第84回日本内科学会講演会（1987年）

宿題報告

冠動脈スパズムの基礎と臨床

九州大学医学部心臓血管研究施設 循環器内科 中村元臣

1. 虚血性心疾患と冠動脈スパズムとの
関連に関する歴史的背景

虚血性心疾患、とくに狭心症の発生機序に果たす冠動脈スパズムの役割を論ずるに当たっては、発生機序が不明であるためスパズムと生理的冠動脈壁トーンの亢進との区別が困難な場合が少なくないことを考慮する必要がある。

狭心症が冠動脈スパズムによって起こるという考えは約100年も前からあった。すなわち、MacAlpinによるReview¹⁾にある如く、1867年NothnagelやBruntonらにより末梢動脈の収縮を伴った狭心症が報告され、1876年Lathamは安静狭心症は心筋壁の緊張・スパズムによるとした。1889年Huchardが初めて冠動脈の器質的および機能的狭窄により起こるとした²⁾。ついで1910年W. OslerがLumleian講演で、冠動脈スパズム又は狭窄が狭心症の本態であると論じた³⁾。1924年Danielopoluは、安静狭心症では冠動脈スパズムによるものがあるとし乍らも、多くの狭心症は心筋の酸素需要増に際して酸素の供給が十分でないことによって起こるという考えを提唱した⁴⁾。さらに1928年KeeferとResnik⁵⁾は硬い冠動脈硬化部は収縮し得ないと述べ1940年Herrman, Blumgartらは狭心症の剖検から、殆どすべての狭心症では主たる冠動脈枝に高度の動脈硬化病変を見出すと報告した⁶⁾。その上米国のNational Institute

of Health (NIH) が中心となって行なったカンファレンス⁷⁾で冠動脈スパズムの役割が否定されたため、狭心症の発症に占める冠動脈スパズムの関与は長く信じられなかった¹⁾。1966年のFriedbergのTextbook, "Diseases of the heart"には冠動脈スパズムについて述べられていない。従って心筋酸素需要を決定する因子に関する研究が主流となり、狭心症の治療には心筋酸素需要増を抑制する方法が検討されてきた。1959年に開始された冠動脈造影法でも米国では冠動脈スパズムを殆ど認めることはないとされてきた。

このような時代の流れに対し、Prinzmetalらは1959年"A variant form of angina pectoris"と題して、現在よばれている異型狭心症の基本となる考えを提唱した⁸⁾。すなわち、自然発作時にST上昇が認められる狭心症では、狭心症状は心筋酸素需要増を伴わず冠動脈壁トーンの亢進によって心筋血流が低下したため起こる心筋虚血によると報告した。当時、冠動脈スパズムという字句さえ用い難い時代であったためか、Prinzmetalらの報告にはspasmという表現は用いられていない。その後も臨床医は冠動脈スパズムの概念を否定出来ないとする報告が少しずつ続いていた¹⁾。1962年、Gensiniらにより狭心症は高度の器質的狭窄がなくとも冠動脈スパズムにより閉塞が起こると報告された⁹⁾。しかし、選択的冠動脈造影法を開発した

*本講演は1987年4月2日東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテルにて行なわれた。

Special Article Coronary artery spasm: Prof. Definition, clinical characteristics, prognosis and experimental animal models

Motoomi NAKAMURA, Prof., Research Institute of Angiocardiology and Cardiovascular Clinic, Faculty of Medicine Kyushu University, Fukuoka

Sonesらがニトログリセリン投与下に冠動脈造影法を行なうことをルーチン化していたことや、狭心症発作中に造影をしようと努力されなかったこと、さらにPrinzmetalらの異型狭心症でも高度な冠動脈狭窄を認めるとして狭心症に占める冠動脈スパズムの役割は極めて少ないものと信じられてきた¹⁾。1972年迄本邦では300例に及ぶ異型狭心症の報告がなされているのに、欧米からは100例以下と欧米での異型狭心症、ひいては冠動脈スパズムへの関心の低さがうかがわれる。異型狭心症に対する研究は我が国では、つとに山本と片山¹⁰⁾がメサコリンによる異型狭心症の誘発に成功し、さらに遠藤¹¹⁾や泰江ら¹²⁾¹³⁾により先駆的研究が行われてきた。

Maseri^{14)~16)}らは異型狭心症について系統的に研究し、心筋虚血発作は心筋酸素需要増によらず、冠動脈スパズムにより心筋血流量がまず一過性に低下することによって起こることを立証した。すなわち、Maseriらは心臓カテーテル検査中に異型狭心症の自然発作をとらえ、まず左心機能の低下と冠静脈洞血の酸素含量の低下が起こり、その時冠動脈造影法で太い冠動脈の閉塞性スパズムを認め、その後心電図でST上昇、ついで狭心痛で起こること、この様なスパズムはカテーテルによる器械的刺激によるものでないこと、スパズムが発生する直前には心拍数の増加や収縮期血圧の上昇など心筋酸素需要増を示す所見を認めないこと等を報告した。1976年Pisaで行なわれた欧州心臓学会サテライトシンポジウムではMaseriらの研究結果をめぐる狭心症の発症機序について激論がなされ、少なくとも冠動脈スパズムによる狭心症があることは受け入れられたと思われる¹⁷⁾。しかし乍ら、異型狭心症以外の安静狭心症、安静兼労作狭心症、安定労作狭心症、不安定狭心症、梗塞後狭心症、さらには急性心筋梗塞や突然死の発生や予後に、冠動脈スパズムの占める役割がどの程度であるのか、冠動脈スパズムの発生機序は何か、冠動脈スパズムと冠動脈壁トーンの生理的亢進とは同義であるのか、等々不明の点は多く残されている。本報告において以下、著者は自験例を中

心にした臨床研究と実験動物を用いた実験的研究の結果について述べる。

2. 冠動脈スパズムの定義の曖昧さ

冠動脈スパズムの定義は研究者によりまちまちである。例えば、

A. 狭義の定義： 冠動脈造影像において、心外膜を走向する冠動脈の器質的狭窄度が50%以下でありながら、自然発作時に99~100%閉塞に陥り、かつ心電図等で心筋虚血を示す場合にこれを冠動脈スパズムとよぶのが狭義の定義である。

B. 広義の定義： 冠動脈が75%以上の器質的狭窄を示している場合でも、一過性に完全閉塞ないし、亜完全閉塞に陥り虚血性変化を伴う場合もスパズムとよぶ定義がある。その根拠として、高度の器質的狭窄が存在しても、特定の部位のみが繰り返し一過性の機能的閉塞に陥り狭心症状を発生することが多い点があげられる。さらに、ニトログリセリン投与下の冠動脈径に比してその1/2以下に減少したものをスパズムとよぶ研究者もある。その根拠として、冠動脈スパズムを最も高頻度に誘発すると信じられているエルゴノビンの静注後、正常冠動脈内径は投与前の約80% (20%短縮)に止まること¹⁸⁾、ニトログリセリンによる冠動脈内径への最大拡張度は約25%であるので、本邦人では後者の定義を用いる場合がある¹⁹⁾。後者の定義では心電図等で心筋虚血を伴うことを必要条件としていない。

これら広義の定義に対して反論がある。例えば、MacAlpinは内径50%狭窄の冠動脈外径が9%短縮すると完全閉塞に至ること、すなわち、器質的狭窄度が中等度以上であると正常の壁トーンの変動範囲内で内腔閉塞が起こるという理論geometric theoryを提唱した²⁰⁾。従って生理的範囲の冠動脈壁トーンスの亢進と、スパズムとの区別が明らかにされていない。一般に本邦では冠動脈スパズムによる虚血性心臓病が比較的多いと信じられている反面、米国では極めて少ないと信じられている。日米両国の間で冠動脈スパズムの頻度を同一の定義で比較検討した研究はない。

異型狭心症とは自然発作時にST上昇をきたす

狭心症であると定義した場合、異型狭心症の冠動脈造影所見を、本邦人についての著者らの成績²¹⁾と欧米人のそれ^{22)~24)}と比較すると、本邦人の異型狭心症では高度の器質的狭窄を認める頻度が欧米のそれより少ない。従って本邦人の異型狭心症では狭義のスパズムの定義を満足する異型狭心症の頻度が高い。この様な背景の下において、著者が経験した異型狭心症を中心に冠動脈スパズムに関する臨床的研究結果を述べると共に、狭義の冠動脈スパズムの定義を満足する実験動物モデルを開発したので、それらの研究成果について以下述べ、冠動脈スパズムについて考察を加える。

3. 冠動脈スパズムによると思われる

虚血性心疾患の臨床像

A. 異型狭心症

a) 異型狭心症の定義と頻度

異型狭心症はPrinzmetalらにより提唱され⁸⁾、自然発作時に一過性のST上昇を認める狭心症を一般的に異型狭心症とよんでいる。しかし、そのような狭心症にはニトログリセリンが無効な症例も含まれる。又、異型狭心症の中には同一の症例において安静時のみでなく労作時にも狭心症発作が起こる症例や、同一の例において安静時にST上昇のみでなくST低下を認める症例も含まれる。発作時心電図においてST部分が上昇するか低下するかは、冠動脈スパズムによる内腔の閉塞程度と、副血行路発達程度の違いにより、ある時は心筋の虚血範囲が貫壁性となりSTが上昇するが、ある時は心内膜下層を中心として起こりSTが低下すると理解されている。

本報告では異型狭心症とは、心筋酸素需要増加によらないで、安静時に起こった狭心症発作時心電図において二つ以上の心電図誘導でST上昇を一過性に認め、ニトログリセリンが有効な例を異型狭心症と定義して、それらの臨床的特徴について検討し以下に述べる様な結果を得た。本報告ではニトログリセリンが有効でない安静狭心症、例えば重篤な不安定狭心症や梗塞後狭心症の中に血小板血栓によると思われる一過性のST上昇発作を認める狭心症があるが、これを異型狭心症とよ

んでいない。異型狭心症と確診するには、自然発作時の心電図を把握する努力をどれ丈熱心に行なうかによって異型狭心症の頻度は異なる。著者の診療科で過去狭心症と確診し得た症例の中に占める異型狭心症の頻度は31%と高いように思われる。これら当科で経験した異型狭心症の65%は上述の狭義の冠動脈スパズムの定義を満足している。

b) 異型狭心症の臨床的特徴

i) 狭心症発作の誘因と誘発

多くの異型狭心症ではST上昇を認める心電図誘導部位が前壁誘導か下壁誘導か一定している。ただし、下壁と前壁の両部位に交互にST上昇を認める、いわゆるmultivessel spasmの症例がまれでない。

イ) 病歴で発作の誘因をつかめるか

問診によって異型狭心症発作を誘発したと思われる要因を問いただしてみたが、多くの異型狭心症に共通した誘因を見出し得なかった。いわゆる疲労していたというものが約半数に認められ、比較的まれに寒冷や軽労作で誘発されたとされる症例がある。この点では安定労作狭心症において、殆ど常に中等度以上の労作など心筋酸素需要の増加がある時に発作が起こるのと著しい違いがある。

異型狭心症では夜間睡眠中など安静時に発作が頻度する(hot stageという)かと思うと、かかる時期を過ぎると全く発作を経験しない期間(cold stageという)が月~年単位にまたがり、発作の発生の様相は極めてきまぐれであり、異型狭心症の発作の誘因を問診からとらえ難い。従って外来において本症が心臓神経症と診断されることがあるなど、外来での確診が困難なことがまれでない。ただし、異型狭心症の特徴として、夜間睡眠中に狭心症発作によって覚醒することが多いこと、失神を伴うことがまれでないことがあげられる。又、安静時の狭心症発作時心電図を確認するためホルター型長時間心電図検査法を行なうとST上昇を一過性にきたし乍ら全く自覚症状がない、いわゆる無痛性心筋虚血発作(painless ST elevationと

閾値下周期性ST変動 長時間心電図記録

図1. YK, 65才(男) Variant angina

いう)を認めるのも、異型狭心症の特徴の一つと考えられる。しかも異型狭心症ではこのpainless ST elevationを繰り返し、cyclicに認める場合がまれでない(図1)。

病歴にアレルギー症状、すなわち薬物や造影剤によるアレルギー、或いは薬麻疹の発症に続いて胸痛発作を伴う異型狭心症、あるいは偏頭痛やレイノー現象を伴う異型狭心症があると文献に散見されるが、著者らが経験した範囲では本邦人の異型狭心症でアレルギーが関与する場合はまれと考えられる²⁵⁾。又、異型狭心症について、末梢動脈抵抗の亢進を認めなかった²⁶⁾。又、近縁家系の中に異型狭心症が多発することも経験していない。遺伝的要因の関与を知る目的で異型狭心症と診断した37例についてHLA (human leucocyte antigen)を検討したが、特徴となる所見を認めることは出来なかった²⁷⁾。従って本症の発症には遺伝的要因の関与は少なく、環境的要因の果たす役割が大きいと考えられる。

ロ) アルコールによる誘発

異型狭心症の一部で毎晩の晩酌時よりもより多いアルコール量を摂取した場合、アルコール摂取終了後3～12時間経過した頃、狭心痛を訴える症例がある。著者はこの様なアルコールの摂取により誘発されたとと思われる異型狭心症に対し、アルコールによる心筋虚血発作の誘発を試み、発作の発生を確認し得た6例について検討した。まず夕刻アルコールを与えた後、狭心症発作が起こることを確認した異型狭心症で検討するとともに、一部の症例では午前中にアルコールを与えてもアルコール摂取後再現性よく症例毎にはほぼ一定時間後に発作が誘発されることを認めた。従って異型狭心症の自然発作が夜間から早朝に多いことと、アルコールの摂取によって異型狭心症発作が誘発されることと直接関係はないと考えられる。この様なアルコールにより誘発した異型狭心症でその末梢静脈血のアルコール、アルデヒド、カテコラミン、ヒスタミン、セロトニン等の濃度を計測した

が、狭心症発作の時期とこれら体液性因子の濃度との間に密接な関係を見出し得なかった²⁸⁾。

ハ) 過呼吸による誘発

過呼吸を負荷することによって異型狭心症発作を誘発し得ることは既に知られている。このことは外来において過呼吸症候群における胸部不快感と狭心症とを鑑別する場合に重要となる。しかし、過呼吸負荷により異型狭心症発作が誘発され、心室性頻拍等の重篤な不整脈が起こることがあるので、外来での過呼吸負荷については極めて慎重でなければならないと考えられる²⁹⁾。

ニ) エルゴノビン、メサコリン、ヒスタミン等による誘発

エルゴタミン、メサコリン、ピロカルピン等の投与によって異型狭心症が起こることは古く1929年以降多くの報告がある³¹⁾。現在、臨床では冠動脈スパズムを誘発することを目的として、エルゴノビンを段階的に増量して静注し、冠動脈造影法でスパズム発生の有無を確認する方法が広く行なわれている。この他ヒスタミンによっても異型狭心症が誘発される³⁰⁾。著者らはヒスタミンH₂遮断薬であるcimetidine投与後に、ヒスタミンH₁受容体が相対的に感受性の亢進を起こすためか、冠動脈スパズムを起こすことがあることを報告した³¹⁾。以上の様に、異型狭心症の自然発生発作、特に器質的冠動脈狭窄が有意でない症例において冠動脈スパズムが起こるためには、自律神経系、体液性因子、血小板などの血液成分、或いは冠動脈壁局所の変化のいずれが主役を演ずるのか全く明らかでない。

ii) 異型狭心症の発作の特徴

イ) 狭心症発作時に失神を伴うことがまれでない

失神発作を伴う本邦人の異型狭心症では、器質的冠動脈狭窄度がむしろ軽度であることが多いことを強調しておきたい。すなわち、器質的冠動脈狭窄度が軽い症例では日常の労作に何等支障がないのに突然失神し放置しておくくと突然死することがある。著者が経験した異型狭心症の中で、失神発作を主訴として来院した症例は異型狭心症の

表1. 異型狭心症の失神発作と冠動脈狭窄度ならびに心筋虚血部位³²⁾

器質的 狭窄度(%)	心筋虚血部位		
	前 壁	下 壁	前壁+下壁
<50	2*(15)	10*(27)	3*(5)
51~75	1*(14)	4*(11)	1*(1)
>75	0 (13)	0 (4)	0 (1)

*数字は失神発作を起こした例

()は総例数

表2. 異型狭心症の冠動脈スパズム発生部位と重篤な不整脈

	例 数	心室頻拍 心室細動	高度房室ブロック 洞徐脈(停止)	狭窄度 50%≧
右冠動脈	34	4	9	0
左前下行枝	29	4	0	1
左回旋枝	1	0	1	0
多枝	25	4	4	0
計	89	12	14	1

22%を占めていた。それらは自然安静時に胸痛発作に続いて失神した症例が多いが、まれには胸痛を自覚(記憶)しないまま突然失神した症例もある。

失神発作をきたした異型狭心症の冠動脈造影所見を検討すると、表1に示した如く、冠動脈に75%以上の器質的狭窄を認めない場合が極めて多いことと、前壁よりも下壁の虚血に起こり易いことに気付く。失神発作時に心電図を連続記録し得た症例は16例である³²⁾。その内訳は下壁の虚血を起こした13例では2度以上の高度房室ブロックが10例、心房停止が1例、洞徐脈1例、心室頻度が1例であった。これに対し前壁のみの虚血で失神発作を起こした症例は3例であり、心電図を検索し得た2例では心室頻拍、心室細動を示した。

さらに、著者が経験した異型狭心症89例中、重篤な不整脈を確認し得た26例について、その冠動脈スパズム発生部位を検討し表2に示した如き成績を得た。すなわち、(i) 左冠動脈前下行枝にスパズムが発生した4症例では総べて心室頻拍、心室細動が認められ、かつ4例中1例に50%以上の狭

窄を認めた。これに反し (ii) 右冠動脈のスパズムや多枝にスパズムを認めた21例中13例では、高度房室ブロックや洞停止などの徐拍性不整脈を認めたこと、これらでは50%以上の器質的狭窄を認めなかったことが注目された。

この様な観察から、著者は器質的冠動脈狭窄度が軽く運動耐容能が良好であっても、失神発作や重篤な不整脈を伴う狭心症では発作時の心電図のみでなく、長時間心電図検査による不整脈の確認と、これらの異常を薬物により十分に抑制していることの確認等、注意深いフォローアップが必要と考えている。

ロ) 無自覚性ST上昇, およびST上昇の時相と不整脈との関係

異型狭心症において発作に伴って不整脈を認めることは知られているが、ST上昇の時相と不整脈との関連については従来殆ど知られていない。著者らが検索した結果によると³³⁾、ST上昇発作の72%は午前0時から9時の間に集中し、午前5～6時にST上昇を認める頻度が最も高かった。これらのST上昇発作の内、その約80%は無自覚性であった。無自覚性ST上昇発作と不整脈との関係をみると、24時間の間にcyclicに無自覚性ST上昇発作が頻発する例(図1の如き例)においては、頻発しない例に比して不整脈を伴う頻度が低率であった。又、無自覚性のST上昇発作時よりも、胸痛を伴うST上昇発作時の方が一般に期外収縮、心室頻拍、房室ブロック等の不整脈がより多く発生する傾向が認められた。さらに、二段脈や二連発などの重篤な心室性期外収縮や心室頻拍はST上昇が起こり始める時よりも、peakを過ぎて元のレベルに回復する時相により多く発生する傾向が認められた。従って虚血の発生によっても不整脈は発生するが、冠動脈が機能的な閉塞から解放され再灌流が起こると思われる時相に不整脈が起こり易い可能性があげられる。

ハ) 心筋虚血の部位によって心拍数と血圧の反応が異なる³⁴⁾

急性心筋梗塞では下壁梗塞の場合、前壁梗塞に比して血圧低下や徐脈性不整脈が起こり易いこと

が知られている。

異型狭心症で心電図II, III, aVF誘導でST上昇発作が起こると、左室の下壁に虚血が起こっていると考えられる。この様な下壁の虚血発作時と、前胸部誘導でST上昇を示す前壁虚血発作時の間で、ST上昇のpeak時における心拍数の変化を比較した結果、両者の間に明らかな差異が認められた。すなわち、下壁虚血時にはST上昇がpeakに達する時相では、有意に心拍数が減少した(-4 ± 1 bpm $p < 0.001$)。これに反し前壁の虚血時には心拍数が平均 12 ± 2 bpm増加した($p < 0.001$)。しかもこの様な心筋虚血部位の差による心拍数の変化は、胸痛を訴える場合と、無自覚性のST上昇発作の場合との間で差異を示さなかった。

血圧については前壁の虚血時には有意に上昇(42 ± 5 mmHg, $p < 0.001$)したのに反し、下壁の虚血時には 22 ± 8 mmHg ($p < 0.05$) 低下した。すなわち、一過性の心筋虚血が起こる左室壁の部位が前壁か下壁かによって、胸痛の有無に関係なく心拍数と血圧の反応が異なることが明らかとなった。以上の結果から、心拍数の減少は動脈圧の上昇による圧受容体を介して起こったものでないと考えられた。一般に疼痛は心拍数や血圧を変動させるが、著者らの研究結果では無痛性の場合も胸痛を自覚する場合も同様であったことから、これらの心拍数や血圧の変化は疼痛によるものでないことが明らかである。

ニ) 異型狭心症の発作時に血中のfibrinopeptide A濃度が一過性の上昇する

異型狭心症7例と、対照として安定労作狭心症7例について、狭心症発作前と発作中、発作後の3回末梢静脈血漿中のfibrinopeptide Aの濃度を測定した。その結果、異型狭心症発作時にのみfibrinopeptide Aの異常上昇を認めた。安定労作狭心症では発作時のfibrinopeptide A濃度の異常上昇を認めなかった³⁵⁾。

一般にfibrinopeptide Aは血栓形成に伴って上昇するとされている。異型狭心症のST上昇時、冠動脈のスパズムによる一過性完全閉塞、閉塞冠動脈支配域心筋での血流量の著減、血液の停滞、血

栓形成、スパズムの解除に伴う血流の増加、血栓の洗い出し、末梢静脈血中fibrinopeptide Aの上昇という一連の機序が考えられるが、未だかかる成績の報告もなくこの機序の妥当性については今後の研究が必要である。

c) 異型狭心症の冠動脈造影所見と予後

i) 本邦人の異型狭心症では器質的冠動脈狭窄度が軽いものが多く、予後も良好である²¹⁾。しかし欧米では異型狭心症は急性心筋梗塞や突然死を起こし易く、予後は一般に不良とされている^{22)~24)}。

著者らの経験した異型狭心症の冠動脈造影では50%以下の狭窄に止まる症例の割合が異型狭心症の65%を占めるのに対し、欧米の報告では8~39%であり^{22)~24)}、本邦人の異型狭心症には器質的冠動脈硬化度が軽い場合が多いことが注目される。特に右冠動脈で狭義の定義を満足するスパズムが起こり易い。冠動脈の多枝に75%以上の器質的狭窄を示す頻度は著者らの自験例では5~10%と少ないが、欧米からの報告によると25~56%と高い。予後についても、欧米からの報告に比較して著者らが経験した本邦人の異型狭心症の予後は極めて良好であり、平均4.6年間の生存率は95%と極めて高い。これに反し、欧米人の異型狭心症の3~5年間の生存率は77~88%と明らかに低い。本邦人の異型狭心症の予後が良好な原因として、冠動脈造影法より求めた器質的冠動脈病変の程度が軽度であったこと、左心機能の低下を示す症例が少ないことがあげられる。他方、本邦では欧米よりも早く1970年前半から冠動脈スパズムの予防に著効を示すCa拮抗薬が用いられ、本邦人の異型狭心症の予後が良いことの一因としてCa拮抗薬の関与も考えられるが、今後の詳細な研究をまたねば明らかではない。

異型狭心症において、冠動脈造影法で有意狭窄を認めない症例や正常冠動脈造影像を示した症例の中に、急性心筋梗塞症や突然死を起こした症例があることは注目される。

ii) 本邦8施設での共同研究による予後調査

本邦8施設による共同研究（厚生省班研究、狭

心症、班長 中村元臣1981~1983）をさらに3カ年継続して追跡調査した結果、異型狭心症を含む冠動脈スパズム性狭心症349例の予後について次の様な結果を得た³⁶⁾。ただしこの研究における冠動脈スパズム性狭心症の定義は、i) 安静時の自然発生狭心症発作時ST上昇を認めた異型狭心症、ii) 冠動脈造影法により安静時正常又は有意狭窄のなかったものが、自然発作時又はエルゴノビン静注により75%以上になるか、75~90%狭窄であったものが完全閉塞を示したものとした。この様な広義の定義を満足し、冠動脈造影法を施行し得た349例中異型狭心症は256例含まれていた。平均3.4年の追跡調査の結果、

イ) 急性心筋梗塞の発生頻度は冠動脈狭窄度が75%以下の例(5/207)に比して75%以上の症例において101例中11例と有意に高かった($p<0.01$)。とくに90%以上の狭窄を示した例で高かった(9/59)。しかも心筋梗塞は高度の器質的狭窄枝支配域に発生し易かった。ただし前壁梗塞例の約70%の症例で高度狭窄を認めたのに対し、下壁梗塞では狭窄度75%以下であった点が注目された。

ロ) 心室頻拍、心室細動、2度以上の房室ブロックは有意狭窄がある症例(101例中10例)よりも、有意狭窄のない症例(207例中38例)に起こり易いことが認められた($p<0.05$)。

ハ) 狭心症発作が抑制されていない、いわゆるコントロール不良例に心筋梗塞が起こり易かった。特にCa拮抗薬を中止したあともなく心筋梗塞や突然死が起こる傾向が認められた。突然死5例中4例では75%以下の狭窄を示し、冠動脈狭窄度の軽い狭心症において突然死する危険がむしろ高い傾向があることが注目される。異型狭心症など冠動脈スパズムによる狭心症の予後を改善するには狭心症発作を抑えること、特に初めて狭心痛を自覚した初発時や発作頻度や発作の持続が長くなるなどの増悪時、発作コントロール不良時など、入院を必要とする症例で入院直前と直後、発作の防止に充分留意することが極めて大切であることが、共同研究の予後調査結果から示唆された。

異型狭心症に対してCa拮抗薬が著効を示すこ

とは本邦で早くから検討され広く認められてきた。異型狭心症の治療には発作時にニトログリセリンが著効を示し、発作の予防にはCa拮抗薬、とくにdiltiazemとnifedipine系薬剤が著効を示し、本邦では約90%の症例では比較的容易に狭心症発作を抑止出来る³⁷⁾。しかしこれらの治療薬に抵抗しかつ器質的狭窄度が軽い例もある³⁸⁾。又、無痛性ST上昇発作をも十分薬物で抑止することが心筋梗塞の防止等予後の改善に重要であると著者らは考えている³⁹⁾。

B. 梗塞後狭心症

1978年発行されたJ. W. Hurst編集による教科書“The Heart”の中に、梗塞後狭心症は予後不良の徴候であると記述されている⁴⁰⁾。梗塞後狭心症の定義は定かではないが、一般に急性心筋梗塞発症時の胸痛が消失したのち、急性期に安静状態においておこる狭心症を梗塞後狭心症とよんでいる。

著者らの経験では梗塞後狭心症の中に広義の冠動脈スパズムの関与が大きいと考えられる症例がまれでないと思われる⁴¹⁾。すなわち梗塞後狭心症の中には、

a) 狭心症発作が急性心筋梗塞発症から3週以内の安静時に起こり、発作時新しく発生した異常Q波を認める心電図誘導でST上昇を伴いニトログリセリンの舌下投与が有効であり、

b) 異型狭心症において認められるcyclicに繰り返すST上昇発作を認め、それらの中には無痛性ST上昇発作を認めること、

c) 冠動脈造影法により、梗塞領域を灌流するいわゆる責任冠動脈に有意狭窄がなくとも、梗塞後狭心症自然発作時、あるいはエルゴノビンの投与によって、一過性の完全閉塞を起こし、副血行路が一過性完全閉塞時に認められること⁴²⁾。

d) 退院前に行なった運動負荷試験で運動耐容能が極めて良好であり、梗塞後狭心症発作時の(収縮期血圧)×[心拍数]=pressure rate product (PRP) は、運動負荷時のPRPより著しく低いこと、

e) 梗塞後狭心症でCa拮抗薬が極めて有効であ

表3. 狭心症の病型と冠動脈造影所見(CAG)

CAG	異型狭心症	安静兼労作狭心症	労作狭心症
<50%	65	27(20*)	4
1枝	25	36	37
多枝	10	37	59

*数字は頻度(%)を示す (*Spasm証明)

り、プラセボに変更すると発作が再発すること⁴³⁾、β遮断薬では軽快せずむしろ増悪する症例があること。

以上の項目を満足する梗塞後狭心症では冠動脈のスパズムが関与していると考えられる^{41)~43)}。従って、冠動脈造影法において50~75%以下の狭窄を認める梗塞後狭心症では、冠動脈スパズムの関与があると考え、治療方針の決定に際して留意すべきものと著者は考えている。

C. その他の虚血性心疾患

a) 安静狭心症、安静兼労作狭心症

安静時、収縮期血圧の上昇や心拍数の増加によらないで起こる安静狭心症、或いは安静時のみでなく労作時にも狭心症が起こるが、狭心症発作時にST低下のみを認め、ST上昇発作があることを確認する機会を得ずそのため異型狭心症と診断し得ず安静又は安静兼労作狭心症と診断する場合がある。このような症例では頻回に長時間心電図を記録すればST上昇を確認し得る可能性は残る。又、冠動脈スパズムが起こっても、完全閉塞に至らず95~99%閉塞に止まるため心内膜下層のみが虚血に陥ったり、たとえ完全ないし亜完全閉塞に陥ってもその時副血行路の発達が比較的良好であれば、ST下降のみが記録される可能性が考えられる。

このような安静時狭心症や安静兼労作狭心症の何%が冠動脈スパズムによると言えるのかその頻度は定かでないが、著者の経験では冠動脈造影法で50%以下の狭窄を示し乍らスパズムを証明し得たものは約20%であった(表3)。又、50%以上の有意狭窄を認めた症例の頻度は約75%であった。因に労作性狭心症で50%以下の狭窄を示した症例の頻度は4%にすぎない。

b) 急性心筋梗塞症

急性心筋梗塞の発生機序については、閉塞性血栓が原因であるとする血栓説が有力であるが、血栓は心筋虚血の結果に過ぎないとする非血栓説もあり、未だ充分解明されていない。閉塞性血栓が心筋梗塞の第一義的要因であるとしても、血栓が起るために必要と考えられる粥腫内の出血や粥腫の破綻、さらに粥腫表面の亀裂はいかなる機序でおこるのか、しかも何故に急性心筋梗塞症は安静時や夜間睡眠中に突然起こることが少なくないのか、急性心筋梗塞症で冠動脈造影や剖検に際して、高度の狭窄病変がなく軽度ないし、殆ど正常冠動脈像に近い症状を示す症例があるのはなぜか、等々を説明しようとして冠動脈スパズムにより心筋梗塞が発症するという考えがある⁴⁴⁾。しかしながら、冠動脈スパズムによって心筋梗塞が起こり得ることを実証した報告はない。

異型狭心症で心筋梗塞を合併する頻度が高く、しかも狭心症発作時ST上昇を認めた心電図誘導部位に、新しい異常Q波を認め、冠動脈造影法ではスパズムを認めた冠動脈枝支配域に梗塞を認めることが多い。さらに上述した梗塞後狭心症でも同様の傾向が認められる症例があること等から、急性心筋梗塞の誘因として冠動脈スパズムの関与が考えられうる⁴⁵⁾。又、急性心筋梗塞発症初期に、閉塞性血栓を認める部位で、ニトログリセリンにより冠動脈内径が拡大する現象を認め、これをスパズムとよび梗塞とスパズムとの関連を示唆する報告もある⁴⁶⁾。

他方、実験的にコレステロール等を負荷して冠動脈にコレステロール動脈硬化を起こして心筋梗塞を発症させることはできるが、一般にこの様なコレステロール負荷による心筋梗塞では高度の器質的冠動脈狭窄を認めても血栓を認めることは極めてまれであるとされている⁴⁷⁾。

従って急性心筋梗塞の発症に占める冠動脈スパズムの役割については、現時点では不明であり今後の研究が必要である。

4. 実験的冠動脈スパズム動物モデルの開発とそれによる知見

ヒトの冠動脈スパズムと虚血性心疾患との関係については後述する如く未解決な問題が多い。しかし、ヒトでの研究には倫理上も条件設定等にも多くの制限がある。著者はこれらの諸問題を解くひとつのアプローチとして、実験動物に冠動脈スパズムを起こす方法を開発すべく1978年より検討してきた⁴⁸⁾。

A. われわれの冠動脈スパズム動物モデル

a) 犬の冠動脈スパズム

冠動脈スパズムを起こしたか否かを評価するには、現在のところ冠動脈造影法が必要である。従って冠動脈造影法による冠動脈内径の変化を計測することが可能な実験動物としてまず犬を選んだ。

すなわち、雑種成犬を用いて、冠動脈硬化を作製して種々の物質で冠動脈スパズムの誘発を試みた。その結果、冠動脈の内膜剝離術にコレステロール食を負荷することによって冠動脈硬化をつくると、その部位は他の非剝離部に比してエルゴノビンの静注による内径の短縮度が有意に強かった⁴⁹⁾。しかし犬では心電図でST変化を伴う高度閉塞をおこすことは容易ではなかった。そこで、犬よりも冠動脈硬化をつくり易いと考えられるミニ豚を用いて検討した。

b) ミニ豚の冠動脈スパズム

i) 正常冠動脈像を示しながら一過性心筋虚血を伴う冠動脈スパズムの誘発

Göttingen種ミニ豚を用い、犬と同様の方法で、限局性的内膜肥厚を作ると、図2に示した如くヒスタミンやセロトニンの冠動脈内又は静脈内投与により、内膜肥厚部にスパズムを起こすとともに心電図においてその冠動脈支配域に一過性心筋虚血を示すST上昇を起こすことができた⁵⁰⁾⁵¹⁾。まれならず心筋虚血発生後心室頻拍や心室細動を起こした。このような実験的冠動脈スパズムはCa拮抗薬diltiazem 100 μ g/kg（静注）の前投与でその誘発が抑制された⁵¹⁾。

ii) 冠動脈硬化・血清総コレステロール濃度と冠動脈スパズム

図2. 実験的冠動脈スパズムの誘発 (ミニ豚)

ミニ豚にはときに自然発生の冠動脈硬化が認められる。内膜剝離術など一切の人工的手段を加えなくとも、ヒスタミンの冠動脈内投与により上述した如き冠動脈スパズムが起こることを5頭に認めた⁵²⁾。これら5頭ではすべてスパズム部に組織学的に内膜肥厚を認めた。過去約5カ年間約100頭に冠動脈スパズムを誘発し得たが、スパズムが認められた部位は冠動脈造影法で正常ないし極めて軽度の病変に止まり、25%を越える狭窄を認めた例はなかった。

血清総コレステロール濃度は自然発生の冠動脈硬化を認めたミニ豚や、内膜剝離術のみを施行したミニ豚では約50mg/dlとコレステロールを負荷した群の約220mg/dlに比して有意に低値であったが、ヒスタミンにより誘発した冠動脈狭窄度はいずれの群でも平均75~80%であり、血清コレステロール濃度がスパズムの誘発に及ぼす影響は認められなかった。病理組織学的検索により、内膜肥厚部にMacAlpinの言う“geometric theory”²⁰⁾をあてはめると平均33%狭窄となるので、ヒスタミンによる平均80%の狭窄度(スパズム)は異常な過収縮であり、スパズムとよんで差支えないものと考えられる。現在まで多数例について著者らは実験的冠動脈硬化の存在と冠動脈スパズムとの間に密接な関係を認めているが、スパズムの発生に果たす硬化病変の質と量の変化の役割と意義については今後の詳細な研究が必要である。

iii) 冠動脈スパズムを誘発する物質 (in vivo における検討)

冠動脈造影法で心筋虚血を伴う様な高度の一過性冠動脈狭窄を再現性をもって誘発し得た物質は、ヒスタミンとセロトニンである。ヒスタミンによる冠動脈スパズムはH₁遮断薬であるdiphenhydramin (1mg/kg・静注)の前投与により完全に防止された⁵⁰⁾⁵¹⁾。

対照となる同一豚の他の対照冠動脈部位もヒスタミンやセロトニンにより内径は最高30%短縮したが、70~80%以上の短縮(スパズム)を起こした例は1例もなかった。

血小板より遊離されると考えられているトロンボキサンA₂の類似体であるthiothromboxane A₂や交感神経末梢を興奮させるフェニレフリンを投与しても冠動脈スパズムは起こらなかった⁵¹⁾⁵³⁾。

Leukotriene C₄やD₄ (5μg)を冠動脈内に投与すると、冠動脈硬化の存在やその局在に関係なくleukotrieneを注入した冠動脈枝灌流域で心筋虚血を示すST上昇が認められ、冠動脈造影法で造影剤の流出遅延ないし完全血流停止を認め、心外膜を走向する太い冠動脈のスパズムと誤認する現象が起こった。しかし、冠動脈造影像を映画として検討すると、leukotrieneは太い冠動脈でなく末梢の冠細動脈を高度に収縮させ、血流抵抗を著増させて冠血流を杜絶させたものと考えられた。このような現象は注入した冠動脈枝に硬化病変の有無に関係なく、注入した冠動脈枝灌流域にのみ起こっ

た。この点ヒスタミンやセロトニンによるスバスの像と全く異なることが明らかとなった。すなわち、leukotrieneは冠細動脈を過剰収縮させて心筋血流量を著減させ心筋虚血を走こすが、太い冠動脈の限局性スバスを起こさない。なお、leukotrieneの遮断薬であるFPL-55712(0.1mg/kg)はleukotrieneによる造影剤の流出遅延とST上昇を完全に防止したが、ヒスタミンによる冠動脈スバスムに対しては全く影響を及ぼさなかった⁵⁴⁾。

iv) 誘発された冠動脈スバスムの防止

ヒスタミンやセロトニンにより誘発した冠動脈スバスムは、それぞれヒスタミンH₁受容体遮断薬であるdiphenhydramine(1mg/kg)やセロトニン受容体遮断薬であるmethysergide(0.5mg/kg)の前投与により完全に防止された⁵²⁾⁵⁵⁾。又、Ca拮抗薬であるdiltiazemの静注や冠動脈拡張作用と抗狭心症効果を示すニトログリセリン又はニコランジールの静注により寛解した⁵⁵⁾。しかし、プロスタサイクリン(PGI₂)(50ng/kg/min)の点滴静注によってヒスタミンやセロトニンによる冠動脈スバスムの誘発を防止することはできなかった⁵³⁾。

v) 摘出心での冠動脈スバスムの再現(in vitroでの検討)

ミニ豚に限局性冠動脈硬化を惹起させ、ヒスタミン10 μ g/kg冠動脈内注入により冠動脈スバスムが起こることをin situでの冠動脈造影法で繰り返し確認した後、屠殺して心臓を摘出しKrebs-Henseleit溶液を用いて冠灌流しながら、ヒスタミンを10⁻⁶M濃度灌流液に加えると、in vivoで冠動脈スバスムを認めた部位にin vitroの摘出心でも同様に再現性よく冠動脈内径の高度な短縮(スバスム)を認めることができた⁵⁶⁾。又、ヒスタミンの濃度が10⁻⁶Mから10⁻⁴Mの間で冠動脈狭窄度は濃度依存性に変化することを確認した。又、in vivoと同様にヒスタミンH₁受容体遮断薬mepyramine(10⁻⁶M)によってヒスタミンによる冠動脈スバスムの誘発は完全に抑上されたが、神経伝達を遮断するguanethidine(3 $\times$ 10⁻⁶M)、atropine(10⁻⁶M)、tetrodotoxin(3 $\times$ 10⁻⁷M)ではヒスタミンによる冠動脈スバスムは全く影響を受けなかった。灌流

液にEGTA(2mM)を添加して無Ca⁺⁺液で摘出心を冠灌流すると、ヒスタミンによる限局性冠動脈スバスムは起こらなくなった。又、灌流液のK⁺濃度を40mMに上昇させると、スバスム部も対照部も冠動脈内径は同程度に約70%短縮した。

vi) 冠動脈切片を用いた冠動脈スバスムに関するin vitroでの検討

摘出心での灌流実験において冠動脈スバスムが起こることを確認した心臓を用いて、冠動脈スバスム部と対照部の冠動脈から短冊状切片を作り、型の如く発生張力を検討した。摘出冠動脈切片でもヒスタミンを添加すると、スバスムを認めた部位の冠動脈切片は対照部のそれよりも有意に発生張力が高かった。スバスムを認めた冠動脈切片には内皮細胞が存在していたが、内皮細胞を介する拡張能は低下していた。内皮細胞を剥離してもヒスタミンによる異常な過収縮は認められた。これに反し、対照部位の冠動脈切片では内皮細胞を介する拡張能が保たれており、内皮細胞を剥離した場合著明に強い収縮を起こした。しかし、K⁺拘縮度は対照部とスバスム部切片で同一であった。従ってスバスム部の冠動脈では内皮細胞の拡張能が低下していると同時に、中膜の収縮能の異常上昇もあると考えられる⁵⁷⁾。

vii) 冠動脈スバスムによって内皮細胞の脱落や血小板の付着は起こらないが、内膜肥厚部に出血が起こることがある

In vivoで冠動脈スバスムを起こしたミニ豚において、スバスムを起こしたまま心室細動死したミニ豚や、虚血性ST上昇を示した状態で屠殺したミニ豚の心臓を、グルタルアルデヒドで灌流固定し電子顕微鏡的検索を行なった⁵⁸⁾。走査型電子顕微鏡検査により、冠動脈スバスム発生部位で内皮細胞が脱落したり、血小板が凝集・付着する現象を未だ認めていない。従って著者らが用いてきた初期冠動脈硬化を有するミニ豚では、たとえ心電図にてST上昇を認める様な高度の冠動脈スバスムが起こる場合でも、スバスムそのものによって内皮細胞の脱落・剥離やそれに伴う血小板凝集、ひいては血栓形成が容易に起こるとは考え難い。

しかし乍ら、近年高度の冠動脈スパズムを起こしたミニ豚の中に、冠動脈硬化部位に出血をきたす例があることを認め詳細な検討をすすめている。

5. 冠動脈スパズムに関する未解決な諸問題

A. 冠動脈スパズムの定義と虚血性心疾患に占めるスパズムの役割と頻度について—生理的な冠動脈壁トーンスの亢進とスパズムとの違い—

冠動脈造影法において有意狭窄のない冠動脈枝が99~100%狭窄に陥り、狭心症状や重篤な不整脈、さらには突然死を起こす臨床的事実、並びに実験動物モデルを用いた上述の研究結果から、冠動脈スパズムは異常な現象であると考えられる。

他方、ヒトにおいて冠動脈硬化による狭窄部がわずかな冠動脈径の短縮により完全ないし亜完全閉塞に陥ることもまれではない。この様な壁トーンスの亢進と冠動脈スパズムの機序が異なるのか不明である。従って、スパズムと生理的变化との間に冠動脈造影法で明確な境界線を求めることは現状では困難である。今後冠動脈造影法によって、それぞれの狭窄部に存在している血管平滑筋の量や構築の変化、内皮細胞から中膜への情報伝達機構の異常を知る方法を開発する必要がある。冠動脈において、スパズムと生理的トーンスの亢進が同一機序によって起こるとすれば、何故に異型狭心症の如く特定の人にしかも特定の冠動脈部位に、かつ月~年単位の間隔で発作が気粉発的に起こるのはいかなる機序によるのか。

今後、冠動脈スパズムの発生機序の詳細が明らかにされ、ヒトの場合スパズムの発生機序と、生理的冠動脈壁トーンス亢進の機序が異なることが明らかになれば、その予防と治療方法、あるいは虚血性心疾患に占める冠動脈スパズムの頻度と役割も一層明瞭になると思われる。

B. 冠動脈スパズムの発生機序

冠動脈スパズムの発生機序については殆どなにも明らかにされていないといってよい程不明な点が多い。

a) 冠動脈スパズムは全く正常な冠動脈に起こ

るか

カテーテル操作中に冠動脈スパズムが起こることは日常経験されている。このようなスパズムと、異型狭心症などに認められる自然発作時のスパズムと、エルゴノビン等により誘発されたスパズムが、すべて同一機序によるものか不明である。

実験動物モデルを用いた冠動脈スパズムの研究結果から、冠動脈造影像が全く正常と判断されてもスパズムを認める部位には殆どすべての例で組織学的に冠動脈硬化の存在を認め、スパズムの形状と局在部位の分布が冠動脈硬化のそれと類似していた⁵²⁾。しかしながら、動脈硬化が存在しても常にスパズムが起こるわけではない。

上述した実験動物モデルにおける結果をどの程度ヒトに適用しうるか不明である。例えばミニ豚ではヒスタミンやセロトニンが、犬ではエルゴノビンが冠動脈のスパズムを最も再現性よく誘発しえた。ヒトでもヒスタミンで冠動脈スパズムが誘発されることは知られているが、エルゴノビンが誘発しうる頻度において優る。このような差異が種属差によるとすれば、これらオータコイドの受容体や数の質の差異が種属間に存在するのか、さらにミニ豚の冠動脈スパズムの誘発には(10^{-5} M)のヒスタミンを必要としたが、そのようなヒスタミンはどこから遊出してくるのか。ヒスタミンやセロトニン等局所で働くこれらのオータコイドによる過剰収縮度と、冠動脈硬化の病変の質と量の変化との関係はどのような関係にあるのか。とくに右冠動脈にスパズムが起こり易い理由はなにか、等々解明すべき問題は多い。

b) 冠動脈スパズムの発生と神経体液性因子、血小板の役割

ミニ豚の実験的冠動脈スパズムモデルでは、スパズムを起こす冠動脈壁の内皮細胞の形態的・機能的な異常と中膜の収縮能の異常亢進が有ることが示された。ヒトについても内皮の機能異常や、中膜平滑筋の反応異常について明らかにされることが望まれる。又冠動脈スパズムと自律神経の異常との関連についても注目されているが、なお明らかでない⁵⁹⁾。ミニ豚の実験的冠動脈スパズムで

は、神経性因子の関与を積極的に支持する結果を未だ得ていない。

他方、ヒスタミンやヒロトニンを含有し、かつ冠動脈病変部周辺でこれらオータコイドを放出する可能性がある血小板が、スパスムの発生に果たす役割が考えられる。血小板が真にスパスムの発生に一義的に関与しているとするれば、どのような機序を介するのか不明である。実験的冠動脈スパスムでは、現在迄スパスムによって内皮細胞が脱落したり血小板が付着する現象が認めていない。しかし、異型狭心症のヒトでは労作狭心症と異なり、狭心症発作時に血中のfibrinopeptide Aの濃度が異常に亢進することを認めた。その機序については不明である。

今後、血小板機能、各種オータイド受容体の作用と各種イオンチャンネルの活性との関連も明らかにされる必要がある。著者らもスパスムの発生機序を解明するため、細胞生物学的アプローチを模索している⁶⁰⁾。

c) 無痛性心筋虚血発作、とくに周期性ST上昇の発生機序

異型狭心症ではしばしば夜間に発作が起こり易い機序は何か、又無痛性のST上昇発作がしばしば周期性に発生する機序は何か、周期性ST変化は冠動脈スパスムに特有なものか、冠動脈スパスムの関与が大きいと考えられる安静狭心症でもこの様な周期性の無痛性ST変化を高頻度に認めるものか、又ST上昇を来す場合とST低下を来す場合の病態生理学的差異は何か、周期性にST上昇が頻発する例ほど、不整脈を伴う頻度が低かった理由は何か等々今後解明すべき問題は多い。

d) その他

冠動脈スパスムにより内皮細胞が脱落し、血小板の付着・凝集ついで血栓が形成され、冠動脈狭窄度が進展するという考えもあるが、著者らの実験的冠動脈スパスムモデルにおける検討の範囲では、この可能性を支持する所見が得られなかった。今後冠動脈病変をさらに高度にした場合、この可能性について検討する予定である。

著者は近い将来、冠動脈内皮細胞の機能、とく

に中膜平滑細胞へ情報を伝達する機構が細胞・分子レベルで明らかになれば、冠動脈スパスムの機序も明らかになると期待している。

C. 冠動脈スパスムと虚血性心疾患の予後と治療に関する諸問題

著者が本邦人について経験した範囲では、異型狭心症の殆ど大部分、安静狭心症や安静兼労作狭心症の多くの症例、さらに労作狭心症の一部、梗塞後狭心症の一部において、広義の冠動脈スパスムが関与していると考えられるがスパスムと壁トーススの生理的亢進とを区別することが困難な現在、これらの疾患の発症や進展に占めるスパスムの役割を数量的に明らかにすることは困難である。

a) 異型狭心症の予後について

i) 突然死とhot stageおよびcold stageについて

著者らは冠動脈スパスムが特に右冠動脈に起こり、突然冠動脈の完全閉塞、急性心筋虚血、重篤な不整脈、失神、遂には突然死を来すことが有ることを臨床的に認めるとともに、実験動物においてもそれを支持する結果を得た。すなわち冠動脈スパスムによる突然死は冠動脈硬化による器質的狭窄程度と無関係に起こることを認めた。特にCa拮抗薬の服薬を中止した症例や、multispasmの症例、或いは狭心症発作の抑制が不十分な症例に突然死が認められ易いことを示した。突然死を予防するために今後、留意すべき点と考えられる。ニトロ化合物を日常取り扱う工場で認められた突然死も冠動脈スパスムによると考えられているが、Ca拮抗薬の中止もそれに類似した現象と考えるべきであろうか。今後検討される必要がある。特にいつ迄Ca拮抗薬を投薬し、どのような状況をもってCa拮抗薬を中止してよいと判定しうる指標とするか等、今後明らかにする必要がある。異型狭心症には狭心症の発作が起こり易い時期(hot stage)と、起こり難い時期(cold stage)とがある。その様な時期に分けられる機序は何であるのか。

ii) 急性心筋梗塞症

冠動脈スパズムにより一過性にしろ冠動脈狭窄度が高度になると血流が停滞し、血栓を生じ易くなることが考えられる。著者らはミニ豚の実験的研究において、高度のスパズムをおこした場合、スパズム部位に出血を見出すことがあった。従来冠動脈硬化病巣内に出血が起こり粥腫の膨張後、内皮の亀裂、血栓形成、急性心筋梗塞の発生という一連の過程が考えられている。しかし冠動脈硬化症巣に出血がおこる機序については、全く明らかにされていない。目下実験的冠動脈スパズムによって硬化部の出血からさらに高度狭窄の発生や粥腫の表面内皮の亀裂、血栓形成・内腔の閉塞という過程をおこすか否かについて検討中である。本邦8施設の共同研究により、冠動脈のスパズムが関与している狭心症の予後調査でも、突然死と冠動脈狭窄度との相関は認められなかったが、心筋梗塞と冠動脈狭窄度とは相関を示した。従って冠動脈硬化の進展と心筋梗塞とは関連すると思われるが、スパズムそのものが梗塞の原因となり得るか、スパズムの持続によって血栓形成、ひいては冠動脈狭窄度が進展するのか、スパズムを防止し続ければ冠動脈の器質的狭窄度の進展を防止しうるのか、等々今後に残された問題である。

iii) 無痛性心筋虚血と予後との関係

著者らの観察では、周期性のST上昇回数が多い程、重篤な不整脈を起こす頻度が少なかったが、その機序についても明らかでない。又、同じST上昇発作を来しながら、ある時は胸痛を自覚し、ある時は自覚しない機序についても明らかでない。治療と予後の面からは、著者は有痛性のST上昇発作のみならず、無自覚性のST上昇発作をも十分に抑制出来る様に、異型狭心症では服薬の時間、服薬量、投薬内容等を考慮することが大切であると考えているが、その根拠は不十分であり今後さらに検討する必要がある。

b) 異型狭心症の治療面から

異型狭心症を中心に冠動脈スパズムの役割が大きいと考えられる狭心症では、Ca拮抗薬が第一選択になると考えられる。異型狭心症の約90%はCa拮抗薬で発作を抑止出来るがCa拮抗薬に抵抗す

る症例の特徴は何か、それらに対し如何なる治療法を選択すべきかなお明らかでない。この様な例では血栓形成の可能性が考えられるが、血栓溶解薬や、血小板凝集抑制薬が有効であるのか、PTCAを含めた侵襲的治療法を選ぶべきか、その際スパズムの発生に対する配慮をすべきか等も今後明らかにされる必要がある。Ca拮抗薬はスパズムを選択的に抑制するのか、ニトログリセリンは非選択的に冠動脈を拡張するのかも今後明らかにされる必要がある。

冠動脈スパズムによる狭心症の中にはニトログリセリンの舌下投与が無効でありながらCa拮抗薬が有効であることもある。急性心筋梗塞時の如く閉塞血栓部に薬物が到達しにくい場合のみでなく、十分量を投与し得る術中でもニトログリセリンに抵抗する冠動脈スパズムが起こり、死に至るものがあることが経験されている。これらの機序は何か、又、如何なる予防法や治療法をすべきかも今後明らかにされる必要がある。

冠動脈スパズムの頻発している症例や、スパズムを起こす可能性がある症例で、器質的狭窄度が高度である場合、A-Cバイパス術やPTCAなど侵襲的治療を行なうに際し、どの様な術前管理をすべきか、手術時期の選択基準をどの様にすべきか、PTCAによる粥腫の破綻とスパズムとは関連するのか等々今後明らかにされるべきである。

6. まとめ

著者は冠動脈スパズムの基礎と臨床について検討した結果、次の様な成績を得、今後残された課題について考察を加えた。すなわち、

1. 冠動脈スパズムという概念は古くからあったが、虚血性心疾患におけるスパズムの役割と頻度については、スパズムの定義が用いる研究者により区々である点を考慮すべきであること。

2. 臨床的、実験的研究から冠動脈のスパズムは正常ではなく異常な現象であること、その基盤には冠動脈硬化の存在が重要な役割を果していること。

3. 臨床的研究のみでなく、ミニ豚を中心とする実験的冠動脈スパズム動物モデルを用いた研究に

より、冠動脈硬化による狭窄度が極めて軽度であっても、突然スパズムによって内腔の完全閉塞、心筋虚血や虚血後の再灌流による重篤な不整脈、失神、ひいては突然死が起こることを強調した。すなわち、冠動脈スパズムによる突然死は冠動脈硬化の器質的狭窄度とは関係なく起こること、その防止には無痛性の心筋虚血発作を含めて狭心症の発作コントロールが重要であること、とくに入院を必要とするような発作がおこり始めた時期、増悪した時期において、入院直前や直後に最も留意されるべきhot stageがあることを述べた。

4. 失神を主訴として来院する症例の中に、冠動脈スパズムによる場合があること、かかる失神性狭心症では運動耐容能が高く、器質的冠動脈狭窄度が軽い症例が多い点に留意すべきこと。

5. 冠動脈スパズムによる心筋虚血発作をCa拮抗薬やニトロ薬で十分に抑制しておけば、それらの予後は冠動脈の器質的狭窄度と心機能の低下度によってきまること。

6. ミニ豚を用いた実験的研究の結果、ヒトの冠動脈スパズムの狭義の定義を満足する実験的動物モデルを開発した。かつ、in situのみでなく、摘出心の灌流実験においても生前に認めたと同一の現象を同一の部位に再現することに成功した。さらに摘出冠動脈切片を用いる実験も加え、次のような結果を得た。

a) ミニ豚においてはヒスタミンとセロトニンが冠動脈スパズムを起こし易く、これらの受容体遮断薬或いはCa拮抗薬で誘発は防止された。スパズム部位は恒常的に内膜肥厚を示した。他方トロネボキサンA₂、フェニレフリンによっては冠動脈スパズムは誘発されなかった。ロイコトリエンは心外膜を走向する太い冠動脈ではなく、細い冠動脈を収縮させ、心筋虚血を起こした。しかし、ヒトの異型狭心症に見られる様な太い冠動脈のスパズムを起こさなかった。

b) 冠動脈スパズムそのものによる内皮細胞の脱落や血小板の付着を認めなかったが、粥腫内出血を認めた。

c) 冠動脈スパズム部の内皮細胞は形態的にも

機能的にも対照部のそれに比して異常であった。中膜の収縮能も異常に亢進していた。

7. 最後に今後に残られた課題について考察を加えた。

文 献

- 1) MacAlpin RN: Coronary arterial spasm: A historical perspective. J Hist Med Allied Sci 35: 288, 1980.
- 2) Huchard H: Traite de maladies du coeur et des vaisseaux, arteriosclerose, aortites, cardiopathies arterielles, angines de poitrine. Paris 466, 1889.
- 3) Osler W: The Lumleian lectures on angina pectoris II. Lancet I: 839, 1910.
- 4) Danielopolu D: The pathology and surgical treatment of angina pectoris. Brit Med J ii: 553, 1924.
- 5) Keefer CS, Resnik WH: Angina pectoris: A syndrome caused by anoxemia of the myocardium. Arch Intern Med 41: 769, 1928.
- 6) Herrman L, et al: Studies on the relation of the clinical manifestations of angina pectoris, coronary thrombosis and myocardial infarction to the pathologic findings. Amer Heart J 19: 1, 1940.
- 7) Epstein SE, et al: Angina pectoris: Pathophysiology, evaluation and treatment. Ann Intern Med 75: 263, 1971.
- 8) Prinzmetal M, et al: Angina pectoris. 1. A variant form of angina pectoris. Amer J Med 27: 375, 1959.
- 9) Gensini GG, et al: Arteriographic demonstration of coronary artery spasm and its release after the use of a vasodilator in a case of angina pectoris and in the experimental animal. Angiology 133: 550, 1962.
- 10) Yamamoto M, Katayama S: Angina pectoris induced by marked vagotonic state. Jpn Circ J 32: 1856, 1968.
- 11) Endo M, et al: Prinzmetal's variant angina pectoris, reevaluation of mechanism. Circulation 66: 719, 1974.
- 12) Yasue H, et al: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant foam of angina. Circulation 50: 534, 1974.
- 13) Yasue H, et al: Prinzmetal's variant foam of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor by coronary angiography. Amer

- Heart J 91: 148, 1976.
- 14) Maseri A, et al: Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest* 68: 625, 1975.
 - 15) Maseri A, et al: Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201 scintigraphy, a cause of variant angina. *Circulation* 54: 280, 1976.
 - 16) Maseri A, Chierchia S: Coronary artery spasm: Demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog Cardiovasc Dis* 25: 169, 1982.
 - 17) Maseri A, et al ed.: Primary and secondary angina pectoris, Grune & Stratton Inc, New York, London, 1978.
 - 18) Cipriano PR, et al: The effects of ergonovine maleate on coronary artery size. *Circulation* 59: 82, 1979.
 - 19) 高山幸男, 他: 安静狭心症に対するErgonovine maleate負荷試験のsensitivity, specificityの検討. *心臓* 14: 1241, 1982.
 - 20) MacAlpin RN: Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. *Circulation* 61: 296, 1980.
 - 21) Shimokawa H, et al: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina: A comparative study between Western and Japanese population. (Submitted)
 - 22) Severi S, et al: Long-term prognosis of variant angina with medical treatment. *Amer J Card* 46: 226, 1983.
 - 23) Waters DD, et al: Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* 68: 258, 1983.
 - 24) Mark DB, et al: Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* 69: 880, 1984.
 - 25) Tsutsui H, et al: Coronary spasm and allergy-retrospective study of the incidence of allergic history in patients with variant angina. *Jpn Heart J* 26: 191, 1985.
 - 26) Imaizumi T, et al: Peripheral vascular reactivity in patients with variant angina. *Jpn Circ J* (in press).
 - 27) Shimokawa H, et al: Human leucocyte antigen and coronary artery spasm. *Intern J Card* 12: 368, 1986.
 - 28) Matsuguchi T, et al: Provocation of variant angina by alcohol ingestion. *Eur Heart J* 5: 904, 1984.
 - 29) Hisano K, et al: Hyperventilation induced variant angina with ventricular tachycardia. *Amer Heart J* 108: 423, 1984.
 - 30) Ginsburg R, et al: Histamine provocation of clinical coronary spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Amer Heart J* 102: 819, 1981.
 - 31) Shimokawa H, et al: Cimetidine induces coronary artery spasm in patients with vasospastic angina. *Can J Card* 3: 177, 1986.
 - 32) Harasawa Y, et al: Syncope in patients with variant angina. (Submitted).
 - 33) Araki H, et al: Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina; study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation* 67: 995, 1984.
 - 34) Araki H, et al: Reflex heart rate and blood pressure changes during ST segment elevation in patients with variant angina. *Amer Heart J* 108: 273, 1984.
 - 35) 人江 尚, 他: 異型狭心症における狭心症発作中の血漿Fibrinopeptida A (FPA) の変動. *日循誌総会号*: p300, 1987.
 - 36) Nakamura M, et al: Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 75: 1110, 1987.
 - 37) Kimura E, Kishida H: Treatment of variant angina with drugs: A survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* 63: 844, 1981.
 - 38) 田川博章, 他: 治療抵抗性であった異型狭心症の2例. *日循九州地方会*, 1986.
 - 39) Koiwaya Y, et al: Clinical characteristics and prognosis of patients with postinfarction angina caused by coronary artery spasm. *Clin Card* 7: 168, 1984.
 - 40) Hurst J W, et al: Prognosis of coronary atherosclerotic heart disease. Hurst JW, ed, *The Heart*, McGraw-Hill Inc, New York, 1978, p1219.
 - 41) Koiwaya Y, et al: Postinfarction angina caused by coronary arterial spasm. *Circulation* 65: 275, 1982.
 - 42) Takeshita A, et al: Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest* 82: 319, 1982.
 - 43) Nakamura M, Koiwaya Y: Effect of diltiazem on recurrent spontaneous angina after acute myocardial infarction. *Circ Res* 52(Suppl I): 158, 1983.

- 44) Maseri A, et al: Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: A conclusion derived from the study of "Preinfarction angina". *New Engl J Med* 299: 1271, 1978.
- 45) Araki H, et al: Clinical evidences suggestive vasospastic cause of myocardial infarction. *Jpn Circ J* 50: 174, 1986.
- 46) Oliva PB, Brekinridge JC: Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation* 56: 366, 1977.
- 47) Myasnikov AL, et al: The experimental induction of myocardial infarction. *Amer Heart J* 61: 76, 1960.
- 48) Nakamura M, et al: Constriction of the epicardial coronary artery induced by α -adrenergic stimulation. *Basic Res Cardiol* 76: 498, 1981.
- 49) Kawachi Y, et al: Selective hypercontraction caused by ergonovine in the canine coronary artery under conditions of induced atherosclerosis. *Circulation* 69: 441, 1984.
- 50) Shimokawa H, et al: Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science* 221: 560, 1983.
- 51) Shimokawa H, et al: Coronary artery spasm induced in miniature swine: Angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Amer Heart J* 110: 300, 1985.
- 52) Egashira K, et al: Histamine-induced coronary spasm in regions of intimal thickening in miniature pigs; role of serum cholesterol and spontaneous or induced intimal thickening. *Circulation* 74: 826, 1986.
- 53) Shimokawa H, et al: Histamine induced spasm not significantly modulated by prostanooids in a swine model of coronary artery spasm. *J Amer Coll Card* 6: 321, 1985.
- 54) Tomoike H, et al: Leukotrienes (C_4 and D_4) induce diffuse peripheral constriction of swine coronary artery along with ECG ST elevations: Angiographical analysis. *Circulation* (in press).
- 55) 山田 明, 他: 冠攣縮性狭心症に対する各種抗狭心症薬の効果: ミニ豚冠攣縮モデルを用いた検討. 日循誌総会号, p329, 1987.
- 56) Yamamoto Y, et al: Pathogenesis of coronary artery spasm in miniature swine with regional intimal thickening after balloon-denudation. *Circ Res* 60: 113, 1987.
- 57) Yamamoto Y, et al: Attenuation of endothelium related relaxation and enhanced responsiveness of vascular smooth muscle to histamine in spastic coronary arterial segments from miniature pigs. *Circ Res* (in press).
- 58) 長澤一成, 他: (未発表).
- 59) Gensini GG: Critical reviews; coronary artery spasm and angina pectoris. *Chest* 68: 709, 1975.
- 60) Kobayashi S, et al: Cytosolic-free calcium transients in cultured vascular smooth muscle cells; microfluorometric measurements. *Science* 229: 553, 1985.