認めたとし、冠攣縮性狭心症に遺伝的因子が存在する可能性を示唆した。このような事実は冠攣縮を引き起こす障害が冠攣縮を生じる冠動脈枝に局在しているのではなく、その冠攣縮性狭心症患者の冠動脈全体にわたり存在していると考えたことの根拠になると思われた。

2. 局所型とび漫型に差異は存在するか

Akasaka ら²¹⁾はエルゴノピン静注法により誘発された冠攣縮性狭心症の冠攣縮形態を局所型とび漫型に分類し、両群と対照群の冠血流予備能をドップラーフローワイヤーにより測定し比較したところ、び漫型群の冠血流予備能が 1.9 ± 0.4 と他の2群(局所型群 3.5 ± 0.7 、対照群 3.1 ± 0.4)に比較して有意に低値であり、その原因としてび漫型群に冠微小循環障害が存在していると考察している。

本研究においても同様な検討を行ったが、冠攣縮形態による冠血流予備能の差異は認められなかった。しかし、局所型を示した冠動脈枝がわずかに8枝のみでほとんどがび漫型であったため、統計学的な有意差に至らなかった可能性もある。また、アセチルコリンはエルゴノピンやセロトニンと比較して冠動脈末梢に冠攣縮が誘発される頻度が多いという報告もあり²²⁾、冠攣縮の誘発に使用した薬物の相違による可能性もある。しかしながら、び漫型にしても冠動脈枝全体にわたって均一に同様な程度に冠攣縮が生じることはなく、局所型にしても局所的に強い冠攣縮を生じた部位の前後にまったく冠攣縮反応が認められないというこ

とは皆無であり、冠攣縮形態を明確に局所型とび漫型に分類できずに困難を感じる症例も少なくない。

興味深いことに、冠動脈遠位部に強い冠攣縮が生じた末梢陽性群と遠位部に冠攣縮の乏しかった末梢陰性群に分類し比較してみると、末梢陽性群において有意に冠血流予備能が低値であった。このことから、冠動脈末梢に強い冠攣縮が誘発される群において冠微小循環障害を有している可能性が高いのではないかと推察された。

3. 本研究の限界

本研究の限界として以下のことが考えられる。

第1に、対象が純粋な冠攣縮性狭心症のみでなく、heterogeneousな集団であった可能性が考えられる。当院では、虚血性心疾患が疑われ冠動脈造影が施行されたものの、有意な器質的狭窄病変が認められなかった場合には、積極的に冠攣縮誘発試験を施行している。この際、臨床的に狭心症様症状を自覚している症例を対象としているが、極めて非典型的な臨床症状の、いわゆる胸痛症候群例や微小血管性狭心症などの症例を含んでいた可能性は否定できない。

第2に、本研究の対象には冠微小循環に影響を及ぼすと考えられる因子を持つ症例はできる限り除外するように努めたが、耐糖能障害例や軽度の高血圧症例あるいは左室肥大例などを含めて、完全には除外できてはいない。

第3に、冠動脈血流に影響する薬は検査前の24時間服用中止としたが、内服薬の影響が完全に消失していなかった可能性が考えられる。

第4に、冠攣縮陽性症例は陰性症例と比較して有意に高齢であったことが挙げられる。血管内皮機能障害や動脈硬化は高齢であればあるほど進行しているとい一般には考えられるため^{23,24)}、このことが冠血流予備能に影響した可能性は否定できない。しかし、今回の対象例においては年齢と冠血流予備能との間に正の相関関係は認められなかった。

第5に、本研究で冠血流予備能の測定に使用したアデノシン三リン酸は内皮非依存型の血管拡張薬であるため、今回の冠血流予備能低下の原因が冠微小循環の内皮機能障害に起因するものとは結論できないことが挙げられる。アセチルコリンが内皮依存型の血管拡張薬であることは知られているが、心外膜側の冠動脈に

攣縮が誘発されると、当然ながら冠血流予備能は冠微小循環の拡張反応を反映しているとはいえないため、冠微小循環の内皮機能障害の関与に関しては不明といわざるをえない。

最後に、冠攣縮陽性枝の冠血流予備能が陰性枝と比較して低値ではあったが、その値は2.5以上であり、この値は絶対値としては有意な低下とはいえず²⁵⁾、臨床的な意義付けに関しては不明である。

結 語

アセチルコリンにより誘発される冠攣縮陽性症例の冠血流予備能は、冠攣縮陰性症例と比較して低下して

おり、冠微小循環障害の存在が示唆された。そして、この冠微小循環障害は冠攣縮陽性枝に局限した障害というよりは、冠攣縮陽性症例の冠動脈全枝に及んでいる可能性が示唆された。

また、局所型とび漫型の冠攣縮形態の比較では両群間の冠血流予備能に有意差は認められなかったが、冠動脈遠位部の冠攣縮の程度で分類(末梢陽性群と末梢陰性群)し比較してみたところ、末梢陽性群の冠血流予備能は末梢陰性群と比較して低値であり、冠動脈遠位部に強く冠攣縮が出現する冠動脈枝では冠微小循環障害を有する可能性があると思われた。

要 約

目 的: 冠攣縮性狭心症に微小循環障害が存在するか否か、また冠攣縮形態や発生部位により微小循環障害の程度に差異があるか否かを、アセチルコリン冠攣縮誘発法により明らかにすることである。

方 法: 狭心症があり、冠動脈造影上有意な狭窄病変を認めず(50%以下)、アセチルコリン冠攣縮誘発法を行いドップラーフローワイヤーにて冠血流予備能を測定しえた154例の中から、冠血流予備能に影響を与える基礎疾患を持つ症例を除外した72症例、128枝を対象とした。冠血流予備能はアデノシン三リン酸負荷後の平均最大血流速度を安静時の値で除して求めた。冠動脈本幹近位から中間部に90%以上の狭窄、あるいは遠位部に造影遅延を伴う99%以上の狭窄が誘発された場合を冠攣縮陽性、それ以外は冠攣縮陰性と定義した。冠攣縮形態は、冠動脈の一部が局限して収縮した場合を局所型、冠動脈が全体にわたり収縮傾向を示した場合をび漫型と定義した。さらに冠動脈遠位部の冠攣縮の程度に着目し、冠動脈遠位部に99%以上の狭窄が誘発された場合を末梢陽性、冠動脈遠位部に75%以下の狭窄しか誘発されなかった場合を末梢陰性と定義した。

結 果: 冠攣縮陽性枝の冠血流予備能は冠攣縮陰性例の陰性枝に比べて有意に低値であった(2.9 ± 0.8 vs 3.6 ± 1.0 , $p = 0.0005$)。冠攣縮陽性例の陰性枝の冠血流予備能は冠攣縮陰性例の陰性枝に比べて有意に低値であった(3.0 ± 0.8 vs 3.6 ± 1.0 , $p = 0.03$)。冠攣縮陽性例の陽性枝と陰性枝の冠血流予備能に有意差は認められなかった(2.9 ± 0.8 vs 3.0 ± 0.8 , $p = 0.8$)。局所型とび漫型の冠血流予備能に有意差は認められなかった(3.2 ± 0.8 vs 2.9 ± 0.8 , $p = 0.3$)。末梢陽性枝の冠血流予備能は末梢陰性枝に比べて有意に低値であった(2.8 ± 0.8 vs 3.4 ± 1.0 , $p = 0.004$)。

結 論: アセチルコリン冠攣縮誘発法で診断された冠攣縮陽性例は、陰性例に比べて微小循環障害が存在し、この微小循環障害は冠攣縮陽性枝に局限した障害ではなく、冠攣縮陽性例の冠動脈全枝に及んでいる可能性がある。また、局所型とび漫型の比較では冠血流予備能に有意差は認められなかったが、冠動脈遠位部に冠攣縮が強く出現する末梢陽性群では末梢陰性群に比べて微小循環障害が存在している可能性がある。

J Cardiol 2000; 36(1): 17-27

文献

- 1) Egashira K, Kikuchi Y, Sagara T, Sugihara M, Nakamura M: Long-term prognosis of vasospastic angina without significant atherosclerotic coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1987; **28**: 841 - 849
- 2) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; **78**: 1 - 9
- 3) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y: Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmia, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; **75**: 1110 - 1116
- 4) Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G, Isaaz K, Denis B, Touboul P: Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: Long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 57 - 61
- 5) Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A Jr, Castellanos A: Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1451 - 1455
- 6) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, Yoshimura M, Motoyama T, Inobe Y, Kawano H: Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; **94**: 266 - 271
- 7) Egashira K, Katsuda Y, Mohri M, Kuga T, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A: Basal release of endothelium-derived nitric oxide at site of spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1444 - 1449
- 8) Yasue H, Hori Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; **74**: 955 - 963
- 9) Okumura K, Yasue H, Horio Y, Takaoka K, Matsuyama K, Kugiyama K, Fujii H, Morikami Y: Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: A study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation* 1988; **77**: 535 - 542
- 10) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 883 - 888
- 11) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A: Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; **91**: 29 - 37
- 12) Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H: Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; **84**: 1984 - 1992
- 13) Sellke FW, Armstrong ML, Harrison DG: Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates. *Circulation* 1990; **81**: 1586 - 1593
- 14) Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE: Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 352 - 357
- 15) Rizzon P, Rossi L, Calabrese P, Franchini G, DiBiase M: Angiographic and pathologic correlations in Prinzmetal variants angina. *Angiology* 1978; **29**: 486 - 490
- 16) Nishimura RA, Lerman A, Chesebro JH, Ilstrup DM, Hodge DO, Higano ST, Holmes DR Jr, Tajik AJ: Epicardial vasomotor responses to acetylcholine are not predicted by coronary atherosclerosis as assessed by intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 41 - 49
- 17) Ozaki Y, Keane D, Serruys PW: Fluctuation of spastic location in patients with vasospastic angina: A quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1606 - 1614
- 18) Whittle JL, Feldman RL, Pepine CL, Curry RC, Conti CR: Variability of electrocardiographic responses to repeated ergonovine provocation in variant angina patients with coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982; **103**: 161 - 167
- 19) Yasue M, Yoshimura M, Sugiyama S, Sumida H, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Ogawa Y, Nakao K: Association of a point mutation of the endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) gene with coronary spasm. *Circulation* 1995; **92**(Suppl) : -363(abstr)
- 20) Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, Sugiyama S, Kugiyama K, Ogawa H, Ogawa Y, Saito Y, Miyamoto Y, Nakao K: A missense Glu 298 Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet* 1998; **103**: 65 - 69
- 21) Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kawamoto T, Kaji S, Morioka S, Yoshikawa J: Comparison of coronary flow reserve between focal and diffuse vasoconstriction induced by ergonovine in patients with vasospastic angina. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 705 - 710
- 22) Kanazawa K, Suematsu M, Kuroda R, Ohashi Y, Kawashima S, Yokoyama M: Disparity in the spastic sites between serotonin- and acetylcholine-provoked coronary artery spasm. *Circulation* 1993; **88**(Suppl) : -589 (abstr)
- 23) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Kuga T, Urabe Y, Takeshita A: Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993; **88**: 77 - 81
- 24) Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H: Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment: Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; **81**: 482 - 490
- 25) Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Donohue TJ: Translesional pressure-flow velocity assessment in patients: Part 1. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; **31**: 49 - 60