

原

著

薬物負荷による冠攣縮の診断

—— アセチルコリンとエルゴノビンの差異および
高度瀰漫性冠収縮の意義に注目して ——

新潟大学医学部内科学第一教室（主任：柴田 昭教授）

田 村 雄 助

Diagnosis of Coronary Artery Spasm by Drugs:
With Special Concern in the Differences
Between Acetylcholine and Ergonovine,
and the Significance of Diffuse
Severe Coronary Constriction

Yusuke TAMURA

*The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

The purpose of this study was to clarify the appropriate methods and diagnostic criteria for coronary artery spasm provocative tests. Acetylcholine (Ach) was administered into 302 coronary arteries (the left coronary artery was counted as one) of 168 patients (pts) and ergonovine maleate (EM) into 433 arteries of 247 pts. A coronary constriction with a flow of TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) grade 0 to 2, and a diffuse severe constriction with a TIMI-3 flow that accompanies ischemic ECG changes were considered positive.

Among pts with documented variant angina, Ach was positive in 27 (90%) of 30 pts evaluated, while EM was positive in 33 (97.1%) of 34. EM was positive in the 3 pts in whom Ach was negative. By the artery-based analysis, Ach was positive in 28 (63.6%) of 44 arteries and EM in 40 (74.1%) of 55. In angina at rest, Ach was positive in 22 (52.4%) of 42 pts and EM in 31 (51.7%) of 60 pts. In atypical chest pain Ach was

Reprint requests to: Yusuke TAMURA,
The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
1-757 Asahimachi, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部第一内科 田村 雄助

positive in 6 (15.4 %) of 39 pts (8 of 79 arteries), but EM in only one of 61 pts (one of 124 arteries). In pts with other clinical diagnoses, Ach was positive in 17 (30.1 %) of 55 pts and in 23 (23.2 %) of 99 arteries and EM in 16 (20.5 %) of 78 pts and in 17 (11.7 %) of 145 arteries (difference statistically significant by the artery-based analysis).

Diffuse severe coronary constriction was induced by Ach in 13 arteries of 11 pts and by EM in 6 arteries of 5 pts. In atypical chest pain, 7 arteries of 5 pts showed diffuse severe constriction by Ach but none by EM. In variant angina no artery showed diffuse constriction with Ach and two with EM. However, the catheter had wedged into the coronary ostium in these two.

When the 263 arteries of 151 pts that received both agents were analyzed, the results were similar. In these pts, 46 arteries were positive to both Ach and EM, 25 to only Ach and 11 only to EM. In variant angina 18 arteries were positive to both, 6 were positive to EM alone and 2 to Ach alone. In pts other than variant angina, by contrast, the number of arteries that was positive to Ach alone was larger than that of arteries positive to EM alone. The differences still existed even if diffuse severe constriction was not considered positive.

These results suggest that EM is more appropriate than Ach as a spasm inducing agent, and that a diffuse severe constriction with a TIMI-3 flow, which is more often induced by Ach, should not be considered to be a positive response.

Key words: coronary spasm, variant angina, acetylcholine, ergonovine, coronary constriction

冠攣縮, 異型狭心症, アセチルコリン, エルゴノビン, 冠血管収縮

はじめに

異型狭心症は心表面の太い冠動脈の攣縮によって引き起こされるが¹⁾²⁾, 異型狭心症以外にも心筋梗塞の発症や失神・突然死の一部に冠攣縮が関与すると考えられている^{3)~6)}. 冠攣縮の診断が下された場合はカルシウム拮抗剤の適切な使用によって予後の改善が期待されるが, 逆に冠攣縮のない症例には不必要な治療をしないという観点からも冠攣縮を正確に診断することは重要である. 臨床的には発作時の心電図で一過性の ST 上昇が確認されれば冠攣縮と診断されるが, それ以外の症例では誘発試験が必要である.

種々の冠攣縮誘発法の中でもエルゴノビン (ergonovine maleate, EM) は冠攣縮の誘発率が最も高く, また誘発された攣縮が臨床所見と良く一致することから攣縮誘発の標準的方法として受け入れられてきたが^{7)~10)}, Yasue らが acetylcholine (Ach) の冠動脈内投与によって冠攣縮が誘発されることを示してから¹¹⁾, 本邦では EM の代わりに Ach を用いて攣縮誘発を行う施設が増えてきた. 当科では 1988 年 2 月から EM の冠動脈内投与に

よる冠攣縮誘発試験を開始したが¹²⁾, 1990 年 7 月以後は Ach による誘発も併用して両薬剤の比較を行ってきた. その結果 Ach と EM の間には無視できない差異が存在することが明らかとなり, その一部については既に藤田が報告した¹³⁾. また薬物負荷による冠攣縮の診断基準は報告者によって違いが見られ, 必ずしも同一の診断基準で論じられていない. 特に完全閉塞や造影遅延を伴わずに冠動脈全体が高度に狭小化する症例にしばしば遭遇し判定に迷うことがあり, このような瀰漫性収縮の意義については意見が分かれている²⁾¹⁴⁾.

本研究では Ach と EM の差異をさらに詳細に比較し冠攣縮誘発のための薬剤としてどちらがより有用であるかを明らかにするとともに, 瀰漫性冠動脈収縮の臨床的意義を含めて冠攣縮の診断基準について検討した.

対 象

対象は当科において 1995 年 9 月までに冠動脈造影時に EM または Ach を用いて冠攣縮誘発試験を行った全症例である. 151 例では少なくとも左右一方の冠動脈に EM と Ach の両者を投与することができたが, 96

例では EM のみを投与し (計 247 例で EM を投与), 17例では Ach のみを投与した (計 168 例で Ach を投与). その結果総症例数は 264 例 (平均年齢 57 ± 10 歳) となり, 性別は男性 193 例 (平均年齢 56 ± 10 歳), 女性 71 例 (平均年齢 59 ± 9 歳) であった. この 264 例を臨床診断別に以下の 6 群に分類し誘発試験の結果を検討した.

1. 異型狭心症 (Varinat Angina Pectoris, VAP 群). 狭心症発作時に 12 誘導または Holter 心電図により ST 上昇が確認されている症例 41 例である. この診断は他の診断に優先し ST 上昇発作が確認されているものは全例この群に含めた. 31 例は純粋な安静時狭心症, 9 例は安静兼労作性狭心症, 1 例は労作性狭心症の病型を呈していた. 1 例で心筋梗塞の既往を, 3 例に失神の既往を, 1 例に心停止の既往を認めた.

2. 安静時狭心症 (Rest Angina Pectoris, RAP 群). 安静時の胸痛を有し, 異型狭心症が疑われるが発作時の心電図が記録されていない症例 66 例である. 労作性狭心症の有無や冠狭窄の程度を問わず, 安静時胸痛を有する症例はこの群に含めた. 4 例は労作時の胸痛も有しており, 2 例で心筋梗塞, 3 例で失神の既往を認めた.

3. 胸痛症候群 (Chest Pain Syndrome, CPS 群). 安静時または労作時の胸痛を有するが, 胸痛の性状・持続時間・好発時間帯・硝酸剤の効果等から狭心症が否定的と考えられた症例 69 例である. 冠動脈造影で 50% を越える狭窄を有さないことを条件とした.

4. 労作性狭心症 (Effort Angina Pectoris, EAP 群). 安静時の胸痛を有さない純粋な労作性狭心症 28 例である. 冠動脈造影で 50% を越える冠動脈狭窄を有することをこの群の条件とした. 4 例では心筋梗塞の既往を認めた.

5. 陳旧性心筋梗塞 (Old Myocardial Infarction, OMI 群). 心筋梗塞の既往を有するが冠動脈造影の時期には無症状であった 31 例である. 21 例では急性期の心電図変化と心筋逸脱酵素の上昇から梗塞の診断は確実であったが, そのうち 6 例では器質的冠狭窄度は 50% 以下であった. 10 例は心電図からは非 Q 波梗塞が疑われたが急性期のデータが不十分な症例で, そのうち 9 例では 50% 以上の冠狭窄を認めなかった.

6. 失神・心停止 (失神群). 原因不明の失神または心停止の既往を有する患者 29 例である. ただし, 失神や心停止の他に ST 上昇発作が確認されている 4 例は VAP 群に, 安静時胸痛を有する 3 例は RAP 群に分類した.

方 法

冠動脈造影. 冠動脈造影と攣縮誘発試験は検査の目的・内容・合併症の危険について患者と家族に説明した後に同意を得て施行した. 発作時のニトログリセリンの舌下を除いて全ての心血管系薬剤は原則的に半減期の 5 倍以上の期間中止したが, 発作が頻回な例では検査前夜からの内服を中止した. 1 例を除いて検査は午前中に施行した.

局所麻酔下に右の大腿静脈と大腿動脈を穿刺しイントロデュサーを留置しヘパリン 5,000 単位を静注した. 右心カテーテル検査と左室造影を施行した後, Judkins カテーテルを用いて左右の冠動脈のコントロール造影を右前斜位 30° と左前斜位 60° の 2 方向で順次施行した. 冠攣縮誘発の禁忌が無いことを確認した後, 左大腿動脈の穿刺を追加し左右の冠動脈にそれぞれ Judkins カテーテルを留置した. 一部の症例では, 最初から両側大腿動脈穿刺を行い左右の冠動脈を同時に造影した. Ach による除脈および冠攣縮時の房室ブロックに備えて右大腿静脈よりペーシング用カテーテルを右室心尖部に挿入した. 直流除細動器, 蘇生用具一式, 硝酸イソソルビド (ISDN), 硫酸アトロピン, スプリフェン, ノルアドレナリンを直ちに使用できるように用意した.

冠攣縮誘発試験. Ach (acetylcholine chloride, オビソート, 第一製薬) は生食で $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に希釈し, Yasue らの方法に準じて右冠動脈では $20 \mu\text{g} \cdot 50 \mu\text{g}$ を段階的に, 左冠動脈では $20 \cdot 50 \cdot 100 \mu\text{g}$ (一部の症例では左の $20 \mu\text{g}$ を省略) を段階的に注入した¹¹⁾¹⁵⁾. 各用量の Ach は 20 秒間で注入し, 注入開始後 1 分 30 秒・3 分・4 分 30 秒の時点で造影し, 攣縮が起こらなかった時は 5 分の時点で次の用量の投与を開始した. 虚血性の心電図変化が出現した場合には直ちに造影した. EM (methylegonovine maleate, メテナリン, 帝国臓器) は生食で $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ に希釈して, Hackett らの方法に準じて左右の冠動脈ともに $10 \mu\text{g}/\text{分}$ の速度で最大 $50 \mu\text{g}$ (5 分) まで持続的に注入し, 虚血性心電図変化が出現した時点で造影を行った¹²⁾. 心電図変化が無い場合には投与開始から 7 分 30 秒の時点で造影を行った. 左右の EM 投与の間隔は 15 分とした.

Ach と EM の両者を投与する場合は個々の冠動脈では必ず Ach を EM に先行させたが, 両側の Ach が終了してから EM に進む方法と, 一侧の Ach と EM を終了してから対側の誘発に進む方法を症例毎に選択した. Ach で攣縮が誘発された場合は自然緩解の後に対

側の Ach あるいは EM 投与を行った。血行動態悪化例では ISDN を冠動脈内投与し、それ以降のプロトコルを中止した。EM によって最初の側の冠動脈に攣縮が誘発された症例で、攣縮の解除のために ISDN を 1mg 以上必要とした場合はそれ以降のプロトコルを中止した。

原則的に攣縮の可能性が低いと予想される側の冠動脈から誘発を施行したが、予想が困難な場合や攣縮の可能性が低いと考えられた場合は左から施行した。

誘発試験中は 3 誘導または 6 誘導の心電図を CRT 上でモニターした。同時に左冠動脈の誘発時には胸部誘導を、右の誘発時には肢誘導を 6 チャンネルの心電計（フクダ電子）または心カテ装置のポリグラフ（Siemens）に付属のサーマルレコーダーにて低速で連続記録し、30秒毎に 12 誘導心電図を標準速度で記録した。誘発試験中の撮影方向は左冠動脈では右前斜位 30°、右冠動脈では左前斜位 60°とし、X線管球とイメージ・インテンシファイアーの距離は一定に保った。誘発プロトコル終了後 ISDN を冠動脈内投与し、右前斜位 30°と左前斜位 60°の造影を行った後必要な方向の造影を追加した。

誘発試験からの除外。 狭窄度 50%以上の左主幹部狭窄を有する症例、左前下行枝が近位部で完全閉塞で右冠動脈から側副血行を受けている症例は誘発試験の対象としなかった。先行する側の冠動脈の攣縮解除に ISDN 1mg 以上を必要とした場合の対側冠動脈、カテーテルが右冠動脈口に楔入したり、安定した位置に固定できない場合、および右冠動脈の支配領域が小さい症例では当該血管の誘発を施行しなかった。コントロール造影の時点で血流が TIMI-2 以下の血管は誘発を行わないか、または解析から除外した。

冠攣縮の判定。 薬物負荷後の造影所見を TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) grade に従って判定し¹⁶⁾、以下の所見を陽性とした。

1. TIMI-0: 完全閉塞
2. TIMI-1: 造影遅延があり造影剤が末梢に到達しないもの
3. TIMI-2: 造影遅延があるが末梢まで造影されるもの
4. 高度瀰漫性冠収縮（冠動脈全体が高度に狭小化するが完全閉塞や造影遅延を伴わないもの）で虚血性心電図変化を伴う場合

冠動脈全体が瀰漫性収縮を示すが、局所的に TIMI-2 以下の所見を伴っている場合は TIMI-grade によって判定した。

結果の解析は患者単位と動脈単位で行ったが、患者単位の判定は以下の様に行った。

1. 左右両方の冠動脈に同一薬剤を投与を施行できた場合は、強い反応を示した方をその患者の結果とした。高度瀰漫性収縮は TIMI-0, 1, 2 よりも弱い反応とした。
2. 一方の冠動脈の誘発が陰性（主に左冠動脈）で、対側（主に右冠動脈）が TIMI-2 またはそれより強い器質的狭窄を有するか、あるいは小さな右冠動脈で誘発試験の臨床的意義が無いと考えられた例では結果は陰性と判定した。
3. 一方の冠動脈の誘発が陰性で対側の冠動脈の誘発が行われなかった理由が上記 2 以外の場合は、当該患者の結果は判定保留とした。

左前下行枝と左回旋枝を別個に誘発することはできないことから、動脈単位の解析では左冠動脈は 2 枝ではなく 1 枝として扱った。

器質的冠狭窄度の評価。 器質的冠狭窄度は ISDN 投与後の冠動脈造影像から計測し、75%を越える狭窄を高度狭窄、50%から 75%の狭窄を中等度狭窄、50%以下の狭窄を軽度狭窄とした。視覚的に認識できる狭窄は極めて軽度のものでも狭窄ありと判定し、狭窄や壁不整を全く指摘できないものだけを正常冠動脈とした。

冠危険因子の検討。 臨床的背景として喫煙・高血圧・高コレステロール血症・糖尿病の 4 大危険因子を検討した。喫煙者の定義は 1 日 10 本以上の習慣的喫煙を少なくとも発症前 1 年以内まで続けていた症例とした。すなわち発症後の禁煙者と発症前 1 年以内の禁煙者は喫煙者に含めた。高血圧は収縮期圧 140 mmHg 以上または拡張期圧 90 mmHg のいずれかを満たすもの、および治療歴のある症例とした。高コレステロール血症は空腹時採血での血清総コレステロール 220 mg/dl 以上、または治療歴とした。糖尿病は 75 g OGTT で糖尿病型（日本糖尿病学会基準）、HbA1c 6.0%以上、または治療歴と定義した。

統計学的解析。 数値は平均値±標準偏差で表し、2 群間の比較は *t*-検定によって行った。多群比較は分散分析によって行い、個々の群間比較には Bonferroni 法を用いた。カテゴリーデータの 2 群間比較は Fisher の直接確率法を用いた。カテゴリーデータの多群間比較は Steel-Dwass の多重比較を用いた。いずれも危険率 0.05 以下を有意とした。

表1 患者背景

臨床診断	症例数 (男/女)	年齢 (m±S.D.)	冠 危 険 因 子			
			喫 煙	高血圧	高コ血症	糖尿病
1. VAP	41 (36/5)	35~70 (55±9)	32 (78%)	18 (44%)	8 (20%)	2 (5%)
2. RAP	66 (52/14)	43~74 (58±8)	31 (47%)	32 (48%)	18 (27%)	10 (15%)
3. CPS	69 (38/31)	25~77 (57±11)	24 (35%)	25 (36%)	20 (29%)	8 (12%)
4. EAP	28 (25/3)	46~75 (62±7)	10 (36%)	19 (68%)	12 (43%)	8 (29%)
5. OMI	31 (20/11)	36~77 (57±10)	12 (39%)	16 (52%)	13 (42%)	11 (35%)
6. 失神	29 (22/7)	35~73 (54±9)	15 (52%)	10 (34%)	7 (24%)	2 (7%)
計	264 (193/71)	25~77 (57±10)				

CPS 群の女性の割合は VAP 群・RAP 群・EAP 群に比して有意に高かった。EAP 群の年齢は VAP 群 ($p=0.075$)・失神群 ($p=0.074$) に比して高い傾向にあった。喫煙者の割合は VAP 群が RAP 群から OMI 群までの4群に比して高かった。高血圧と高コレステロール血症の頻度には各群間に有意差を認めなかった。糖尿病の頻度は OMI 群が VAP 群に比して有意に高かった。高コ血症＝高コレステロール血症。

結 果

1. 患者背景

臨床的背景。臨床診断別の症例数、男女比、年齢、冠危険因子の保有者数を表1に示す。全ての群で男性が女性より多かったが、CPS 群では女性の割合 (45%) は他の群に比して有意に高かった。年齢は EAP 群 (62 ± 7) が VAP 群 (55 ± 9) と失神群 (54 ± 9) に比して高い傾向にあった。喫煙者は VAP 群が78%と最も多かった。高血圧の頻度は EAP 群 (68%) で高い傾向にあった。高コレステロール血症の頻度には各群間で有意差を認めなかった。糖尿病の頻度は OMI 群で35%と高かった。

患者別器質的冠狭窄度。臨床診断別の冠狭窄度を表2に示す。VAP 群では軽度狭窄例が41例中26例と多かったが正常冠動脈例はなかった。RAP 群でも軽度狭窄が多かったが正常冠動脈例も9例認めた。CPS 群では定義上中等度以上の狭窄例はなく、28例が正常冠動脈、41例が軽度狭窄であった。EAP 群では定義上全例に中等度以上の冠狭窄を認めた。OMI 群で軽度狭窄・正常冠動脈が半数近くを占めていたのは非Q波梗塞の疑い例を含めたためである。失神群では正常冠動脈と軽度狭窄が多かった。

Ach と EM の投与冠動脈数と器質的冠狭窄度。表3に Ach と EM の投与を行った冠動脈枝数を、臨床診断別・左右冠動脈別に示す。左冠動脈では Ach は167枝、EM は240枝に投与し、そのうち両者とも投与したのは147枝であった (Ach のみの投与は20枝、EM のみは93枝)。右冠動脈では Ach を投与したのは135枝、

表2 患者別の器質的冠狭窄度

臨床診断	症例数	冠 狭 窄 度			
		高度	中等度	軽度	正常
1. VAP	41	3	12	26	0
2. RAP	66	5	8	44	9
3. CPS	69	0	0	41	28
4. EAP	28	15	13	0	0
5. OMI	31	12	5	8	6
6. 失神	29	1	2	14	12
計	264	36	40	133	55

冠狭窄度の定義は本文参照。

EM を投与したのは193枝、両者とも投与したのは116枝であった (Ach のみは19枝、EM のみは77枝)。以上から Ach を投与した冠動脈数は302枝、EM を投与したのは433枝となった。

表4には Ach と EM 投与冠動脈の器質的狭窄度を示すが、右冠動脈の高度狭窄枝は完全閉塞が多かったため、Ach で2枝、EM で3枝だけが誘発試験の対象となった。

2. 誘発結果

全体の結果。6群全体をまとめた結果を図1に示す。患者単位で見た場合 Ach は6例が判定保留例で、残る162例中の68例 (42.0%) が陽性であった。EM は13例の判定保留例を除く234例中82例 (35.0%) が陽性であった。動脈単位で見ると Ach は302枝中の91枝 (30.1%) が陽性、EM は433枝中98枝 (22.6%) が陽性であり、Ach の陽性率が有意に高かった ($p=0.0257$)。

表 3 Ach と EM の投与冠動脈数

臨床診断	左 冠 動 脈				右 冠 動 脈			
	Ach 投与枝	EM 投与枝	両者投与枝	計	Ach 投与枝	EM 投与枝	両者投与枝	計
1. VAP	27	32	21	38	17	22	11	28
2. RAP	43	62	39	66	37	48	33	52
3. CPS	40	64	35	69	39	60	33	66
4. EAP	19	26	17	28	12	18	10	20
5. OMI	20	28	18	30	14	21	13	22
6. 失神	18	28	17	29	16	24	16	24
合 計	167	240	147	260	135	193	116	212

計＝Ach 投与枝数＋EM 投与枝数－両者投与枝数。

表 4 投与薬剤別・左右冠動脈の器質的狭窄度

臨床診断	Ach 投与枝数 (左/右)	冠 狭 窄 度				EM 投与枝数 (左/右)	冠 狭 窄 度			
		高度	中等度	軽度	正常		高度	中等度	軽度	正常
1. VAP	27/17	3/0	7/3	17/12	0/2	32/22	3/0	9/3	18/14	2/5
2. RAP	43/37	4/0	5/1	23/24	11/12	62/48	5/0	6/2	39/29	12/17
3. CPS	40/39	0/0	0/0	17/16	23/23	64/60	0/0	0/0	32/28	32/32
4. EAP	19/12	9/1	6/1	4/10	0/0	26/18	9/2	12/2	5/13	0/1
5. OMI	20/14	5/1	2/3	9/6	4/4	28/21	6/1	2/7	14/8	6/5
6. 失神	18/16	0/0	2/0	8/7	8/9	28/24	1/0	1/0	14/11	12/13
計 (左/右)	167/135	21/2	22/8	78/75	46/50	240/193	24/3	30/14	122/103	64/73
合計	302	23	30	153	96	433	27	44	225	137

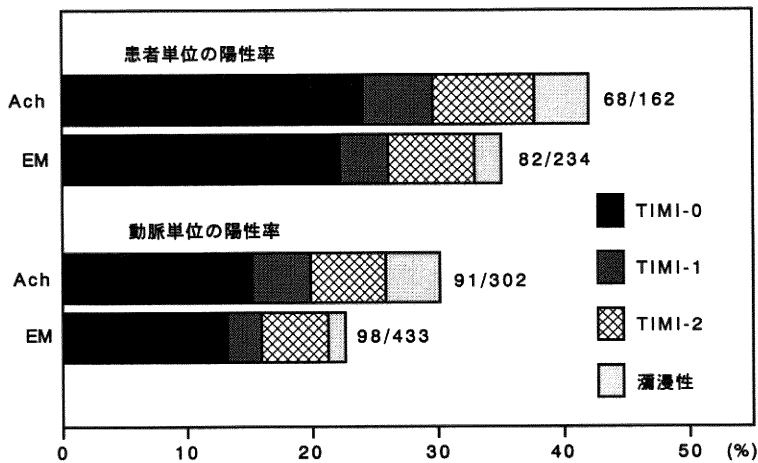


図 1 対象症例全体の Ach と EM による誘発結果。

表示は百分率であるが、患者単位の解析では判定保留例を除いたため症例数は Ach が 162 例、EM が 234 例になっている。動脈単位の解析では Ach の陽性率 (30.1%) は EM の陽性率 (22.6%) に比して有意に高かった ($p=0.0257$)。動脈単位でみた瀰漫性収縮の頻度は Ach が 4.3%、EM が 1.4%で前者が有意に高かった ($p=0.0177$)。

次に臨床診断別に Ach と EM の攣縮誘発率を検討した。患者単位の解析結果を図 2、動脈単位の結果を図 3 に示す。

VAP 群の誘発結果。Ach は27例に投与した結果23例が陽性、3例が陰性、1例が判定保留であり、判定保留例を除外して陽性率を求めると88.5% (23/26) であった。EM は36例に投与し34例が陽性、1例が陰性、1例が判定保留で、陽性率は97.1% (34/35) となった。動脈単位でみた場合の陽性率は Ach が63.6% (28/43)、EM が74.1% (40/54) であった。患者単位でも動脈単位でも Ach と EM の誘発率の差は有意ではなかった。

Ach が陰性であった3例では全例 EM によって TIMI-2 以下の冠攣縮が誘発された。EM が陰性だった1例は初期の症例であったため Ach による誘発は施行しなかった。

陽性例の攣縮形態を検討すると Ach では TIMI-0、1、2 がそれぞれ15例、2例、6例であった。EM では TIMI-0、1、2 がそれぞれ25例、6例、1例、高度瀰漫性収縮が2例であった。判定可能であった症例中の TIMI-2 の頻度は Ach で23.1% (6/26) であったが、EM では2.9% (1/34) にすぎず、両者の間に差を認めた ($p=0.0354$)。Ach での TIMI-2 は全て左冠動脈で見られたもので、Ach の投与量は6例中4例で100 μg であった。つまり Ach の投与量が少ないために TIMI-2 にとどまったのではないと言える。ただし動脈単位で見ると TIMI-2 は Ach で8枝、EM では4枝となり有意差はなくなった。

RAP 群の誘発結果。Ach は43例に投与し陽性22例、陰性20例、判定保留1例で、判定保留例を除くと陽性率は52.4% (22/42) であった。EM は62例に投与し陽性31例、陰性29例、判定保留2例で、陽性率は51.7% (31/60) であった。動脈単位での陽性率は Ach が37.5% (32/80)、EM が36.4% (40/110) であった。高度瀰漫性収縮は Ach で2枝、EM で3枝に認められた。すなわちこの群では Ach と EM の攣縮誘発率はほぼ同等であった。しかし後述の様に Ach と EM で同一の動脈に攣縮が誘発されているとは限らないことに注目する必要がある。

CPS 群の誘発結果。Ach は40例に投与し6例が陽性、33例が陰性、1例が判定保留であった。EM は64例に投与し1例が陽性、60例が陰性、3例は判定保留であった。すなわち Ach の陽性率は15.4% (6/39) で EM の1.6% (1/61) に比して有意に高かった ($p=0.0134$)。

動脈単位での陽性率は Ach が10.1% (8/79)、EM が0.8% (1/124) で Ach が有意に高かった ($p=0.0141$)。Ach 陽性枝の攣縮形態は1枝 (1例) が TIMI-0 であったが、他の7枝 (5例) は高度瀰漫性収縮を示した。EM が陽性だった1枝は TIMI-0 であった (Ach の TIMI-0 と同一症例)。

その他の群の誘発結果。図 2, 3 からわかるように EAP 群、OMI 群、失神群の3群の誘発率は RAP 群と CPS 群の中間であった。

Ach による誘発では EAP 群19例では陽性7例、判定保留1例で、陽性率は38.9% (7/18) であった。OMI 群21例では陽性6例、判定保留2例で、陽性率は31.6% (6/19) であった。失神群18例では判定保留はなく陽性率は22.2% (4/18) であった。高度瀰漫性収縮は EAP 群と OMI 群に1例ずつ認められた。動脈単位で見た場合の陽性率は EAP 群29.0% (9/31)、OMI 群23.5% (8/34)、失神群17.6% (6/34) であった。高度瀰漫性収縮は EAP 群と OMI 群に各1枝、失神群に2枝認められた。

EM による誘発では EAP 群27例では陽性5例、判定保留3例で、陽性率は20.8% (5/24) であった。OMI 群30例では陽性5例、判定保留が4例で、陽性率は19.2% (5/26) であった。失神群28例では判定保留はなく陽性率は21.4% (6/28) であった。高度瀰漫性収縮は VAP 群と RAP 群がそれぞれ2例、OMI 群が1例であった。動脈単位の陽性率は EAP 群が11.4% (5/44)、OMI 群が12.2% (6/49)、失神群が11.5% (6/52) であった。

動脈単位で見た場合の EAP 群における Ach の陽性率29.0% (9/31) は EM の陽性率11.4% (5/44) に比して統計学的に高い傾向を認めた ($p=0.0726$)。

冠攣縮の関与の度合いが必ずしも臨床的に判断できない患者群という意味で3群をまとめると Ach の陽性率は30.1% (17/55)、EM の陽性率は20.5% (16/78) であったが両者の差は有意ではなかった ($p=0.2216$)。動脈単位で見ると Ach の陽性率は23.2% (23/99)、EM の陽性率は11.7% (17/145) で Ach の陽性率が有意に高かった ($p=0.0218$)。

3. 高度瀰漫性冠収縮の検討

Ach による高度瀰漫性収縮は11症例・13枝にみられ、左冠動脈が5枝、右が8枝であった。EM による高度瀰漫性収縮は5例・6枝に認められ、左冠動脈が2枝、右が4枝であった。動脈単位でみた高度瀰漫性収縮の頻度は Ach が4.3% (13/302)、EM が1.4% (6/433) で Ach の方が有意に高かった ($p=0.0177$, 図 1)。

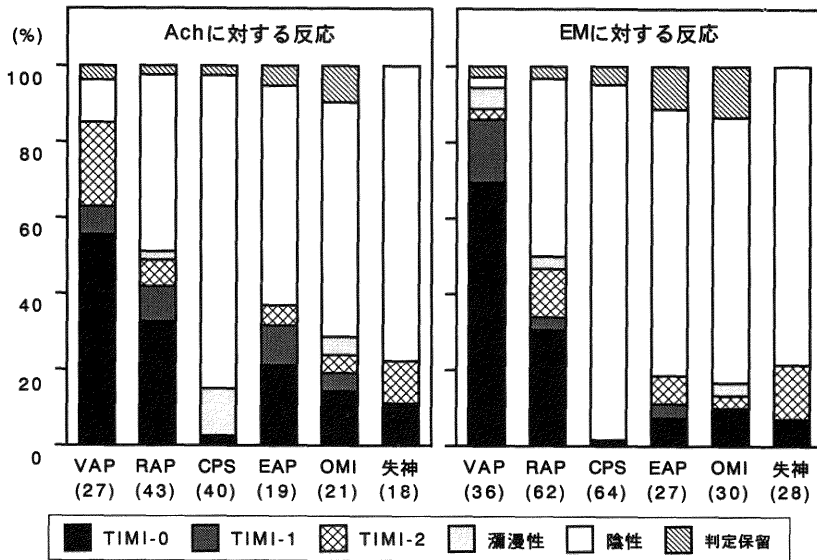


図 2 臨床診断別の患者単位の解析結果.

表示は百分率で左は Ach に対する反応, 右は EM に対する反応を示す. 診断名の下に括弧内の数字は各群の症例数を示す. VAP 群では Ach の陰性例が 3 例存在した. VAP 群における TIMI-2 の症例数は Ach では 6 例, EM では 1 例で頻度に有意差を認めた ($p=0.0354$). CPS 群では Ach の陽性例が 6 例認められたが, 5 例は高度弥漫性収縮を呈していた.

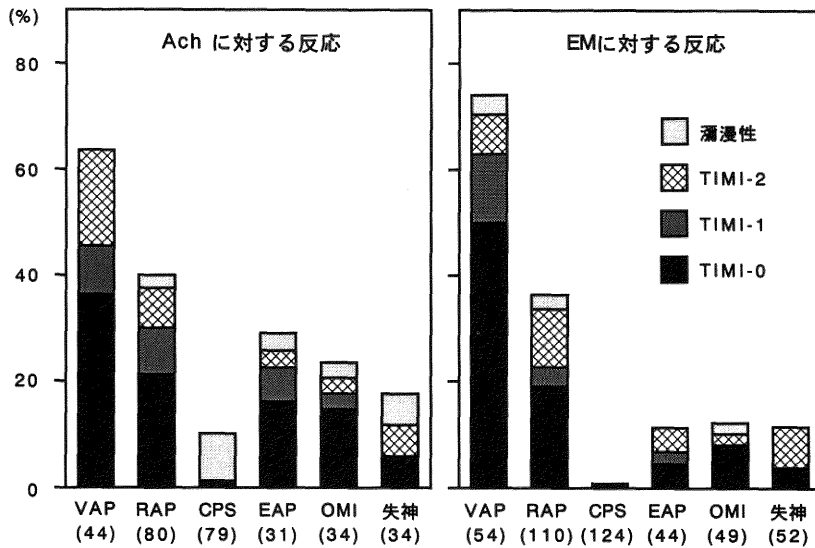


図 3 臨床診断別の動脈単位の解析結果.

表示は百分率で左は Ach に対する反応, 右は EM に対する反応を示す. 診断名の下に括弧内の数字は各群の動脈数を示す. 全体の傾向は図 2 に類似している. EAP 群・OMI 群・失神群をまとめると Ach の陽性率は 23.2 % (23/99), EM の陽性率は 11.7 % (17/145) で前者が有意に高かった.

Ach で高度瀰漫性収縮を示した13枝中11枝で Ach は最高用量が投与されていた。4例・4枝では対側冠動脈は TIMI-2 以下の攣縮を示していたので患者単位の解析では TIMI-2 以下に分類され、RAP と EAP が各1例、OMI が2例であった。2例（4枝）では両側冠動脈が高度瀰漫性収縮を呈し、いずれも CPS 群であった。5例・5枝では対側冠動脈の誘発は陰性か施行されなかった（CPS 群3例、RAP 群1例、OMI 群1例）。

Ach で高度瀰漫性収縮を示した CPS 群の5例（右冠動脈5枝、左2枝）は、胸痛時に心電図変化がなかったもの2例、硝酸剤舌下が無効なもの1例、syndrome X と考えられるもの1例、症状の持続が3～4秒と非常に短いものが1例で、いずれも異型狭心症とは考え難かった。この5例では EM による誘発は左冠動脈に対しては全例に、右冠動脈に対しては4例に施行されているが全て陰性であった。冠動脈の器質的病変は1例で右冠動脈に軽度狭窄を認めたが4例では完全に正常であった。

EM による高度瀰漫性収縮は VAP 群で2例・2枝、RAP 群で2例・3枝、OMI 群で1例・1枝に見られ

た。EM の用量は最大量の 50 μ g が4枝で、35 μ g と 17 μ g が各1枝であった。VAP 群で瀰漫性収縮を示した2枝はいずれも右冠動脈であったが、初期の症例で 7Fr のカテーテルを使用したこともあって瀰漫性収縮に伴ってカテーテルが冠動脈口に楔入していた。カテーテルが楔入した状態での造影では軽度の造影遅延は診断困難であることから、この2枝では TIMI-grade が正確に評価されていない可能性がある。

次に TIMI-0, 1, 2 に分類した血管の中にも冠動脈全体が高度瀰漫性収縮を示し局所的に TIMI-0, 1, 2 の血流低下を示すものが存在したことから、これを“瀰漫性+TIMI \leq 2”とし、瀰漫性収縮を伴わないものを“TIMI \leq 2のみ”として検討した。結果は図4に示すとおりで、Ach でも EM でも“瀰漫性+TIMI \leq 2”の型は CPS 群を除く各群で一定頻度認められ、それぞれの群で Ach の方が頻度が高い傾向を認めた。6群全体をまとめると Ach では21枝7.0%が、EM では16枝3.7%が“瀰漫性+TIMI \leq 2”の型を示した（ $p=0.0588$ ）。

4. 冠狭窄度との関連

冠狭窄度別にみた誘発の結果を図5に示す。注目す

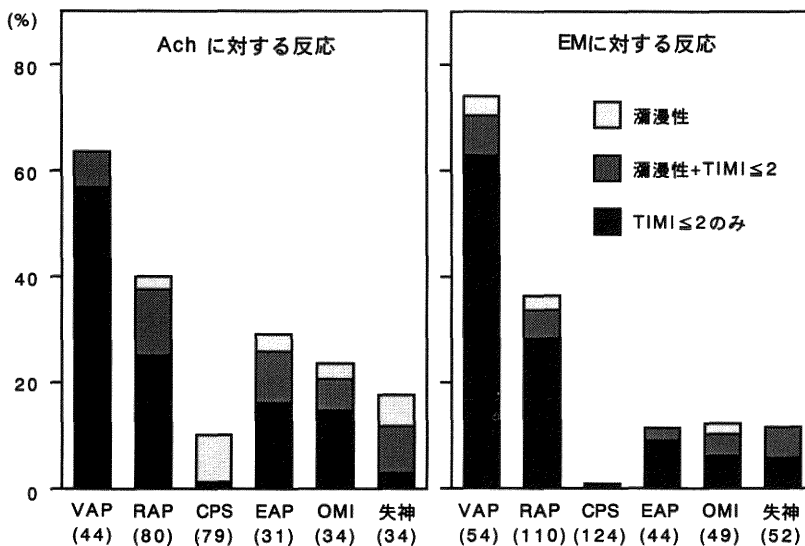


図4 高度瀰漫性収縮に TIMI-0, 1, 2 の血流低下を合併する動脈数の臨床診断別の比較。

TIMI-0, 1, 2 の攣縮を示した冠動脈を、冠動脈全体が高度瀰漫性収縮を示しその一部に TIMI-0, 1, 2 の血流低下を示すもの（瀰漫性+TIMI \leq 2）と、瀰漫性収縮を伴わないもの（TIMI \leq 2のみ）に分けて出現頻度を比較した。“瀰漫性+TIMI \leq 2”は CPS 群では認められなかったが、他の群では一定の頻度で認められ、各群とも Ach の方が EM に比して高い傾向にあった。

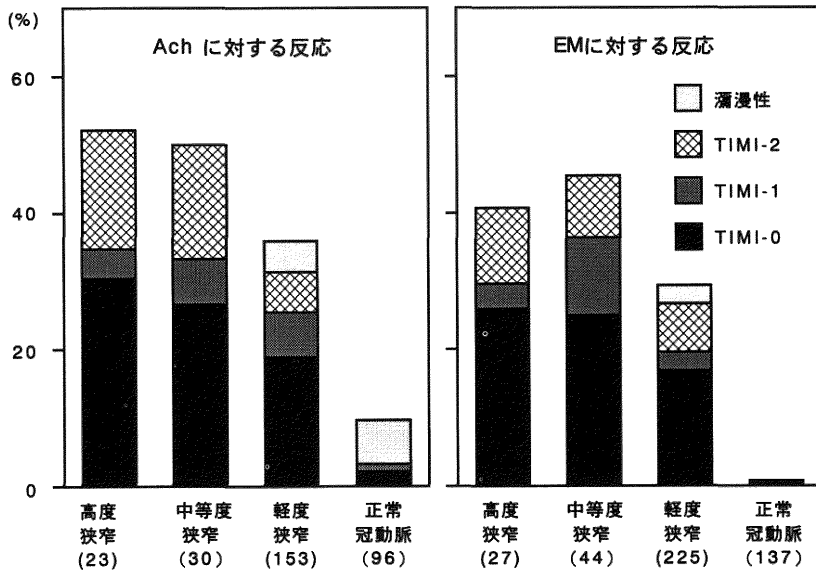


図 5 器質的冠狭窄度と Ach・EM に対する反応（動脈単位での解析）。

高度瀰漫性収縮は中等度狭窄枝と高度狭窄枝には認められなかった。正常冠動脈では EM の陽性枝は 1 枝のみであったが、Ach では TIMI-0 または TIMI-1 の 3 枝を含む 9 枝が陽性であった。

表 5 正常冠動脈症例と 25%以下狭窄症例の冠危険因子の比較（男性のみ）

冠 狭 窄 度	症例数	年齢 (m±S.D.)	冠 危 険 因 子			
			喫 煙	高血圧	高コ血症	糖尿病
正 常	31	25~71 (49±11)	15 (48%)	7 (23%)	1 (3%)	0 (0%)
狭窄度 ≤ 25%	28	35~77 (55±10)	15 (54%)	9 (32%)	9 (32%)	5 (18%)

正常冠動脈群と 25%以下狭窄群の間で年齢 ($p=0.030$)、高コレステロール血症の頻度 ($p=0.0043$) および糖尿病の頻度 ($p=0.0196$) に有意差を認めた。

べきことは Ach でも EM でも高度狭窄枝と中等度狭窄枝には高度瀰漫性収縮は見られなかったことである。さらに、Ach では正常冠動脈にも 96 枝中 9 枝 (9.4%) の陽性枝が認められたのに対して、EM では正常冠動脈の陽性枝は 137 枝中 1 枝のみ (0.7%) であった。

正常冠動脈で Ach が陽性だった 9 枝の攣縮形態は高度瀰漫性収縮が 6 枝と多く、TIMI-0 が 2 枝、TIMI-1 が 1 枝であった。患者単位で見ると Ach の陽性者 68 例の中に左右冠動脈とも正常な症例が 6 例認められた。正常冠動脈で EM が陽性であった 1 枝は下壁誘導の ST 上昇が記録されている異型狭心症例で右冠動脈に TIMI-0 の攣縮が見られたものである。しかし、この患者では左冠動脈には軽度狭窄が認められたので、患者単位でみる

と EM の陽性者 82 例では全例に器質的冠狭窄が認められた。

冠攣縮に関するこれまでの報告では多くの場合軽度の狭窄（特に狭窄度 25%以下の病変）と正常冠動脈を区別しないで扱っている。そこで本研究において正常冠動脈と軽度狭窄を厳密に区別したことの妥当性を検討する目的で、正常冠動脈であった男性 31 例と 25%以下の狭窄を有する男性 28 例の間で冠危険因子を比較した。結果は表 5 に示す通りで、正常群の年齢 (49±11 歳) は 25%以下狭窄群 (55±10 歳) に比して有意に低かった。喫煙と高血圧の頻度には差を認めなかったが、高コレステロール血症の頻度は正常群が 3%であったが 25%以下狭窄群では 32%と有意に高かった。糖尿病は正常群では見られず、

25%以下狭窄群では18%の頻度であった。

5. Ach と EM の両者を投与した症例での検討

Ach と EM の両者を投与した151例、263枝（左147枝、右116枝）について検討した。臨床診断別の症例数と動脈数は VAP 群が22例・32枝、RAP 群が39例・72枝、EAP 群が18例・27枝、CPS 群が35例・68枝、OMI 群が20例・31枝、失神群が17例・33枝であった。左右冠動脈別の枝数は表3に示してある。ここでは動脈単位の解析だけを行った。

臨床診断別の結果を図6に示すが、全体的な傾向は図3に類似していた。VAP 群32枝では Ach 62.5% (20/32)、EM は75.0% (24/32) の陽性率であったが、差は有意ではなかった。RAP 群では Ach の陽性率は34.7% (25/72)、EM の陽性率は29.2% (21/72) であった。CPS 群の68枝では Ach の陽性率は10.3% (7/68)、EM の陽性率は1.5% (1/68) であった ($p=0.0343$)。EAP から失神群までの3群をまとめると Ach の陽性率は20.9% (19/91)、EM の陽性率は12.1% (11/91) であったが差は有意ではなかった ($p=0.1161$)。

6群全てをまとめると Ach は71枝 (27.0%) で陽性、EM は57枝 (21.7%) で陽性であった ($p=n.s.$) が、両者の間には単に誘発率の高低だけでは表現できない不一致を認めた。すなわち、46枝では Ach と EM の両者が陽性であったが25枝では Ach のみが、11枝では

EM のみが陽性であったことから、仮に誘発率が同じであったとしても2種の薬剤で同一の冠動脈に攣縮が誘発されているとは限らないといえる。そして興味深いことには VAP 群では両者陽性枝 (18枝) の次に EM 単独陽性枝 (6枝) が多く、Ach の単独陽性枝は2枝にすぎなかったのに対して、VAP 以外の群では逆に Ach のみ陽性の枝が多かった (図7)。すなわち RAP 群では両者陽性が18枝、続いて Ach のみ陽性が7枝、EM のみ陽性は3枝であった。CPS 群では Ach のみ陽性が6枝 (症例数は4、すべて高度瀰漫性収縮)、両者陽性が1枝で、その他の3群では Ach のみの陽性が10枝、両者陽性が9枝、EM のみ陽性が2枝の順であった。高度瀰漫性収縮を除いても RAP 群・その他群では Ach のみの陽性枝が EM のみの陽性枝より多かった。

冠狭窄度との関連をみると中等度狭窄群と高度狭窄群では19枝が両者陽性、Ach のみ陽性が2枝、EM のみ陽性が2枝で両者の一致率が比較的高かった。これに対して正常冠動脈と軽度狭窄枝では Ach と EM の不一致が多く見られた。正常冠動脈では Ach のみの陽性が8枝 (高度瀰漫性収縮は5枝) で EM の陽性枝はなかった。軽度狭窄枝では Ach のみ陽性が15枝 (高度瀰漫性収縮5枝)、両者陽性が27枝 (高度瀰漫性収縮は2枝)、EM のみ陽性が9枝であった (図示せず)。

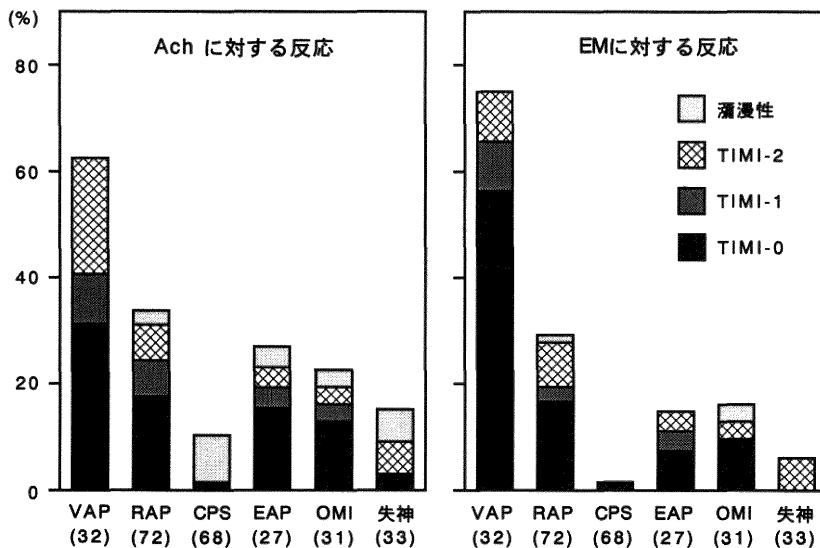


図6 Ach と EM の両者を投与した263枝の臨床診断別の誘発結果。

全体的な傾向は図3に類似している。詳細は本文参照。

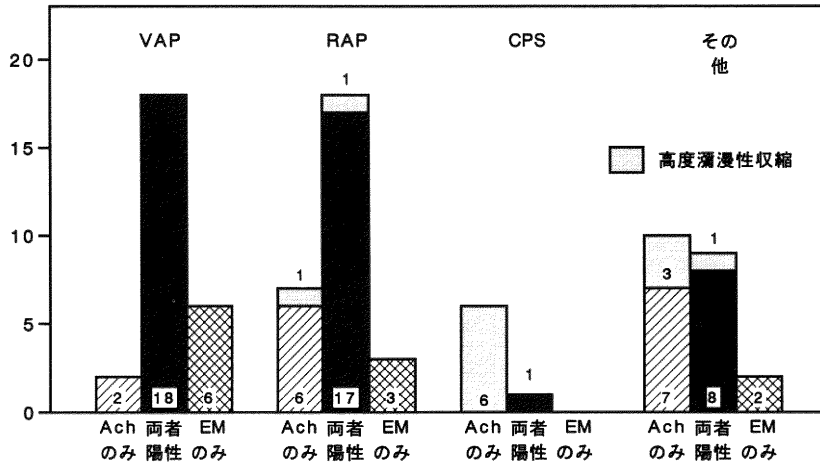


図 7 Ach と EM の両者を投与した 263 枝における両薬剤に対する反応の解離の検討。

VAP 群では両者陽性枝に次いで EM 陽性・Ach 陰性の枝が多かったが EM 陰性・Ach 陽性の枝は少なかった。VAP 群以外では Ach のみ陽性の枝が EM のみ陽性の枝に比して多く認められた。高度瀾漫性収縮を除外すると CPS 群では Ach のみの陽性枝はなくなったが、その他群ではなお Ach のみ陽性の枝が両者陽性枝とほぼ同数見られた。

考 案

Furchgott らによって Ach は内皮細胞の存在下では血管拡張反応を示すが、内皮を除去した血管では収縮を引き起こすことが示されて以来¹⁶⁾、同薬剤に対する注目が高まってきた。臨床的にも Yasue らが Ach の冠動脈内投与によって冠攣縮が誘発されることを報告してから¹¹⁾、Ach を用いて攣縮誘発を行う施設が増えてきた。しかし本研究では Ach と EM の反応に相違を認め、Ach を冠攣縮誘発試験に用いることにはいくつかの問題があると考えられた。

異型狭心症における Ach の陰性例の存在。第一に臨床的に冠攣縮の関与が明らかな VAP 群において、Ach で攣縮が誘発されず EM によってのみ誘発された症例が 3 例存在したことが重要な所見であった。EM では VAP 群の 1 例で攣縮が誘発されなかったが (Ach は使用せず)、この症例では狭心症発作の既往が 1 回だけであったことから冠攣縮の活動性 (disease activity) が他の症例に比べて低かった可能性が推測される (VAP 群 41 例中 37 例では狭心症発作は繰り返し出現していた)。

Okumura らは異型狭心症 70 例に対して Ach を冠動脈内投与し本研究とほぼ同等の 90% (63/70) の誘発率を報告しているが、陰性例 7 例のうち 5 例に EM を投

与し 3 例で陽性であったという¹⁵⁾。Suzuki らも異型狭心症の 11 例中 2 例で Ach が陰性であったが EM は全例陽性であったと報告している¹⁷⁾。さらに本研究では VAP 群において Ach では TIMI-2 の割合が高かったことも VAP 群に対して Ach の攣縮誘発力が弱いことを支持している。

以上から異型狭心症例においては Ach の攣縮誘発率は EM による誘発率よりも低いことが示唆されたが、これを裏付けるために文献上報告されている Ach と EM の異型狭心症に対する攣縮誘発率を本研究の結果も併せて表 6 にまとめた。その結果 Ach の陽性率は 89.5% (119/133)、EM の陽性率は 94.6% (264/279) で EM の誘発率が高い傾向にあった ($p=0.0649$)。ただし Bertrand らの報告だけが EM による誘発率が 84.7% (50/59) と他の報告よりも低く¹⁸⁾、これを除外すると EM の陽性率は 97.3% (214/220) となった。

胸痛症候群における Ach 陽性例の存在と高度瀾漫性収縮の意義。本研究において注目すべき所見の第二は、臨床的には冠攣縮の関与が低いと考えられる患者群において Ach による誘発率が高かったことである。特に冠攣縮が否定的な CPS 群においては Ach が陽性で EM が陰性のものを 4 例 (6 枝) 認め、Ach の偽陽性例の存在が示唆された。一方 CPS 群において EM の陽性

表 6 異型狭心症における Ach と EM による攣縮誘発率の比較

Ach による誘発		EM による誘発	
報 告 者	陽性数/症例数	報 告 者	陽性数/症例数
田村（本研究）	23/26	田村（本研究）	34/35
Okumura（文献15）	63/70	Heupler（文献8）	110/112
Suzuki（文献17）	9/11	Waters（文献9）	32/34
Miwa（文献22）	24/26	Kaski（文献10）	27/28
		Suzuki（文献17）	11/11
		Bertrand（文献18）	50/59
計	119/133（89.5％）	計	264/279（94.6％）

EM による誘発では本研究と文献17は冠動脈内投与であるが、他は静脈内投与である。
文献8は総説であるが、他の文献との重複はない。文献18は他の報告に比して EM の攣縮誘発率が低い。

例を1例（1.6％）認めたが、Bertrand らも248例の非定型的胸痛例のうち3例（1.2％）に EM によって攣縮が誘発された報告をしており¹⁸⁾、臨床診断の限界を示しているが、逆に非定型的胸痛に対する臨床的判断は98％以上正しいともいえる。

本研究とは対照的に Okumura らの報告では異型狭心症以外の93例では1例のみで Ach が陽性であった¹⁵⁾。本研究においては CPS 群の Ach 陽性例は1例を除いて高度攣縮性収縮を呈していたが、Okumura らは攣縮形態については詳しく触れていない。本研究では攣縮性収縮は心電図変化を伴うものだけを陽性としたので心筋虚血は起こっていると考えられるが、臨床的に極めて攣縮の関与が考え難いこと、EM に対する反応は問題なく陰性であったことから Ach による高度攣縮性収縮は冠攣縮の診断基準としては不適当と考えざるを得ない。Newman らによると、高濃度の Ach は冠動脈に器質的狭窄を有さない非定型的胸痛患者において前下行枝末梢あるいは3次分枝の強い狭窄を起こし、胸痛や心電図変化を起こすことがあるという¹⁹⁾。本研究でも高度攣縮性収縮と判定した症例の中に冠動脈の末梢に非常に強い収縮を示すものを認めており、彼らの結果と近い所見であると思われる。Ginsburg らもヒト冠動脈の ring 標本においてムスカリン受容体刺激薬である carbachol は遠位部に強い収縮をきたすことを示している²⁰⁾。Newman らは Ach による収縮が初期の冠動脈硬化を示しているとの考えに疑問を投げかけており、Ach 投与は注意深い病歴聴取以上の情報をもたらさないと結論している。

これに対して冠動脈全体が高度攣縮性収縮を示しその一部に TIMI-0, 1, 2 の血流低下を伴うもの（攣縮性

+TIMI \leq 2）は、Ach でも EM でも VAP 群を含めた各群で一定の頻度で見られたが、CPS 群では見られなかった。従って“攣縮性+TIMI \leq 2”の攣縮形態の意義は高度攣縮性収縮ではなく“TIMI \leq 2”にあると考えられる。このことは冠攣縮の本質が冠動脈全体の収縮ではなく、冠動脈の局所的な収縮によって引き起こされる完全閉塞や造影遅延であることを示唆していると考えられる。

その他の群における Ach の過剰反応。冠攣縮の関与が必ずしも臨床的には判断できないと考えられる EAP 群・OMI 群・失神群では Ach による誘発率が高く、特に EAP 群ではその傾向が強かった。RAP 群では Ach と EM の誘発率はほぼ同等（患者単位で約50％）であったが、Ach と EM の両者を投与した血管に限って検討するとやはり Ach のみの陽性枝が相対的に多かった。この傾向は高度攣縮性収縮を除外しても同様であった。

労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞に対して系統的に攣縮誘発試験を行った報告は比較的少ない。Bertrand らによれば EM による攣縮誘発率は純粋な労作性狭心症では4.3％、安静兼労作性狭心症では13.8％、心筋梗塞では発症後6週以内の症例で20％、それ以後の症例では6.2％であった¹⁸⁾。本研究では EAP 群・OMI 群・失神群ではいずれも EM の誘発率は約20％で Bertrand らの報告に比して高かった。しかし、彼らの報告では前述の様に異型狭心症での誘発率も低かったことから全体に攣縮を過小評価しているように思われる。野坂らは労作性狭心症で18.3％（42/230）、安静兼労作性狭心症で28.6％（75/262）、陳旧性心筋梗塞で23.2％（91/398）と本研究とほぼ同程度の誘発率を報告している²¹⁾。

Ach を用いたものでは Miwa らの報告がある²²⁾。

それによると労作性狭心症における Ach の攣縮誘発率は59% (10/17) と高率であったが、発作閾値が変動する症例の誘発率が90% (9/10) であったことが全体の誘発率が高かった理由である。しかし労作性狭心症における発作閾値の変動は必ずしも冠攣縮だけが原因ではないので²³⁾、彼らの報告で Ach によって攣縮が過大評価されている可能性は否定できない。Ludmer らは前下行枝に50%以上の狭窄を有する安定狭心症8例に Ach を投与したところ全例に用量依存性に前下行枝の収縮を認め、5例では一過性に完全閉塞になったという²⁴⁾。彼らの Ach 投与法は各用量2分間の持続投与で Yasue らの方法とは異なっているが、完全閉塞となった症例についても安静時胸痛の記載はないことから、高濃度の Ach は高度の狭窄を有する冠動脈に対して非特異的に攣縮を誘発し得ることが示唆される。しかし本研究では50%以上の狭窄を有する血管では Ach と EM の両者とも陽性のことが多く、正常冠動脈と軽度狭窄枝に Ach のみの陽性枝が多かったことから、Ludmer らの結果とは必ずしも一致していないように思われる。

いずれにしても現時点において冠攣縮の成因が不明である以上、異型狭心症例の反応を冠攣縮誘発試験の基準として扱うことは妥当と考えられる。本研究では Ach と EM という2種の薬剤に対する反応パターンが VAP 群と非 VAP 群では異なっており、前者では EM 陽性・Ach 陰性の動脈が多かったのに対して後者では Ach のみの陽性の動脈数が多かった。このことから Ach 陽性・EM 陰性例は Ach の偽陽性を示している可能性が大きいと思われる。

器質的冠狭窄と冠攣縮。Ach では正常冠動脈例でも攣縮が誘発されたが、EM では正常冠動脈例には攣縮が誘発されなかった(動脈単位では1枝が正常冠動脈であったが)。このことから Ach による偽陽性の存在が示唆される。特に Ach によって正常冠動脈に誘発される攣縮は高度瀰漫性収縮が多かったことから、この攣縮形態が冠攣縮の診断基準として不適当なことが支持されるが、TIMI-0 も2枝、TIMI-1 も1枝認められたことから高度瀰漫性狭窄を除外してもなお Ach の偽陽性例が存在することが示唆される。

冠攣縮と冠動脈硬化の関連は良く知られているが²⁵⁾、一方で正常冠動脈の冠攣縮についての報告もいくつか存在する。しかしこれらの中には軽度狭窄と正常冠動脈をはっきり区別していないものや²⁶⁾、明らかに軽度狭窄があるのに正常冠動脈としているもの³⁾、発表された冠動脈造影像からは軽度病変の判読が困難なものがある²⁷⁾。

Yamagishi らは造影上正常に見える攣縮部位にも冠動脈内エコーでは動脈硬化巣が認められることを報告し²⁸⁾、動脈硬化と冠攣縮の関連を再認識させた。しかし彼らの報告でも造影で正常としている冠動脈には狭窄があるように見える。従って冠動脈造影でも丁寧に読影すれば軽度の病変を検出することは可能と思われ、冠攣縮症例で厳密に正常な冠動脈造影を示すものは極めて少ないものと考えられる。また当科では誘発試験を行っていない異型狭心症が15例あるが、全例が器質的冠狭窄を有している。本研究では正常冠動脈と狭窄度25%以下の軽度狭窄例の間には年齢と冠危険因子の点で差を認め、正常冠動脈と軽度狭窄を区別することの妥当性が示された。従って冠攣縮が疑われるが何らかの理由で誘発試験が施行できない症例では、正常冠動脈であることは攣縮を否定する強い根拠になると考えられる。

Ach 投与時の冠血行動態。Ach が攣縮誘発のための薬剤として不適當と考えられる他の理由は、本剤が抵抗血管を拡張することである。Ach によって冠動脈がかなり高度に収縮している場合でも、造影剤の注入抵抗が低く冠動脈の造影濃度が薄いことが経験上明らかである。このことは心外膜の冠動脈が収縮している時にも冠血流は増加していることを示している。Okumura らはこれを冠静脈洞血流の計測によって証明している²⁹⁾。しかし、冠攣縮時や冠攣縮に先行して抵抗血管が拡張しているという所見は自然発作や EM による誘発時の観察からは得られていない³⁰⁾。

まとめと結論

臨床的に冠攣縮の関与が確実と考えられる異型狭心症群において Ach が陰性で EM が陽性の症例が3例認められたことから、Ach の偽陰性例の存在が示された。これとは逆に臨床的に冠攣縮の関与が少ないと考えられる患者群では EM より Ach の誘発率が高く、Ach 陽性・EM 陰性の冠動脈が多く存在した。完全閉塞や造影遅延を伴わない高度瀰漫性収縮は Ach で EM よりも高頻度に認められ、非定型的胸痛で見られるが異型狭心症では見られず、器質的冠狭窄のない症例にも起こるという特徴を有していた。高度瀰漫性収縮を除外してもなお非異型狭心症群において Ach 陽性・EM 陰性枝が存在した。

以上から Ach は異型狭心症では冠攣縮を過小評価し、非異型狭心症例では過大評価することが示唆され、攣縮誘発試験に用いる薬剤としては EM の方が適切であると考えられた。高度瀰漫性収縮は冠攣縮の診断基準とし

ては不適當であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり御校閲を頂いた柴田 昭教授に深謝いたします。本研究の遂行に御協力を頂いた山添 優助教授、および五十嵐 裕・松原 琢・田辺恭彦・大島 満・山口利夫・高橋 稔・鈴木正孝・山崎ユウ子・藤田俊夫・相崎俊哉・堀 知行の各先生方、ならびに心カテ室のスタッフ諸氏に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Maseri, A. and Chierchia, S.: Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **25**: 169~192, 1982.
- 2) Maseri, A., Davies, G., Hackett, D. and Kaski, J.C.: Coronary artery spasm and vasoconstriction: the case for distinction. *Circulation*, **81**: 1983~1991, 1990.
- 3) Bory, M., Panagides, D. and Desfossez, L.: Coronary artery spasm in myocardial infarction. *Lancet*, **342**: 436, 1993.
- 4) Igarashi, Y., Tamura, Y., Suzuki, K., Tanabe, Y., Yamaguchi, T., Fujita, T., Yamazoe, M., Aizawa, Y. and Shibata, A.: Coronary artery spasm is a major cause of sudden cardiac arrest in survivors without underlying heart disease. *Cor. Art. Dis.*, **4**: 177~185, 1993.
- 5) 田村雄助, 山添 優, 和泉 徹: 失神と冠攣縮. *現代医療*, **25**: 1365~1367, 1993.
- 6) Igarashi, Y., Yamazoe, M., Suzuki, K., Tamura, Y., Matsubara, T., Tanabe, Y., Yamaguchi, T., Watanabe, K., Aizawa, Y. and Shibata, A.: Possible role of coronary artery spasm in unexplained syncope. *Am. J. Cardiol.*, **65**: 713~717, 1990.
- 7) Curry, R.C.Jr., Pepine, C.J., Sabom, M.B. and Conti, R.: Similarities of ergonovine-induced and spontaneous attacks of variant angina. *Circulation*, **59**: 307~312, 1979.
- 8) Heupler, F.A.: Provocative testing for coronary arterial spasm: risk, method and rationale. *Am. J. Cardiol.*, **46**: 335~337, 1980.
- 9) Waters, D., Szlachet, J., Bonan, R., Miller, D.D., Sauwe, F. and Theroux, P.: Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation*, **67**: 310~315, 1983.
- 10) Kaski, J.C., Crea, F., Meran, D., Rodriguez, L., Araujo, L., Chierchia, S., Davies, G. and Maseri, A.: Local supersensitivity to diverse vasoconstrictor stimuli in patients with variant angina. *Circulation*, **74**: 1255~1265, 1986.
- 11) Yasue, H., Horio, Y., Nakamura, N., Fujii, H., Imoto, N., Sonoda, R., Kugiyama, K., Obata, K., Morikami, Y. and Kimura, T.: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nerve system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation*, **74**: 955~963, 1986.
- 12) Hackett, D., Lankin, S., Chierchia, S., Davies, G., Kaski, J.C. and Maseri, A.: Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. *Circulation*, **75**: 577~582, 1987.
- 13) 藤田俊夫: 虚血性心臓病患者におけるアセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷による冠動脈攣縮反応の解離現象に関する研究. *新潟医学会雑誌*, **108**: 293~300, 1994.
- 14) LaBlanche, L.M., Deturck, R., Fourrier, J.L., Gommeaux, A. and Bertrand, M.E.: Abnormal diffuse coronary vasomotion. *Eur. Heart J.*, **10** (Suppl. F): 111~118, 1989.
- 15) Okumura, K., Yasue, H., Matsuyama, K., Goto, K., Miyagi, H., Ogawa, H. and Matsuyama, K.: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **12**: 883~888, 1988.
- 16) Chesebro, J.H., Knatterud, G., Roberts, R., Borer, J., Cohen, L.S., Dalen, J., Dodge, H.T., Francis, C.K., Hillis, D., Ludbrook, P., Markis, J.E., Mueller, H., Passamani, E.R., Powers, E.R., Rao, A.K., Robertson, T., Ross, A., Ryan, T.J., Sobel, B.E., Willerson, J., Williams, D.O., Zalet, B.L. and Braunwald, E.:

- Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*, **76**: 142~154, 1987.
- 17) **Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V.**: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, **288**: 373~376, 1980.
 - 18) **Suzuki, Y., Tokunaga, S., Ikeguchi, S., Miki, S., Iwase, T., Tomita, T., Murakami, T. and Kawai, C.**: Induction of coronary artery spasm by intracoronary acetylcholine: comparison with intracoronary ergonovine. *Am. Heart J.*, **124**: 39~47, 1992.
 - 19) **Bertrand, M.E., LaBlanche, J.M., Tilmant, P.Y., Thieuleux, F.A., Delforge, M.R., Carre, A.G., Asseman, P., Berzin, B., Libersa, C. and Laurent, J.M.**: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*, **65**: 1299~1306, 1982.
 - 20) **Newman, C.M., Maseri, A., Hackett, D.R., El-Tamimi, H.M. and Davies, G.J.**: Response of angiographically normal and atherosclerotic left anterior descending coronary arteries to acetylcholine. *Am. J. Cardiol.*, **66**: 1070~1076, 1990.
 - 21) **Ginsburg, R., Bristow, M.R. and Davis, K.**: Receptor mechanisms in the human epicardial coronary artery: heterogeneous pharmacological response to histamine and carbachol. *Circ. Res.*, **55**: 416~421, 1984.
 - 22) **野坂秀行, 延吉正清**: 諸種心疾患における冠動脈攣縮と自覚症状の関係: Ergonovine maleate 負荷試験連続 3,000 例の検討. *J. Cardiogr.*, **17** (suppl. XII): 35~47, 1987.
 - 23) **Miwa, K., Fujita, M., Ejiri, M. and Sasayama, S.**: Comparative sensitivity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary spasm in patients with various types of angina pectoris. *Am. Heart J.*, **120**: 544~550, 1990.
 - 24) **Okazaki, Y., Kodama, K., Sato, H., Kitakaze, M., Hirayama, A., Mishima, M., Hori, M. and Inoue, M.**: Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **21**: 1597~1604, 1993.
 - 25) **Ludmer, P.L., Selwyn, A.P., Shook, T.L., Wayne, R.R., Mudge, G.H., Alexander, R.W. and Ganz, P.**: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.*, **315**: 1046~1051, 1986.
 - 26) **MacAlpin, P.N.**: Relation of coronary artery spasm to sites of organic stenosis. *Am. J. Cardiol.*, **46**: 143~153, 1980.
 - 27) **Heupler, F.A.Jr.**: Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms. *Am. J. Cardiol.*, **45**: 873~881, 1980.
 - 28) **Cheng, T.O., Bashour, T., Kleser, G.A.Jr., Weis, L. and Bacos, J.**: Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriograms: a variant of variant. *Circulation*, **47**: 476~485, 1973.
 - 29) **Yamagishi, M., Miyakate, K., Tamai, J., Nakatani, S., Koyama, J. and Nissen, S.E.**: Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **23**: 352~357, 1994.
 - 30) **Okumura, K., Yasue, H., Matsuyama, K., Ogawa, H., Kugiyama, K., Sakaino, N., Yamabe, H. and Morita, E.**: A study on coronary hemodynamics during acetylcholine-induced coronary spasm in patients with variant angina: endothelium-dependent dilatation in the resistance vessels. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19**: 1426~1434, 1992.
 - 31) **Ricci, D.R., Orlick, A.E., Doherty, P.W., Cipriano, P.R. and Harrison, D.C.**: Reduction of coronary blood flow during coronary artery spasm occurring spontaneously and after provocation by ergonovine maleate. *Circulation*, **57**: 392~395, 1977.

(平成 8 年 1 月 16 日受付)