

原

著

## 同胞にみられた異型狭心症の2例

新潟労災病院内科

古寺 邦夫・福永 博・奥村 弘史  
森山 裕之・熊野 英典

立川総合病院循環器内科

岡 部 正 明

Two Cases of Variant Angina in Siblings

Kunio KODERA, Hiroshi FUKUNAGA, Hiroshi OKUMURA,  
Hiroyuki MORIYAMA and Eisuke KUMANO

*Department of Internal Medicine,  
Niigata Rosai Hospital*

Masaaki OKABE

*Department of Cardiology,  
Tachikawa General Hospital*

Two cases of variant angina were observed in siblings. The 52-year-old younger sister suffered from intractable rest angina with marked elevation of the ST-segment in the inferior leads. Although her coronary arteriogram was normal, she suddenly died five months later. The 62-year-old elder brother also suffered from longstanding rest angina. Severe coronary spasm in the three vessels was provoked by acetylcholine during coronary arteriography which showed no significant organic stenosis. Recently, some investigators report that genetic factors may play a role in the etiology of vasospastic angina in some patients. Further examination of the genes related to coronary spasm is required to elucidate the mechanism of the spasm.

Key words: variant angina, coronary spasm, familial occurrence, genetic factors

異型狭心症, 冠攣縮, 家族内発症, 遺伝因子

Reprint requests to: Kunio KODERA,  
Department of Internal Medicine,  
Niigata Rosai Hospital,  
1-7-12 Touncho, Joetsu City,  
942-8502, JAPAN

別刷請求先: 〒942-8502 上越市東雲町1-7-12  
新潟労災病院内科

古寺 邦夫

## I. は じ め に

冠攣縮性狭心症は我が国に多い疾患で従来より遺伝的背景が示唆されてきたが、その家族内発症の報告<sup>1)~14)</sup>は極めて稀である。今回我々は兄と妹にみられた異型狭心症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## II. 症 例

症例 1 : 52歳, 女性。

主訴 : 安静時の胸部圧迫感。

既往歴 : 平成 5 年 1 月より気管支喘息で当院内科通院中。4 年 12 月アスピリン, 5 年 11 月チアプロフェン酸にてアナフィラキシーショック。

家族歴 : 姉が 26 歳時, 産後突然死。

現病歴 : 6 年 10 月 24 日早朝起床時に嘔気を伴う胸部圧迫感が約 1 時間持続した。7 年 1 月 23 日早朝睡眠中胸部圧迫感出現, 約 1 時間持続, 25 日午前 7 時 20 分頃にも同様症状出現し午前 8 時, 当院救急外来受診, 症状軽減時の心電図でⅡ, Ⅲ, aVF, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>の軽度 ST 上昇を認め, 異型狭心症の疑いで緊急入院となった。

冠危険因子 : 高脂血症。

現症 : 身長 152 cm, 体重 44 kg, 血圧 142 / 70 mm Hg, 脈拍 78 / 分, 整。心音異常なく, 肺野, 腹部, 四肢も異常なし。

入院時検査所見 : 検血, 検尿異常なし。総コレステロール 245 mg/dl と高値。

心電図 (図 1 A) : 心拍数 60 / 分, 正常洞調律。Ⅱ, Ⅲ, aVF に 2 相性 T 波, V<sub>6</sub> に陰性 T 波を認めた。

胸部 X 線 : 心胸郭比 52 %。

心エコー図 : 明らかな壁運動異常を認めず。

入院後経過 : 入院後直ちに Ca 拮抗剤, 亜硝酸剤を開始した。1 月 27 日起床直後ベッド上で発作あり, 心電図上Ⅱ, Ⅲ, aVF, V<sub>6</sub>で ST 上昇, I, aVL, V<sub>2</sub>~4 で ST 低下を認め (図 1 B) ニトログリセリン舌下錠にて症状, 心電図変化は速やかに消失し異型狭心症と診断した。内服薬増量にもかかわらずその後も度々発作あり, すべて安静時で心電図所見も同一パターンであった。薬剤抵抗性の冠攣縮で内科的コントロール困難と判断し 2 月 17 日冠動脈造影目的に他院へ転院となった。冠動脈造影 (図 2) では左右とも器質的狭窄は認めず, その後服薬時間の調節などで発作のコントロールが付き退院した。なお本症例は当科外来通院中であつたが同年 8 月 2 日朝, 突然死した。

症例 2 : 62 歳, 男性 (症例 1 の兄)。

主訴 : 安静時の胸部圧迫感。

既往歴 : 29 歳時, リウマチ熱。48 歳時, 胃潰瘍。60 歳時, アルコール性肝障害。

現病歴 : 平成 8 年より睡眠中や起床直後に 5 ~ 6 分の胸部圧迫感が出現するようになり長い時は 20 分位持続し, とくに冷汗を伴うこともあった。発作は月 1 回程度であつたが 11 年 10 月初めより週 1 ~ 2 回に増加してきたため 10 月 25 日, 近医受診, ニトログリセリン舌下錠が有効にて狭心症を疑われ 11 月 5 日, 当科外来に紹介された。病歴より異型狭心症が強く疑われ 29 日精査目的に入院となった。

冠危険因子 : 喫煙 (25 本 / 日, 42 年間)。

現症 : 身長 162 cm, 体重 57 kg, 血圧 117 / 84 mm Hg, 脈拍 73 / 分, 整。心音異常なく, 肺野, 腹部, 四肢も異常なし。

入院時検査所見 : 検血, 検尿異常なし。生化学検査では GOT 90 IU/l, GPT 88 IU/l,  $\gamma$ -GTP 586 IU/l と肝障害を認めた。

HLA : A11, A2, B54 (22), B75 (15), Cw1, Cw3, DR4, DR9

心電図 (図 3) : 心拍数 75 / 分, 正常洞調律。左室高電位以外特記すべき所見を認めなかった。

胸部 X 線 : 心胸郭比 56 %。

心エコー図 : 軽度の弁逆流 (大動脈弁, 僧帽弁) 及び軽度の僧帽弁狭窄を認めたが, 左室肥大や明らかな壁運動異常は認めなかった。

トレッドミル運動負荷試験 : Bruce 法 11 分, 正常負荷試験。

入院後経過 : 自然発作の出現なく 12 月 14 日, 冠動脈造影を施行した。コントロール造影 (図 4 A, B) で左右とも有意狭窄を認めず, acetylcholine (Ach) 負荷を施行した。右冠動脈に 50  $\mu$ g 冠注, #2 に 99% 攣縮 (図 4 C) が出現し軽度の胸部圧迫感を伴ったが有意の ST 変化は認めなかった。右冠動脈の攣縮消失後, 引き続き左冠動脈に 100  $\mu$ g 冠注, 直ちに #13 が完全閉塞, 続いて #6 が完全閉塞 (図 4 D) し自然発作と同様の胸部圧迫感が出現した。心電図 (図 5) では I, aVL, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>の ST 上昇, V<sub>1</sub>~4 の ST 低下を認め異型狭心症と診断した。isosorbide dinitrate (ISDN) 冠注後の造影 (図 4 E, F) では #1 実測 47% 狭窄の他に器質的狭窄は認めなかった。Ca 拮抗剤, 亜硝酸剤にニコランジルを併用し現在外来通院中である。

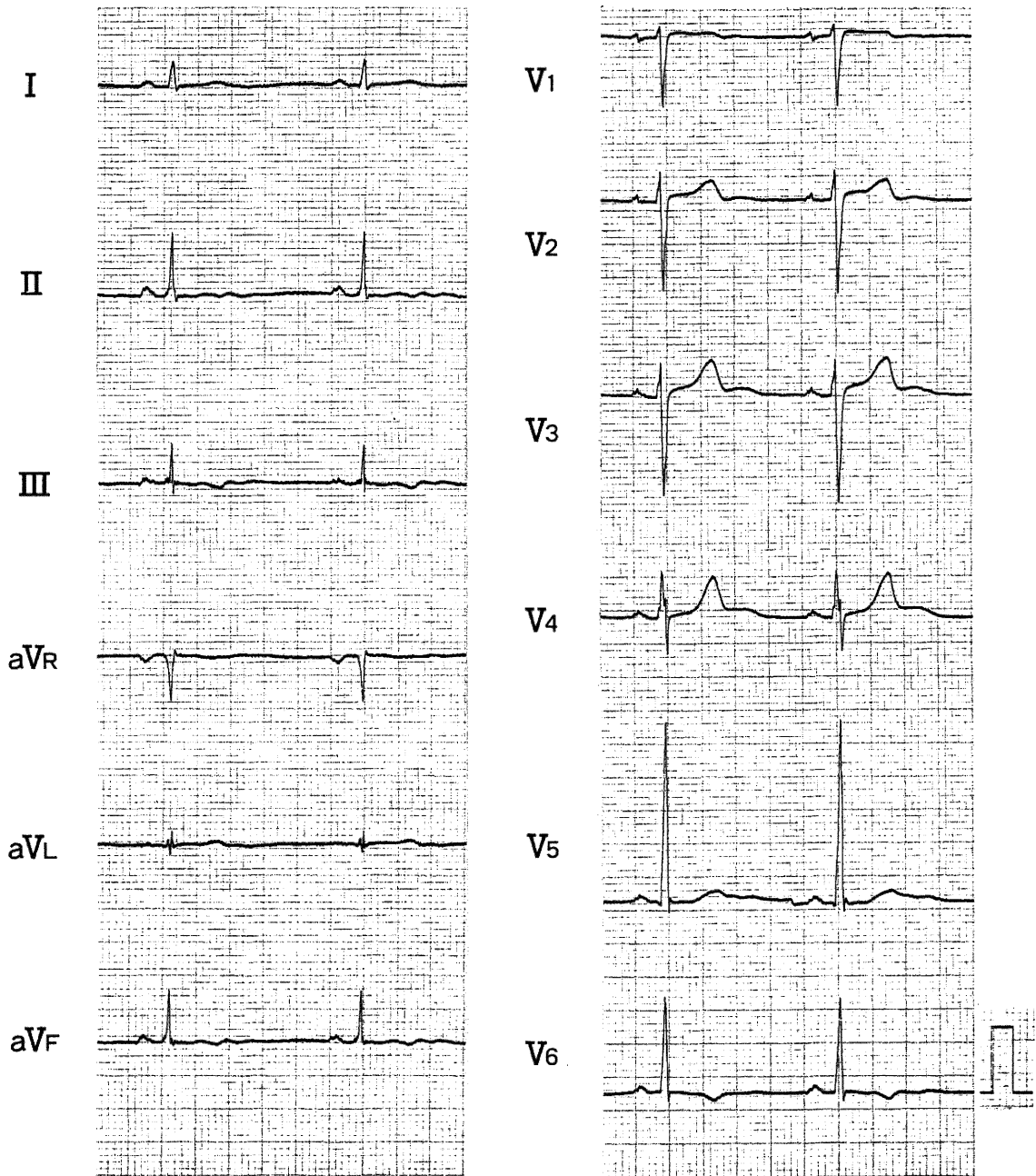


図1 症例1の入院時及び発作時心電図(A)  
入院時II, III, aVFに2相性T波, V<sub>6</sub>に陰性T波を認めた.

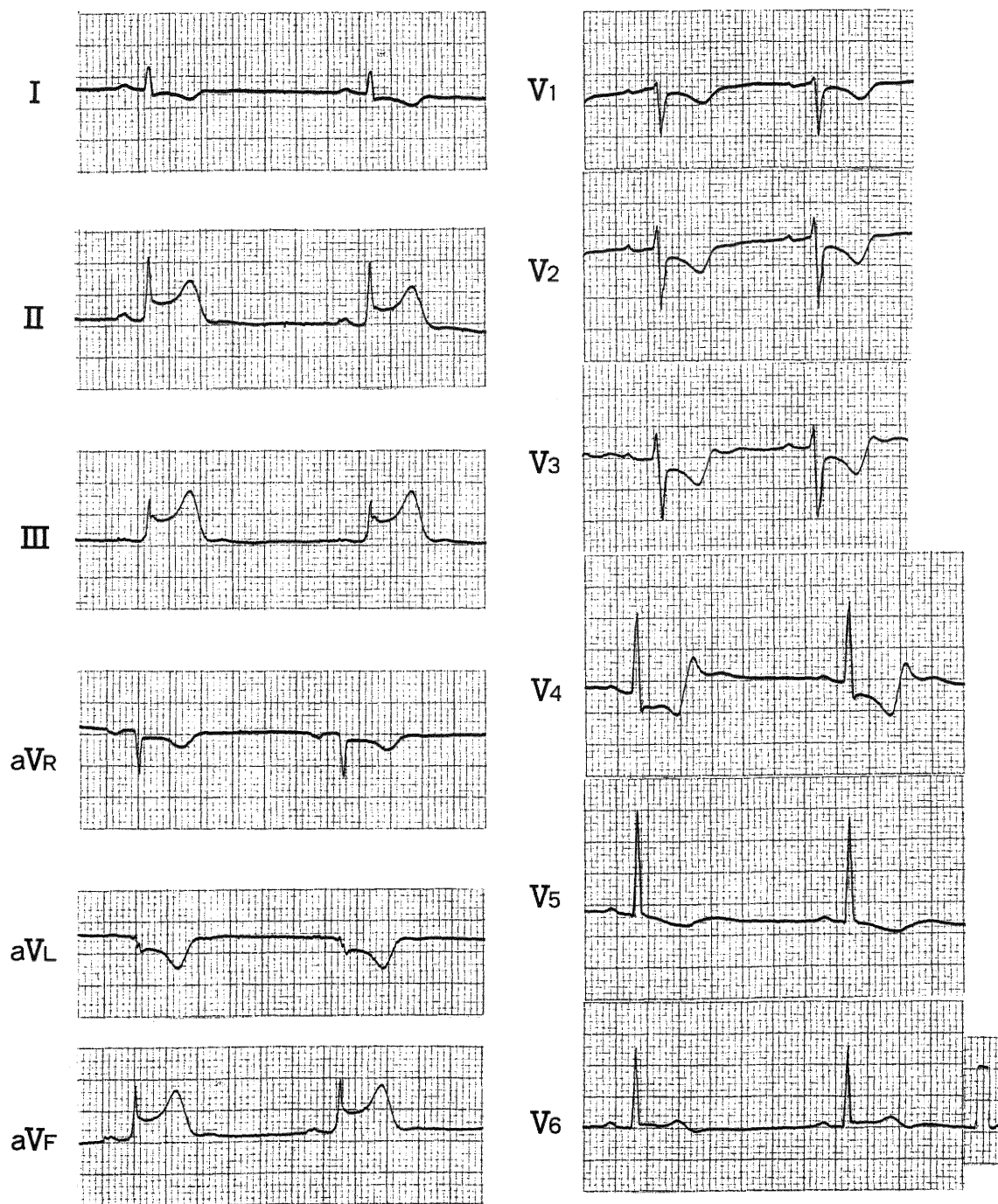


図1 症例1の入院時及び発作時心電図(B)

発作時にはⅡ, Ⅲ, aVF, V<sub>6</sub>でST上昇, I, aVL, V<sub>2</sub>~<sub>4</sub>でST低下を認めた.

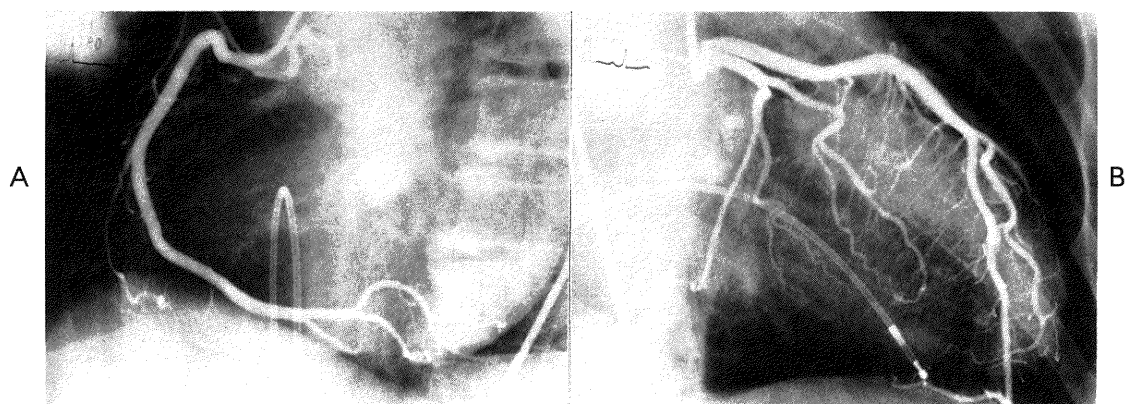


図2 症例1の冠動脈造影  
右 (A), 左 (B) 冠動脈とも器質的狭窄は認めなかった。

### III. 考 察

冠攣縮性狭心症が我が国やイタリア、カナダなど特定の地域<sup>15)</sup>に多い疾患であることはよく知られた事実であり従来より病因の一部に遺伝因子の関与が示唆されてきた。しかしその家族内発症の報告は極めて稀で、我々が検索し得た範囲内では1984年のMadiasら<sup>1)</sup>の最初の報告以来現在まで外国3家系、本邦14家系の報告(表1)があるに過ぎない。実際に日本人と白人ではエルゴノビンやAchに対する冠動脈の反応が種々の点で異なり、日本人ではびまん性攣縮、多枝攣縮が多い<sup>16)</sup>とされ、このような冠動脈の反応における明らかな人種差にも遺伝因子の関与が示唆されている。また異型狭心症に偏頭痛を合併した家族内発症の症例報告<sup>2)7)</sup>では全身の異なる部位の血管に共通した病態生理(systemic arterial vasospastic syndrome)と遺伝的素因の存在が推定されている。しかしMauritsonら<sup>15)</sup>は異型狭心症11例の同胞と子供計24例にエルゴノビン負荷を行い全例陰性であったことから異型狭心症の遺伝性を否定しており、家族内発症が直ちに遺伝要因の関与を示すものかどうかは明らかでない。

HLAと冠攣縮の関連についても多くの検討がなされている。健康日本人と比較して冠攣縮性狭心症患者に出現頻度の高い抗原としてHorimotoら<sup>13)</sup>はDR2を、野村ら<sup>17)</sup>はBw52, B40を、久木山ら<sup>18)</sup>はBw52, DR2, DR4, DQw3をそれぞれ報告している。一方、出現頻度の低い抗原としては野村ら<sup>17)</sup>がB35, DQw3を報告している。今回の症例2では8抗原中A11, Cw

1, DR4の3抗原が過去の報告で冠攣縮との関連<sup>4)18)</sup>を示唆されている。しかし異型狭心症患者と健常人との間にHLAの差異がなかったとの報告<sup>19)</sup>もあり、その臨床的意義は未だに確立されていない。

今回の報告例では症例1は薬物療法に抵抗し突然死、症例2は多枝攣縮を認めいわゆる高リスク群に相当する。表1に示す過去の家族内発症報告例、計36例中、失神6例<sup>2)4)5)12)</sup>、心室細動2例<sup>1)12)</sup>、多枝攣縮10例<sup>4)5)10)11)13)</sup>、急性心筋梗塞(AMI)4例<sup>1)5)8)</sup>、突然死(いずれもAMI)2例<sup>5)</sup>を認めている。また症例1, 2とも有意狭窄は認めておらず過去の報告例でも有意狭窄はわずか4例<sup>5)10)13)</sup>のみである。高リスク群の多い印象を受けるが全体の症例数が少ないため家族内発症に特徴的な臨床所見かどうかは不明であり、発症年齢などにも際立った特徴はないように思われた。

最近の分子遺伝学の急速な発展により冠攣縮の発症機序に血管内皮型NO合成酵素(eNOS)遺伝子の変異が重要な意義を有することが明らかにされてきている。Yoshimuraら<sup>20)</sup>、Nakayamaら<sup>21)</sup>が発見したeNOS遺伝子の点変異群の発現頻度は対照群に比し冠攣縮群で有意に高かったことが報告されている。またこれらの知見は将来冠攣縮性狭心症の遺伝子治療<sup>22)</sup>に発展する可能性も期待されている。

すべての冠攣縮性狭心症の評価に、より注意深い家族歴の聴取<sup>7)</sup>を加えることで今まで認識されていたよりもっと多い頻度で家族内発症例が診断されるかもしれない。今後冠攣縮性狭心症における遺伝因子の関与を明らかにするため、更なる家族内発症例の蓄積とその遺伝子

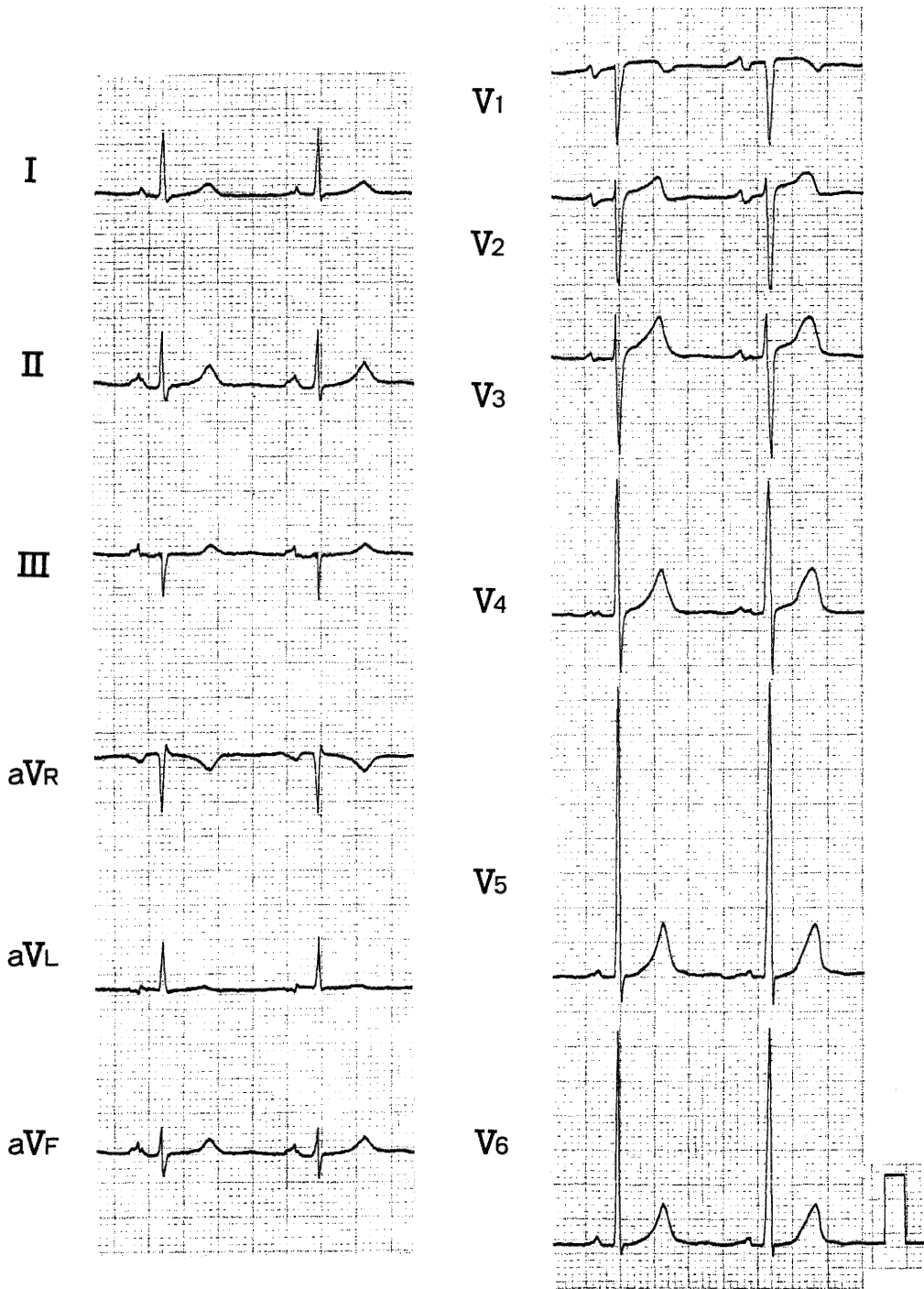


図3 症例2の入院時心電図  
左室高電位以外特記すべき所見を認めなかった。

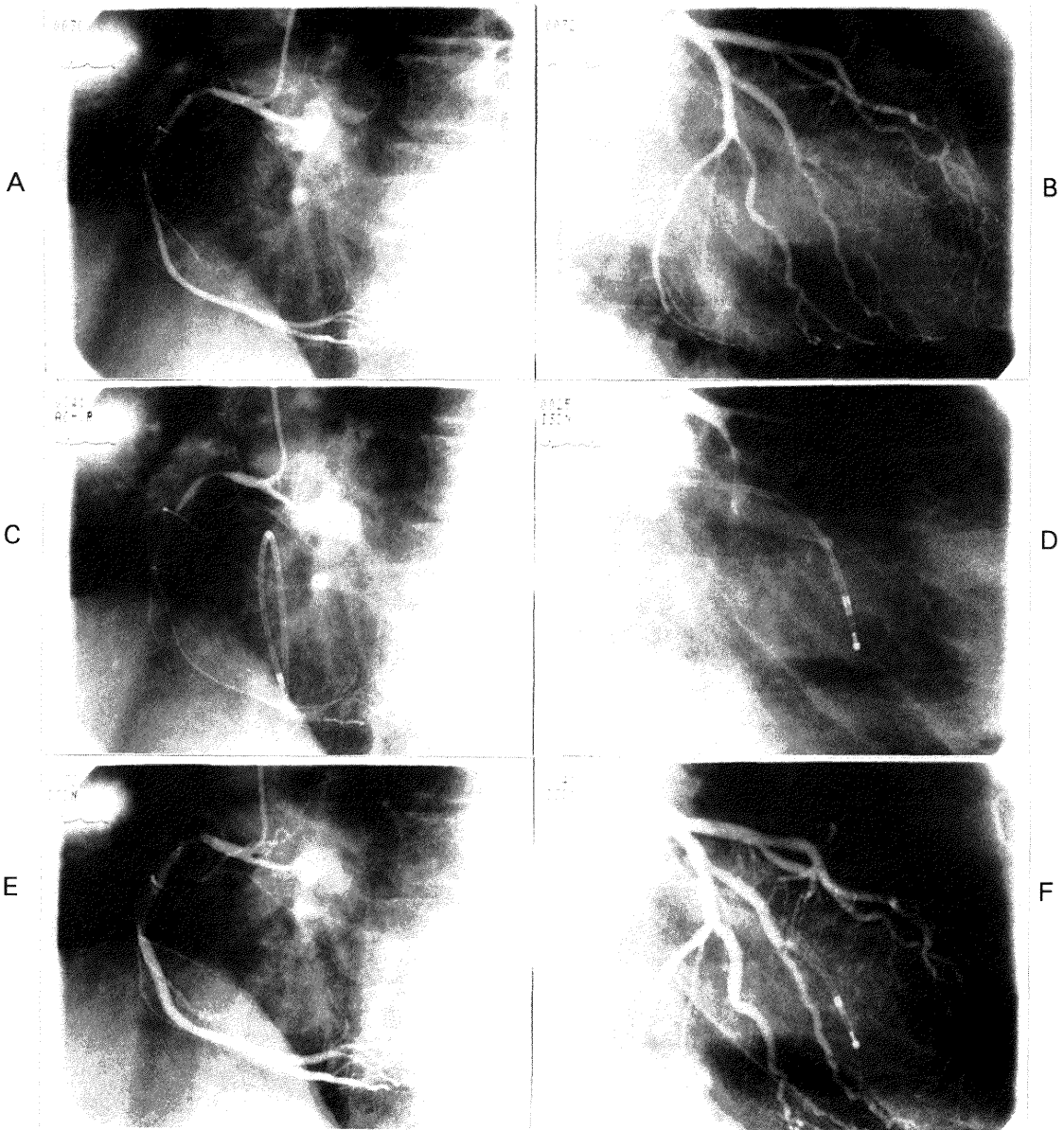


図4 症例2の冠動脈造影

コントロール造影では有意狭窄を認めなかった (A: 右, B: 左). Ach 負荷では# 2に99%攣縮 (C), # 6, 13に完全閉塞 (D) が出現した. ISDN 冠注後には# 1実測47%狭窄の他に器質的狭窄は認めなかった (E: 右, F: 左).



図5 症例2の左冠動脈 ACh 負荷時心電図：左はコントロール、右は ACh 冠注後を示す。胸部圧迫感が出現し I, aVL, V5, 6 の ST 上昇, V1～4 の ST 低下を認めた。



表1 冠攣縮性狭心症の家族内発症報告例（I）

報告者（年度）	患者数/関係 診断時の年齢	冠動脈造影所見	
		冠攣縮の確認	有意冠狭窄
Madias ら <sup>1)</sup> (1984)	2人/兄弟 43男 35男	未施行 未施行	(-) (-)
Fournier ら <sup>2)</sup> (1986)	2人/姉弟 46男 45女	(+) (+)	(-) (-)
長谷川ら <sup>3)</sup> (1988)	2人/兄弟 61男 48男	未施行 (+)	未施行 不明
相澤ら <sup>4)</sup> (1988)	2人/父息子 58男 39男	(+) (+)	(-) (-)
松田ら <sup>5)</sup> (1988)	3人/兄弟 56男 51男 50男 2人/父息子 65男 38男	(+) 未施行 未施行 (+) (+)	不明 (+) 未施行 不明 不明
Yoshino ら <sup>6)</sup> (1989)	2人/兄弟 51男 49男	(+) (+)	(-) (-)
Krumholz ら <sup>7)</sup> (1992)	2人/母娘 48女 37女	(+) 未施行	(-) (-)
Fujiwara ら <sup>8)</sup> (1993)	2人/姉妹 41女 38女	(+) (+)	(-) (-)

面からのアプローチが必要と思われる。

本論文の要旨は第223回新潟循環器談話会で発表した。

## 参 考 文 献

- 1) Madias, J.E. and O'connor, W.H.: Variant angina in siblings with mild coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 53: 956~957, 1984.
- 2) Fournier, J.A., Fernández-Cortacero, J.A.P., Granado, C. and Gascón, D.: Familial migraine and coronary artery spasm in two siblings. Clin. Cardiol., 9: 121~127, 1986.
- 3) 長谷川浩一, 鼠尾祥三, 寒川昌信, 中村 節, 藤原 武, 沢山俊民: 同胞にみられた vasospastic angina. 心臓, 20 (5): 611~615, 1988.
- 4) 相澤志範, 小笠原 憲, 沼野藤夫, 門脇 仁, 中村文隆, 加藤和三: 父子にみられた異型狭心症. Coronary, 5 (2): 109~114, 1988.
- 5) 松田健志, 村上暎二, 竹越 襄, 松井 忍, 金光政右, 福岡卓実, 円山寛人, 大久保信司, 北山道彦, 千間純二: 家族性にみられた Vasospastic angina の2家系. Coronary, 5 (2): 115~124, 1988.
- 6) Yoshino, F., Sakuma, N., Unoki, T., Fukagawa,

表 1 冠攣縮性狭心症の家族内発症報告例 (Ⅱ)

報告者 (年度)	患者数/関係 診断時の年齢	冠動脈造影所見	
		冠攣縮の確認	有意冠狭窄
松山ら <sup>9)</sup> (1994)	2 人/叔父姪		
	69男	(+)	(-)
	60女	(+)	(-)
堀本ら <sup>10)</sup> (1994)	2 人/兄妹		
	54男	(+)	(+)
	50女	(+)	(-)
	2 人/兄弟		
	70男	(+)	(+)
Tachibana ら <sup>11)</sup> (1995)	2 人/姉妹		
	57姉	(+)	(-)
	52妹	(+)	(-)
矢島ら <sup>12)</sup> (1996)	2 人/兄妹		
	45女	(+)	(-)
	44男	未施行	(-)
Horimoto ら <sup>13)</sup> (1998)	3 人/兄妹		
	61男	(+)	(-)
	60男	(+)	(-)
	49女	(+)	(-)
	2 人/父息子		
	63男	(+)	(+)
河田ら <sup>14)</sup> (1999)	2 人/母娘		
	82女	(+)	(-)
	50女	(+)	(-)

- K., Miyamoto, T., Nishio, H., Matsuda, Y. and Kusukawa, R.: Variant angina in two brothers with left anterior descending coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol.*, **63** (5): 379~380, 1989.
- 7) Krumholz, H.M. and Goldberger, A.L.: Systemic arterial vasospastic syndrome.: Familial occurrence with variant angina. *Am. J. Med.*, **92** (3): 334~335, 1992.
- 8) Fujiwara, Y., Yamanaka, O., Nakamura, T. and Yamaguchi, H.: Coronary spasm in two sisters. *Jpn. Circ. J.*, **57**: 472~474, 1993.
- 9) 松山幹太郎, 長友美達, 土居英生, 竹永 誠, 小岩屋 靖, 江藤胤尚: 同一家系内に発生した冠攣縮性狭心症の 2 例. *宮崎医学会誌*, **18**: 81~86, 1994.
- 10) 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. *心臓*, **26** (3): 227~232, 1994.
- 11) Tachibana, K., Kazatani, Y., Kodama, K., Matsuzaki, K., Murakami, E. and Kokubu, T.: Vasospastic angina in two sisters. *Jpn. Heart J.*, **36**: 669~673, 1995.
- 12) 矢島和裕, 日比野 剛, 加藤正子, 榎原有作, 伊藤彰典, 福田秀克, 堀家敬司, 宮部浩道, 藤浪隆夫, 加藤林也: 冠攣縮性狭心症による心室細動が疑われた兄妹例. *Jpn. Circ. J.*, **60**, Suppl. III: 732, 1997.
- 13) Horimoto, M., Wakisaka, A., Takenaka, T., Igarashi, K., Inoue, H., Yoshimura, H. and Miyata, S.: Familial evidence of vasospastic angina and possible

- involvement of HLA-DR 2 in susceptibility to coronary spasm. *Jpn. Circ. J.*, **62**: 284~288, 1998.
- 14) 河田正仁, 清水雅俊, 岡田敏男, 水谷哲郎, 小林征一, 下川泰史, 五十嵐宣明: 親子でみられた家族性冠攣縮性狭心症の2症例. *Jpn. Circ. J.*, **63**, Suppl. III: 910, 1999.
- 15) Mauritsen, D.R., Peshock, R.M., Winniford, M.D., Stern, L., Johnson, S.M. and Hillis, L.D.: Prinzmetal's variant angina: Is it transmitted genetically? *Am. Heart J.*, **105**: 1049, 1983.
- 16) Beltrame, J.F., Sasayama, S. and Maseri, A.: Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: Differences between Japanese and caucasian patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **33**: 1442~1452, 1999.
- 17) 野村周三: 冠攣縮に関する研究(第2報): 異型狭心症と Human Leucocyte Antigen (HLA) typing. *脈管学*, **27**(7): 519~523, 1987.
- 18) 久木山清貴, 泰江弘文, 奥村 謙, 松山公士, 藤原弘一, 男山順子: 異型狭心症における HLA の検討. *脈管学*, **27**(9): 773, 1987.
- 19) Shimokawa, H., Toyoda, K., Matsumoto, T., Sato, H., Kikuchi, H. and Nakamura, M.: Human leucocyte antigen and coronary artery spasm. *Int. J. Cardiol.*, **12**: 362~365, 1986.
- 20) Yoshimura, M., Yasue, H., Nakayama, M., Shimasaki, Y., Sumida, H., Sugiyama, S., Kugiyama, K., Ogawa, H., Ogawa, Y., Saito, Y., Miyamoto, Y. and 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.*, **103**: 65~69, 1998.
- 21) Nakayama, M., Yasue, H., Yoshimura, M., Shimasaki, Y., Kugiyama, K., Ogawa, H., Motoyama, T., Saito, Y., Ogawa, Y., Miyamoto, Y. and Nakao, K.: T<sup>-786</sup>→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*, **99**: 2864~2870, 1999.
- 22) Lüscher, T.F. and Noll, G.: Is it all in the genes...? nitric oxide synthase and coronary vasospasm. *Circulation*, **99**: 2855~2857, 1999.

(平成12年9月1日受付)