

セロトニン受容体拮抗薬が有効であった食道癌術後のダンピング症候群を合併した食事誘発性冠攣縮性狭心症の1例

Serotonin Receptor Blockade Effective for Postprandial Vasospastic Angina Associated With Dumping Syndrome After Esophagectomy: A Case Report

岩澤 孝昌
安 隆 則
久保 典史
藤井 幹久
黒木 昌寿
川上 正舒
齋藤 宗靖

Takamasa IWASAWA, MD
Takanori YASU, MD, FJCC
Norifumi KUBO, MD
Mikihisa FUJII, MD
Masatoshi KUROKI, MD
Masanobu KAWAKAMI, MD
Muneyasu SAITO, MD, FJCC

Abstract

A 49-year-old woman was admitted to our hospital because of frequent postprandial esophageal angina. After successful pyloric plasty, chest oppression lasting 5 to 15 min developed postprandially as well as symptoms of dumping syndrome. Electrocardiography showed ST-segment elevation in the I , aVF and precordial leads (V_2 to V_6). Finally, giant positive T waves and U waves were uniquely noted in the V_1 to V_5 leads. Intracoronary administration of acetylcholine (20 μ g) provoked severe diffuse spasm in both right and left coronary arteries, chest pain and ST elevation. The conventional treatment for vasospastic angina, such as Ca^{2+} antagonists, nitrates and K channel opener, achieved no response. However, the combination with serotonergic receptor blockade reduced anginal attack. These findings suggest that the spastic angina in this case was partly caused by serotonin.

J Cardiol 2002 Jul; 4(1): 19-24

Key Words

- Angina pectoris (postprandial vasospastic)
- Serotonin
- Complications (dumping syndrome)

はじめに

セロトニンはダンピング症候群と冠攣縮性狭心症の両者に関連する重要な物質であるが、この両疾患の合併について記載した症例報告や文献の記載は我々が検索した範囲ではなく、今回、食道癌術後に幽門機能不全を呈し、バルーン拡張術施行後から、ダンピング症候群、ならびに食後の冠攣縮性狭心症が頻回に出現する症例に対して、セロトニン受容体拮抗薬が有効で

あった初めての症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 49歳，女性
主 訴：食後の前胸部痛，動悸．
家族歴：特記事項なし．
既往歴：1993年8月，食道癌に対し食道摘出，再建法には前縦隔で頸部食道胃管吻合術が施行された．
冠危険因子として高脂血症と喫煙(40本×30年間)

自治医科大学附属大宮医療センター 総合1: 〒330-8503 さいたま市天沼町1-847
Integrated Medicine I, Omiya Medical Center, Jichi Medical School, Saitama

Address for correspondence: IWASAWA T, MD, Integrated Medicine I, Omiya Medical Center, Jichi Medical School, Amanuma 1-847, Saitama 330-8503

Manuscript received December 12, 2001; revised March 14, 2002; accepted March 14, 2002

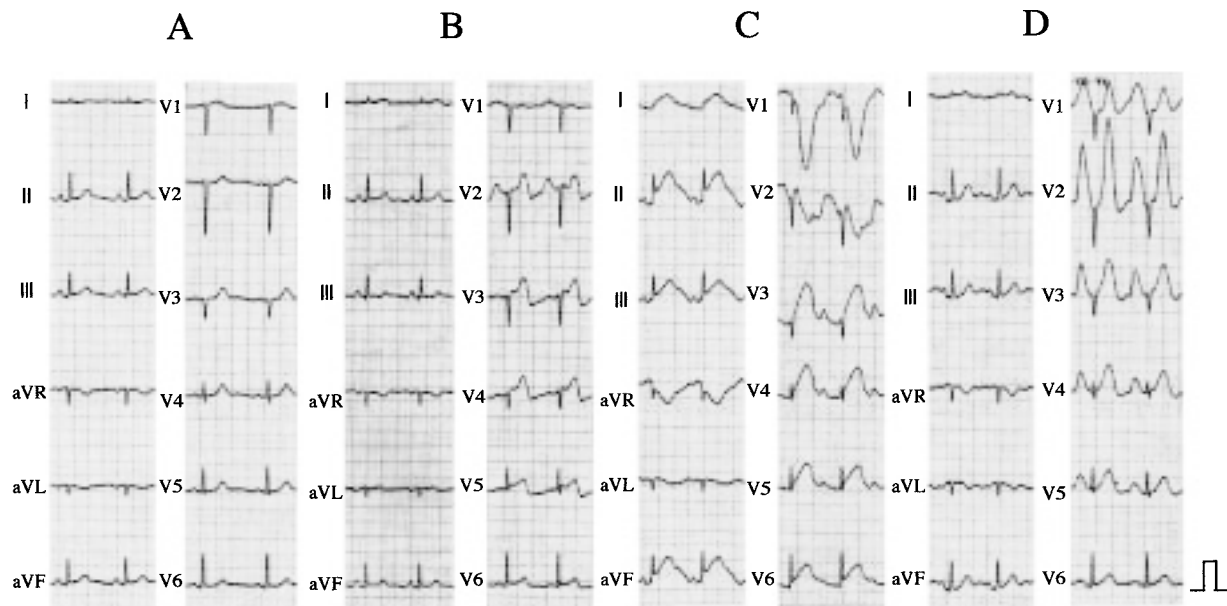


Fig. 1 Electrocardiograms on admission (A), during postprandial chest pain (B), just after sublingual administration of nitroglycerin (C) and 10 min after nitroglycerin administration (D)

が認められ、高血圧、糖尿病、家族歴は認められなかった。

現病歴：1995年2月頃、幽門機能不全による嘔下困難感を自覚し、近医でバルーンによる幽門拡張術が施行された。その後、食事直後から30分以内に動悸、めまい、冷汗を自覚するようになり、ダンピング症候群と診断され、1回の食事量の減量と食事回数の増加ならびに内服加療が追加された。1997年4月頃から食後30分以内に軽度の約10分持続する胸部圧迫感を週数回自覚するようになった。2000年3月頃からは毎食後に30分程度持続する動悸、前胸部から心窩部にかけての圧迫感となり、頻度と症状ともに増悪したため、同年8月、精査加療目的のため当センターに入院した。

入院時現症：身長153 cm、体重32 kg。血圧114/74 mmHg、脈拍72/min、整。体温36.5℃、心雑音はなく、呼吸音は正常で、腹部に肝、脾、腎は触知せず、下腿浮腫はなく、四肢末梢動脈の触知は良好で、神経学的異常所見も認められなかった。

入院時血液検査所見：低比重リポ蛋白コレステロールが140 mg/dlと軽度上昇していた。75 gブドウ糖経口糖負荷試験(0-30-60-90-120-180分)では85-273-238-117-71-77 mg/dlと30分値、60分値に過血糖を

呈し、逆に120分値では71 mg/dlまで低下した。一方、インスリン活性も2.1-157-87.5-49.5-12.2-2.9 μ U/mlと高分泌が認められ、ダンピング症候群に一致する所見であった。

心電図所見：非発作時には正常洞調律で、入院時より V_1 - V_3 誘導はQSであった(Fig. 1-A)。なお、過去の心電図所見も同様で、心エコー図上前壁中隔の動きも良好であることから病的意義はないと考えられた。胸痛発作時には V_2 - V_6 でST上昇が認められた(Fig. 1-B)。ニトログリセリンを舌下投与するも症状は遷延し、遅れて下壁誘導でもST上昇が認められた。 V_1 、 V_2 誘導ではST低下およびT波の陰転化、著しいQT延長が認められた(Fig. 1-C)。ニトログリセリン舌下投与から10分ほどで症状は消失し、 V_1 - V_5 でT波の高尖化と巨大陽性U波が出現した(Fig. 1-D)。心電図は1時間半後に正常化した。他の胸痛発作時は主に前胸部誘導でのST上昇が認められ、前記のように下壁誘導のST上昇と前胸部誘導のT波高尖、巨大陽性U波を伴う発作も数回出現した。

冠動脈造影所見：左右冠動脈ともコントロール造影において有意狭窄は認められなかった。アセチルコリンを左冠動脈内に50 μ g、右冠動脈内に20 μ gを注入し、び漫性の冠攣縮が誘発され分節7が99%、分節9

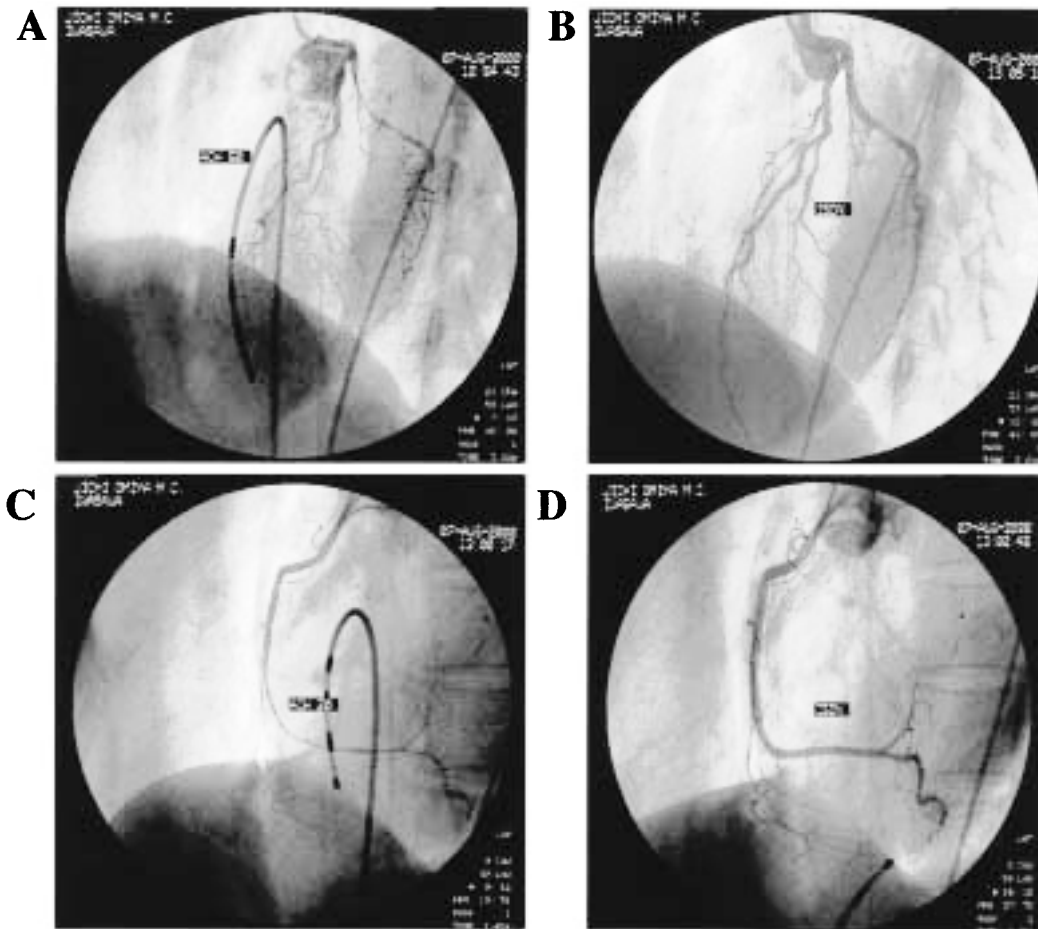


Fig. 2 Coronary arteriograms after intracoronary injection of acetylcholine (50 µg, A; 20 µg, C) and of isosorbide (B, D)

Severe diffuse spasm was present in both arteries.
 A, B: Left coronary artery.
 C, D: Right coronary artery.
 ACH = acetylcholine; ISDN = isosorbide dinitrate.

が99%，分節11が99%，分節2が99%の狭窄を呈した (Figs. 2-A, C)。発作時と同様の胸痛も出現し，左冠動脈への負荷時には $1 - 4$ ，右冠動脈負荷時には $1 - 4$ ，a F誘導でST上昇が認められ，硝酸薬冠動脈内注入後に冠攣縮は速やかに解除され (Figs. 2-B, D)，胸痛ならびに心電図も正常化した。その心電図変化は自然発作時と同様であった。

セロトニンの食前・食後の血中濃度および蓄尿で 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) を測定した。セロトニン血中濃度は正常範囲内ではあるものの，ピークは食後30分と比較的早期で，胸痛発作出現と一致した。24時間蓄尿による 5-HIAA 排泄量は4.9mg/day と正常範囲内であった (Fig. 3)。

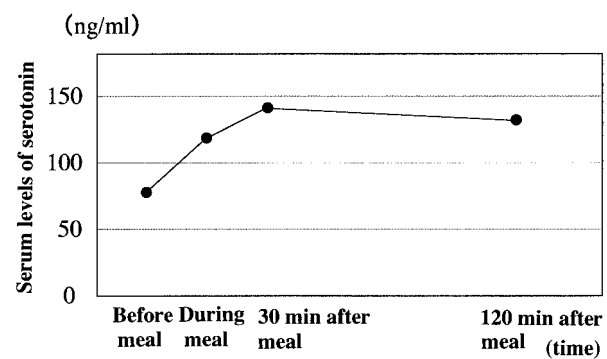


Fig. 3 Serum levels of serotonin before and after meals

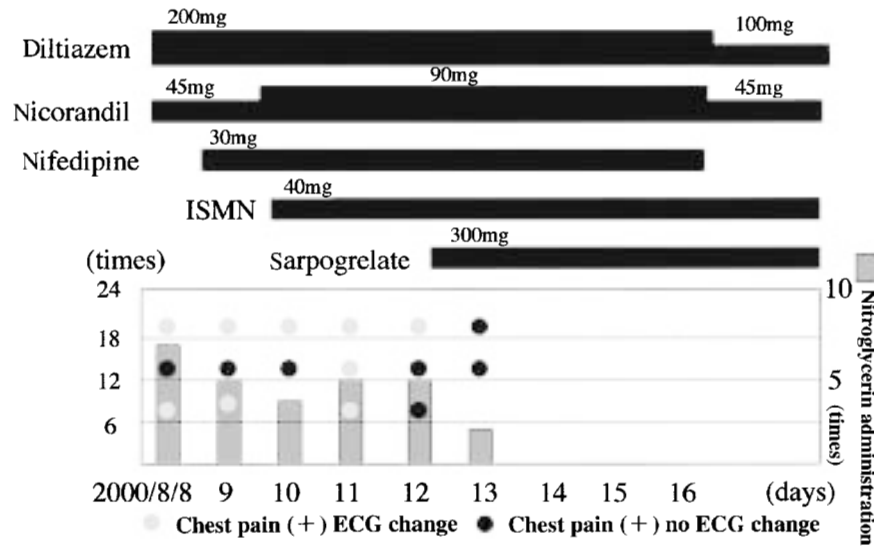


Fig. 4 Drug intervention for spastic angina

Combination of serotonergic receptor blockade and conventional agents dramatically reduced anginal attack.

ISMN = isosorbide mononitrate; ECG = electrocardiography.

薬物療法としてジルチアゼム 200mg/min × 2, ニコランジル 45mg/min × 3(食前)が開始されたが, 治療抵抗性のためニフェジピン 30mg/min × 3(食前)の追加とニコランジルを 90mg/min × 3(食前)に増量し, 一硝酸イソソルビド 40mg/min × 2の追加もされたが, 発作は予防できなかった. セロトニン受容体拮抗薬のサルポグレラート 300mg/min × 3投与後から食後狭心症発作は頻度ならびに症状の程度とも著しく減少した (Fig. 4). 退院後, 外来においてサルポグレラート以外の冠血管拡張薬を減量し1年間経過したが, 胸痛発作は良好にコントロールされている (Fig. 4).

考 察

冠攣縮性狭心症の誘因としては生理的因子として心身の過労, ストレス, 喫煙, 飲酒, 寒冷などが知られているが, 直接的な冠攣縮の内因性の誘発物質としてトロンボキサン_{A2}¹⁾, セロトニン²⁾, ヒスタミン³⁾, ブラジキニン, エンドセリンなどの血管収縮性物質が報告されている. 一方, ダンピング症候群では高浸透圧の食物の上部小腸急速流入によりセロトニンやヒスタミンなどが分泌され, 動悸やめまいなどの症状を呈する. このようにセロトニンは両病態に深く関連した物質と考えられている. しかし, これまで両疾患の関係や合併症例について記載した文献や報告は我々の検索

した限りではなかった.

一般的に冠攣縮性狭心症では発作が夜間から早朝に出現しやすく, その背景に自律神経活動の日内変動による冠血管トーンの変化が推測されている⁴⁾. しかし, 本例は毎摂食後に狭心症が出現していることから, 異なる病態の存在が示唆された. 食道癌術後に幽門機能障害に対しバルーン拡張術を施行された後にダンピング症候群, さらに胸痛発作を自覚するようになったことから, 冠攣縮性狭心症の発作の誘因としてダンピング症候群の関与, とくに血管作動性の消化管ホルモンであるセロトニンやヒスタミンの影響が示唆された.

セロトニン血中濃度を食前後で測定して有意な上昇が認められるか否かが検討したところ, 食直後の早期にピークが認められ, 発作の出現時間と一致した. セロトニンの代謝産物である 5-HIAA の尿中排泄量は正常範囲であり, 24時間のセロトニン分泌量は正常であることが示された. セロトニンは内因性の血小板由来の血管収縮物質であり, 動脈硬化に陥った血管を用量依存性に収縮させるといわれている⁵⁾. 本例では, 冠攣縮の誘発にセロトニンを用いていないため, 誘発に必要なセロトニン血中濃度閾値は不明であるが, セロトニン受容体拮抗薬が発作予防に著効を示したことを考慮すると, 狭心症発作はセロトニンの血中濃度の急

激な上昇に起因して誘発されたものと推測された。

セロトニンによる冠攣縮機序としては、セロトニン受容体を介する細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇による血管平滑筋細胞の収縮が関与するとされる⁶⁾。現在報告されているセロトニン受容体は多様で、5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT_{6B}, 5-HT₇ の14ものサブタイプが存在し、ヒト冠動脈では5-HT₂受容体が主に発現していることが知られており、動脈硬化を有する冠動脈では5-HT₂受容体の機能が低下し、5-HT₁類似の受容体が優位になると報告されている⁷⁾。またセロトニンは5-HT_{1B}および5-HT_{2A}受容体を介して血管平滑筋の収縮を惹起し、内皮上の5-HT_{1B}を介して血管内皮由来収縮因子を産生・遊離させる。Miyataら⁸⁾はブタで5-HT_{2A}受容体拮抗薬であるサルボグレラートが、セロトニンで誘発される冠攣縮を抑制したと報告している。

本症例でも、一般的な経口の冠動脈拡張薬による発作のコントロールは不十分で、サルボグレラートの投与により心電図変化を伴う胸痛が消失したことから、冠攣縮の機序にセロトニン血中濃度の上昇とセロトニン受容体、主に5-HT_{2A}を介した血管平滑筋の収縮の経路が深く関与していると推測された。しかし、5-HT₁類似の受容体や5-HT_{1B}受容体がどのように関与しているかは本例では不明である。これまで我が国からサルボグレラートが難治性異型狭心症に有効であった

とする症例報告はあるが⁹⁾、ダンピング症候群に合併した冠攣縮性狭心症に対しサルボグレラートが有効であったとする症例報告はなく、セロトニンと冠攣縮の関連を検討するうえで本症例は貴重な症例と考えられた。また冠攣縮に対しアセチルコリン負荷時は硝酸薬の冠動脈内注入が有効であったが、自然発作時には経口硝酸薬は無効であった。これは負荷時はアセチルコリンの血中濃度の上昇は一時的であるが、自然発作時はセロトニンの血中濃度の上昇は数十分持続し、経口薬ではこれに対応するだけの局所における量が十分でなかったと推測された。

本例においては胸痛発作時に前胸部誘導と下壁誘導においてST上昇が認められ、多枝冠攣縮と診断された。また胸部誘導においてT波の高尖と巨大陽性U波が遅れて出現した。Miwaら¹⁰⁾は前胸部誘導で陽性U波の増強がある場合、右冠動脈や左回旋枝の虚血による対側性変化を反映することがあると報告している。本症例でも前胸部での変化は後壁の冠性T波と陰性U波の対側性変化である可能性が示唆された。しかし、このような巨大陽性波を呈した狭心症の報告は調べた範囲ではなく、極めて特異な変化と思われた。

結 論

食道癌根治術後に発症した食事誘発性冠攣縮性狭心症に、セロトニン受容体拮抗薬が有効であった症例を報告した。

要 約

食道癌根治術後に発症した食事誘発性冠攣縮性狭心症に、セロトニン受容体拮抗薬が有効であった症例を報告する。症例は49歳、女性で、食道癌に対し食道切除胃再建術が施行された。手術2年後、幽門機能不全による通過障害に対してバルーン拡張術が施行され、その後から食後に動悸、めまい、冷汗が出現し、ダンピング症候群と診断された。バルーン拡張術2年後よりこれらの症状に加え、5-15分持続する胸部圧迫感が出現するようになり、次第に頻度が増加した。心電図では胸痛発作時に前壁誘導で、遅れて下壁誘導でST上昇がみられ、発作緩解期に前壁誘導のT波の高尖、巨大陽性U波がみられた。冠動脈造影検査では、アセチルコリン負荷により発作時と同様の胸痛と心電図変化とともに、左右冠動脈の広範囲に冠攣縮が誘発された。以上の所見から冠攣縮性狭心症と診断された。Ca拮抗薬、経口硝酸薬、ニコランジル併用療法にも抵抗性であったが、セロトニン受容体拮抗薬を加えることにより発作は消失した。冠攣縮の機序にセロトニンの関与が推測された。

J Cardiol 2002 Jul; 40(1): 19-24

文 献

- 1) Ellis EF, Oelz O, Roberts LJ, Payne NA, Sweetman BJ, Nies AS, Oates JA: Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets: Evidence that it is thromboxane A₂. *Science* 1976; **193**: 1135 - 1137
- 2) Henry PD, Yokoyama M: Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine: Mediation by a serotonergic mechanism. *J Clin Invest* 1980; **66**: 306 - 313
- 3) Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N, Baim DS, Harrison DC: Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J* 1981; **102**: 819 - 822
- 4) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina pectoris. *Circulation* 1974; **50**: 534 - 539
- 5) McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maseri A: Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991; **324**: 648 - 654
- 6) Miwa Y, Hirata K, Matsuda Y, Suematsu M, Kawashima S, Yokoyama M: Augmented receptor-mediated Ca²⁺ mobilization causes supersensitivity of contractile response to serotonin in atherosclerotic arteries. *Circ Res* 1994; **75**: 1096 - 1102
- 7) Chester AH, Martin GR, Bodelsson M, Arneklo-Nobin B, Tadjkarimi S, Tornebrandt K, Yacoub MH: 5-hydroxytryptamine receptor profile in healthy and diseased human epicardial coronary arteries. *Cardiovasc Res* 1990; **24**: 932 - 937
- 8) Miyata K, Shimokawa H, Higo T, Yamawaki T, Katsumata N, Kandabashi T, Tanaka E, Takamura Y, Yogo K, Egashira K, Takeshita A: Sarpogrelate, a selective 5-HT_{2A} serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; **35**: 294 - 301
- 9) 寺嶋正佳, 目黒泰一郎, 須田志優: 難治性冠攣縮性狭心症に対し, 冠動脈内ステント留置とセロトニン拮抗薬が有効であった1症例. *日集中治療医学会誌* 2001; **8**: 224
- 10) Miwa K, Miyagi Y, Fujita M, Fujiki A, Sasayama S: Transient terminal U wave inversion as a more specific marker for myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993; **125**: 981 - 986