

冠攣縮性狭心症（異型狭心症） 26例の臨床的検討

なが み はる ひこ しお で のぶ お
長 見 晴 彦¹⁾ 塩 出 宣 雄²⁾

キーワード：冠攣縮性狭心症，夜間胸痛，失神発作，
アセチルコリン，カルシウム拮抗薬

要 旨

今回当院において26例の冠攣縮性狭心症を経験した。全例冠動脈造影，アセチルコリンによる薬剤負荷試験が施行された。発症時の症状としては夜間胸痛が最も高頻度にみられたが（26例中19例），4例においては失神発作を認めた。また冠動脈負荷試験においては左冠動脈100%攣縮例を認めた重症例をはじめ，様々な攣縮パターンを認めた。一方多枝冠攣縮は26例中11例に認め，なかでも4例は4枝以上の攣縮を認めた。今回の26症例に対してカルシウム拮抗薬，硝酸薬など投与したところ以後発作は完全に抑制された。冠攣縮性狭心症は冠動脈に器質的変化のある狭心症とは異なる病態を有しており，日本人に多い。その発症には遺伝的要因，環境要因が関与している。本疾患は診断に難渋する場合も多く，少しでも疑いがあれば早期に冠動脈造影を行い，冠攣縮にともなう合併症を予防すべきであると考えられた。

はじめに

異型狭心症は Prinzmetal らによって1956年提唱された狭心症である¹⁾。発作時には冠動脈壁のトーンが一過性に亢進するために冠攣縮が生じ冠動脈血流が低下し，これにより心筋虚血が生じる。冠攣縮によって生ずる典型的な臨床症候群が

一般に異型狭心症である。冠動脈が攣縮によって完全，またはほぼ完全に閉塞されるとその灌流領域に貫壁性虚血を生じ，その結果，心電図上 ST 上昇をともなった狭心症が生じる。一方，冠動脈が攣縮しても不完全に閉塞されるか，または瀰漫性に狭小化される場合，あるいは攣縮により完全に閉塞されていてもその末梢に十分な側副血行路が発達している場合は非貫壁性虚血を生じ，ST 下降を伴った狭心症が生じる。今回，当院にて平成15年4月から平成18年12月までに26例の冠攣縮性狭心症を経験した。その診断となる症状は必ず

Haruhiko NAGAMI et al.

1) 医療法人健晴会 長見クリニック

2) 松江赤十字病院循環器内科

連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

しも胸痛ではなく、興味深い症状を呈した症例も経験したのでその冠動脈造影も呈示しながら文献的考察を加え報告する。

対 象

平成15年4月から平成18年12月までに当院へ来院し、冠攣縮性狭心症を疑った患者を対象とし

た。患者及び家族に病状を説明の後に冠動脈造影を承諾して頂き、専門医療機関循環器内科へ冠動脈造影を目的に紹介し、最終的に冠攣縮による異型狭心症と診断された26症例を対象とした。表1に26症例の年齢、性、合併疾患、主訴、冠攣縮誘発試験(アセチルコリン:Ach 負荷試験)による攣縮部位、攣縮程度、その後の治療薬を示した。

表1 今回の検討が行われた攣縮性狭心症26例の詳細

症例	年 齢	性	主 訴	攣 縮 血 管	治 療 薬	既 往 歴
1	51才	M	1) 早朝排尿時失神発作、気分不快	LAD(100%) LCx(100%)	ヘルベッサ-R (200 mg) /日 アイトロール(40 mg) /日	
2	60才	M	1) 冷水飲水後の胸内苦悶、発汗	Seg 7 (75%) Seg 11 (75%)	アダラート CR (40 mg) /日	高血圧症
3	63才	F	1) 数分間の気分不快と両手の脱力感	Seg 7 (90%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日	
4	57才	M	1) 失神発作	Seg 1 (50%) Seg 2 (50%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日 アイトロール(40 mg) /日	胃潰瘍
5	72才	F	1) 安静時の胸背部痛と両手のかゆみ	Seg 3 (90%)	アイトロール(40 mg) /日 ヘルベッサ-R (100 mg) /日 ノルバスク (5 mg) /日	高脂血症
6	84才	F	1) 安静時胸内苦悶、冷汗	Seg 2 (25%) Seg 4 (25%) Seg 6 (25%) Seg 7 (50%) Seg 10 (25%)	ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症 高脂血症
7	75才	M	1) 安静時頭重感、胸部圧迫感	Seg 7 (50%)	ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
8	64才	F	1) 体動時胸内苦悶	Seg 7 (90%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日	高血圧症
9	51才	M	1) 早朝胸背部痛	Seg 7 (90%)	ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
10	82才	M	1) 作業時胸痛	Seg 7 (99%)	ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
11	66才	M	1) 夜間胸内苦悶	Seg 7 (90%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日	心房細動
12	70才	F	1) 夜間胸内苦悶	Seg 1~4 (70%) Seg 7, 8 (70%) Seg 11~14 (70%)	ニトロール R (40 mg) /日	動脈性慢性閉塞症 脳梗塞
13	66才	F	1) 夜間胸内苦悶	Seg 7 (70%)	ノルバスク (5 mg) /日	高脂血症
14	74才	F	1) 早朝時失神	Seg 6 (90%) Seg 12 (90%)	ノルバスク (5 mg) /日	
15	70才	F	1) 安静時胸内苦悶	Seg 3 Seg 7, 8 (90%) LCx (90%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日	高血圧症 高脂血症
16	81才	F	1) 夜間胸内苦悶	Seg 1, 2 (50%) Seg 7 (50%) Seg 11 (25%) Seg 13 (25%)	ノルバスク (5 mg) /日 アイトロール(40 mg) /日	高血圧症 高脂血症
17	76才	F	1) 夜間胸内苦悶	Seg 7, 8 (70%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日 アイトロール(40 mg) /日	高血圧症 糖尿病
18	76才	F	1) 夜間胸内苦悶	Seg 7 (90%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日 ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
19	73才	F	1) 安静時背部痛	Seg 2 (50%) Seg 7 (90%)	アイトロール(40 mg) /日	高血圧症 高脂血症 逆流性食道炎
20	30才	M	1) 体動時動悸	Seg 6 (50%)	ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
21	56才	F	1) 安静時胸内苦悶	Seg 7 (50%)	アイトロール(40 mg) /日	高血圧症
22	68才	F	1) 早朝時失神	Seg 2 (50%) Seg 7 (70%)	ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
23	36才	F	1) 安静時胸内苦悶	Seg 7 (50%)	アイトロール(40 mg) /日 ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
24	56才	M	1) 安静時気分不快	Seg 2 (50%)	アイトロール (40 mg) /日 ノルバスク (5 mg) /日	高血圧症
25	66才	F	1) 安静時胸部圧迫感	Seg 13 (50%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日	高血圧症
26	74才	F	1) 安静時胸内苦悶	Seg 7 (50%)	ヘルベッサ-R (100 mg) /日	

症 例

症例1 : 51歳, 男性

2004年9月29日早朝時にトイレに行った後, 布団の中で気分不快となり, 数秒間失神し, 家人の呼びかけにも反応しなかった。即刻当院へ家人から電話連絡があり, 患者来院。神経学的所見全く認めず, 心電図, 血圧も正常であった。症状から判断し冠攣縮性狭心症と診断し, 専門医療機関循環器科に精査目的にて紹介した。冠動脈造影(CAG)では右冠動脈(RCA)左冠動脈(LDA, LCx)は全て正常であったが, Ach 負荷試験にて LDA, LCx は100%狭窄をきたし心室細動となりミリスロール投与にて洞調律に回復した(図1)。

症例2 : 60歳, 男性

2005年7月に冷水を飲むと気分不快, 発汗, 胸内苦悶があるとの主訴で来院した。来院時心電図は正常であったが, 冠攣縮狭心症を疑い CAG 目的に紹介入院させた。Ach 負荷試験にて LAD (Seg 7) 及び, LCx (Seg 11) に75%の冠攣縮を認めた。

症例3 : 63歳, 女性

主訴: 以前より数分間の気分不快及び両手の脱力感があったが数分間にて治癒するため放置していたが, 時折症状出現のため不安になり2005年2月に来院した。心電図, 血圧とも異常はなかった。症状から判断して冠攣縮性狭心症と診断し, 精査目的に紹介した。CAGにて RCA, LCA とも異常なし。しかし Ach 負荷試験にて LAD (Seg 7) に有意な攣縮を認めた(図2)。

症例4 : 57歳, 男性

2004年8月早朝安静時に数分間の失神発作があり, 家人に連れられ来院した。心電図, 血圧とも

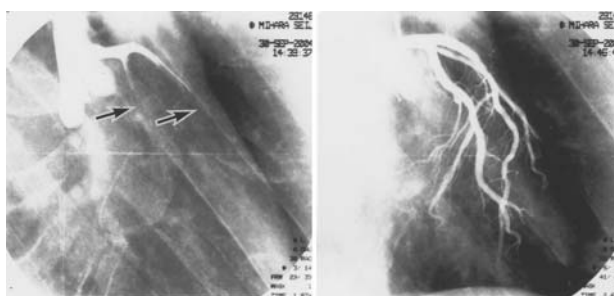


図1

症例1における Ach 負荷試験において LAD, LCx すべて100%攣縮した(→)(左側)。一方ニトログリセリン静注にて攣縮は解除された(右側)。



図2

症例2における Ach 負荷試験(左側), ニトログリセリン舌下後(右側)の CAG を示す。Ach 負荷により Seg 7 (→) の攣縮を認める。

異常は認めなかったが, 冠攣縮性狭心症を疑い CAG 目的に紹介した。CAG にては左右冠動脈は正常。Ach 負荷試験にて RCA (Seg 1 : 50%, Seg 2 : 50%, Seg 3 : 90%), LAD (Seg 7 : 75%) の攣縮を認めた(図3)。

症例5 : 72歳

2004年5月に時折出現する安静時気分不快感, 及び手足の痒みの出現にて来院した。来院時血圧, 心電図とも異常なかったが, 経過から冠攣縮性狭心症と診断し紹介入院させた。CAG の結果は Ach 負荷試験にて左 LAD (Seg 7, Seg 8) の攣縮を認めた(図4)。

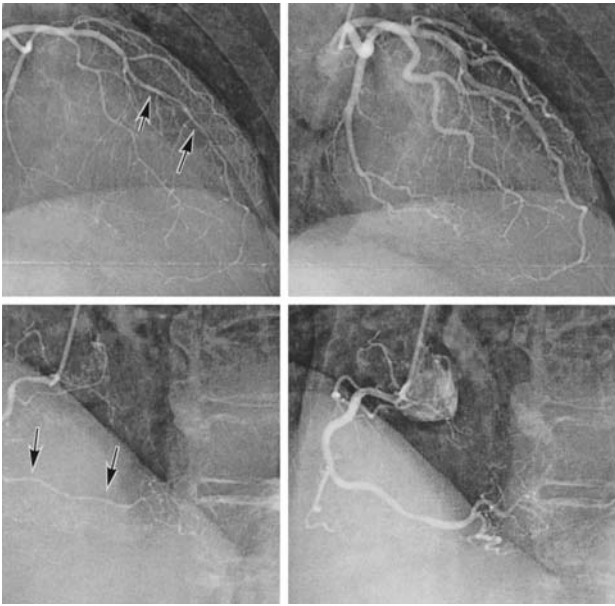


図3

症例4におけるAch負荷CAGを示す。RCAはSeg 1, 2, 3とも攣縮し(→)(左下段), またLAD 75%攣縮した(⇨)(左上段)。一方ニトログリセリン舌下にて攣縮は解除された。

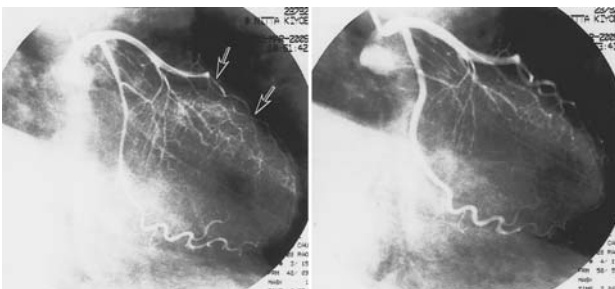


図4

症例5におけるAch負荷CAGを示す。LAD (Seg 7, 8)の攣縮を認め(⇨)(左側), ニトログリセリンにて攣縮は解除された。

考 察

狭心症のうち冠攣縮性狭心症の正確な頻度に関する報告は少ない。本邦での頻度はShimokawaraらの報告では13%, Nosakaら²⁾は12.8%とされている。

冠攣縮性狭心症の発作は特に夜間から早朝にかけての安静時に出現しやすく, 午前中には軽度の

労作によっても誘発されるが, 他方午後からはかなりの労作によっても誘発されないという特徴がある。本疾患の誘因としては喫煙, 過換気, 寒冷, アルコール多飲, 精神的ストレスなどが考えられる。また本疾患は安静時狭心症(異型狭心症)のみならず, 労作性狭心症, 急性心筋梗塞, 及び心臓突然死などの虚血性心疾患の発生上重要な役割を担うものと考えられ, 重要な疾患である。冠攣縮例の冠動脈はAchにより攣縮が誘発され, ニトログリセリンにより著明に拡張する。このニトログリセリンによる冠攣縮血管拡張作用機序については最近, ニトログリセリンを含む亜硝酸薬は生体内で一酸化窒素(NO)に変換され, これがグアニル酸シクラーゼを刺激してcGMPを増加させ, 血管を拡張する事実が明らかになった。一般に冠動脈の正常血管内皮細胞ではNOが生成放出され血管緊張が抑制されているが, 冠攣縮例の冠動脈においては定常状態及びAch刺激下でのNO生成が不足し血管緊張性が異常に亢進している。また冠攣縮は欧米人より日本人に多く, その要因として日本人の場合, 冠攣縮群では血管内皮型NO合成酵素(eNOS)遺伝子のうちexon 7およびexon 5転写調節領域の点変異(Glc298Asp, T-786C)が有意に多く認められる点が推測されている。いずれにしても冠動脈造影上正常に見える冠血管においても動脈硬化により内皮細胞が障害された上に, 血管平滑筋が様々な神経体液性の血管作動性物質に対し過敏反応し異常収縮することが本疾患の病態と考えられている³⁾。

本疾患の診断基準としては1)発作が安静時に出現する。2)発作が心電図のST上昇を伴う(担し陳旧症例では当てはまらない)。3)発作を引き起こすのに要する運動閾値の著明な日内変動がみ

らえる (早朝に出現しやすい)。4)発作が過換気によって誘発される。過換気誘発試験は特異度が極めて高い。5)発作はCa拮抗薬により抑制されるが、 β 遮断薬は冠動脈を収縮させ、発作を憎悪させる、などがある。以上の診断基準は存在するものの本疾患の診断で最重要点は発作時の心電図を記録できるか否かという点である。確かに過呼吸負荷により発作誘発後の心電図を記録したり、24時間連続 (ホルター) 心電図計を用いて日常生活の心電図を記録することが簡便かつ有用な方法である。しかしながら冠動脈造影及び、冠動脈インターベンションが安全に行われる様になった今日、冠攣縮の発生部位や攣縮程度を完全に把握する事は临床上不可欠なものであり、冠攣縮の診断を目的とした冠動脈造影、冠攣縮誘発試験は必須と考える。冠攣縮誘発試験にはエルゴノミンの静注、冠動脈内投与、Ach冠動脈内投与が行われている。自験例では全例、冠動脈造影、Ach負荷試験が施行された。

先ほども述べたが本疾患の臨床症状は安静時 (特に夜間安静時) 胸痛が多く、その理由として夜間は副交感神経による優位支配下にありその主役を担うAchによる冠動脈攣縮が誘発され易いと考えられる。自験例でも26例中19例に夜間胸痛が出現していた。この他特に注目すべき点としては失神発作4例認めたという点である。失神発作を主訴に来院し冠攣縮性狭心症と診断された臨床例はこれまでもある程度報告されており、心疾患にともなう失神症例の7-8%が冠攣縮性狭心症によるものであるという報告もある⁴⁾。今回の症例1の場合も早期時失神発作で当院へ来院したが冠動脈造影時のAch負荷試験にてLAD, LCx 2枝とも100%攣縮を呈した重症異型狭心症例であり、突然死の危険性もあった。一般に失神発作

の患者を診た場合は通常神経内科的な疾患をまず考えるのが一般的であり、神経専門医に紹介することが多いが、今回の4症例のように失神の鑑別診断として冠攣縮にともなう失神症例もある事を銘記しておくべきと考える。一般にAchは正常血管内皮細胞に対し拡張作用を障害血管に対しては収縮作用を有する。従って症例1の場合、排便時の副交感神経亢進 (Achの過剰産生) が障害冠血管内皮細胞の平滑筋細胞に直接作用し攣縮が生じたと推測される。また症例2, 5の様に口腔内寒冷刺激による気分不快、あるいは手足の脱力、痒みといった日常臨床例にて多くみられ放置され易い症状が初発症状であるが実際は冠攣縮症例であったことは文献的検索においてもあまり報告はなく、本疾患の診断時には注意すべき症状であることを肝に銘じるべきである。

本疾患の治療法は発作時は硝酸薬の舌下錠が奏功する。硝酸薬の舌下でも効果がない場合は硝酸薬の点滴静中、Ca拮抗薬の内服、ジルチアゼムの点滴、さらにニコランジルの点滴を行う。一方、発作の予防としては冠攣縮性狭心症は血管平滑筋においてCaイオンが増加しており、この予防にはCa拮抗薬が最適である。Ca拮抗薬としては現在ニフェジピンやジルチアゼムが繁用されているが、これらの薬剤は作用時間が6時間程度であることより夜間から早朝の発作の予防には眠前投与が望ましい。最近では第三世代のアムロジピンが使用されるが、即効性がないためdisease activityが亢進している急性期には不適切と思われる⁵⁾。自験例では確定診断がついた後に表に示す薬剤投与を行って発作予防しているが、発作は今のところ100%抑制されている。

今回、自験例では多枝冠攣縮は26例中11例に認められた。特に症例6, 12, 15, 16は4枝以上で

あった。泰江ら⁶⁾は異型狭心症12例のうち突然死した5例は多枝病変であったとしている。また名村ら⁷⁾は右冠動脈右室枝の単独攣縮により右室梗塞に至った症例を、また池田ら⁸⁾は中隔枝単独攣縮により生じた純中隔梗塞例を報告している。このように本疾患では攣縮部位、程度の把握が臨床に重要な意義がある。一方ではCAGの際攣縮誘発試験を行っても小病変の攣縮は見落とされてし

まう可能性もあり、その診断に際しては合併症予防のためにも慎重かつ正確でなければならない。

この論文投稿後に胸背部違和感で来院した5人に対してCAGを施行したところいずれも冠攣縮をきたし、なかにはAch負荷によってRCA, LAD 99%狭窄が生じた患者もいた。あらためて本症の潜在症例の多さを痛感した。

文 献

- 1) Prinzmetal M. et al: Angina pectoris: LA Variant form of angina pectoris: Preliminary report. Am J Med 27: 375-388 1959
- 2) Shimokawa H. et al: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. Int J Cardiol 18: 331-349, 1988
- 3) 小川弘文: 冠攣縮. 虚血性心疾患を診る①病態と診断. 文光堂: 56-61
- 4) 堀田大介 ほか: 意識消失発作を繰り返した異型狭心症の1例. 日内会誌83: 125-127, 1995
- 5) 齊藤 幹 ほか: 冠動脈疾患からみた治療法. 異型狭心症. Mebio 18: 51-56, 2001
- 6) 中尾浩一: 冠攣縮性狭心症: 多枝病変攣縮の臨床的特徴. 日臨床61: 140-146, 2003
- 7) 名村正伸 ほか: 右冠動脈右室枝攣縮によると思われる急性心筋梗塞の1例. 心臓28: 808-813, 1996
- 8) 池田俊太郎 ほか: 冠攣縮による純中隔梗塞の1例. 心臓27: 995-999, 1995