誘発された異型狭心症の1例

福井医科大学第一内科

三羽邦久◇松山文男 後藤雅博 原 晃 中村 徹

概要 症例は71才男性で安静時の胸痛発作にて緊急入院した。心電図上II, III, aVfでST上昇が見られたが一過性で、血中諸酵素値の上昇は認められず、異型狭心症と診断した。本症例に冠動脈造影を行ないJudkinsカテーテルより右冠動脈内にアセチルコリン20 μ gを注入した所、胸痛発作が出現し、徐脈となり、心電図上II, III, aVfでST上昇が認められた。この時冠動脈造影にて右冠動脈に強度の冠拏縮を認めた。ニトログリセリン投与後、右冠動脈は拡張し、有意な器質的狭窄が見られなかった。アセチルコリンは冠動脈平滑筋内のムスカリン受容体に作用し、冠拏縮を起こしたものと考えられ、副交感神経系と冠拏縮との直接の関連が示唆された。

〔日内会誌 75:1730~1734, 1986〕

はじめに

冠動脈拏縮は、異型狭心症をはじめとする種々の虚血性心疾患の成因に重要な役割を果たす^{1)~3)}、冠動脈拏縮の発作には自律神経が深く関与する^{4)~6)}、交感神経 α 受容体の刺激は、冠動脈の太い部分を収縮させると報告されている⁷⁾。しかし、冠動脈平滑筋ムスカリン受容体の刺激が冠動脈にいかに関与するかは不明である。泰江らは1985年、第49回日本循環器学会総会において、8例の異型狭心症患者にアセチルコリンの冠動脈投与試験を行ない、7例に冠動脈拏縮と狭心発作の出現をみたと報告している。今回我々は異型狭心症例に副交感神経系の神経伝達物質であるアセチルコリンを直接冠動脈内に投与し、冠動脈の血管反応性を冠動脈造影上観察し、冠動脈拏縮と副交感神経系、あるいは血管平滑筋ムスカリン受容体との関連について追求した。

症 例

患者: 71才、男性、無職。

主訴: 胸痛。

家族歴: 兄に肝癌と心臓病がある。

既往歴: 13才時に腸チフス、53才時に椎間板ヘルニアに罹患した。

現病歴: 1年位前より安静時、労作時を問わず2~3分の胸痛発作が時々出現する様になり、本院外来受診。高血圧と狭心症の疑いを指摘され、カルシウム拮抗薬であるニフェジピン、ジルチアムゼムと β ブロッカーであるカルテオロールの投与を受け、発作は完全に消失し、血圧もコントロールされていた。昭和60年4月15日、本院外来を受診し、午前11時に心電図検査を受けた。I, aVL, V₃₋₆でT波の逆転が見られたが、これは1年前の心電図と同様であった(図1)。その後薬局前にて薬を待つていたところ、午前11月40分頃冷汗と極度の呼吸困難を伴った胸痛発作が出現した。なお、その日は朝から薬物を服用していなかった。直ちに心電図をとった所、II, III, aVfでSTの上昇、I, aVL, V₄₋₆で鏡面像と考えられるST下降がみられ、血圧は180/84mmHgと上昇していた(図2)。ニトログリセリン錠舌下投与(計4錠)により発作は軽快した。この間約40分胸痛発作が持続し、そのまま入院となつたが、入院後、心電図は元

〔昭和60年9月20日受稿〕

Coronary artery spasm induced by intracoronary administration of acetylcholine in a patient with variant angina
Kunihisa MIWA, Fumio MATSUYAMA, Masahiro GOTO, Akira HARA and Toru NAKAMURA, The First Department
of Internal Medicine, Fukui Medical School, Fukui

図 1. 発作直前の心電図 (KK, 71才男, 1985年 4 月 15 日)

図 2. 発作中の心電図 (1985年 4 月 15 日)

戻った。タバコ20本/日、約40年。

入院時現症：身長160cm、体重61kg、意識清明、脈拍66/分 整。血圧180/100mmHg。顔貌、苦悶様、蒼白。皮膚、湿潤。肺野にラ音を聴取しない。心臓、心尖部にLevine 2/6の収縮中期雑音を聴取、III音(+)、IV音(-)。腹部、肝脾を触れない。下肢、浮腫(+)。

入院時検査成績(表1)：入院時の検査成績では、白血球が $9800/\text{mm}^3$ と軽度増加していた以外には異常所見はなく、その後も血中諸酵素値の上昇は見られなかった。HB抗原は陽性であったが、血液生化学検査上、肝機能に異常を認めなかった。BUN、Crは軽度増加していた。75g経口糖負荷試験では、耐糖能の低下が認められた。

胸部X線像では心胸比51%で、特に異常陰影を認めなかった。トレッドミル運動負荷試験では3分45秒(Bruce II)両下肢疲労にて終了したが、胸痛発作はなく、I, aVL, V₄₋₆の陰性Tが陽転しただけで、有意なSTの変化は見られなかった。運動負荷心筋シンチグラフィでもdefectはなかった。心エコーでは心室中隔厚14mm左室壁運動の異常を認めなかった。心プールシンチグラフィ

表 1. 入院時検査所見

血 算		血 清	
WBC	9800 /mm ³	CRP	(±)
RBC	$499 \times 10^4 /\text{mm}^3$	ASLO	(-)
Hb	15.1 g/dl	RA	(-)
Ht	44.2 %	HBAg	(+)
Plt	$396 \times 10^3 /\text{mm}^3$	HBAb	(-)
血液生化学		TPHA	(-)
Na	140 mEq/l	WaR	(-)
K	4.1 mEq/l	75g OGTT	
Cl	103 mEq/l	前	89 mg/dl
BUN	23 mg/dl	30'	150
Cr	1.2 mg/dl	60'	205
GOT	24 IU/l	90'	217
CPK	59 IU/l	120'	172
MB-CPK	1 %	180'	141
総タンパク	6.7 g/dl	PSP 15'	30 %
アルブミン	3.9 g/dl		
T-chol	232 mg/dl		
HDL-Chol	48 mg/dl		
TG	97 mg/dl		
ChE	5.38 IU/l		
Alh-P-ase	215 IU/l

図3. 別の発作中の心電図 (1985年5月9日)

では駆出分画は58%であった。

入院後経過： 入院後ニフェジピン40mg/日、およびジルチアゼム120mg/日の内服投与により、胸痛発作の出現は完全に消失していたが、一時投薬を中止したところ、中止の翌朝8時、洗面後に

再び胸痛発作が出現し、心電図上、II, III, aVFで一過性のST上昇が認められた(図3)。その後はカルシウム拮抗薬の投与により胸痛発作の出現は全くなく、血圧もコントロールされるようになった。なお、投薬中止中に寒冷昇圧試験を施行したが、血圧の上昇にもかかわらず、胸痛発作の出現および心電図変化はみられなかった。

冠動脈造影所見、およびアセチルコリン投与試験： 患者より冠動脈造影およびアセチルコリン投与試験の同意を得た後、前日より投薬をすべて中止し、4月26日、午前9時より冠動脈造影検査を施行した。まず左右心カテーテル、及び左室造影を行なったが、心尖部のhypokinesis以外に特に異常を認めなかった。左室拡張末期圧は8 mmHg、心係数は 2.14 l/min/m^2 とやや低下していた。駆出分画は58%であった。その後、右室内に経静脈的にペースメーカーカテーテルを挿入し、冠動脈造影を開始した。左冠動脈造影後、胸痛発作が出現し、心電図上、II, III, aVFでSTの上昇が認められた。発作は約2分で消失し、心電図も元に戻った。その後、右冠動脈造影を施行した。右冠動脈起始部に軽度の狭窄像を認めた(図4A)。右冠動脈内に留置したJudkinsカテーテルよりアセチルコリンの注入を開始した。粉末アセチルコリンの溶解、および希釈には生理食塩水を

図4. 右冠動脈造影。A： アセチルコリン投与前，B： アセチルコリン(20 μg)投与30秒後

図 5. C: アセチルコリン投与 1 分後. D: ニトログリセリン舌下後

用いた。アセチルコリン $20\mu\text{g}$ を約 1 分間で注入した時、徐脈をきたし、60 にセットされた右室ペースメーカーが作動した。胸痛発作を訴えたため、直ちに冠動脈造影を再施行し、右冠動脈起始部に強い冠拳縮像を認めた(図 4B)。さらに 30 秒後、再度造影を行なった。右冠動脈起始部の狭窄は、やや軽減したが、中間部にも拳縮が見られ、末梢部には拳縮による diffuse な狭窄像が認められた(図 5C)。その後、ニトログリセリン 2 錠舌下投与し、発作はおさまり心電図も元に戻った。再度冠動脈造影を行なったところ、右冠動脈は拡張し、軽度の内壁の不整を除き、狭窄像は認められず、拳縮の消失が確認された(図 5D)。血圧はアセチルコリン投与前、 $177/96\text{mmHg}$ で投与直後には $160/84\text{mmHg}$ になり、また脈拍は 77 から 60/分以下に低下した。なお、左冠動脈には左前下行枝中間部に 50% の狭窄像を認めた。

考 案

アセチルコリンの摘出血管に対する作用に種差があり、アセチルコリンはイヌとサルでは摘出冠動脈平滑筋を弛緩させる⁸⁾⁹⁾。アトロピンの前処置はこの弛緩に拮抗し、動脈の内膜除去は弛緩作用を消失させ、ないしは収縮を生じる。このことから冠動脈においても他の血管同様、内膜のムスカリ

ン受容体刺激によつて遊離される血管拡張物質が、弛緩の原因であろうと考えられる¹⁰⁾。他方、アセチルコリンは家兎やブタの摘出冠動脈を収縮させるといわれている¹¹⁾¹²⁾。また、Feigl¹³⁾は麻酔開胸イヌにおいて、迷走神経刺激が冠血流量を増加させ、拡張期冠動脈抵抗を前値の 58% にまで下降させたと報告した。Sakai¹⁴⁾は種々の動物の摘出心臓を用いて、冠動脈血管系を定流灌流下で、コリン作働薬物のアセチルコリン、ペタネコール、メサコリンを冠動脈内に投与し、これらの薬物がビーグル犬や家兎の冠動脈を弛緩させると報告した。一方、赤毛ザルとブタでは、これらの薬物は冠動脈を収縮させた。この収縮がアトロピンの前処置により抑制されることから、コリン作働薬物による収縮は冠動脈のムスカリン受容体を介するものであると考えられた。他方、ヒト摘出冠動脈平滑筋はアセチルコリンによつて強く収縮する⁹⁾¹⁵⁾。この反応も、またアセトロピンによつて拮抗されるので、ムスカリン受容体を介するものと考えられている。しかしアセチルコリンがヒト生体内冠動脈に、どの様に働くかに関しては報告がない。今回我々は異型狭心症例において、アセチルコリンの冠動脈内投与が冠動脈拳縮を引き起こす事を証明した。投与直後に冠拳縮が生じた事か

ら、冠動脈内に投与されたアセチルコリンは、冠動脈平滑筋ムスカリン受容体に直接作用したものと考えられる。ヒト冠動脈平滑筋ムスカリン受容体は、冠動脈拳縮と直接の関連を持つ事が示唆される。

ま と め

異型狭心症例に冠動脈造影中、右冠動脈にアセチルコリン20 μ gを投与し、投与直後に胸痛発作と、II, III, aVFで心電図上ST上昇を認め、造影上、右冠動脈の著明な冠動脈拳縮を認めた。

文 献

- 1) Oliva PB, et al: Coronary artery spasm in Prinzmetal's angina. Documentation by coronary arteriography. *New Engl J Med* 288: 745, 1973.
- 2) Oliva PB, et al: Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation* 56: 366, 1977.
- 3) Yasue H, et al: Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: Effects of various drugs. *Amer J Cardiol* 43: 647, 1979.
- 4) Yasue H, et al: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 50: 534, 1974.
- 5) Yasue H, et al: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Amer Heart J* 91: 148, 1976.
- 6) Endo M, et al: Prinzmetal's variant angina. Coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. *New Engl J Med* 294: 252, 1976.
- 7) Zuberbuhler RC and Bohr DF: Responses of coronary smooth muscle to catecholamines. *Circ Res* 16: 431, 1965.
- 8) Toda N: The action of vasodilating drugs on isolated basilar, coronary and mesenteric arteries of the dog. *J Pharmacol Exp Therap* 191: 139, 1974.
- 9) Toda N: Isolated human coronary arteries in response to vasoconstrictor substances. *Amer J Physiol* 245: H937, 1983.
- 10) Furchgott RF: Role of endothelium in response of vascular smooth muscle. *Circ Res* 53: 557, 1983.
- 11) Norton JM, et al: Effects of adenosine on isolated coronary vascular smooth muscle. *Pfluegers Arch* 335: 279, 1972.
- 12) Takenaka F: Response of coronary strips to acetylcholine, histamine, 5-hydroxytryptamine and adenosine. *Jpn J Pharmacol* 9: 55, 1959.
- 13) Feigl EO: Parasympathetic control of coronary blood flow in dogs. *Circ Res* 25: 509, 1969.
- 14) Sakai K: Vasoconstriction produced by intracoronary cholinomimetic drugs in isolated donor-perfused hearts of rhesus monkeys: Comparison with pig, dog, and rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 3: 500, 1981.
- 15) Ginsburg R: The isolated human epicardial coronary artery. *Amer J Cardiol* 52: 61A, 1983.