

冠攣縮性狭心症例における
冠動脈内アセチルコリン投
与による冠攣縮の誘発

Induction of coronary
arterial spasm by intra-
coronary administration
of acetylcholine in pa-
tients with vasospastic
angina

三羽 邦久
藤田 正俊
江尻 倫昭
酒井 成
麻野井英次
能沢 孝
新家 悦朗
宮城 裕子
篠山 重威

Kunihisa MIWA
Masatoshi FUJITA
Michiaki EJIRI
Osamu SAKAI
Hidetsugu ASANOI
Takashi NOZAWA
Etsuro ARAIE
Yuko MIYAGI
Shigetake SASAYAMA

Summary

To examine whether intracoronary injections of acetylcholine induce coronary artery spasm in patients with vasospastic angina, incremental doses (20, 30 and 50 μ g) were injected directly into the coronary arteries in 12 patients with variant angina (Group A: rest angina with electrocardiographic ST-segment elevation during attacks), 19 with vasospastic angina (Group B: rest angina and/or effort angina with variable threshold in the treadmill exercise stress test), 11 with organic coronary artery stenosis but without angina (Group C), and 14 without coronary artery disease (Group D). A temporary cardiac pacemaker was positioned in the right ventricle. Coronary artery spasm was defined as severe vasoconstriction ($\geq 90\%$ of reduction in the luminal diameter) with chest pain and/or ischemic changes in the electrocardiogram.

Intracoronary injection of acetylcholine induced spasm of at least one coronary artery in all 12 patients (100%) of Group A, in 18 (95%) of Group B, in two (18%) of Group C, and in two (14%) of Group D.

Thus, the sensitivity of this method for inducing coronary spasm was 100% in group A, 95% in Group B, and 97% in Group A plus Group B. The specificity for inducing spasm was 86% in Group D, and 84% in Group C and Group D. When acetylcholine was injected separately into the left and right coronary arteries, spasm of both the coronary arteries was observed in two (40%) of Group A, in

富山医科薬科大学医学部 第二内科
富山市杉谷 2630 (〒930-01)

The Second Department of Internal Medicine, To-
yama Medical and Pharmaceutical University, 2630
Sugitani, Toyama 930-01

Received for publication January 9, 1989; accepted April 15, 1989 (Ref. No. 36-329)

five (33%) of Group B, and none (0%) of Group C and Group D. Acetylcholine (20 μ g) induced coronary spasm in 10 (83%) of Group A and only in nine (47%) of Group B.

In conclusion, the intracoronary injection of acetylcholine is a sensitive and reliable means of inducing coronary spasm in patients with vasospastic angina as well as in those with variant angina.

Key words

Coronary artery spasm Acetylcholine Angina pectoris Vasospastic angina Variant angina

はじめに

冠動脈攣縮は異型狭心症をはじめとして、安静時狭心症、労作性狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞や突然死の病因にも関与している¹⁻³⁾。この攣縮は、一見正常に見える冠動脈に起こることもあれば、器質的狭窄部に見られることもある。したがって、狭心症発作の病因を明らかにするためには、器質的冠狭窄の評価とともに、冠攣縮の関与の有無を判定することが不可欠である。

冠動脈攣縮の詳細な原因は不明であるが、自律神経系、特に交感神経系の刺激⁴⁾や、アルカローシス⁵⁾、エルゴノビン⁶⁻⁸⁾、ヒスタミン⁹⁾などでひきおこされることが知られている。最近、副交感神経系の神経伝達物質であるアセチルコリンの冠動脈内直接注入により、異型狭心症例では鋭敏かつ特異的に冠動脈攣縮と狭心発作が誘発されると報告された¹⁰⁻¹²⁾。非冠動脈疾患患者に対しての特異性も極めて高い¹²⁾。また、この冠動脈内投与試験は、左右両冠動脈の易攣縮性を別々に判定できるという利点を有する。

我々はこのアセチルコリン冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験を異型狭心症例、冠攣縮性狭心症例、狭心症のない冠動脈器質的狭窄例および非冠動脈疾患例に施行し、その成績から本剤に対する冠動脈の易攣縮性を比較検討した。また多枝攣縮の検出も同時に試みた。

対象と方法

冠動脈造影前6週間以内の狭心発作を基準にして、狭心症の病型分類を行った。この期間に狭心発作の全く見られない症例は除外した。

異型狭心症群(A群):安静時狭心症を有し、発作時心電図上0.2 mV以上のST上昇が確認されたもの(男11例,女1例,年齢:58±8歳)。

その他の冠攣縮性狭心症群(B群):①安静時狭心症または②閾値の変動する労作性狭心症で、発作時心電図上0.1 mV以上のST低下を認めるもの(男10例,女9例,年齢:54±11歳)。②はBruce法¹³⁾により繰り返しtreadmill運動負荷試験を行い、狭心発作出現までの時間(発作閾値)の変動が2分以上ある場合と定義した。この19例中、6例は安静時狭心症、4例は閾値の変動する労作性狭心症、9例は両者の合併例であった。

冠動脈器質的狭窄群(C群):冠動脈に種々の器質的狭窄所見を有するが、狭心症を全く有さないもの(男9例,女2例,年齢:53±7歳)。

非冠動脈疾患群(D群):临床上、冠動脈疾患が除外でき、冠動脈造影上も正常所見を呈する例(男5例,女9例,年齢:46±9歳)。

前日よりニトログリセリンを除く全投薬を中止し、翌日午前9時より冠動脈造影を施行した。経静脈的右室ペーシングをdemand rate 50/分にセットした。Judkins法またはSones法による左右両冠動脈のコントロール造影を行った後、左右いずれかの冠動脈に留置したカテーテルより、生理食塩水に溶解したアセチルコリン20, 30, 50 μ gを発作が生じるまで2分毎に順次投与し、冠動脈造影を施行した。遷延する狭心発作に対しては、必要により、ニトログリセリン液の冠動脈内注入を行った。ついで対側の冠動脈にも同様の手技を繰り返した。最後にニトログリセリン舌下投与後の冠動脈造影を行った。

アセチルコリンの冠動脈内注入により、狭心痛または虚血性心電図変化 (0.2 mV 以上の ST 上昇または 0.1 mV 以上の ST 低下) を伴う高度 ($\geq 90\%$) な一過性冠動脈収縮が造影上証明された時、冠攣縮 (spasm) と判定した。左右両冠動脈がともに本剤により攣縮した場合、多枝攣縮 (multivessel spasm) とした。

冠攣縮誘発率の群間比較には、 χ^2 検定に Yates の修正を施して行った。

成 績

アセチルコリンを冠動脈に注入すると、大部分の症例では、洞停止、洞房ブロック、房室ブロックなどの一過性の徐脈性不整脈が生じ、一時的ペースメーカーが作動したが、注入をやめると 30 秒以内に自己調律に復した。冠動脈内注入に対する動脈の反応は速やかで、冠攣縮が起こるときは、注入

後 1 分以内で起こり、大部分の例では 1 分以内で自然寛解した。Fig. 1 と Fig. 2 に実例を示す。

本法における冠攣縮の誘発率を Table 1 に示す。アセチルコリンによる冠攣縮の誘発率は A 群で 100%、B 群で 95% と高く、いずれも C 群 (18%) および D 群 (14%) との間に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。多枝攣縮は A 群で 40%、B 群で 33% に見られたが、C 群および D 群では皆無であった。なお、本剤による 25% 以上の冠動脈径の拡張は、D 群で 1 例 (7%) に見られたのみで、他の 3 群では見られなかった。

本法における冠動脈攣縮累積誘発率を Table 2 に示す。左右冠動脈ともに攣縮が誘発されたときには、より少量のアセチルコリンで攣縮が誘発された方を採用した。Group A では少量の本剤 (20 μg) で既に高い冠攣縮誘発率 (83%) が得られたが、Group B では同じ投与量では 47% と低く、

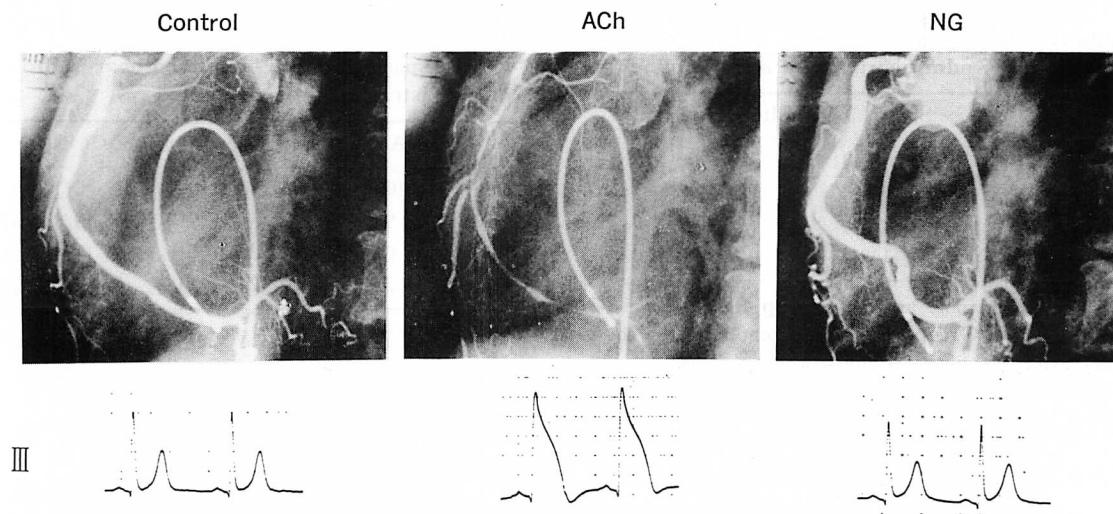


Fig. 1. Right coronary arteriograms of a 59-year-old man with variant angina (Group A).

Control: In the control state, there is no organic stenosis in the right coronary artery.

ACh: Intracoronary administration of acetylcholine (20 μg) induced severe multi-segmental spasm along with angina accompanied by ST-segment elevation in leads II, III and aVF of the electrocardiogram.

NG: After intracoronary administration of nitroglycerin, the artery is dilated, and there is no delayed visualization of its peripheral portions.

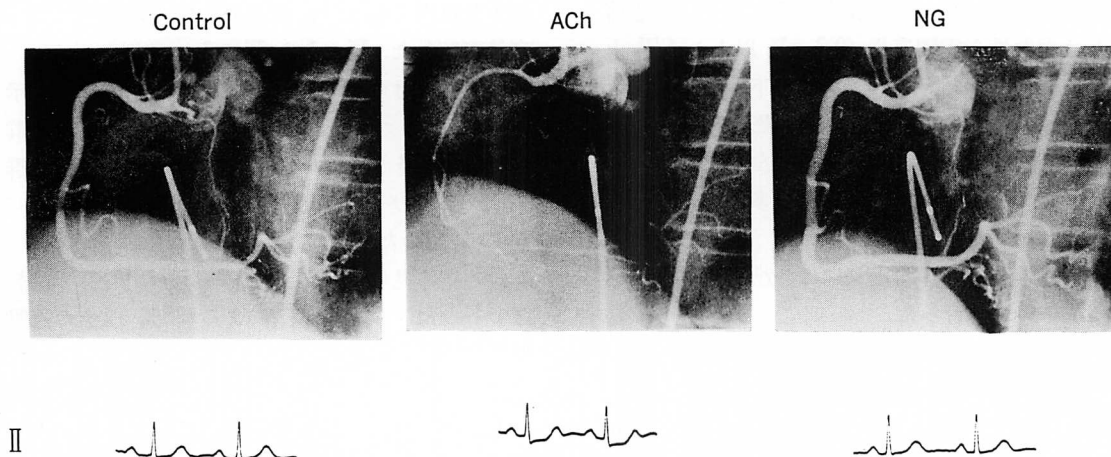


Fig. 2. Right coronary arteriograms of a 60-year-old woman with vasospastic angina (Group B).

Control: In the control state, no significant organic stenosis is observed in the right coronary artery.

ACh: Injection of 30 μ g acetylcholine into the right coronary artery induced diffuse spasm and angina accompanied by ST-segment depression in leads II, III and aVF.

NG: The artery dilates after administration of nitroglycerin.

Table 1. Coronary spasm induced by intracoronary administration of acetylcholine

	Spasm	Multivessel spasm
Group A	12/12(100%)	2/5 (40%)
Group B	18/19(95%)	5/15(33%)
Group C	2/11(18%)	0/9 (0%)
Group D	2/14(14%)	0/12(0%)

Group A=variant angina; Group B=other vasospastic angina; Group C=organic stenosis of the coronary artery; Group D=non-coronary cases.

30 μ g, 50 μ g と増量するにつれ, 79%, 95% と 攣縮累積誘発率が増加した. 本法による冠攣縮の sensitivity specificity を Table 3 に示す. A 群では sensitivity 100%, B 群では 95%, A 群と B 群を合わせた広義冠攣縮性狭心症では 97% であった. また specificity は D 群に対して 86%, C 群+D 群(非狭心症群)に対しては 84% であった. なお, 試験中に見られた合併症は, 徐脈性不

Table 2. Cumulative sensitivity of coronary spasm induced by intracoronary administration of acetylcholine

	ACh 20 μ g	ACh 30 μ g	ACh 50 μ g
Group A	10/12(83%)	12/12(100%)	12/12(100%)
Group B	9/19(47%)	15/19(79%)	18/19(95%)
Group C	0/11(0%)	0/11(0 %)	2/11(18%)
Group D	2/14(14%)	2/14(14%)	2/14(14%)

整脈の他, 心房細動 5 例 (9.6%), 心室細動 2 例 (3.6%), electromechanical dissociation または心原性ショック 2 例 (3.6%) であったが, いずれも一過性であった.

考 察

狭心症の病因は, 絶対的または相対的冠動脈血流低下による心筋虚血であると考えられている. 冠動脈に器質的狭窄が存在し, その狭窄が固定している時, 冠血流量は制限され, 労作など仕事量

Table 3. Sensitivity and specificity for coronary artery spasm induced by intracoronary administration of acetylcholine

	Sensitivity	Specificity	
		vs Group D	vs Group (C+D)
Group A	12/12(100%)		
Group B	18/19(95%)	86%	84%
Group(A+B)	30/31(97%)		

の増大により心筋酸素需要量が増加すると、相対的冠血流量の低下を来す。一方、冠動脈が攣縮することによる絶対的冠血流低下の場合には、心筋酸素需要量の絶対的増加がなくても心筋虚血が起こる。

一般に狭心症の発作の病因には、症例により、器質的冠狭窄と機能的冠狭窄 (spasm) の両方が様々な比率で関与し得る^{2,14)}。したがって、各症例について、冠攣縮が狭心発作の発現にどの程度関与しているかを判定することが临床上重要である。

発作時 ST 上昇型安静時狭心症 (異型狭心症) の病因は冠攣縮であることが既に明らかにされており¹⁵⁾、安静時狭心症や一部の労作性狭心症の病因にも冠攣縮が関与しているという^{2,16)}。また心筋酸素需要量の増大では説明できない発作、すなわち ST 低下型安静時狭心症や、発作閾値の不定な労作性狭心症の発作にも冠攣縮が関与する。本研究におけるこれらの冠攣縮性狭心症症例におけるアセチルコリン反応性は、正常者または狭心症のない冠動脈疾患患者のそれと有意に異なっていた。すなわちこの群での冠攣縮誘発率は 95% と高く、異型狭心症例での誘発率 100% に匹敵していた。今回、冠攣縮性狭心症として分類した患者の冠動脈は、異型狭心症患者と同様に、アセチルコリンに対する易攣縮性があると結論された。

アセチルコリン冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験の sensitivity は、異型狭心症例で 90%, specificity は非冠動脈疾患患者に対して 99% と報告

されている¹²⁾。我々の異型狭心症例でも同様に、sensitivity は 100%, specificity は非冠動脈疾患患者に対して 86%, 非狭心症患者に対して 84% と高いものであった。また冠攣縮性狭心症患者における sensitivity (95%) も異型狭心症患者同様に高かった。この冠攣縮誘発試験は、異型狭心症ばかりでなく、冠攣縮性狭心症でも sensitivity は高く、冠攣縮の診断に有用であると結論された。

従来、エルゴノピンの静脈内投与による冠攣縮誘発試験が冠攣縮の診断に鋭敏で、特異的であると報告され⁶⁻⁸⁾、広く用いられている。しかしながら安静時狭心症や安静兼労作型狭心症における冠攣縮の sensitivity はあまり高くない。Bertland⁸⁾によれば、メチルエルゴノピンによる冠攣縮誘発率は、安静時狭心症で 38%、安静兼労作型狭心症で 13.8% であり、延吉ら¹⁷⁾によれば、エルゴノピンによる冠攣縮誘発率は安静時狭心症で 60.0%、安静兼労作型で 62.3% で、いずれも我々の冠攣縮性狭心症例での sensitivity (95%) を大きく下回っている。このように冠動脈内アセチルコリン投与は、静脈内エルゴノピン投与に比し、より鋭敏に冠攣縮を誘発するといえる。

冠動脈内アセチルコリン投与試験は、左右両冠動脈の易攣縮性を別々に診断できるという利点を有している。異型狭心症例ではこの方法による多枝攣縮が 76% と高率に起こると報告されている¹⁸⁾が、我々の例でも冠攣縮性狭心症で 33% と比較的高率であった。このことは冠攣縮の機序に、局所ばかりでなく、全身性因子が関与していることを示唆している。多枝攣縮は致命的心筋虚血を生ずることがあり、異型狭心症例の長期生存率に影響する最重要因子であるといわれている¹⁹⁾。異型狭心症例では、過呼吸によっても同時多枝攣縮が起こることが心エコー図によって検出されており (27 例中 9 例)²⁰⁾、アセチルコリンに反応して生じた多枝攣縮が自然発作でも同様に起こっている可能性がある。

アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験は、右室ペーシング下に行い、徐脈性不整脈を防止すれば、

比較的安全に施行することが出来る。本法は速効性であり、血中および組織のコリンエステラーゼにより速やかに分解されるので持続時間も短い。エルゴノビン静脈内投与の際にしばしば見られる嘔気、嘔吐、頭痛、不明の胸痛などの副作用はほとんど見られない。また、致命的となり得る多枝同時攣縮も防止でき、診断的有用性ばかりでなく、安全性からも、従来の静脈内エルゴノビン投与試験に代わり得る検査になろうと考えられる。

今回対象となった4群56例中、本法により明らかに心外膜側の太い冠動脈が拡張した症例はごく少数例であった。これは、以前の報告^{10,11,21)}とも一致している。最近、Horioらは、アセチルコリンは大人では心外膜側の冠動脈を主に収縮させるが、細小動脈は拡張させ、冠血流を増加させると報告しているが²²⁾、これらはいずれも、正常冠動脈造影所見例では本剤により冠動脈は拡張するというLudmerら²³⁾の報告と異なっている。我々の症例の大部分が40歳以上であるため、冠動脈造影所見が正常でも、既に動脈硬化による内膜機能障害が存在し、若年者に認められる拡張反応²⁴⁾が、中・高齢者では減弱している可能性が考えられる。また、薬剤投与量により反応が異なるという可能性もあり、これらは今後解決すべき問題であろう。

要 約

冠動脈内アセチルコリン注入による冠攣縮誘発試験を、安静時狭心症を有し発作時ST上昇が見られる異型狭心症群(A群)、ST低下型安静時狭心症または閾値の不定な労作性狭心症を有する冠攣縮性狭心症群(B群)、狭心症のない器質的冠動脈狭窄群(C群)、および非冠動脈疾患群(D群)に施行し、冠動脈の本剤に対する易攣縮性を比較した。右室ベising下にて、左右いずれかの冠動脈に留置したカテーテルより本剤の20, 30, 50 μg を2分毎に発作が起こるまで注入し、冠動脈造影を施行した。ついで対側の冠動脈にも同様の手技を繰り返した。狭心痛または虚血性心電図変化を

伴う一過性高度($\geq 90\%$)冠動脈収縮を冠攣縮と判定した。

A群では12例中全例(100%)に、B群では19例中18例(95%)に、C群では11例中2例(18%)に、D群では14例中2例(14%)に、冠攣縮が誘発された。A群とB群における誘発率は、C群とD群のそれより有意に($p < 0.01$)高かった。したがって、A群における冠攣縮の sensitivity は100%、B群における sensitivity は95%、A群とB群を加えた広義冠攣縮性狭心症では sensitivity は97%、specificity はD群に対し86%、C+D群に対し84%となった。左右両冠動脈の冠攣縮はA群で5例中2例(40%)に、B群では15例中5例(33%)に観察されたが、C群9例およびD群12例中には全く見られなかった。なお、本剤20 μg 冠動脈注入時には、A群では83%と高率に冠攣縮が誘発されたのに対し、B群では47%の誘発率に留まった。

以上より、アセチルコリンの冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験は、異型狭心症例ばかりでなく、冠攣縮性狭心症例に対しても、鋭敏かつ特異的に冠攣縮を誘発し、多枝攣縮の診断も可能であり、有用な診断法であると結論した。

文 献

- 1) Hills LD, Braunwald E: Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299: 695-702, 1978
- 2) Maseri A, Severi S, De Nes M, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, 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
- 3) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M: Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis: A review. *Circ Res* 52: (Suppl 1): I-147-I-152, 1983
- 4) 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
- 5) Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa

- K, Tanaka S: Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Trisbuffer infusion. *Circulation* **58**: 56-62, 1978
- 6) Schroeder JS, Bolen JL, Quint RA: Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate: New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am J Cardiol* **40**: 487-491, 1977
 - 7) Heupler F, Proudfit WL, Razavi M, Shirey EK, Greenstreet R, Sheldon WC: Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* **41**: 631-640, 1978
 - 8) Bertland ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Cane AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* **65**: 1299-1306, 1982
 - 9) Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N, Baim DS, Harrison DC: Histamine provocation of clinical coronary arterial spasm: Implication concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J* **102**: 819-822, 1981
 - 10) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* **74**: 955-963, 1986
 - 11) Miwa K, Goto M, Lee JD, Matsuyama F, Shimizu H, Kato T, Hara A, Nakamura T: Super-sensitivity of coronary arteries in variant angina to spasm induced by intracoronary acetylcholine. *Am J Cardiol* **61**: 77-82, 1988
 - 12) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, 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
 - 13) Bruce RA, Horsten TR: Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* **11**: 371-390, 1969
 - 14) Conti CR: The role of coronary artery spasm in patients with angina pectoris. *in* Coronary Artery Spasm (ed by Conti CR). Marcel Dekker Inc, New York & Basel, 1986, pp 147-155
 - 15) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG: Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina: Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* **288**: 745-751, 1973
 - 16) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S: Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: Effects of various drugs. *Am J Cardiol* **43**: 647-652, 1979
 - 17) 延吉正清: 血管造影による冠攣縮の病態分析. *臨床科学* **21**: 586-596, 1985
 - 18) Okumura K, Yasue H, Horio Y, Takaoka K, Matsuyama K, Kugiyama K, Fujii H, Morikami Y: Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: A study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation* **77**: 535-542, 1988
 - 19) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida D, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* **78**: 1-9, 1988
 - 20) Fujii H, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Morikami Y, Miyagi H: Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina: An echographic and arteriographic study. *J Am Coll Cardiol* **12**: 1184-1192, 1988
 - 21) Horio Y, Yasue H, Rokutanda M, Nakamura N, Ogawa H, Takaoka K, Matsuyama K, Kimura T: Effects of intracoronary injection of acetylcholine on coronary artery diameter. *Am J Cardiol* **57**: 984-989, 1986
 - 22) Horio Y, Yasue H, Okumura K, Takaoka K, Matsuyama K, Goto K, Minoda K: Effects of intracoronary injection of acetylcholine on coronary arterial hemodynamics and diameter. *Am J Cardiol* **62**: 887-891, 1988
 - 23) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* **315**: 1046-1051, 1986
 - 24) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**: 373-376, 1988