

冠攣縮性に対する冠危険因子および冠動脈硬化の意義

Significance of Coronary Risk Factors and Coronary Arteriosclerosis for Coronary Vasospasm

木戸 伸介
石井 良直
長谷部直幸
井 門 明
川嶋 栄司
小川 裕二
山下 裕久
菊池健次郎
小野寺壮吉

Shinsuke KIDO, MD
Yoshinao ISHII, MD
Naoyuki HASEBE, MD
Akira IDO, MD
Eiji KAWASHIMA, MD
Yuji OGAWA, MD
Hirohisa YAMASHITA, MD
Kenjiro KIKUCHI, MD, FJCC
Sokichi ONODERA, MD

Abstract

The clinical significance of coronary arteriosclerosis and coronary risk factors was investigated in patients with coronary spasm. Coronary spasm induction test with acetylcholine was performed in 140 consecutive patients (85 males and 55 females) with chest pain in our hospital. The patients were divided into positive, borderline, and negative groups according to the results of the test. The positive and borderline groups were categorized as the coronary contractive group. The coronary sclerosis index was used to evaluate the degree of coronary arteriosclerosis. Coronary risk factors were evaluated in terms of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, obesity, history of smoking and drinking, and family history of cardiovascular events.

Patients could be divided into 34.3% in the positive group and 23.6% in the borderline group, *i. e.* 57.9% in the coronary contractive group, and 42.1% in the negative group. There were more males than females in both positive and coronary contractive groups. The proportion of males in the coronary contractive group was higher in patients over 60 years of age than in patients under 60. In contrast, the proportion of females was higher in patients under 60 than in patients over 60. In male patients, the coronary sclerosis indices in the positive, borderline, and coronary contractive groups were higher than those in the negative group. The indices in female patients in the positive and coronary contractive groups were higher than the index in the negative group. There were no differences in terms of the presence or absence, or the degree of organic stenosis between spastic sites and nonspastic branches in the positive group. The history of smoking in male patients was significantly more common in the positive group than in the negative group. The family history was more relevant in female patients in the positive or coronary contractive group compared to the negative group. Moreover, the history of smoking in the coronary contractive group was significantly more common than that in the negative group.

The development of coronary spasm may be determined, at least in part, by the degree of coronary sclerosis as well as by gender and age. Smoking habits in both sexes and family history in females are proposed as the most important risk factors for coronary spasm.

J Cardiol 1998; 31 (3) : 135-143

Key Words

Coronary vasospasm, Risk factors, Arteriosclerosis (coronary), Acetylcholine

旭川医科大学 第一内科: 〒078-8307 北海道旭川市西神楽4線5号

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Hokkaido

Address for reprints: KIDO S, MD, The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Nishikagura 4-5, Asahikawa, Hokkaido 078-8307

Manuscript received May 16, 1997; revised December 24, 1997; accepted December 25, 1997

はじめに

冠攣縮は、いわゆる異型狭心症のみならず、多くの冠動脈疾患の病態に重要な役割を担っているとされる。冠攣縮の成因については、冠動脈硬化の関与をその一因とする指摘¹⁾もあるが、喫煙²⁻⁶⁾の重要性を除いては、いまだ解明されない点が多く残されている。冠攣縮性狭心症患者において、acetylcholine の冠動脈内投与は高率に冠攣縮を誘発するため^{7,8)}、その診断に広く用いられている。また、本剤による冠血管収縮反応性を詳細に観察することにより、冠動脈造影上明らかな狭窄所見を欠き、初期の動脈硬化病変に関連した血管内皮の機能障害を推察しうる可能性が指摘されている⁹⁻¹²⁾。しかし、冠攣縮を含む冠動脈の収縮性亢進に関し、動脈硬化がいかに関与するかについては、一定の見解が得られていない。

そこで本研究では、acetylcholine による冠攣縮誘発試験施行例を収縮の程度から3群に分け、各群間の臨床的背景や冠動脈の器質的狭窄度を比較し、冠攣縮性に関わる冠動脈硬化と冠危険因子の意義について検討した。

対 象

狭心症を疑わせる胸痛のため当科に入院した患者で、冠動脈造影上、主要冠動脈に実測75%以上の器質的有意狭窄病変を認めず、acetylcholine による冠攣縮誘発試験を施行した連続140例を対象とした。内訳は男性85例、女性55例、年齢は58±8歳(38-73歳)である。心筋梗塞の既往のある例、心筋症や弁膜症などの器質的心疾患例は対象から除外した。なお、当施設では、過換気試験、寒冷昇圧試験、運動負荷試験などの非侵襲的検査において明らかな陽性所見の得られなかった症例に対しても、胸痛の性状が狭心症に典型的で、冠攣縮の関与が考えられる症例には、診断確定のため、冠動脈造影および冠攣縮誘発試験を積極的に施行している。そして、冠攣縮誘発試験に関しては、事前に個々の患者にその目的、意義、危険性などについて十分な説明を行い、同意を得たうえで施行した。

方 法

1. 冠攣縮誘発試験

心血管作動薬の投与は、少なくとも冠動脈造影施行

48時間前に中止した。

選択的左右冠動脈造影施行後、冠動脈内に以下の量のacetylcholineをおのおの20秒間で投与した。右冠動脈には20, 50 μg、左冠動脈には20, 50, 100 μgの順に、ヘパリン加生理食塩水に溶解した本剤(オピソート0.1 g)をそれぞれ5 mlの注入量で投与した。投与開始後1分30秒-2分に冠動脈造影を施行し、後述する陽性群の基準を満たした場合にはその時点で試験終了とし、それ以外の場合は原則として段階的に高用量へ移行した。その後、硝酸isosorbide 2.5-5.0 mgを冠動脈内に投与し、再び冠動脈造影を施行して器質的狭窄度を評価した。冠攣縮陽性群の判定基準には、1)完全閉塞の出現、2)造影遅延を伴う99%狭窄の出現、3)胸痛または虚血性心電図変化を伴い、硝酸薬投与後に比べ局所的な90%以上の狭窄の出現、4)胸痛または虚血性心電図変化を伴い、硝酸薬投与後に比べ75%以上の瀰漫性の狭窄の出現のいずれかを満たした例とした。冠攣縮陰性群の判定基準は、acetylcholine 投与時の冠狭窄度が硝酸薬投与後に比べ50%以下にとどまる例とし、冠攣縮陽性および陰性のいずれの判定基準をも満たさない例を境界群とした。更に、冠攣縮陽性群と境界群を合わせ冠収縮群とした。冠動脈造影所見の計測はキャリパー法で行った。

2. 冠危険因子と臨床的背景

冠危険因子として、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高中性脂肪血症、肥満、喫煙歴、飲酒習慣、家族歴について検討した。高血圧は収縮期血圧160 mmHg以上、拡張期血圧95 mmHg以上の両者、またはいずれかを満たす例、もしくは降圧薬服薬中の患者とした。糖尿病は経口血糖降下薬またはインスリンで治療中か、75 g OGTTで糖尿病型を示した患者とした。肥満は体重が標準体重の120%以上の場合とした。高脂血症については、高脂血症治療薬非投与下で、少なくとも2回以上、血清コレステロール値が220 mg/dl以上を示した場合を高コレステロール血症、HDLコレステロール値が40 mg/dl未満の場合を低HDLコレステロール血症、中性脂肪値が200 mg/dl以上を高中性脂肪血症とした。家族歴には両親と兄弟での突然死と虚血性心疾患を採用し、弁膜症や心筋症などは除外した。

Table 1 Positive ratio of spasm induction test in male and female patients

Group	Total (n=140)	Male (n=85)	Female (n=55)	p value*
Positive	48(34.3)	35(41.2)	13(23.6)	<0.05
Borderline	33(23.6)	23(27.1)	10(18.2)	NS
Negative	59(42.1)	27(31.8)	32(58.2)	<0.01
Contractive	81(57.9)	58(68.2)	23(41.8)	<0.01

(): % . *Male vs female.

Contractive : sum of the positive and borderline.

3. 冠硬化指数

冠動脈硬化性病変の程度の判定には、多々見ら¹³⁾の報告に基づき、器質的狭窄の程度を点数化した冠硬化指数を用いた。器質的狭窄なし：0点、25%未満：1点、25%以上 50%未満：2点、50%以上 75%未満：3点、75%以上：4点とし、この基準により American Heart Association(AHA)機能分類の各分節ごとに点数化し、その総和を各症例における冠硬化指数とした。

4. 検討事項

以下の事項につき検討した。1)冠攣縮陽性群および冠収縮群の比率を、性別および年齢別(60歳未満と60歳以上)に比較した。2)冠硬化指数を病態・性別・年齢の各群間で比較した。更に冠動脈造影上、器質的狭窄が存在しなかった例の比率を各群間で比較した。3)冠攣縮陽性群において、冠攣縮部位と非冠攣縮枝との器質的狭窄度を対比した。4)冠危険因子を冠攣縮陽性群と陰性群間、冠収縮群と陰性群間で比較した。

冠硬化指数は平均値±標準誤差(SE)で表した。2群間の冠硬化指数の平均値の差の検定には unpaired *t* 検定を、3群間以上の比較には ANOVA 検定を、陽性群、冠収縮群の比率の比較や冠危険因子の検討には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差を判定した。

結 果

1. 冠攣縮性と性別、年齢との関係

140例中、冠攣縮陽性群は48例(34.3%)で、男性35例、女性13例、陰性群は59例(42.1%)で、男性27例、女性32例であった。男性および女性全体に占めるそれぞれの陽性群の比率は男性が41.2%で、女性の23.6%に比し高率であった($p < 0.05$)。また、境界群は33例(23.6%)で、男性23例、女性10例であった。したがっ

Table 2 Positive ratio of spasm induction test in patients over or under 60 years old

	<60 y.o.	≥ 60 y.o.	p value*
Male(n)	52	33	
Positive	20(38.5)	15(45.5)	NS
Contractive	32(61.5)	26(78.8)	<0.05
Female(n)	27	28	
Positive	9(33.3)	4(14.3)	NS
Contractive	16(59.3)	7(25.0)	<0.01
Total(n)	79	61	
Positive	29(36.7)	19(31.1)	NS
Contractive	48(60.1)	33(54.1)	NS

(): % . * <60 y.o. vs ≥ 60 y.o.

て陽性群と境界群を合わせた冠収縮群は81例(57.9%)で、男性58例、女性23例であった。男性および女性全体に占めるそれぞれの冠収縮群の比率は、男性が68.2%と、女性の41.8%に比し高率であった($p < 0.01$; **Table 1**)。

一方、60歳未満と60歳以上の年齢区分間による冠攣縮陽性群の頻度の比較では、男性、女性それぞれの検討、また男女合わせた全体での検討でも、2つの年齢群間に差を認めなかった。しかし、冠収縮群の比率を年齢群間で比較すると、男性では60歳以上群で78.8%と、60歳未満群の61.5%に比し高率であった($p < 0.05$)。これに対し女性では、男性とは逆に冠収縮群の頻度は60歳未満群が59.3%で、60歳以上群の25.0%に比し高率であった($p < 0.01$)。男女を合わせた全体では、60歳未満群と以上群との間に、冠収縮群の比率に有意差は認められなかった(**Table 2**)。

2. 冠硬化指数と性別、年齢、病態との関係

男性における冠硬化指数は、陽性群(4.7±0.9)、境界群(2.7±0.7)のいずれにおいても、陰性群(0.6±0.3)に比し、高値を示した(いずれも $p < 0.01$)。また女性では、陽性群(3.7±1.3)でのみ陰性群(1.0±0.3)に比し高値であったが($p < 0.01$)、陽性群と境界群を合わせた冠収縮群では、男性3.9±0.6、女性2.5±0.8と、男女とも陰性群に比し高値であった(男性 $p < 0.01$ 、女性 $p < 0.05$; **Fig. 1**)。

年齢別による冠硬化指数の比較では(**Fig. 2**)、男性全体では、60歳未満群(2.2±0.5)に比し60歳以上群(4.0±0.8)で高値であったが($p < 0.05$)、陽性群(60歳

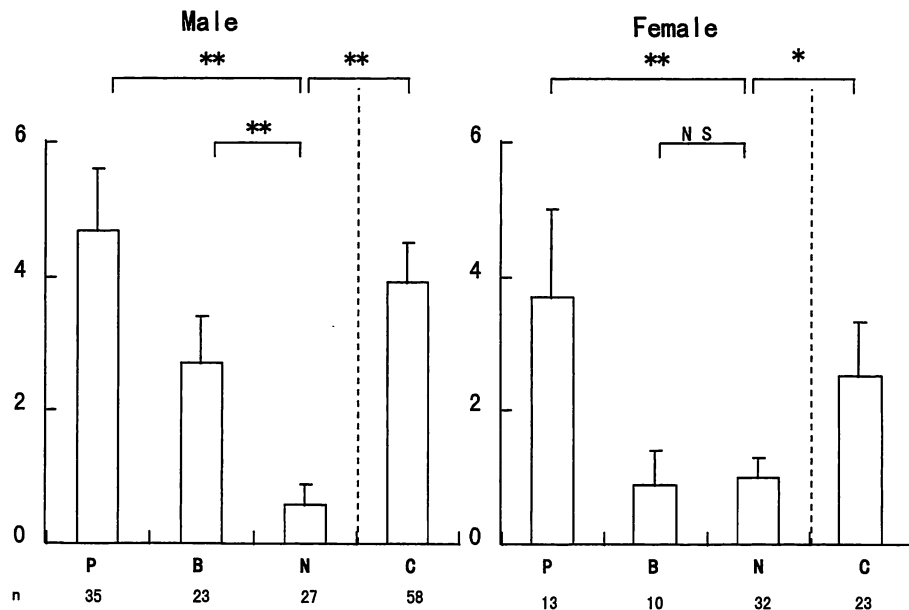


Fig. 1 Coronary sclerosis indices of the four groups

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

P=positive group; B=borderline group; N=negative group; C=coronary contractive group (C=P+B).

未満 3.7 ± 1.1 vs 60歳以上 6.0 ± 1.3), 境界群 (1.9 ± 0.8 vs 3.6 ± 1.2), 陰性群 (0.8 ± 0.3 vs 0.1 ± 0.1)の各群では, いずれも有意差は認められなかった (Fig. 2-左). また女性では, 女性全体 (60歳未満 vs 60歳以上: 1.6 ± 0.5 vs 1.7 ± 0.7), 陽性群 (3.2 ± 1.5 vs 4.8 ± 2.6), 境界群 (1.3 ± 0.7 vs 0), 陰性群 (0.4 ± 0.2 vs 1.3 ± 0.6)のいずれにおいても, 2つの年齢群間で有意差を認めなかった (Fig. 2-右).

冠動脈造影上, 器質的狭窄を全く認めなかった例の割合は, 男性では陽性群 (14.3%), 境界群 (34.8%), 陰性群 (77.8%)の順に高率となり, 陰性群は前2群および冠収縮群 (22.4%)に比し高率であった (いずれも $p < 0.01$). 女性では陽性群 (38.5%), 境界群 (70.0%), 陰性群 (56.3%)と器質的狭窄を認めない頻度は, 各群間で有意差はなかった (Fig. 3).

3. 冠収縮陽性群における収縮部位と非収縮枝の器質的狭窄度

冠収縮陽性群において, 冠収縮部位は76カ所に認められ, そのうち48カ所 (63.2%)が器質的狭窄のない部位であった. 何らかの器質的狭窄を有する部位は28カ所 (36.8%)であり, 特に25%以上の狭窄部位は18カ所 (23.7%)であった. 非冠収縮枝の定義を acetylcholine

の最大量を投与出来た症例のうち陰性群の基準を満たした例とすると, 非冠収縮枝数は25枝であり, 器質的狭窄のない枝は14枝 (56.0%), 何らかの器質的狭窄を有する枝は11枝 (44.0%), 25%以上の狭窄を認める枝は6枝 (24.0%)であった. すなわち, 冠収縮部位と非冠収縮枝の器質的狭窄の有無, 程度はほぼ同等で, 両者間に有意差を認めなかった (Table 3).

4. 各群間における冠危険因子の比較 (Table 4)

男性では喫煙歴が冠収縮陽性群で91.4%で, 陰性群の70.4%に比し高率であり ($p < 0.05$), また統計学的には有意に至らなかったが, 冠収縮群 (89.7%)でも陰性群に比し高頻度の傾向を認めた. その他の冠危険因子保有率は, 3群間でいずれも有意差を示さなかった. 女性では, 突然死と虚血性心疾患の家族歴が陽性群で63.6%, 冠収縮群で61.9%で, 陰性群の28.1%に比し高率であった ($p < 0.05$). また, 喫煙歴は陰性群の9.4%に比し, 冠収縮群で30.4%と高率であり ($p < 0.05$), また陽性群でも30.8%と, 統計学的には有意に至らなかったが, 高頻度の傾向を示した.

考 案

Maseri ら¹⁴⁾は冠血管収縮物質投与による収縮性の

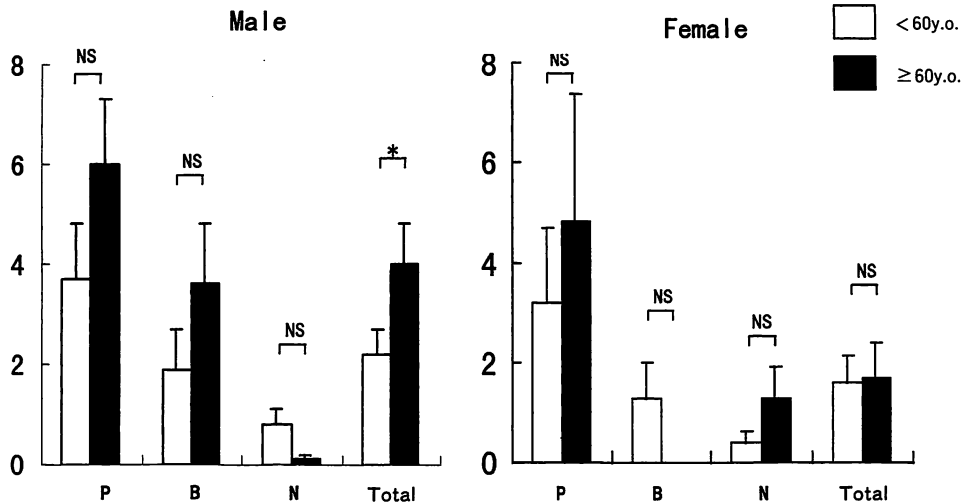


Fig. 2 Coronary sclerosis indices of the patients under and over 60 years old
 * $p < 0.05$.
 Abbreviations as in Fig. 1.

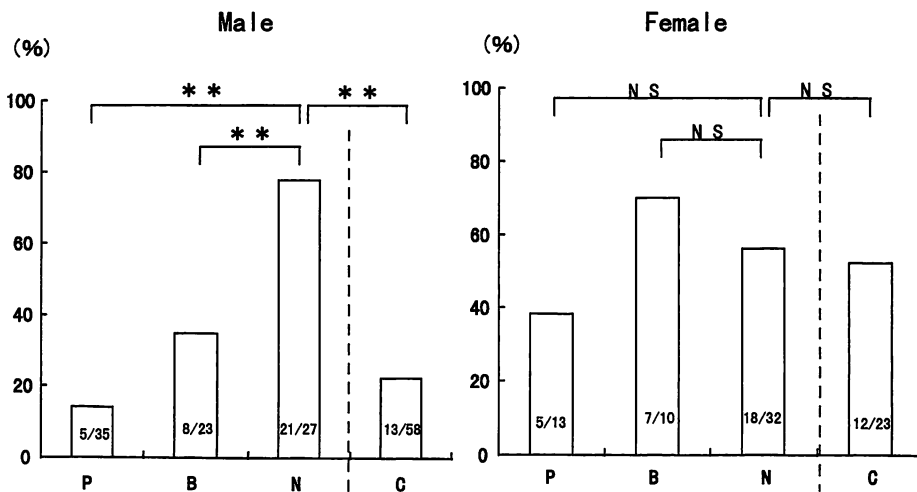


Fig. 3 Incidence of patients without organic stenosis on coronary arteriograms
 ** $p < 0.01$.
 Abbreviations as in Fig. 1.

亢進を冠血管の hypersensitivity, いわゆる冠攣縮を hyperreactivity として, それらの病態の違いを述べている. この考えは冠攣縮を理解する上で非常に重要であるが, 臨床的に冠攣縮性狭心症の診断を下す際, 両者を明確に区別する上で困難を感じる例が少なからず存在するのが現実であると思われる.

そこで本研究では, acetylcholine による冠攣縮誘発試験の結果を, 他の報告にみられるように冠攣縮陽性群と陰性群の2群のみに分類するのではなく, 更に陽性, 陰性の両群に属さない中間の群, すなわち境界群

Table 3 Incidence of organic stenosis at spastic sites compared with that at nonspastic branches

	Spastic sites	Nonspastic branches	p value
0%	48 (63.2)	14 (56.0)	NS
<25%	10 (13.1)	5 (20.0)	NS
25-49%	12	5	NS
50-74%	6	1	
	(23.7)	(24.0)	(44.0)
Total	76	25	

() : %

Table 4 Ratios of coronary risk factors in positive (P), coronary contractive (C) and negative (N) groups**A. Male**

Coronary risk factor	P group (n=35)	C group (n=58)	N group (n=27)	p value*	p value**
Hypertension	31.4%	31.0%	33.3%	NS	NS
Diabetes mellitus	22.8	25.9	40.7	NS	NS
Total cholesterol (≥ 220 mg/dl)	25.7	25.9	14.8	NS	NS
HDL-C (< 40 mg/dl)	51.4	47.4	30.8	NS	NS
Triglyceride (≥ 200 mg/dl)	34.3	27.6	26.9	NS	NS
Obesity	25.7	22.4	33.3	NS	NS
Smoking	91.4	89.7	70.4	< 0.05	NS
Drinking	97.1	89.7	81.5	NS	NS
Family history	38.2	40.4	33.3	NS	NS

B. Female

Coronary risk factor	P group (n=13)	C group (n=23)	N group (n=32)	p value*	p value**
Hypertension	53.8%	47.8%	53.1%	NS	NS
Diabetes mellitus	15.4	30.4	31.3	NS	NS
Total cholesterol (≥ 220 mg/dl)	30.8	30.4	34.4	NS	NS
HDL-C (< 40 mg/dl)	30.8	26.1	22.6	NS	NS
Triglyceride (≥ 200 mg/dl)	7.7	4.3	9.4	NS	NS
Obesity	30.8	43.5	43.8	NS	NS
Smoking	30.8	30.4	9.4	NS	< 0.05
Drinking	53.8	39.1	31.3	NS	NS
Family history	63.6	61.9	28.1	< 0.05	< 0.05

* P group vs N group. ** C group vs N group.

を設定し、3群に分類して検討した。更に陽性群と境界群を合わせた冠収縮群と、陰性群との比較検討も行った。その理由は、acetylcholine に対する冠動脈の収縮反応は連続的であり、陽性、陰性という分類はあくまでも人為的かつ便宜的なものであること、境界群には偽陰性例が含まれている可能性があることなどの理由からである。つまり我々の分類による冠収縮群ではacetylcholine に対する冠動脈の収縮反応が中等度以上に増強していると推察され、これと陰性群の背景や病態を対比することは意味のあることと考えられる。

1. 冠攣縮性と動脈硬化との関連

本研究において、冠攣縮性狭心症と診断した陽性群の比率は女性に比べ男性で高く、かつ陽性群での冠硬化指数は男性、女性ともに陰性群に比し有意に高値であった。また冠動脈造影上、器質的狭窄が存在しなかった例の比率は、男性では冠攣縮陽性群が陰性群に

比し有意に低率であった。更にacetylcholine に対し収縮反応を示した陽性群と境界群を合わせた冠収縮群の検討でも、その割合は女性に比し男性で高かった。また男性では60歳未満に比し60歳以上で高率であり、冠硬化指数は陰性群に比し冠収縮群で有意な高値を示した。これらの所見は、冠攣縮性狭心症あるいはacetylcholine に対する冠収縮反応亢進の基盤に、冠動脈硬化が内在している可能性を示唆するものである。一方、冠攣縮陽性群には造影上器質的狭窄のみられない例が存在し、攣縮部位の60%以上では器質的狭窄が全くみられず、また約76%は器質的狭窄度が25%未満の軽微な冠動脈硬化部位であった。そして、冠攣縮部位と非冠攣縮枝との対比では、器質的狭窄を有する比率や狭窄の程度には両者間に有意な差を認めなかった。これらの成績は、冠攣縮の発現が冠動脈造影所見上の動脈硬化(狭窄)の程度には依存しないことを示すものであり、潜在する冠動脈硬化を一つの成因とし、更に何ら

かのトリガー因子が易攣縮性に関与していることを示唆するものと考えられる。Acetylcholine は、冠動脈に対しては、血管内皮依存性弛緩物質である NO の産生増加を介する血管拡張作用と、血管平滑筋のムスカリン受容体刺激を介する血管収縮作用の両者を有し¹⁾、両者の総和として正常冠動脈では拡張反応をもたらすとされている。一方、冠動脈硬化などにより血管内皮細胞障害を生じ、NO 産生能が低下した部位では、acetylcholine の内皮依存性弛緩作用が減弱し、血管平滑筋に対する収縮作用が優勢となり、本剤による収縮、ひいては攣縮が惹起されると考えられている⁹⁻¹²⁾。事実、Yasue ら¹³⁾は、非狭心症患者への acetylcholine の冠動脈内投与により、30 歳以上の症例では全ての検討部位で収縮反応がみられたのに対し、30 歳未満の症例では、左前下行枝近位部以外では拡張反応が観察されたこと、そして動脈硬化の生じやすい近位部で遠位部よりも収縮反応が大きかったことから、acetylcholine により、冠動脈造影上判定しえない初期動脈硬化病変の存在を推測しようとの見解を提唱した。また McLennan ら¹²⁾は、冠動脈硬化の生じやすい分岐部が、直線部に比し、acetylcholine 投与による収縮反応が大きいと報告している。更に、本剤は冠攣縮性狭心症患者に対し高率に心筋虚血を伴う冠攣縮を誘発することが知られている^{7,8)}。これらの成績は、冠攣縮性狭心症の発症に、動脈硬化に伴う血管内皮傷害の関与を強く示唆するものであり、本研究における成績と矛盾しない。しかし、本研究においては、造影上の冠動脈硬化(狭窄)の程度と冠攣縮誘発との間に、明らかな相関が認められなかった。この理由は定かではないが、機能的異常を主体とする血管内皮傷害を冠動脈造影によって検出することは困難であり、更に冠攣縮の成因に血管内皮傷害以外の要因が関与している可能性を推察させるものでもある。Egashira ら¹⁶⁾は、内皮依存性血管弛緩薬である substance P と低容量の acetylcholine 投与により、冠攣縮誘発部位がコントロール部位と同程度の拡張反応を示したことから、冠攣縮の成因にかかわる意義は、血管内皮傷害に比し、血管平滑筋の収縮反応性の亢進がより大きいとの見解を提示したが、その詳細な機序は不明である。

このように冠攣縮発現機序の詳細はなお明らかでは

ないが、冠動脈硬化に伴う内皮傷害を基盤に他の要因が加わり、惹起されるものと思われる。

2. 冠攣縮性と冠危険因子の関連

冠攣縮性狭心症の危険因子として喫煙が重要視されているが²⁻⁶⁾、その他の因子については一定した見解はない。本研究における検討でも、男性では、冠攣縮陰性群に比し陽性群で喫煙歴のみが有意に高率で、女性でも同様の傾向を認めた。しかし、動脈硬化それ自体に対する大きな危険因子とされる高脂血症、糖尿病や高血圧、肥満の有無などが冠攣縮に寄与しうるとの成績は得られなかった。本研究を含め、諸家の成績は、喫煙が冠動脈硬化の存在とは別に冠攣縮発現それ自体に、つまりトリガー因子として関与していることを示唆するものといえよう。

冠攣縮性狭心症の頻度は、欧米人に比し日本人で高いことが指摘されている。我が国においては冠攣縮性狭心症の家族内発症の報告も認められ¹⁷⁾、本症の発症に遺伝的要因の関与が推察されている。堀本ら¹⁸⁾は家族内発症の冠攣縮性狭心症例で HLA typing を行い、4つの抗原が一致したことを報告しており、これも本症における遺伝的要因の関与を支持する成績と考えられる。本研究において、女性で突然死と虚血性心疾患の家族歴が、冠攣縮陰性群に比し陽性群および冠収縮群で有意に高率であるとの成績が得られた。また、女性における冠収縮群の比率が、60 歳以上に比し 60 歳未満で高率で、男性に比し冠攣縮性と冠動脈硬化の関連性が希薄であった。これらの成績は、特に女性の易冠攣縮性の成因に遺伝的要因が一部関与している可能性を示唆するものと考えられた。しかし、本研究における女性の対象が 55 例と少なく、この点に関しては更に多数例での検討が必要と思われる。

結 語

本研究の結果、冠攣縮は何らかの冠動脈硬化を有する例に高頻度に誘発されたが、冠攣縮の発現は冠動脈硬化の程度には依存せず、冠動脈硬化以外の因子の関与が示唆された。冠攣縮の危険因子としては、喫煙に加え、女性では突然死や虚血性心疾患の家族歴が重要と考えられた。

要 約

Acetylcholine による冠攣縮誘発試験を施行した患者を対象に、冠攣縮性に関わる冠動脈硬化と冠危険因子の意義について検討した。

胸痛を有する患者で、acetylcholine による冠攣縮誘発試験を施行しえた 140 例(男性 85 例, 女性 55 例)を対象とした。冠攣縮誘発試験による収縮の程度から、陽性群, 境界群, 陰性群の 3 群に分類し、陽性群と境界群を合わせ冠収縮群とした。冠動脈硬化の程度の評価には冠硬化指数を用いた。冠危険因子の評価には、高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症, 低 HDL コレステロール血症, 高中性脂肪血症, 肥満, 喫煙歴, 飲酒習慣, 家族歴を用いた。内訳は冠攣縮陽性群 34.3%, 境界群 23.6%, 陰性群 42.1%, 前 2 者を併せた冠収縮群は 57.9%であった。陽性群, 冠収縮群の比率は、いずれも女性に比し男性で高値であった。また冠収縮群の比率は、男性では 60 歳未満群に比し、60 歳以上群で高率であったが、女性では逆に 60 歳以上群に比し、60 歳未満群で高率であった。冠硬化指数は、男性では陽性群, 境界群, 冠収縮群いずれも陰性群に比し有意に高値を示し、女性では陽性群, 冠収縮群で陰性群に比し高値であった。また、冠攣縮陽性群において、攣縮部位と非攣縮枝の両者間に器質的狭窄の有無, 程度に差はなかった。冠危険因子を有する比率は、男性では、喫煙歴が陰性群に比し、陽性群で有意に高率であった。女性では、家族歴が陽性群, 冠収縮群で陰性群に比し有意に高率であり、喫煙歴は陰性群に比し冠収縮群で有意に高率であった。

冠攣縮の発現には冠動脈硬化の関与が伺われたが、性別, 年齢などの因子の関与も示唆された。冠攣縮の危険因子として、喫煙以外に、女性では家族歴が重要であると考えられた。

J Cardiol 1998; 31 (3) : 135-143

文 献

- Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Ishii Y, Tanaka K, Nakamura M: Coronary artery spasm induced in miniature swine: Angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1985; **110**: 300-310
- Scholl JM, Benacerraf A, Ducimetiere P, Chabas D, Brau J, Chapelle J, Therry JL: Comparison of risk factors in vasospastic angina without significant fixed coronary narrowing to significant fixed coronary narrowing and no vasospastic angina. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 199-202
- Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Shindo T, Kimura K, Nakamura T, Nakagawa Y, Shiode N, Sakamoto A, Kakura H, Iwasaki Y, Kim K, Kitaguchi S: Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: Identification of the most important determinant. *Am Heart J* 1992; **124**: 32-38
- Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, Cohen JD: Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. *Circulation* 1992; **85**: 905-909
- Sugiishi M, Takatsu F: Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; **87**: 76-79
- Tashiro H, Shimokawa H, Koyanagi S, Takeshita A: Clinical characteristics of patients with spontaneous remission of variant angina. *Jpn Circ J* 1993; **57**: 117-122
- Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto M, 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 pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; **74**: 955-963
- Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, Matsuyama K: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 883-888
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1046-1051
- Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B: Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; **79**: 287-291
- 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
- McLenachan JM, Vita J, Fish RD, Treasure CB, Cox DA, Ganz P, Selwyn AP: Early evidence of endo-

- thelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990; **82**: 1169-1173
- 13) 多々見良三, 石瀬昌三: 血清コレステロールレベル異常の是正と心血管疾患. *動脈硬化* 1989; **47**: 433-437
- 14) Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski C: Coronary artery spasm and vasoconstriction: The case for a distinction. *Circulation* 1990; **81**: 1983-1991
- 15) Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; **53**: 557-573
- 16) Egashira K, Inou T, Yamada A, Hirooka Y, Takeshita A: Preserved endothelium-dependent vasodilation at the vasospastic site in patients with variant angina. *J Clin Invest* 1992; **89**: 1047-1052
- 17) Fujiwara Y, Yamanaka O, Nakamura T, Yamaguchi H: Coronary spasm in two sisters. *Jpn Circ J* 1993; **57**: 472-474
- 18) 堀本和志, 竹中 孝, 五十嵐慶一, 藤原正文, 会沢佳昭, 脇坂明美: 2家系の同胞に認めた冠攣縮および冠攣縮性狭心症, 冠攣縮における遺伝因子の関与. *心臓* 1994; **26**: 227-232