

# Abnormal Vasoconstriction to Ergonovine and Cold Stimulation in Forearm of Patients with Vasospastic Angina

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7898">http://hdl.handle.net/2297/7898</a>

## 血管攣縮性狭心症患者における四肢血管 収縮異常に関する研究

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任：服部 信教授)

中 村 由 紀 夫

(昭和61年9月6日受付)

異型狭心症患者における四肢末梢血管収縮異常の機序を明らかにするため、血管攣縮性狭心症患者15例 (VSA群)、冠動脈攣縮を有さない患者13例 (コントロール群)を対象とし、前腕抵抗血管に対するエルゴノヴィン (0.3 mg, iv)、寒冷刺激、フェントラミン (10 mg, iv) および反応性充血の影響について比較検討した。エルゴノヴィン負荷に際しては、エルゴノヴィン投与後全例に硝酸イソソルビド (ISDN) 10 mgを冠動脈内注入した。エルゴノヴィン投与により両群とも、血圧および前腕血管抵抗は有意に増加したが、心拍数は不変であった。エルゴノヴィン投与前値に対する投与後の前腕血管抵抗の変化率およびISDN投与後の値に対するエルゴノヴィン投与後の前腕血管抵抗の変化率はそれぞれ、VSA群で $182 \pm 134\%$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)、 $288 \pm 157\%$ であったのに対して、コントロール群ではそれぞれ $43 \pm 26\%$ 、 $172 \pm 75\%$ といずれもVSA群が有意に高値を示した ( $p < 0.01, p < 0.05$ )。寒冷刺激に対する反応では、血圧、心拍数および前腕血管抵抗は両群とも有意に上昇した。しかし、前腕血管抵抗の前値に対する変化率はコントロール群が $44 \pm 33\%$ であったのに対しVSA群が $293 \pm 267\%$ と、VSA群が有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。一方、VSA群とコントロール群における、フェントラミン投与による前腕血管抵抗の前値に対する変化率は、それぞれ $-39 \pm 17\%$ 、 $-54 \pm 12\%$ 、また反応性充血により求めた最小前腕血管抵抗は、それぞれ $3.2 \pm 1.4$  units、 $3.2 \pm 1.0$  unitsと、いずれも両群間で差はなかった。以上より、血管攣縮性狭心症患者においては冠動脈のみならず前腕抵抗血管にも血管収縮異常が存在することが示され、この血管収縮異常の1因として前腕抵抗血管自体の反応性の亢進が関与している可能性が示唆された。そして、これらの病態には安静時の $\alpha$ 交感神経系の緊張度や、反応性充血により評価した血管拡張能の影響はないものと考えられた。

**Key words** generalized vasospastic disorder, vasospastic angina, forearm vessel, ergonovine, cold pressor test

従来より異型狭心症患者において、その発作が冠動脈攣縮によって起きること<sup>1)</sup>は広く知られている。しかし近年、異型狭心症のみならず、労作狭心症<sup>2)</sup>、不安定狭心症<sup>3)</sup>および急性心筋梗塞<sup>4)</sup>においても冠動脈攣縮が重要な意義を有していることが明らかとなってきた。Maseriら<sup>5)</sup>は、これら冠動脈の攣縮が関与する狭心症に対して血管攣縮性狭心症なる概念を提唱している。現在、冠動脈攣縮の原因としては自律神経調節異常<sup>6)</sup>、心筋代謝産物に対する反応<sup>8)</sup>、内因性血管作動物質による異常収縮<sup>9)</sup>など、種々の説が報告されている。

このように冠動脈攣縮の臨床病態は冠動脈造影法の発達や、詳細な臨床像の検討からかなり解明されてきてはいるが、その機序については今だ明らかではない。

一方、偏頭痛の前駆期<sup>10)11)</sup>や、Raynaud現象<sup>12)</sup>にも、関連動脈の血管収縮異常が関与していると考えられている。Millerら<sup>13)</sup>は、異型狭心症患者では偏頭痛やRaynaud現象の合併が健常者および同程度の冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者に比べ有意に高値を示すと報告した。このことは、血管攣縮性狭心症患者の一部では、冠血管床のみならず、その他の血管床にも血

Abbreviations: ISDN, isosorbide dinitrate; PRHBF, peak reactive hyperemia blood flow; VSA, vasospastic angina

管収縮異常が存在する可能性を示唆している<sup>13)14)</sup>。しかし、これまで血管攣縮性狭心症患者においてエルゴノヴィン<sup>15)</sup>、メサコリン<sup>16)</sup>、エピネフリン<sup>17)</sup>などの薬物刺激や、寒冷刺激試験<sup>17)</sup>、精神的ストレス<sup>18)</sup>などの生理的刺激に対する冠血管反応に関する検討は多くなされているが、これらの刺激に対する末梢血管反応についての検討はみられない。しかし、著者はすでに異型狭心症患者の前腕抵抗血管は寒冷刺激に対して過剰収縮反応を示すことを明らかにし、異型狭心症患者では、冠動脈のみならず、四肢末梢血管にも血管収縮異常が存在する可能性を報告した<sup>19)</sup>。

本研究においては、この異型狭心症患者にみられる四肢末梢血管収縮異常の機序をさらに明らかにする目的で、血管攣縮性狭心症患者を対象とし、以下の検討を行った。すなわち、冠動脈造影時のエルゴノヴィン負荷試験に際し、ストレインゲージプレチスモグラフを用いて前腕血管抵抗の測定を同時に行い冠動脈と前腕抵抗血管の収縮反応を比較し、それらの関連性を検討した。次に前腕抵抗血管に対する $\alpha$ 交感神経系の関与の程度をみるため寒冷刺激と $\alpha$ 遮断剤投与に対する前腕血管抵抗の変化を検討し、さらに前腕抵抗血管の血管拡張能を評価するため反応性充血の影響についても検討した。

## 対象および方法

### 1. 対象の選択

胸痛、心電図異常および陳旧性心筋梗塞後の精査のため冠動脈造影時にエルゴノヴィン負荷試験を施行した患者 28 例を対象とした。患者は、心電図変化を伴う安静時狭心症を有し、エルゴノヴィン負荷試験が陽性である血管攣縮性狭心症患者 15 例（男性 13 例、女性 2 例、年齢  $51 \pm 6.9$  才 [平均値  $\pm$  標準偏差]、VSA 群）と冠動脈攣縮を認めなかった 13 例（男性 11 例、女性 2 例、年齢  $45 \pm 8.9$  才、コントロール群）の 2 群に分け比較検討した（表 1）。エルゴノヴィン負荷試験での冠動脈攣縮陽性の判定基準は高山ら<sup>20)</sup>の方法に基づき、硫酸イソソルビド投与後に対して 50%以上の狭窄を示したものを冠動脈攣縮陽性とした。年齢、男女比には両群間で差を認めなかった。VSA 群の内訳は、安静時狭心症 6 例、安静時兼労作狭心症 9 例で、このうち安静時狭心症の 2 例と安静時兼労作狭心症の 3 例に陳旧性心筋梗塞の合併を認めた。また安静時兼労作狭心症の 1 例は AC バイパス術後の症例であった。VSA 群の発作時心電図変化は ST 上昇型 7 例、ST 下降型 7 例、T 波の陽性化 1 例であった。コントロール群の内訳は労作狭心症 2 例、冠動脈造影上 75%以上の器質的狭窄を有さず、運動負荷試験、エルゴノヴィン負荷

試験ともに陰性の非定型的胸痛例 5 例、胸痛を有しない AC バイパス術後 3 例、陳旧性心筋梗塞のみの例 3 例であった。VSA 群中、偏頭痛と Raynaud 現象の合併例を 1 例に、偏頭痛単独、Raynaud 現象単独合併をそれぞれ 1 例に認めた。なお、高血圧、糖尿病および重症心不全を有する例は対象から除外した。

### 2. 前腕血流量の測定

前腕血流量はストレインゲージプレチスモグラフ (SPG-16, MedaSonics) を用い静脈閉塞法により求めた<sup>21)</sup>。静脈閉塞圧は 30 mmHg とし、前腕血流量測定中は手への血流を手首にまいたカフの圧を収縮期圧以上（通常 200~250 mmHg）にして阻血した。前腕血管抵抗 (units) は、平均血圧 (mmHg) を前腕血流量 (ml/100 ml/min) で除して算出した。前腕血流量のコントロール値としては、装置を装着後少なくとも 15 分の安静の後、15 秒間隔で 3 回以上測定しその平均値を用いた。

### 3. エルゴノヴィンに対する前腕血管反応の測定

Sones 法<sup>22)</sup>による冠動脈造影時にエルゴノヴィン負荷試験を施行し、その間 Sones カテーテル挿入側と反対側の前腕で前腕血流量の変化を測定した。収縮期、拡張期および平均血圧は圧トランスデューサ (746, Siemens) を用いて測定し、心拍数は、モニター心電図より求めた。エルゴノヴィン負荷試験は、コントロールの冠動脈造影を施行した後、まずエルゴノヴィン (ergometrine maleate, エルメトリン, 武田薬品工業) 0.1 mg を静注投与し、3 分後に冠動脈造影を施行した。この時点で、胸痛発作や明らかな虚血性心電図変化を認めない場合はさらにエルゴノヴィン 0.2 mg を追加投与し、3 分後に冠動脈造影を施行した。検査中、12 誘導心電図は 30 秒ごとに記録し、血圧は冠動脈造影時以外は連続記録した。前腕血流量の測定は、コントロールの冠動脈造影前とエルゴノヴィン静注投与後は 30 秒間隔で行った。エルゴノヴィン 0.1 mg 静注投与で、冠動脈攣縮による胸痛を認めた例は 3 例 (No. 1, 4, 8)、エルゴノヴィン 0.2 mg 追加投与により胸痛を認めた例は 2 例 (No. 10, 11) であった。これらの例では胸痛出現直前の前腕血流量より、その他の例ではエルゴノヴィン 0.2 mg 追加投与 3 分後に冠動脈造影を施行する直前の前腕血流量より前腕血管抵抗を求め、これをエルゴノヴィン投与後の値とした。さらに硝酸イソソルビド (isosorbide dinitrate, ISDN, ニトロール, エーザイ) 10 mg 冠動脈内注入 1 分後の前腕血流量より前腕血管抵抗を求め、これを ISDN 投与後の値とした。図 1 に実例を示す。エルゴノヴィン投与により冠動脈は収縮し、同時に前腕血管抵抗は増加しているのが認められる。これに対し、ISDN 投与後は冠動

脈は拡張し前腕血管抵抗は減少している。

4. 寒冷刺激, フェントラミンおよび反応性充血に対する前腕血管反応の測定

28例中14例で, 寒冷昇圧試験および反応性充血に対する前腕血管反応を, この14例中の12例でフェントラミン静注に対する前腕血管反応を測定した。すべての検査は, 室温24°Cから26°Cの部屋で患者を仰臥位とし, 装置装着後少なくとも20分以上安静にした後

行った。血圧は前腕血流量測定側と反対側で水銀血圧計にて測定し, 平均血圧は拡張期血圧に脈圧の1/3を加えて算出した。心拍数はモニター心電図により求めた。

寒冷昇圧試験は, 前腕血流量測定側と反対側の手を氷水に1分間浸して行った。血圧, 心拍数は30秒ごとに, 前腕血流量は15秒ごとに測定し, 寒冷刺激前と寒冷刺激後1分の前腕血管抵抗を求め比較検討した<sup>19)</sup>。

Table 1. Clinical and angiographic characteristics of patients studied

Patients with vasospastic angina								
Patient	Age (yrs)	Sex	ECG		Coronary angiography		OMI	Chest pain
			Resting	Episode	Control	Spasm		
1	56	M	poor prog R	V <sub>1-4</sub>	ST ↑ II III, V <sub>F</sub> V <sub>1-4</sub>	90% LAD, 90% LCX	LAD, LCX	(+) NE
2	40	M	Q wave	V <sub>1-5</sub>	ST ↑ V <sub>3-5</sub>	90% LAD	LAD	(+) NE
3*	54	M	Normal		ST ↑ II III, V <sub>F</sub>	99% LAD, 50% LCX	LCX	(-) NE & E
4	59	M	Normal		ST ↓ II III, V <sub>F</sub> V <sub>6</sub>	75% RCA	RCA	(-) NE & E
5	54	M	Normal		ST ↓ II III, V <sub>F</sub> V <sub>4-6</sub>	Normal	RCA, LCX	(-) NE & E
6	42	M	Q wave	II III, V <sub>F</sub>	ST ↓ V <sub>6</sub>	100% RCA, 75% LAD	LAD, LCX	(+) NE & E
7	54	M	Q wave	II III, V <sub>F</sub>	ST ↓ V <sub>4-6</sub>	75% RCA, 50% LAD	LAD	(+) NE & E
8	41	M	Normal		ST ↓ V <sub>5,6</sub>	90% LCX	RCA	(-) NE & E
9	59	M	Normal		ST ↑ V <sub>2-4</sub>	Normal	RCA, LCX	(-) NE
10	55	M	Normal		ST ↑ II III, V <sub>F</sub>	75% LAD, 50% RCA	RCA	(-) NE
11	56	M	Normal		ST ↑ II III, V <sub>F</sub>	75% RCA	RCA	(-) NE
12	41	F	Normal		ST ↓ II III, V <sub>F</sub>	Normal	RCA	(-) NE & E
13	53	M	Normal		ST ↑ II III, V <sub>F</sub>	50% LAD	RCA	(-) NE
14	49	F	Normal		ST ↓ I, V <sub>L</sub> V <sub>3-6</sub>	50% LCX	RCA	(-) NE & E
15	57	M	Negative	T II III, V <sub>F</sub> V <sub>4-6</sub>	Positive T II III, V <sub>F</sub> V <sub>4-6</sub>	90% LAD	LAD	sube (+) NE & E

Control patients								
Patient	Age (yrs)	Sex	ECG		Coronary angiography		OMI	Chest pain
			Resting	Exercise Test	Control	Spasm		
16	37	F	Normal	Negative	Normal	(-)	(-) NE	
17	41	M	Normal	Negative	50% LAD	(-)	(-) NE	
18	51	M	Normal	ST ↓ II III, V <sub>F</sub> V <sub>4-6</sub>	90% RCA, 90% LCX, 50% LAD	(-)	(-) E	
19*	51	M	Q wave	V <sub>1,2</sub>	Negative	100% RCA, 75% LAD, 75% LCX	(-)	(+) (-)
20	43	M	Normal	Negative	Normal	(-)	(-) NE	
21	45	F	Normal	Negative	Normal	(-)	(-) NE	
22	54	M	Normal	Negative	Normal	(-)	(-) NE	
23	52	M	Q wave	V <sub>1-5</sub>	Negative	90% LAD	(-)	(+) (-)
24*	35	M	Q wave	II III, V <sub>F</sub>	Negative	100% RCA	(-)	(+) (-)
25	59	M	Q wave	III, V <sub>F</sub>	ST ↓ V <sub>4-6</sub>	100% RCA, 50% LAD	(-)	(+) E
26*	44	M	Normal	Negative	Negative	90% LAD, 90% RCA, 90% LCX	(-)	(-) (-)
27	51	M	poor prog R	V <sub>1-3</sub>	Negative	90% RCA, 75% LAD	(-)	(+) (-)
28	37	M	Q wave	V <sub>1-3</sub>	Negative	Normal	(-)	(+) (-)

Abbreviations: ST ↑, ST-segment elevation; ST ↓, ST-segment depression; LAD, left anterior descending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery; OMI, old myocardial infarction; prog, progression; E, exertional; NE, nonexertional; M, male; F, female; sube, subendocardial infarction; \*, patient who underwent coronary artery bypass graft.

フェントラミンに対する前腕血管反応の評価は、フェントラミン (phentolamine mesilate, レギチーン, 日本チバガイキー) 10 mgを5分間で静注投与し、静注前および静注後血圧が前値に復するまで30秒間隔で血圧、心拍数、前腕血流量を測定して行った。前腕血管抵抗は、フェントラミン静注前と静注後の最小の前腕血管抵抗を求め比較検討した<sup>29)</sup>。

反応性充血に対する前腕血管反応の測定は、上腕にまいた静脈閉塞用カフのカフ圧を収縮期血圧以上とし5分間上腕動脈を閉塞後解除することにより行った。閉塞解除後5秒、15秒、30秒、45秒、1分、1分30秒、2分、3分、4分、5分前腕血流量を測定し、それらの最大値 (peak reactive hyperemia blood flow, PRHBF) で平均血圧を除いて最小前腕血管抵抗を算出した<sup>24)25)</sup>。

#### 5. プロトコール

いずれの検査も午前中に<sup>29)</sup>朝食を絶食として施行した。服用薬は少なくとも検査の24時間前より中止し、その間の狭心症発作時にはニトログリセリンを舌下投与した。エルゴノヴィンに対する前腕血管反応の測定はエルゴノヴィン負荷試験時に行い、寒冷刺激、フェ

ントラミンおよび反応性充血に対する前腕血管反応の測定については、エルゴノヴィン負荷試験の前または後1週間以内に寒冷刺激、反応性充血、フェントラミン静注の順で20分以上の間隔をおいて行った。

#### 6. 統計学的処理

諸計測値はいずれも平均値±標準偏差で示した。有意差の検定は、危険率5%以下を有意とし、pairedおよびunpaired Student's t-testで行った。正規性をはずれる成績値に対してはWilcoxon rank sum testを用いた。3群間の平均値の比較では各平均値を一元配置分散分析で検定し、有意差が見られた場合はさらにDuncan法により多重比較を行った。

### 成 績

#### 1. エルゴノヴィンに対する前腕血管反応

エルゴノヴィンに対するVSA群およびコントロール群での血管反応の結果を表2、図2、図3、および図4に示す。表2に示すように薬物投与前の循環諸指標の値は、VSA群とコントロール群でそれぞれ、心拍数 $68 \pm 11$  beats/min,  $71 \pm 11$  beats/min, 収縮期血圧 $147 \pm 19$  mmHg,  $134 \pm 24$  mmHg, 拡張期血圧 $78 \pm 11$

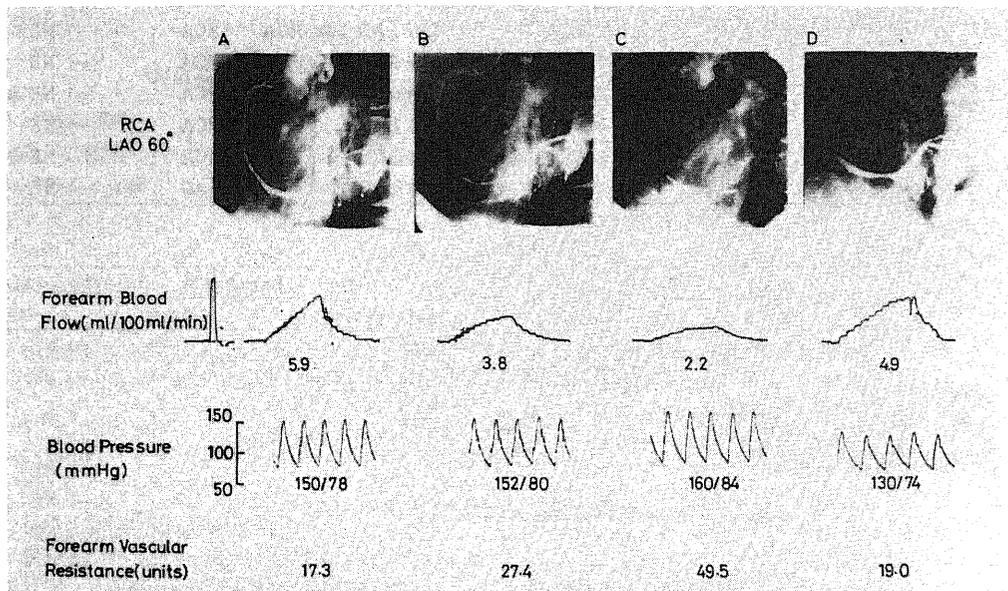


Fig. 1. Coronary arteriograms and corresponding forearm blood flows and arterial blood pressures during ergonovine provocation test of patient 10 (Table 1). A, before intervention; B, 3 min after intravenous (i.v.) injection of 0.1 mg ergonovine; C, 3 min after i. v. injection of 0.2 mg ergonovine; D, 1 min after intra-coronary arterial injection of 10 mg isosorbide dinitrate; RCA, right coronary artery; LAO, left anterior oblique.

Note that the right coronary arterial spasm was induced by ergonovine and at the same time, forearm blood flow decreased and arterial blood pressure increased, suggesting that the arterial vasoconstriction was induced by ergonovine in forearm vessels as well as in coronary arteries.

Table 2. Hemodynamic effects of ergonovine and isosorbide dinitrate

	Vasospastic angina			Control		
	Baseline	Ergo	ISDN	Baseline	Ergo	ISDN
		(n=15)			(n=13)	
Heart rate (beats/min)	68±11	68±10	71±7	71±11	71±10	83±12**§§
Systolic BP (mmHg)	147±19	166±25*	137±22§§	134±24	164±28**	132±29§§
Diastolic BP (mmHg)	78±11	88±11*	78±11§	77±11	90±11**	77±9§§
Mean BP (mmHg)	101±12	114±15**	99±13§§	96±14	115±15**	95±15§§
FBF (ml/100ml/min)	4.4±2.5	2.0±1.4**	5.5±2.6§§	4.0±2.0	3.4±1.4	7.7±4.4**§§
FVR (units)	30.4±14.9	71.1±52.2**	22.4±14.6§§	27.8±9.7	39.3±14.7*	16.2±8.9**§§
△ Mean BP (%)		12.9±12.7(E/B)	16.3±12.8(E/ISDN)	20.2±10.3(E/B)	21.8±13.3(E/ISDN)	
△ FVR (% E/B)		182±134 <sup>††</sup>		43±26		
△ FVR (% E/ISDN)		288±157 <sup>†</sup>		172±75		
△ FVR (% ISDN/B)		-25±27		-42±26		

Data are shown as mean±SD. \*, p<0.05 (ergo or ISDN vs. baseline); \*\*, p<0.01 (ergo or ISDN vs. baseline); §, p<0.05 (ISDN vs. ergo); §§, p<0.01 (ISDN vs. ergo); †, p<0.05 (vasospastic angina vs. control); ††, p<0.01 (vasospastic angina vs. control).

Abbreviations: Ergo, ergonovine; ISDN, isosorbide dinitrate; BP, blood pressure; FBF, forearm blood flow; FVR, forearm vascular resistance; E, ergonovine; B, baseline.

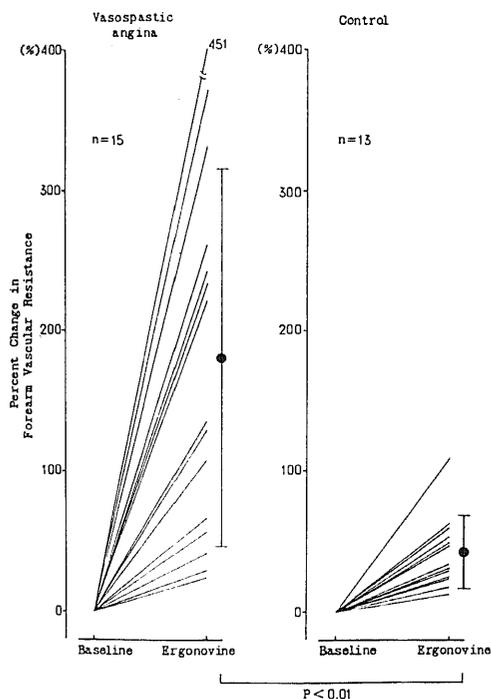


Fig. 2. Percent change in forearm vascular resistance with ergonovine compared to the baseline value in patients with vasospastic angina and in control subjects. Circles with bars indicate mean±SD.

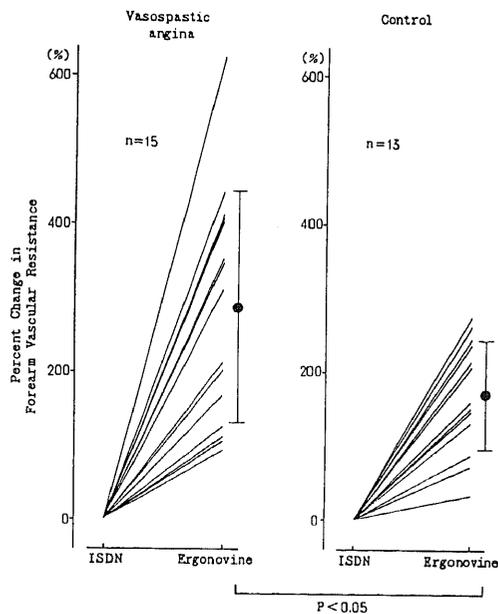


Fig. 3. Percent change in forearm vascular resistance with ergonovine compared to the value after isosorbide dinitrate administration in patients with vasospastic angina and in control subjects. Circles with bars indicate mean±SD. ISDN, isosorbide dinitrate.

mmHg,  $77 \pm 11$  mmHg, 平均血圧  $101 \pm 12$  mmHg,  $96 \pm 14$  mmHg, 前腕血流量  $4.4 \pm 2.5$  ml/100 ml/min,  $4.0 \pm 2.0$  ml/100 ml/min, および前腕血管抵抗  $30.4 \pm 14.9$  units,  $27.8 \pm 9.7$  unitsといずれも両群間で有意差はなく, またISDN投与後の前腕血管抵抗の値に関してもVSA群  $22.4 \pm 14.6$  units, コントロール群  $16.2 \pm 8.9$  unitsと両群間で有意差を認めなかった. 両群のエルゴノヴィンおよびISDN投与による循環諸指標の変化では, 心拍数はVSA群でエルゴノヴィン投与により  $68 \pm 11$  beats/min から  $68 \pm 10$  beats/min, ISDN投与後は  $71 \pm 7$  beats/minといずれにおいても不変, これに対してコントロール群ではエルゴノヴィン投与により  $71 \pm 11$  beats/min から  $71 \pm 10$  beats/minと不変であったが, ISDN投与による心拍数の変化は, 前値およびエルゴノヴィン投与時の値のいずれに対しても, それぞれ  $71 \pm 11$  beats/min から  $83 \pm 12$  beats/min,  $71 \pm 10$  beats/min から  $83 \pm 12$  beats/minと有意に増加した (いずれも  $p < 0.01$ ). 収縮期, 拡張期および平均血圧はエルゴノヴィン投与により, VSA群ではそれぞれ  $147 \pm 19$  mmHgから  $166 \pm 25$  mmHg,  $78 \pm 11$  mmHg から  $88 \pm 11$  mmHg および  $101 \pm 12$  mmHgから  $114 \pm 15$  mmHgと, いずれも有意に上昇し

(それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ), コントロール群においても, それぞれ  $134 \pm 24$  mmHgから  $164 \pm 28$  mmHg,  $77 \pm 11$  mmHg から  $90 \pm 11$  mmHg および  $96 \pm 14$  mmHgから  $115 \pm 15$  mmHgといずれも有意に上昇した (いずれも  $p < 0.01$ ). またISDN投与後の収縮期, 拡張期および平均血圧の値はVSA群ではそれぞれ  $137 \pm 22$  mmHg,  $78 \pm 11$  mmHg および  $99 \pm 13$  mmHg, コントロール群では  $132 \pm 29$  mmHg,  $77 \pm 9$  mmHgおよび  $95 \pm 15$  mmHgと, いずれも各群でエルゴノヴィン投与時の値に比べ有意に低下した (VSA群, それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , コントロール群, いずれも  $p < 0.01$ ). 一方, エルゴノヴィン投与時の平均血圧を前値に対する変化率で示した場合は, VSA群  $12.9 \pm 12.7\%$ , コントロール群  $20.2 \pm 10.3\%$ と両群間で有意差を認めず, ISDN投与後の値に対する変化率で示した場合も, VSA群  $16.3 \pm 12.8\%$ , コントロール群  $21.8 \pm 13.3\%$ と両群間で有意差を認めなかった. 次に前腕血流量については, VSA群ではエルゴノヴィン投与により  $4.4 \pm 2.5$  ml/100 ml/minから  $2.0 \pm 1.4$  ml/100 ml/minと有意に減少したが ( $p < 0.01$ ), コントロール群では  $4.0 \pm 2.0$  ml/100 ml/minから  $3.4 \pm 1.4$  ml/100 ml/minと有意差を認めなかつ

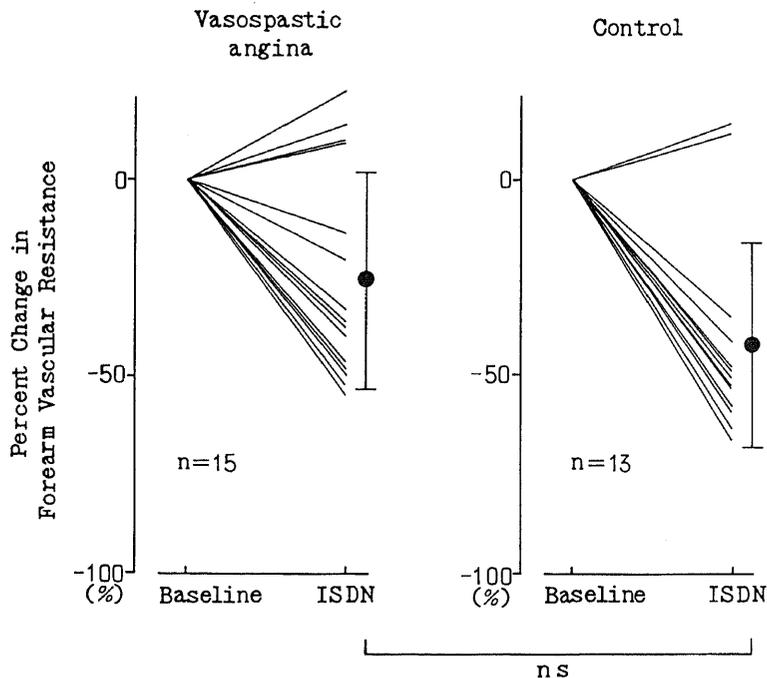


Fig. 4. Percent change in forearm vascular resistance with isosorbide dinitrate compared to the baseline value in patients with vasospastic angina and in control subjects. Circles with bars indicate mean  $\pm$  SD. ISDN, isosorbide dinitrate; ns, statistically not significant.

Table 3. Hemodynamic effects of cold pressor test

	Vasospastic angina		Control	
	Baseline	CPT	Baseline	CPT
	(n=7)		(n=7)	
Heart rate (beats/min)	63±9	74±11**	71±8	78±9*
Mean BP (mmHg)	87±8	128±18**	94±8	111±16**
FBF (ml/100ml/min)	6.9±3.0	3.4±2.3**	8.6±8.5	7.7±9.2
FVR (units)	14.9±6.9	57.6±40.3**	21.4±9.0	28.7±8.2**
△Mean BP (%)	48.0±22.7"		19.0±8.7	
△FVR (%)	293±267"		44±33	

Data are shown as mean±SD. \*, p<0.05 (CPT vs. baseline); \*\*, p<0.01 (CPT vs. baseline); ", p<0.01 (vasospastic angina vs. control).

Abbreviations: CPT, cold pressor test; BP, blood pressure; FBF, forearm blood flow; FVR, forearm vascular resistance.

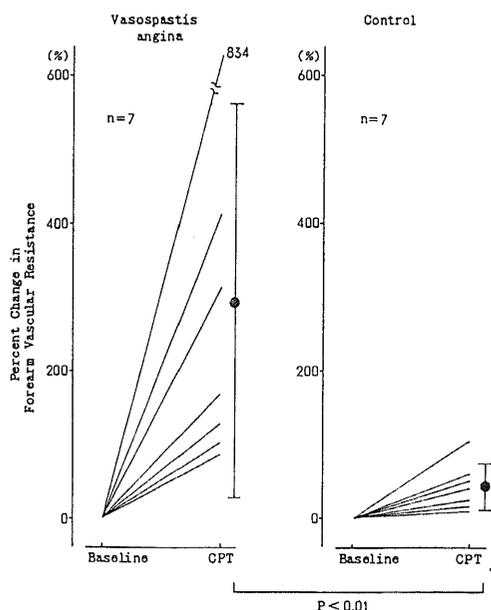


Fig. 5. Percent change in forearm vascular resistance by cold pressor test compared to the baseline value in patients with vasospastic angina and in control subjects. Circles with bars indicate mean±SD. CPT, cold pressor test.

た。これに対してISDN投与後の値は、VSA群が5.5±2.6 ml/100 ml/min、コントロール群は7.7±4.4 ml/100 ml/min、と、コントロール群が前値、エルゴノヴィン投与時の値のいずれに対しても有意な増加を示したのに対し（いずれもp<0.01）、VSA群はエルゴノヴィン投与時の値に対してのみ有意な増加を示した（p<0.01）。前腕血管抵抗に関しては、VSA群、コントロー

ル群ともエルゴノヴィン投与により30.4±14.9 unitsから71.1±52.2 units および27.8±9.7 unitsから39.3±14.7 unitsと有意に増加した（それぞれp<0.01, p<0.05）。一方、ISDN投与後の値は、VSA群で22.4±14.6 units、コントロール群で16.2±8.9 unitsと、コントロール群が前値、エルゴノヴィン投与時の値のいずれに対しても有意な減少を示したのに対し（それぞれp<0.05, p<0.01）、VSA群ではエルゴノヴィン投与時の値に対してのみ有意な減少を示した（p<0.01）。しかし、前腕血管抵抗の変化をその変化率でみると、エルゴノヴィン投与時の値を前値に対する変化率で示した場合（図2）、コントロール群43±26%に対し、VSA群は182±134%とVSA群が有意に高値を示した（p<0.01）。また、エルゴノヴィン投与時の値をISDN投与後の値に対する変化率で示した場合も（図3）、コントロール群172±75%に対しVSA群288±157%とVSA群が有意に高値を示した（p<0.05）。一方、ISDN投与後の値を前値に対する変化率で示した場合は（図4）、VSA群-25±27%、コントロール群-42±26%と両群間で有意差を認めなかった。

## 2. 寒冷刺激に対する前腕血管反応

寒冷刺激に対する前腕血管反応の結果を表3、図5に示す。表3に示す如く循環諸指標の前値は、VSA群とコントロール群でそれぞれ、心拍数63±9 beats/min, 71±8 beats/min, 平均血圧87±8 mmHg, 94±8 mmHg, 前腕血流量6.9±3.0 ml/100 ml/min, 8.6±8.5 ml/100 ml/minおよび前腕血管抵抗14.9±6.9 units, 21.4±9.0 unitsと、いずれも両群間で有意差を認めなかった。心拍数および平均血圧はそれぞれ寒冷刺激によりVSA群63±9 beats/minから74±11

beats/minおよび $87 \pm 8$  mmHgから $128 \pm 18$  mmHg, コントロール群 $71 \pm 8$  beats/minから $78 \pm 9$  beats/minおよび $94 \pm 8$  mmHgから $111 \pm 16$  mmHgと、いずれの群においてもそれぞれ有意に増加した (VSA群, いずれも $p < 0.01$ , コントロール群, それぞれ $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). 前腕血流量は, VSA群で $6.9 \pm 3.0$  ml/100 ml/min, から $3.4 \pm 2.3$  ml/100 ml/minと有意に低下したのに対し ( $p < 0.01$ ), コントロール群では $8.6 \pm 8.5$  ml/100 ml/minから $7.7 \pm 9.2$  ml/100 ml/minと不変であった. 前腕血管抵抗に関しては, VSA群, コントロール群とも寒冷刺激によりそれぞれ $14.9 \pm 6.9$  unitsから $57.6 \pm 40.3$  units,  $21.4 \pm 9.0$  unitsから $28.7 \pm 8.2$  unitsと有意に増加した (いずれも $p < 0.01$ ). 次に平均血圧の変化を前値に対する変化率で見ると, コントロール群が $19.0 \pm 8.7\%$ を示したのに対し, VSA群は $48.0 \pm 22.7\%$ と, VSA群がコントロール群に比べ有意に高値を示した ( $p < 0.01$ ). 前腕血管抵抗に関しても (図5), その変化率はコントロール群では $44 \pm 33\%$ を示したのに対しVSA群では $293 \pm 267\%$ とVSA群がコントロール群に比べ有意に高値を示した ( $p < 0.01$ ).

### 3. フェントラミンに対する前腕血管反応

フェントラミンに対する前腕血管反応の結果を表4, 図6に示す. 表4に示す如く循環諸指標の前値は, VSA群とコントロール群でそれぞれ, 心拍数 $65 \pm 8$  beats/min,  $73 \pm 4$  beats/min, 平均血圧 $88 \pm 5$  mmHg,  $94 \pm 8$  mmHg, 前腕血流量 $6.9 \pm 3.2$  ml/100 ml/min,  $6.4 \pm 5.4$  ml/100 ml/minおよび前腕血管抵抗 $15.0 \pm 9.8$  units,  $20.6 \pm 9.5$  unitsといずれも両群間で有意差を認めなかった. フェントラミン投与により, 心拍数はVSA群 $65 \pm 8$  beats/minから $73 \pm 10$  beats/min, コントロール群 $73 \pm 4$  beats/minから $90 \pm 16$  beats/minと両群とも有意に増加し (いずれも $p < 0.01$ ), 平均血圧はVSA群 $88 \pm 5$  mmHgから $77 \pm 6$  mmHg, コントロール群 $94 \pm 8$  mmHgから $84 \pm 8$  mmHgと両群とも有意に低下した (いずれも $p < 0.01$ ). 前腕血流量は, コントロール群では $6.4 \pm 5.4$  ml/100 ml/minから $11.4 \pm 6.4$  ml/100 ml/minと有意に増加したが ( $p < 0.01$ ), VSA群では $6.9 \pm 3.2$  ml/100 ml/minから $12.2 \pm 8.6$  ml/100 ml/minと有意な変化を示さなかった. 前腕血管抵抗に関してはVSA群, コントロール群とも, それぞれ $15.0 \pm 9.8$  unitsから $9.1 \pm 5.6$  units,  $20.6 \pm 9.5$  unitsから $9.0 \pm 4.3$  unitsと有意に低下した (それぞれ $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). しかし, 平均血圧の前値に対する変化率はVSA群 $-13.0 \pm 3.3\%$ , コントロール群 $-11.0 \pm 4.9\%$ と両群間で有意差を認めず, 前腕血管抵抗の前値に対する変化

率に関しても (図6), コントロール群 $-54 \pm 12\%$ に対しVSA群 $-39 \pm 17\%$ と両群間で有意差を認めなかった.

### 4. 反応性充血に対する前腕血管反応

反応性充血に対する前腕血管反応を表4, 図7に示す. PRHBFはVSA群 $32.0 \pm 13.3$  ml/100 ml/min, コントロール群 $30.8 \pm 8.2$  ml/100 ml/minと両群間で有意差はなかった. 最小前腕血管抵抗に関しても (図7), VSA群 $3.2 \pm 1.4$  units, コントロール群 $3.2 \pm 1.0$  unitsと両群間で有意差を認めなかった.

### 5. 寒冷刺激, フェントラミンおよび反応性充血に対する検討を行った例でのエルゴノヴィンに対する前腕血管反応

寒冷刺激, 反応性充血を施行した14例を対象とした場合, 前値に対するエルゴノヴィン投与後の前腕血管抵抗の変化率は, コントロール群 $47 \pm 32\%$ に対しVSA群 $144 \pm 90\%$ と, VSA群がコントロール群に比べ有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ). ISDN投与後の値に対するエルゴノヴィン投与後の前腕血管抵抗の変化率はVSA群 $264 \pm 135\%$ , コントロール群 $194 \pm 61\%$ と有意ではないがVSA群が高値を示した. さらに, フェントラミンに対する反応も同時に検討し得た12例を対象とした場合も, 前値に対するエルゴノヴィン投与後の前腕血管抵抗の変化率は, コントロール群 $51 \pm 33\%$ に対しVSA群 $161 \pm 86\%$ と, VSA群がコントロール群に比べ有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ). ISDN投与後の値に対するエルゴノヴィン投与後の前腕血管抵抗の変化率は, VSA群 $287 \pm 131\%$ , コントロール群 $182 \pm 57\%$ とVSA群において高値を示す傾向がみられた.

## 考 察

冠動脈攣縮はすでに, 18世紀から狭心症の病因の一つと考えられており<sup>27)</sup>, Osler<sup>28)</sup>は, 多くの狭心症はRaynaud現象にみられるような動脈の攣縮が冠動脈にも起きることによって発症すると考えると最も説明しやすいと述べた. Prinzmetal<sup>29)</sup>は異型狭心症なる特異な一病型を提唱し, その発現機序として冠動脈粥状硬化の基盤の上に冠動脈トームス亢進 (攣縮) を想定した. その後Dhurandhar<sup>31)</sup>, Oliva<sup>30)</sup>が異型狭心症患者の冠動脈造影で冠動脈攣縮を観察し, 異型狭心症発作が冠動脈攣縮によって起こることを証明した. 以来多くの同様の報告<sup>6)10)</sup>が相次ぎ, 異型狭心症発作が冠動脈攣縮によって起こることが明らかとなった. さらにMaseri<sup>9)</sup>は冠動脈攣縮が関与する心筋虚血発作は器質的冠動脈狭窄の有無に関係なく生ずるとし, これに対して血管攣縮性狭心症なる概念を提唱した. 今日, 冠動脈攣縮の原因としては, 太い冠動脈に多く分布

Table 4. Hemodynamic effects of phentolamine and peak reactive hyperemia blood flow and minimal forearm vascular resistance obtained by 5 min arterial occlusion

	Vasospastic angina		Control	
	Baseline	Phentolamine	Baseline	Phentolamine
	(n=6)		(n=6)	
Heart rate (beats/min)	65±8	73±10**	73±4	90±16**
Mean BP (mmHg)	88±5	77±6**	94±8	84±8**
FBF (ml/100ml/min)	6.9±3.2	12.2±8.6	6.4±5.4	11.4±6.4**
FVR (units)	15.0±9.8	9.1±5.6*	20.6±9.5	9.0±4.3**
△ Mean BP (%)		-13.0±3.3		-11.0±4.9
△ FVR (%)		-39±17		-54±12
Peak reactive hyperemia blood flow (ml/100ml/min)	32.0±13.3		30.8±8.2	
Minimal forearm vascular resistance (units)	3.2±1.4		3.2±1.0	
	(n=7)			

Data are shown as mean±SD. \*, p<0.05 (phentolamine vs. baseline); \*\*, p<0.01 (phentolamine vs. baseline).  
 Abbreviations: BP, blood pressure; FBF, forearm blood flow; FVR, forearm vascular resistance.

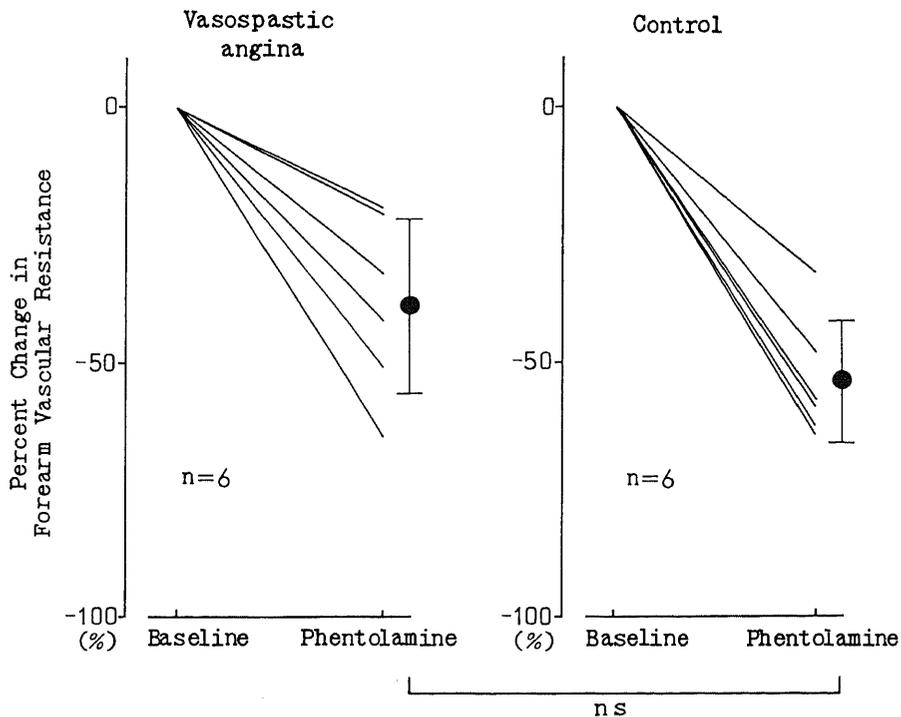


Fig. 6. Percent change in forearm vascular resistance with phentolamine compared to the baseline value in patients with vasospastic angina and in control subjects. Circles with bars indicate mean±SD. ns, statistically not significant.

する $\alpha$ 受容体の被刺激性の亢進<sup>67)</sup>、冠動脈狭窄に続発する強い心筋虚血が虚血組織障害を起し、その組織障害が抵抗血管の攣縮を惹起させるとする障害攣縮説<sup>6)</sup>、内因性血管作動物質であるトロンボキサンA<sub>2</sub>の遊離による血管攣縮と血小板凝集<sup>9)</sup>などの諸説があるが、冠動脈攣縮の本体については依然として不明な点が多い。

血管攣縮の関与が考えられている疾患としては、血管攣縮性狭心症の他に、偏頭痛やRaynaud病が知られている。偏頭痛の前駆期は頭蓋動脈の不適當な血管攣縮によるとされ<sup>10)11)</sup>、偏頭痛発作後の脳脊髄液中には、脳虚血を示す酵素学的マーカーが証明されている<sup>31)</sup>。また偏頭痛では異型狭心症における同様に、血小板機能の異常も報告されている<sup>32)</sup>。Raynaud現象もまた指、趾動脈の発作性血管攣縮による一過性阻血によると考えられている<sup>12)</sup>。Coffmanら<sup>33)</sup>によれば、Raynaud病患者では、指の毛細血管血流量は正常者に比べ低下しており、全身の寒冷刺激によりさらに異常に低下するとしている。また本疾患の臨床症状は $\alpha$ 遮断剤<sup>34)</sup>、交感神経切断術<sup>35)</sup>および $\beta$ 刺激薬剤<sup>36)</sup>により改善し、逆に $\beta$ 遮断剤<sup>37)</sup>により増悪することから、

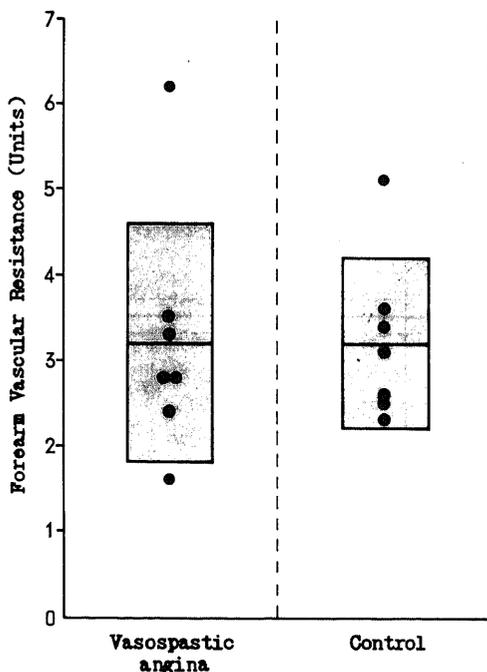


Fig. 7. Minimal forearm vascular resistance during peak reactive hyperemia after 5 min of arterial occlusion in patients with vasospastic angina and in control subjects. The shaded areas indicate mean  $\pm$  SD.

Raynaud現象の発現には交感神経系が重要な役割を果たしていると考えられている。偏頭痛患者やRaynaud病患者の生理的的刺激に対する末梢血管反応の異常に関しては、Appenzellerら<sup>38)</sup>は、偏頭痛患者において体を熱した場合、正常にみられる手の血管拡張反応が認められないと報告している。また、Halperinら<sup>39)</sup>によれば、Raynaud病患者では精神的ストレスによりその指動脈の血管攣縮は起こらず、逆に血管拡張が認められるとしている。

異型狭心症と偏頭痛や、Raynaud現象の合併例の報告は以前よりなされていた<sup>40)41)</sup>。Millerら<sup>13)</sup>は異型狭心症 62 例中 16 例 (26%) に偏頭痛を、15 例 (24%) にRaynaud現象を認め、これらの合併率は健常者および同程度の冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者に較べ有意に高値であったとし、異型狭心症の一部は全身的な血管攣縮性疾患の部分症状である可能性があると仮説を提唱した。著者ら<sup>42)</sup>の検討でも、健常者における偏頭痛合併頻度が 6%、Raynaud現象合併頻度が 3%であったのに対し、異型狭心症では、それぞれ 21%、7%と、いずれも健常者に較べ高値を示す傾向がみられた。これらの成績は、血管攣縮性狭心症患者の一部では冠動脈以外の血管床にも攣縮異常が存在する可能性を示唆しているものと考えられる。著者ら<sup>19)</sup>はすでに異型狭心症患者と健常者の前腕抵抗血管に対する寒冷刺激の影響を比較検討し、その攣縮率が、健常者で  $47 \pm 26\%$ であったのに対し、異型狭心症患者では  $120 \pm 101\%$ と異型狭心症患者が有意に高値を示し、異型狭心症患者の前腕抵抗血管は、寒冷刺激に対して反射性血管攣縮反応の異常を示すことを報告した。しかし、いまだ血管攣縮性狭心症患者における冠動脈以外の末梢血管反応の詳細は明らかではなく、これらの解明は血管攣縮性狭心症の病態を知る上で極めて重要なことと考えられる。

今回の検討において、血管攣縮性狭心症患者では、エルゴノヴィンにより冠動脈のみならず前腕抵抗血管もコントロール群に較べ過剰攣縮反応を示し、また寒冷刺激によっても血管攣縮性狭心症患者の前腕抵抗血管は、異型狭心症患者における検討<sup>19)</sup>と同様に過剰な反射性血管攣縮反応を示した。一方、フェントラミン投与による前腕血管抵抗の減少率および反応性充血より求めた最小前腕血管抵抗には、コントロール群との間に有意差を認めなかった。

ここで注意すべきことは、今回の検討における各種循環諸指標に、環境因子、薬物およびエルゴノヴィン負荷時の胸痛に伴う自律神経系の変化の影響がなかったか否かということである。しかし、この点に関しては、各検査施行時の血圧、心拍数、前腕血流量および前腕

血管抵抗のそれぞれの前値には両群間で差はなく、循環諸指標に対する環境因子の影響はないものと考えられた。また各種薬剤の服用も少なくとも検査の24時間前より中止しており、これらの薬剤の影響も無視してよいと思われた。さらに、エルゴノヴィン負荷時、胸痛を認めた例があったが、これらの例で用いた測定値はいずれも胸痛出現直前のものであり、胸痛に伴う自律神経系の変化の関与は少ないものと考えられた。したがって、今回の検討で得られた結果は、血管攣縮性狭心症患者においては、冠動脈のみならず前腕抵抗血管の動脈壁もエルゴノヴィンに対する感受性が亢進しており、同時に前腕抵抗血管の反射性血管収縮反応を増大させる機序も存在するが、これらの病態には安静時の $\alpha$ 交感神経系の緊張度や、前腕抵抗血管拡張能の関与の可能性は少ないことを示唆していると思われる。このことはさらに、血管攣縮性狭心症患者の冠動脈と前腕抵抗血管には一部共通の血管収縮異常を示す病変が存在している可能性をも示唆するものと考えられる。

さて今回の検討での第1の新しい所見は、血管攣縮性狭心症患者において冠動脈のみならず前腕抵抗血管もエルゴノヴィンに対して過剰収縮反応を示した点である。冠動脈のみについてみた場合、Freedmanら<sup>43)</sup>は冠動脈攣縮の誘発された部位に隣接した動脈分節や攣縮のおきなかった他の冠動脈もコントロール群に較べエルゴノヴィンに対する感受性が亢進していると報告している。血管攣縮性狭心症患者において、限局性の冠動脈攣縮が生じた部位のみならずそれに隣接した動脈分節、攣縮が生じなかった他の冠動脈、さらに今回の成績で示されたように、冠動脈のみならず前腕抵抗血管においてもエルゴノヴィンに対する感受性亢進がみられることは、血管攣縮性狭心症患者では冠動脈と前腕抵抗血管のエルゴノヴィンに対する感受性を同時に亢進させる何らかの全身的因子が存在する可能性を示唆するものと考えられる。

この両血管床のエルゴノヴィンに対する感受性を同時に亢進させる可能性がある全身的因子の1つとして動脈硬化の関与が考えられる。Henryら<sup>44)</sup>は、実験的に動脈硬化を作成した家兎の動脈はカルシウムに対する収縮の反応性が亢進しており、エルゴノヴィンによる収縮の閾値も著しく低下していると報告している。しかし、冠動脈についていえば、同程度の動脈硬化性変化がありながらエルゴノヴィンにより過剰収縮する例とそうでない例があることから動脈硬化のみではエルゴノヴィンに対する過剰収縮反応は説明できず、それ以外の因子の存在が考えられる。また、冠動脈攣縮が冠動脈造影上正常な症例からびまん性多発性狭窄病変

を有する症例のいずれにもみられる<sup>5)</sup>という事実は、冠動脈攣縮が、主として動脈硬化と関係のない血管平滑筋自体の異常により生じているという可能性を示唆しているのかもしれない。さらに、今回の検討での前腕抵抗血管の反応についてみた場合、反応性充血より求めた最小前腕血管抵抗にはコントロール群と差がない血管攣縮性狭心症群がエルゴノヴィンに対して過剰な前腕抵抗血管の収縮を示した。反応性充血より求めた最小前腕血管抵抗は、後述する如く主として太い前腕抵抗血管の内径により規定される<sup>45)</sup>。したがってこの値に両群間で有意差がなかったことは、両群間の太い前腕抵抗血管の内径に有意な差がなかったことを示し、少なくとも著明な動脈硬化病変の差はなかったものと考えられる。これらのことは、前腕抵抗血管においても冠動脈におけると同様に動脈硬化のみでエルゴノヴィンに対する過剰収縮反応を説明できないとする可能性を示唆していると考えられる。動脈硬化以外の全身的因子として、体液性因子、神経性因子および冠動脈と前腕抵抗血管を含んだ血管平滑筋自体の異常などが考えられるが、これらのいずれの因子が関与しているかについては明らかではなく今後さらに検討を要する問題であると思われる。

エルゴノヴィンはergot alkaloidsで平滑筋に直接作用して血管収縮を生じる物質である<sup>46)</sup>。その作用機序は、動物実験において $\alpha$ 受容体とセロトニン受容体の両者を介して血管緊張を起こすといわれている<sup>47)</sup>。しかし、人においてはエルゴノヴィンによる冠動脈攣縮にセロトニン受容体は関与していないとの報告もある<sup>48)</sup>。またエルゴノヴィンは中枢神経系への作用を有し、その一つに圧受容体反射をブロックする作用があるとされている<sup>49)</sup>。今回の検討で、エルゴノヴィン投与後、動脈圧が上昇したにもかかわらず反射性の徐脈が認められなかったのは、エルゴノヴィンの圧受容体反射抑制作用によるものかもしれない。エルゴノヴィンの冠動脈に対する直接作用の他に、自律神経系を介して冠動脈収縮をきたす可能性についての詳細な検討はなされていない。しかし、Ciprianoら<sup>49)</sup>は心臓移植例にエルゴノヴィンを投与しても、正常に神経支配をうけた心臓と同様の冠動脈収縮しか示さないことより自律神経を介した冠動脈収縮の可能性は否定的であるとしている。エルゴノヴィン誘発による狭心症発作は自然発作と類似しているといわれ<sup>50)</sup>、エルゴノヴィンの作用機序の解明は冠動脈攣縮の機序を知るうえで重要であるが、その作用機序の詳細は現在のところ明らかではない。しかし、いずれにしろ今回の検討での血管攣縮性狭心症患者における冠動脈および前腕抵抗血管のエルゴノヴィンに対する過剰収縮反応は、今まで明らかに

されているエルゴノヴィンの薬理作用より、主としてエルゴノヴィンの動脈壁に対する直接作用によるものであると考えられる。

冠動脈攣縮を誘発する物質として少なくともこれまで、内因性のもではヒスタミン<sup>51)</sup>、カテコラミン<sup>7)</sup>およびコリン作動物質<sup>10)</sup>が、外因性のもとしてはエルゴノヴィンが証明されている。これらの薬剤による成績から冠動脈攣縮の機序として2つの仮説があげられている<sup>51)</sup>。その第1は、冠動脈攣縮の主病変は一つの誘発物質と膜受容体との関係を越えたさらに根本的な細胞レベルすなわち細胞内収縮機構に存在し、ゆえに誘発物質が異なっても最終的に細胞内収縮機構レベルの主病変部が刺激され攣縮が発現するとする説である。第2は、攣縮が生じる範囲では、血管平滑筋収縮に関与するすべての膜受容体に変化しており、攣縮はこれらのうちのいずれの刺激によっても生ずるといふものである。上述の仮説に関しては今後さらに検討が必要であろう。さらに今回の検討での前腕抵抗血管の過剰収縮反応の原因についてもエルゴノヴィンに対する膜受容体の異常によるものか、あるいはこれらを越えた細胞内収縮機構レベルの異常であるのかは今後検討を要する問題である。

今回の検討での第2の所見は、血管攣縮性狭心症患者において、反応性充血より求めた最小前腕血管抵抗値およびフェントラミン投与による前腕血管抵抗減少率にはコントロール群との間で差は認めなかったが、寒冷刺激に対する前腕血管抵抗増加率は血管攣縮性狭心症患者において有意に高値を示したことである。寒冷刺激による循環反射はspinothalamic tractを求心路とし、遠心路は交感神経を介して血管の $\alpha$ 受容体に作用することにより末梢血管収縮をきたすとされている<sup>52)</sup>。したがって、今回の結果は、血管攣縮性狭心症患者には前腕抵抗血管の反射性血管収縮反応を増大させる病態が存在することを示している。この反射性血管収縮異常の原因を説明する第1のものとして、前腕抵抗血管における血管拡張予備力低下の関与の可能性が考えられる。冠動脈についていえば、Mudgeら<sup>53)</sup>は、正常人と虚血性心疾患患者に対して寒冷昇圧試験を行い、正常人では冠血管抵抗は不変であるのに対し、虚血性心疾患患者では冠血管抵抗が上昇し冠血流量が減少したと報告した。そして、この機序として、虚血性心疾患患者の冠動脈では狭窄部より末梢の血管は安静時すでに末梢の虚血を防ぐために拡張しており、その部位の血管拡張予備力は低下しているとし、この状態で血管収縮刺激が加わったために冠血管抵抗が上昇したと考察している。末梢血管疾患では、安静時の四肢血流量が正常でも、peak reactive hyperemia

blood flowは低下していることが知られている<sup>54)</sup>。すなわち、虚血刺激により細動脈が十分に拡張した場合、太い動脈の内径が血管抵抗の規定部位となる。したがって、もし細動脈レベルに明らかな異常がない場合は、四肢へのpeak reactive hyperemia blood flowの低下または、peak reactive hyperemia blood flowより求めた四肢の最小血管抵抗の上昇は、これら太い動脈の内径減少を意味する<sup>45)</sup>。今回の前腕抵抗血管の検討においては、血管攣縮性狭心症群の最小前腕血管抵抗にはコントロール群と差はなく、血管攣縮性狭心症群の太い前腕抵抗血管にはコントロール群に較べて有意の狭窄はなかったものと考えられる。また、反応性充血の検討を施行した血管攣縮性狭心症患者のうち2例にRaynaud現象を認めたが、これらの例の最小前腕血管抵抗値はいずれも血管攣縮性狭心症群の平均値以下であり、この影響はないものと考えられた。したがって、今回の前腕抵抗血管における反射性血管収縮異常の原因として、前腕抵抗血管の血管拡張予備力の低下が関与している可能性は少ないものと解釈してよいであろう。

血管攣縮性狭心症患者の前腕抵抗血管における反射性血管収縮異常を説明する第2のものとして、前腕抵抗血管に対する交感神経系の調節異常による可能性が考えられる。従来より異型狭心症患者での冠動脈攣縮の発現に $\alpha$ 交感神経系が重要な役割を果しているとの報告があり<sup>67)</sup>、また冠動脈疾患患者では健康者に較べ、安静時の血中ノルアドレナリンは高値を示しており、さらに運動負荷時においても、交感神経終末からのノルアドレナリン分泌量が高値であるという<sup>55)</sup>。これに対して、異型狭心症患者の自発的な冠動脈攣縮による発作中および発作後の血中、尿中カテコラミンには有意の増加を認めなかったとする成績や<sup>56)</sup>、心臓移植例で冠動脈攣縮が認められたとする報告のように交感神経緊張の関与を否定する報告もある<sup>57)</sup>。以上のことは自律神経系の機能異常があったとしても、これのみが冠動脈攣縮の原因とはなり得ず、また自律神経系の直接的支配が必ずしも冠動脈攣縮の発現にとって必要ではないことを意味している。今回の検討では、フェントラミン投与により評価した前腕抵抗血管に対する安静時の $\alpha$ 交感神経系の緊張度には両群間で差はなかった。しかし、血管攣縮性狭心症患者における $\alpha$ 交感神経系の寒冷刺激に対する反応性の程度が、コントロール群に較べて大であるために、前腕抵抗血管の反射性血管収縮異常をきたした可能性は否定できない。

血管攣縮性狭心症患者の反射性血管収縮異常を説明する第3のものとして、前腕抵抗血管自体の $\alpha$ 受容体刺激に対する反応性が、亢進している可能性が考えられ

る。MacAlpin<sup>58)</sup>は、冠動脈平滑筋自体の易収縮性や易被刺激性が冠動脈攣縮の原因として存在するとの仮説を提唱している。今回の検討で血管攣縮性狭心症患者では冠動脈のみならず前腕抵抗血管もエルゴノヴィンに対して過剰収縮反応を示したという事実は、このような易収縮性や易被刺激性が血管攣縮性狭心症患者の前腕抵抗血管の血管平滑筋にも存在し、これが前腕抵抗血管自体の寒冷刺激に対する反応性を亢進させているという可能性を示唆するものと思われる。

以上の如く、今回の検討結果は、血管攣縮性狭心症患者では冠動脈以外の末梢血管にも血管収縮異常が存在することを示し、その機序の1因として前腕抵抗血管自体の反応性の亢進が関与している可能性を示唆していると考えられる。このことはさらに、血管攣縮性狭心症患者の一部には全身性の血管収縮異常が存在する可能性を示唆するとともに、異型狭心症の一部は全身的な血管攣縮性疾患の部分症状である可能性を示唆するものと思われる。

#### 結 論

異型狭心症患者にみられる四肢血管収縮異常の機序を明らかにするため、血管攣縮性狭心症患者の前腕抵抗血管に対するエルゴノヴィン、寒冷刺激、 $\alpha$ 遮断剤および反応性充血の影響について検討し、以下の結論を得た。

1) 血管攣縮性狭心症患者の前腕抵抗血管はエルゴノヴィン投与により過剰収縮反応を示すと共に、寒冷刺激に対しても過剰な反射性血管収縮反応を示した。

2) フェントラミン静注により評価した、安静時の前腕抵抗血管に対する $\alpha$ 交感神経系の緊張度には、血管攣縮性狭心症群とコントロール群の間で有意差を認めなかった。

3) 反応性充血により最小前腕血管抵抗を求めて評価した前腕抵抗血管拡張能には、血管攣縮性狭心症群とコントロール群の間で有意差を認めなかった。

以上より、血管攣縮性狭心症患者においては冠動脈のみならず前腕抵抗血管にも血管収縮異常が存在することが示され、この血管収縮異常の1因として前腕抵抗血管自体の反応性の亢進が関与している可能性が示唆された。そして、これらの病態には安静時の $\alpha$ 交感神経系の緊張度や、反応性充血により評価した血管拡張能の影響はないものと考えられた。

#### 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師金沢大学第1内科服部信教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導、御教示を戴いた金沢大学第1内科池田孝之講師およ

び金沢大学第1内科循環器班の諸先生方に心から感謝いたします。なお本論文の要旨は第49回日本循環器学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) Dhurandhar, R. W., Watt, D. L., Silver, M. D., Trimble, A. S. & Adelman, A. G.: Prinzmetal's variant form of angina with arteriographic evidence of coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol.*, **30**, 902-905 (1972).
- 2) Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A., Nagao, M., Miwa, K. & Tanaka, S.: Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 647-652 (1979).
- 3) Maseri, A., L'Abbate, A., Pesola, A., Ballestra, A. M., Marzilli, M., Maltinti, G., Severi, S., De Nes, D. M., Parodi, O. & Biagini, A.: Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet*, **1**, 713-717 (1977).
- 4) Oliva, P. B. & Breckinridge, J. C.: Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation*, **56**, 366-374 (1977).
- 5) Maseri, A., Severi, S., De Nes, M., L'Abbate, A., Chierchia, S., Marzilli, M., Ballestra, A. M., Parodi, O., Biagini, A. & Distante, A.: "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, **42**, 1019-1035 (1978).
- 6) Yasue, H., Touyama, M., Shimamoto, M., Kato, H., Tanaka, S. & Akiyama, F.: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation*, **50**, 534-539 (1974).
- 7) Yasue, H., Touyama, M., Kato, H., Tanaka, S. & Akiyama, F.: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am. Heart J.*, **91**, 148-155 (1976).
- 8) Hellstrom, H. R.: The injury-spasm (ischemia-induced hemostatic vasoconstrictive) and vascular autoregulatory hypothesis of ischemic disease. *Am. J. Cardiol.*, **49**, 802-810 (1982).
- 9) Tada, M., Kuzuya, T., Inoue, M., Kodama, K., Mishima, M., Yamada, M., Inui, M. & Abe, H.: Elevation of thromboxane B2 levels in patients

with classic and variant angina pectoris. *Circulation*, **64**, 1107-1115 (1981).

- 10) **Skinhøj, E. & Paulson, O. B.**: Regional blood flow in internal carotid distribution during migraine attack. *Br. Med. J.*, **3**, 569-570 (1969).
- 11) **Edmeads, J.**: Cerebral blood flow in migraine. *Headache*, **17**, 148-152 (1977).
- 12) **Lewis, T.**: Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease. *Heart*, **15**, 7-101 (1929).
- 13) **Miller, D., Waters, D. D., Warnica, W., Szlachcic, J., Kreeft, J. & Theroux, P.**: Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N. Engl. J. Med.*, **304**, 763-766 (1981).
- 14) **Coffman, J. D. & Cohen, R. A.**: Vasospasm-Ubiquitous? (Editorial). *N. Engl. J. Med.*, **304**, 780-782 (1981).
- 15) **Curry, R. C., Pepine, C. J., Sabom, M. B., Feldman, R. L., Christie, L. G. & Conti, C. R.**: Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*, **56**, 803-809 (1977).
- 16) **Endo, M., Hirosawa, K., Kaneko, N., Hase, K., Inoue, Y. & Konno, S.**: Prinzmetal's variant angina: Coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. *N. Engl. J. Med.*, **294**, 252-255 (1976).
- 17) **Raizner, A. E., Chahine, R. A., Ishimori, T., Verani, M. S., Zacca, N., Jamal, N., Miller, R. R. & Luchi, R. J.**: Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. *Circulation*, **62**, 925-932 (1980).
- 18) **Bassan, M. M., Marcus, H. S. & Ganz, W.**: The effect of mild-to-moderate mental stress on coronary hemodynamics in patients with coronary artery disease. *Circulation*, **62**, 933-935 (1980).
- 19) **Nakamura, Y., Ikeda, T., Takada, S., Yamamoto, M., Horikawa, K., Kitamura, T., Kubota, K. & Hattori, N.**: Abnormal reflex vasoconstriction to cold stimulation in forearm of patients with variant angina. *Angiology*, **35**, 177-182 (1984).
- 20) 高山幸男・中村展招・西村健司・高地恭一・須崎俊・斎藤太郎・佐藤 信・吉崎哲也・服部隆一・野坂秀行・延吉正清: 安静時狭心症に対する Ergonovine

Maleate負荷試験の sensitivity, specificity の検討. *心臓*, **14**, 1241-1247 (1982).

- 21) **Whitney, R. J.**: The measurement of volume changes in human limbs. *J. Physiol.*, **121**, 1-27 (1953).
- 22) **Sones, F. M., Shirey, E. K., Proudfit, W. L. & Westcott, R. N.**: Cine-coronary arteriography. *Circulation*, **20**, 773-774 (1959).
- 23) **Takeshita, A., Imaizumi, T., Ashihara, T. & Nakamura, M.**: Characteristics of responses to salt loading and deprivation in hypertensive subjects. *Circ. Res.*, **51**, 457-464 (1982).
- 24) **Vyden, J. K., Sellers, A., Nagasawa, K., Takano, T., Robertson, M. G. & Swan, H. J. C.**: Peripheral hemodynamics in anephric patients with hypertension. *Am. Heart J.*, **96**, 203-212 (1978).
- 25) **Strandness, D. E. & Sumner, D. S.**: Hemodynamics for surgeons, p209-289, Grune & Stratton, New York, 1975.
- 26) **Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A., Nogao, M., Miwa, K. & Tanaka, S.**: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: Role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation*, **59**, 938-948 (1979).
- 27) **Weintraub, W. S. & Helfant, R. H.**: Coronary arterial spasm: Historic aspects, p1-4, "In" S. Goldberg(ed.), Coronary artery spasm and thrombosis, 1st ed. F. A. Davis Co., Philadelphia, 1983.
- 28) **Osler, W.**: Angina pectoris. *Lancet*, **1**, 839-844 (1910).
- 29) **Prinzmetal, M., Kenamer, R., Merliss, R., Wada, T. & Bor, N.**: Angina pectoris: I. A variant form of angina pectoris. *Am. J. Med.*, **27**, 375-388 (1959).
- 30) **Oliva, P. B., Potts, D. E. & Pluss, R. G.**: Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina: Documentation by coronary arteriography. *N. Engl. J. Med.*, **288**, 745-751 (1973).
- 31) **Welch, K. M. A., Chabi, E., Nell, J. H., Bartosh, K., Chee, A. N. C., Mathew, N. T. & Achar, V. S.**: Biochemical comparison of migraine and stroke. *Headache*, **16**, 160-167 (1976).
- 32) **Couch, J. R. & Hassanein, R. S.**: Platelet aggregability in migraine. *Neurology*, **27**, 843-848 (1977).
- 33) **Coffman, J. D. & Cohen, A. S.**: Total and capillary fingertip blood flow in Raynaud's phenomenon. *N. Engl. J. Med.*, **285**, 259-263 (1971).

- 34) **Kontos, H. A. & Wasserman, A. J.** : Effect of reserpine in Raynaud's phenomenon. *Circulation*, **39**, 259-266 (1969).
- 35) **Johnston, E. N. M., Summerly, R. & Birnstingl, M.** : Prognosis in Raynaud's phenomenon after sympathectomy. *Br. Med. J.*, **1**, 962-964 (1965).
- 36) **Thune, P. & Fyrand, O.** : Further observations on the therapy with a beta-stimulating agent in Raynaud's phenomenon. *Acta Chir. Scand. [Suppl.]*, **465**, 84-86 (1976).
- 37) **Weiner, N.** : Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. p176-210. "In" A. G. Gilman, L. S. Goodman & A. Gilman (eds.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed. Macmillan Co., New York, 1980.
- 38) **Appenzeller, O., Davison, K. & Marshall, J.** : Reflex vasomotor abnormalities in the hands of migrainous subjects. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **26**, 447-450 (1963).
- 39) **Halperin, J. L., Cohen, R. A. & Coffman, J. D.** : Digital vasodilatation during mental stress in patients with Raynaud's disease. *Cardiovasc. Res.*, **17**, 671-677 (1983).
- 40) **Leon-Sotomayor, L. A.** : Cardiac migraine-report of twelve cases. *Angiology*, **25**, 161-171 (1974).
- 41) **Robertson, D. & Oates, J. A.** : Variant angina and Raynaud's phenomenon. *Lancet*, **1**, 452 (1978).
- 42) 中村由紀夫・高田重男・大桑 仁・柴田 修・八木伸治・山本正和・北村 隆・久保田幸治・池田孝之・服部 信 : 冠動脈疾患における偏頭痛とレーノー現象. *Jpn. Circ. J.*, **47** (Suppl, II, abstract), 239 (1983).
- 43) **Freedman, B., Richmond, D. R. & Kelly, D. T.** : Pathophysiology of coronary artery spasm. *Circulation*, **66**, 705-709 (1982).
- 44) **Henry, P. D. & Yokoyama, M.** : Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine. *J. Clin. Invest.*, **66**, 306-313 (1980).
- 45) **Zelis, R., Mason, D. T. & Braunwald, E.** : A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, **47**, 960-970 (1968).
- 46) **Rall, T. W. & Schleifer, L. S.** : Drugs affecting uterine motility, p935-950. "In" A. G. Gilman, L. S. Goodman & A. Gilman (eds.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed. Macmillan Co., New York, 1980.
- 47) **Müller-Schweinitzer, E.** : The mechanism of ergonovine-induced coronary arterial spasm: In vitro studies on canine arteries. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **2**, 645-655 (1980).
- 48) **Freedman, S. B., Chierchia, S., Rodriguez-Plaza, L., Bugiardini, R., Smith, G. & Maseri, A.** : Ergonovine-induced myocardial ischemia : no role for serotonergic receptors? *Circulation*, **70**, 178-183 (1984).
- 49) **Cipriano, P. R., Guthaner, D. F., Orlick, A. E., Ricci, D. R., Wexler, L. & Silverman, J. F.** : The effects of ergonovine maleate on coronary arterial size. *Circulation*, **59**, 82-89 (1979).
- 50) **Curry, R. C., Pepine, C. J., Sabom, M. B. & Conti, C. R.** : Similarities of ergonovine-induced and spontaneous attacks of variant angina. *Circulation*, **59**, 307-312 (1979).
- 51) **Ginsburg, R., Bristow, M. R., Kantrowitz, N., Baim, D. S. & Harrison, D. C.** : Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am. Heart J.*, **102**, 819-822 (1981).
- 52) **Greene, M. A., Boltax, A. J., Lustig, G. A. & Rogow, E.** : Circulatory dynamics during the cold pressor test. *Am. J. Cardiol.*, **16**, 54-60 (1965).
- 53) **Mudge, G. H., Grossman, W., Mills, R. M., Lesch, M. & Braunwald, E.** : Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, **295**, 1333-1337 (1976).
- 54) **Holling, H. E., Boland, H. C. & Russ, E.** : Investigation of arterial obstruction using a mercury-in-rubber strain gauge. *Am. Heart J.*, **62**, 194-205 (1961).
- 55) **Dominiak, P., Schulz, W., Delius, W., Kober, G. & Grobecker, H.** : Catecholamines in patients with coronary heart disease, p223-235. "In" W. Delius, E. Gerlach, H. Grobecker & W. Kubler (eds.), *Catecholamines and the heart*, Springer-Verlag, New York, 1981.
- 56) **Robertson, D., Robertson, R. M., Nies, A. S., Oates, J. A. & Friesinger, G. C.** : Variant angina pectoris: Investigation of indexes of sympathetic nervous system function. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 1080-1085 (1979).

- 57) Buda, A. J., Fowles, R. E., Schroeder, J. S., Hunt, S. A., Cipriano, P. R., Stinson, E. B. & Harrison, D. C.: Coronary artery spasm in the denervated transplanted human heart. *Am. J. Med.*, 70, 1144-1149 (1981)
- 58) MacAlpin, R. N.: Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. *Am. J. Cardiol.*, 46, 143-153 (1980).

**Abnormal Vasoconstriction to Ergonovine and Cold Stimulation in Forearm of Patients with Vasospastic Angina** Yukio Nakamura, Department of Internal Medicine ( I ), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 95, 781—796 (1986)

**Key words :** generalized vasospastic disorder, vasospastic angina, forearm vessel, ergonovine, cold pressor test.

#### Abstract

In order to elucidate the mechanism of abnormal reflex vasoconstriction in the forearm of patients with variant angina, forearm vascular responses to ergonovine (E) (0.3 mg, iv), cold pressor test (CPT), phentolamine (P) (10 mg, iv) and reactive hyperemia (RH) (5 min arterial occlusion) were studied in 15 patients with vasospastic angina (VA) and in 13 control subjects. In response to E, arterial blood pressure (BP) and forearm vascular resistance (FVR) increased significantly without any change in heart rate (HR) in both groups. Percent changes in FVR with E compared to the baseline value and to the value after intra-coronary arterial injection of isosorbide dinitrate (10 mg) in patients with VA ( $182 \pm 134\%$ ,  $288 \pm 157\%$ ) were significantly greater than those in control subjects ( $43 \pm 26\%$ ,  $172 \pm 75\%$ ) ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , respectively). In response to CPT, BP, HR and FVR increased significantly in both groups. However, percent change in FVR by cold pressor test compared to the baseline value in patients with VA ( $293 \pm 267\%$ ) was significantly greater ( $p < 0.01$ ) than that in control subjects ( $44 \pm 33\%$ ). Percent change in FVR with P compared to the baseline value was  $-39 \pm 17\%$  in patients with VA and  $-54 \pm 12\%$  in control subjects and there was no significant difference between two groups. Minimal FVR obtained by RH was  $3.2 \pm 1.4$  units in patients with VA and  $3.2 \pm 1.0$  units in control subjects and there was also no significant difference between the two groups. We conclude that, in some patients with VA, not only the coronary artery but the forearm vessels show abnormal vasoconstriction to E and CPT, which might be due to the hyperreactivity of the forearm vascular wall itself. There were no abnormalities in alpha adrenergic tone and in vasodilator capacity assessed by RH in the forearm of patients with VA.