

冠動脈機能と潜在性動脈硬化： 血管内エコー法を用いて検討

Role of Occult Atherosclerosis in Coronary Functions:
Study by Intravascular Ultrasound

国立循環器病センター 内科心臓部門
山岸 正和・玉井 淳・中谷 敏・宮武 邦夫

Cardiology Division, National Cardiovascular Center. Masakazu Yamagishi, Jun Tamai, Satoshi Nakatani, Kunio Miyatake

[はじめに]

血管内エコー法による冠動脈系の検索により、従来の造影法では指摘し得なかった潜在性動脈硬化病変の実体が明らかになりつつある¹⁾。しかしながら、かかる“非有意狭窄病変”的機能的側面からみた病態生理的意義については十分明らかでない点も多い。それは一つには、これまで血管内エコー所見の判定が視覚的な半定量評価に留まり冠動脈固有の伸展特性等の機能評価がなされなかつることにもよる²⁾。これは、殊に本邦に多発する冠動脈スパスムの病態を考察する上でも重要である。

今回は冠動脈スパスムを主病態とする狭心症例においてスパスム発生部位を血管内エコー法を用いて詳細に検索し、内在する動脈硬化病変とスパスム発生の連関を解析した。更に冠動脈内腔情報(断面積、血管壁厚)と冠動脈内圧変化の同時計測から、冠動脈弹性指標を算出するとともに、冠動脈ニトログリセリン反応性をも検討し、血管内エコー法により見出される潜在性冠動脈硬化病変の機能的意義につき検討した。

1. 冠動脈スパスムと潜在性動脈硬化：

冠動脈スパスムは当初血管造影上、有意狭窄部位に一致して生じ易いと考えられていたが詳細な観察から、造影上むしろ正常と判定された部位にも数多く生じ得ることが示されてきた³⁻⁵⁾(図1)。しかし

ながら、造影法ではその方法的限界から一見正常と判定される部位での潜在性病変の確認は困難であった。

血管内エコー法を用いれば冠動脈の内腔構造、壁構造のより詳細な観察が可能である。著者らは本法を用いて、内在する冠動脈硬化病変の観察にいち早く着手し、このなかで血管造影上正常あるいは軽度壁不整を示し、かつ冠動脈スパスムを合併する部位の観察を積極的に行ってきました⁶⁾。

エルゴノビンにより冠動脈スパスムが誘起され、かつニトログリセリン投与によるスパスム解除後、造影上正常もしくはわずかな壁不整と判定された部位を血管内エコー法(3.5 Fr, 20 MHz, 32あるいは64素子, Endosonics)により観察した。その結果、心電図上ST上昇を伴う限局性冠動脈スパスム(90-100%狭窄)が誘発された症例では限局性スパスム部位に一致して有意な内中膜複合の肥厚を認めた⁷⁾(図2)。これらの部位では内中膜複合の厚さは平均1.00±0.35 mmであった。限局性スパスム発生部位前後での内中膜複合厚は殆どの例で極めて薄く、極少数例で軽度の肥厚を認めたのみであった。

一方、エルゴノビン投与後軽度な瀰漫性冠動脈狭小化を生じるのみで、ニトログリセリン投与後も血管造影上異常所見は認めなかった例では、内中膜複合厚は平均0.23±0.08 mmであった(図3)。従って、

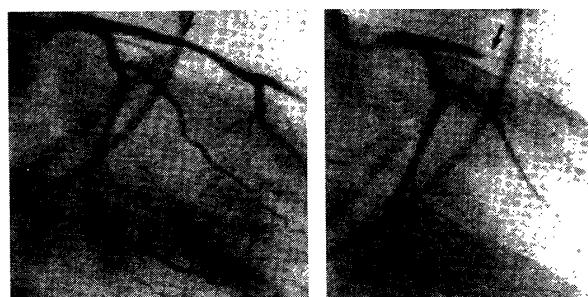


図1 左冠動脈における冠動脈スパスムの誘発。誘発前左前下行枝には僅かな壁不整を認めた(A)。エルゴノビンの投与により同部位に一致して完全閉塞に至るスパスムが誘発された(B)。(文献5より引用)。

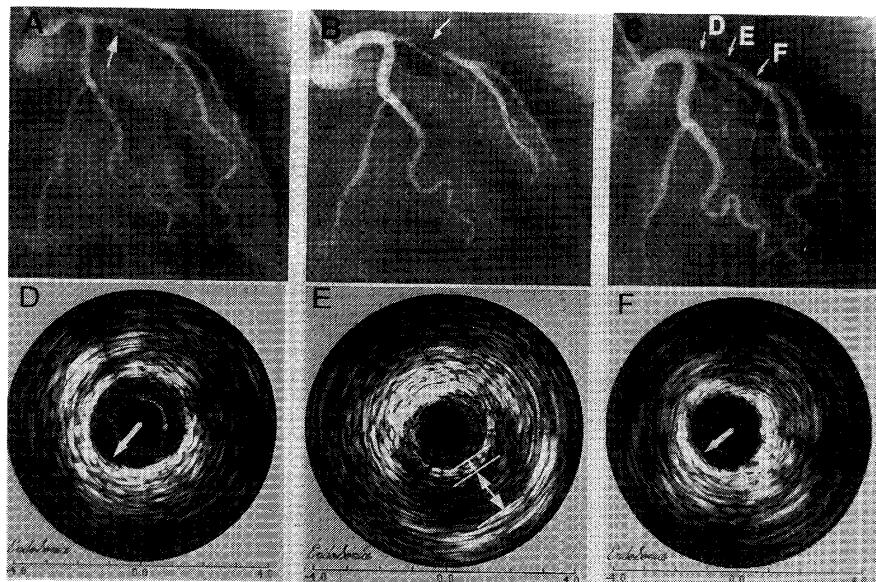


図2 冠動脈左前下行枝における限局性スパスムと潜在性動脈硬化。エルゴノビン投与前は前下行枝近位部の血管内腔にわずかな不整を認めるのみであった(A)が、エルゴノビン冠動脈内投与後に心電図上ST上昇を伴う99%狭窄を来たした(B)。冠動脈内にニトログリセリン投与後冠動脈狭窄は解除された(C)。血管内エコ法による検索ではスパスム誘発部位に一致して内中膜複合の肥厚を認めた(E)。一方スパスム発症部位の近位、遠位部では、内中膜複合厚は極めて薄くほぼ正常と考えられた(D, F)(文献7より引用)。

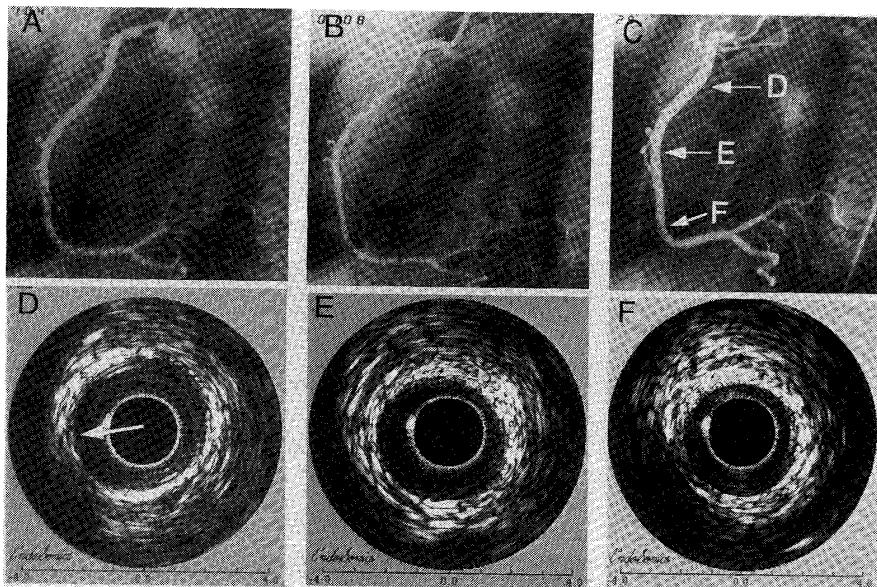


図3 非定型胸痛を自覚しながら、エルゴノビン投与でも冠動脈に限局性スパスム誘発されなかった例での血管内エコー所見。誘発前右冠動脈には狭窄病変を認めない(A)。エルゴノビン(0.04 mg)投与後、冠動脈は一様に狭小化したが限局性的スパスムは発現しなかった(B)。ニトログリセリン投与により冠動脈は再度正常像を呈した(C)。血管内エコー像はほぼ全長にわたってきわめて薄い内中膜像を示し、動脈硬化病変の存在を示唆する所見は得られなかった(D, E, F)(文献7より引用)。

スパスム誘発部位での内膜一中膜複合厚は非誘発部位のそれに比し有意に高値であった。

生前の造影により冠動脈スパスムが確認された突然死症例の剖検報告によると^{8, 9)}、血管造影上正常

と判定されたスパスム発生部位では病理学的な動脈硬化所見を認め、血管造影では認識されない程度の潜在性動脈硬化病変が存在することが示された。

実験モデルにあらかじめ動脈硬化を作成すること

により冠動脈スパスマが再現可能との報告がある。バルンカテーテルによりミニブタの冠動脈内膜を剥離後、コレステロール食を負荷し動脈硬化病変を作成すると、3カ月後の血管造影では冠動脈に有意病変は認めなかつたが、ヒスタミンの投与により、組織学的に認識された動脈硬化病変に一致して心筋虚血を伴う冠動脈スパスマが再現性をもって誘発されたという¹⁰⁾。前述の剖検例でも指摘された如く、スパスマ発症部位に一致して、血管造影上認識されない動脈硬化病変が存在するという成績は、たとえ血管造影法により正常と判定されても、そこには動脈硬化病変が潜在する可能性を示唆する。

血管内エコー法を用いて潜在性動脈硬化と冠動脈スパスマの関連を示唆した報告がいくつかなされたが¹¹⁾、少なくとも、これまで実験(動物、病理)でのみ示唆されてきた現象を、in vivoで或る程度確証したと言える。しかしながら、今回の検討ではスパスマ発生部位を“後ろ向き”に観察したに留まり、潜在性動脈硬化病変のなかでスパスマを合併し得るもののがどのような形態的特徴を備えた病変であるのかは未だ明らかではない。今後は組織診断をも含めた形態学的特徴を評価するなどの検討が必要であろう¹²⁾。

2. 血管内エコー法による冠動脈伸展性の評価とニトログリセリン反応異常

潜在性動脈硬化病変の存在下で冠動脈機能が保たれうるか否かは大変興味ある問題である。冠動脈伸展性を評価するため以下の臨床評価を行った。左冠動脈主幹部または左冠動脈前下行枝近位部において、造影上正常と判定された部位の血管断面積変化を血管内エコーカテーテル(30 MHz, 4.3 F, 1,800 rpm)を用いて計測し、他の冠動脈ガイドカテーテルを介して左冠動脈主幹部に挿入したカテーテル先端マノメータを用いて冠動脈内圧を測定した。この圧曲線から一心周期での最大、最小内圧点における血管内エコー像を精度良く選定し、以下の式から弾性指標を算出した。

冠動脈伸展性(dA/dP) = $\Delta A/\Delta P$ (ΔA = 収縮期最大面積 - 拡張期最小面積, ΔP = 収縮期最大内圧 - 拡張期最小内圧) また、血管内腔と血管内膜エコー境界から外膜エコー内側までの距離を内膜 - 中膜複合として計測し動脈硬化伸展の指標とした。その結果、冠動脈伸展性(dA/dP)と血管内膜 - 中膜複合厚は逆相関を示し、血管内膜厚が増加するほど血管伸展性が障害されることが明らかとなった²⁾。

ニトログリセリン(250 μg)を冠動脈内投与後における冠動脈内腔面積の経時的变化および血管内膜 - 中膜複合厚とニトログリセリン反応性の関連を解析した。ニトログリセリン投与により健常部位では50秒後最大拡張を示した。内膜 - 中膜肥厚を伴う部位ではこの拡張反応が低値を示し、潜在性動脈硬

化がニトログリセリン反応性異常を伴うことが明らかとなつた¹³⁾。

さらに、非全周性動脈硬化部位ではニトログリセリン投与後、動脈硬化部および比較的健常部の周長(mm)を各々計測し、いずれの部位での反応性が障害され得るかを解析した。その結果、非全周性内膜肥厚部位においては比較的健常部の拡張が生じ、かかる比較的健常部位の拡張がニトログリセリンによる狭窄部位での拡張効果と関連するものと推察された¹⁴⁾。

血管壁における内中膜複合厚の増大が血管壁伸展性を大きく障害することをしめしたが、かかる、伸展性の低下が実際の臨床病態と如何に関わるかは未解決の問題である。今後は動脈硬化の伸展と前述した血管スパスマの関連などを焦点とした解析が重要なよう。

[まとめ]

冠動脈スパスマ発生部位では、たとえ血管造影上正常と判定されても血管内エコー法により動脈硬化病変が存在することが明かとなった。また、潜在性動脈硬化部位では本来の冠動脈伸展性が障害され、ニトログリセリン反応性も低下することがしめされた。今後はかかる潜在性動脈硬化の組織性状などをエコー法により評価し、スパスマを合併しない硬化病変部位との組織学的な差異を検討する必要があろう。

[参考文献]

- Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; **84**: 1087-1099.
- Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, et al. Impaired distensibility of human coronary artery in angiographically normal site: in vivo assessment with simultaneous intracoronary ultrasound and intracoronary pressure (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1993; **21** (suppl A): 119A.
- MacAlpin RN. Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. *Am J Cardiol* 1980; **46**: 143-153.
- Heupler FA. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1980; **45**: 873-881.
- Yamagishi M, Kuzuya T, Kodama K, et al. Functional significance of transient collaterals during coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1985; **56**: 407-412.
- Yamagishi M, Tamai J, Nakatani S, et al. Occult atherosclerosis is present at the site of focal vasospasm in angiographically normal coronary

- arteries: evidence from intravascular ultrasound (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1993; **21** (suppl A) : 450A.
- 7) Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, et al. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23** : 352-357.
- 8) Roberts WC, Curry RC, Isner JM et al. Sudden death in Prinzmetal's angina with coronary spasm documented by angiography. Analysis of three necropsy patients. *Am J Cardiol* 1982; **50** : 203-210.
- 9) El-Maraghi NRH, Searly BJ. Recurrent myocardial infarction in a young man due to coronary arterial spasm demonstrated at autopsy. *Circulation* 1980; **61** : 199-207.
- 10) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S et al. Coronary artery spasm induced in miniature swine: angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1985; **110** : 300-310.
- 11) Kijima M, Komatsu N, Owada T, et al. Intravascular ultrasound in patients with vasospastic angina pectoris (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1992; **19** (suppl A) : 286A.
- 12) Koyama J, Yamagishi M, Tamai J, et al. Plaque morphology and distribution at sites with focal spasm in variant angina: intravascular ultrasound evidence for immature atherosclerosis. *Circulation* 1993; **88** (suppl I) : I-501.
- 13) Yamagishi M, Nissen SE, Booth DC, et al. Impaired nitroglycerin induced vasodilation in coronary atherosclerosis: evidence from intravascular ultrasound (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1992; **19** (suppl A) : 95A.
- 14) Yamagishi M, Nissen SE, Booth DC et al. Coronary reactivity to nitroglycerin: intravascular evidence for importance of plaque distribution. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**, in press.