

Syndrome Xにおける冠循環：
心筋代謝およびカテコラミン動態面による検討

Coronary circulation, myocardial metabolism and cardiac catecholamine flux in patients with syndrome X

石原 正
関 一郎
山田 祥晴
田本 重美
深井 真澄
高田 淳
藤原 正隆
芦田 光
島田 徹
大澤 仲昭

Tadashi ISHIHARA
Ichiro SEKI
Yoshiharu YAMADA
Shigemi TAMOTO
Masumi FUKAI
Kiyoshi TAKADA
Masataka FUJIWARA
Hikaru ASHIDA
Tohru SHIMADA
Nakaaki OHSAWA

Summary

To clarify the pathogenesis of syndrome X (Sx), hemodynamics, coronary circulation, myocardial lactate metabolism and cardiac catecholamine flux were studied before and during bicycle ergometry in 25 patients (pts) and these data were compared with those in 15 with effort angina (EA) and in eight controls. The results were as follows:

1. The cardiac index during exercise decreased in EA pts probably due to their coronary lesions, while those in the controls and Sx were well preserved.

2. An increase of coronary blood flow during exercise, both in Sx and EA pts, was significantly impaired and the myocardial extraction ratio of lactic acid was significantly lower compared with those in the controls. The cardiac norepinephrine release during exercise was markedly higher in Sx, compared with that in controls and in EA.

These results suggested that in Sx, excessive sympathoadrenergic stimulation may play an important role in restricting coronary reserve and in accelerating myocardial anaerobic metabolism.

Key words

Syndrome X Coronary circulation Myocardial metabolism Catecholamines

大阪医科大学 第一内科
高槻市大学町 2-7 (〒569)

The First Department of Internal Medicine, Osaka
Medical School, Daigaku-cho 2-7, Takatsuki 569

Received for publication March 7, 1989; accepted July 29, 1989 (Ref. No. 36-186)

はじめに

日常診療に際し、胸痛を訴え、各種負荷心電図より心筋虚血が強く疑われるにもかかわらず、造影上有意な冠動脈狭窄所見を認めない症例に度々遭遇する。1967年、Likoffら¹⁾はこれらの疾患群に対し syndrome X (X 症候群) と名付け、本邦でも戸山ら²⁾は非冠性狭心症との疾患概念を提唱したが、その病態に関して、ヘモグロビン O₂ 解離異常説^{3,4)}、細小冠血管疾患 (small vessel disease) 説⁵⁻⁷⁾、細小冠動脈攣縮説^{8,9)}、あるいは冠動脈未発達症候群などが提唱され、意見の一致をみていない。

今回我々は臨床上類似した二疾患群、すなわち冠動脈造影上有意な冠狭窄を有する労作性狭心症と、正常冠動脈像を有する X 症候群の病態的差異を明らかにする目的で、運動負荷試験を施行し、冠循環反応、心筋代謝およびカテコラミンの動態を対比検討した。

対 象

対象は1978年より過去10年間に当科にて心血管造影を施行した連続1,400名のうち、48名である。その内訳は、1) syndrome X: 安静、労作にかかわらず、非定型的胸痛を訴えて来院し、負荷心電図上明らかな冠不全所見を呈するが、エルゴノヴィン(ergonovine)負荷テストも含め正常冠動脈像を示し、血液生化学的および心臓超音波検査でも心筋炎、心筋症、あるいは弁膜疾患を否定し得た25名(男11名、女14名、平均年齢51歳)、2) 労作性狭心症: 労作時の胸痛を訴えて来院し、負荷心電図上虚血性変化を認め、冠動脈造影上左冠動脈領域に75%以上の内径狭窄を有するが、梗塞の既往のない労作性狭心症15名(男13名、女2名、57歳)、および3) 対照例: 種々諸検査に異常を認めない8名(平均年齢47歳)の3群である。

方 法

心血管造影施行後数週以内に、早朝空腹時、無

投薬下で、以下に述べる運動負荷試験を施行した。まず、左肘静脈を切開し、8F Wilton Webster 製熱希釈カテーテルを肺動脈に進め、混合静脈血を採血したのち、同カテーテルを冠静脈洞に留置、少量の造影剤を用いて先端が大心静脈上部に存在することを確認した。また、左肘動脈に19G エラスター針を穿刺留置し、動脈圧測定とともに動脈血採血に供した。運動負荷方法および測定諸項目の方法は以下の如くである。

運動負荷法: 50 watt, 50 rpm, 15 min, supine bicycle ergometry

全身酸素消費量 ($\dot{V}O_2$; ml/min): Scholander ガス分析法

冠血流量 (CBF; ml/min/100 gr): N₂O desaturation method

動脈、混合静脈および冠静脈血酸素含量 O₂[A], O₂[V], O₂[C] (vol. %): Van Slyke and Neill method

動脈および冠静脈血乳酸濃度 L[A], L[C], (mg/dl): enzymatic method

動脈および冠静脈血 catecholamine 濃度

[Norepinephrine: NE[A], NE[C]

[Epinephrine: EP[A], EP[C]

(pg/ml): Radio-enzymatic assay

以上の測定項目により、以下の諸係数を算出した:

$$\text{心係数 (CI)} = \frac{\dot{V}O_2}{O_2[A] - O_2[V]} \times \frac{1}{BSA} \text{ (l/min/m}^2\text{)}$$

(BSA: 体表面積)

$$\text{左室仕事係数 (LVWI)} = \text{CI} \times \text{M-BP} \times 13.6 \times 10^{-6} \text{ (kg/m} \cdot \text{min)}$$

(M-BP: 平均血圧)

$$\text{冠血管抵抗 (CVR)} = \frac{\text{M-BP}}{\text{CBF}} \text{ (mmHg/ml/100 gr/min)}$$

$$\text{心筋酸素摂取量 (M}\dot{V}O_2\text{)} = \text{CBF} \times \{O_2[A] - O_2[C]\} \text{ (ml/min/100 gr)}$$

心筋酸素摂取率 (O₂Ext. R)

$$= \frac{O_2[A] - O_2[C]}{O_2[A]} \times 100(\%)$$

心筋乳酸摂取率 (LER)

$$= \frac{L[A] - L[C]}{L[A]} \times 100(\%)$$

Norepinephrine, Epinephrine 心臓出納

$$NE[C - A] = NE[C] - NE[A]$$

$$EP[A - C] = EP[A] - EP[C]$$

なお運動負荷試験施行前日より Ca 拮抗薬, 亜

硝酸薬は中止し, β 遮断薬は少くとも 1 ヶ月の休薬期間を設けた. また, 統計学的処理は Analysis of Kruskal-Wallis (Scheffer's method) を使用した.

結 果

1. 心行動態 (Fig. 1)

心拍数は運動前, 運動時とも 3 群間に差はなかったが, 平均血圧は対照群に比べ, 労作性狭心症で高値を示した. 心係数は運動時, 対照群, syn-

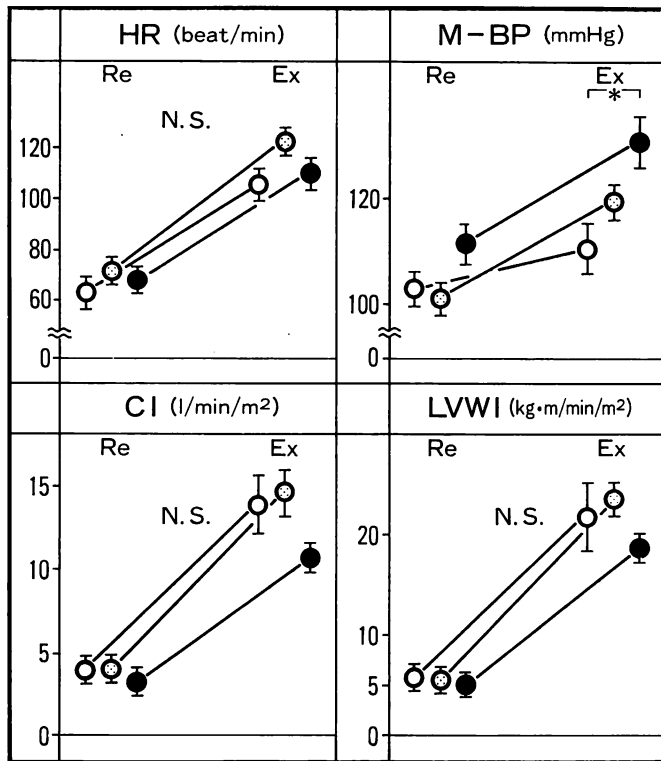


Fig. 1. Hemodynamic changes before and after exercise.

Data are expressed by means ± S.D. Hemodynamic variables do not show significant differences among the three groups, though cardiac reserve for exercise (CI, LVWI) tends to be preserved as in the control group.

Open circles=normal controls; dotted circles=syndrome X; closed circles=effort angina; Re=rest; Ex=exercise; HR=heart rate; MBP=mean blood pressure; CI=cardiac index; LVWI=left ventricular work index.

* p<0.05; ** p<0.01; N.S.=not significant.

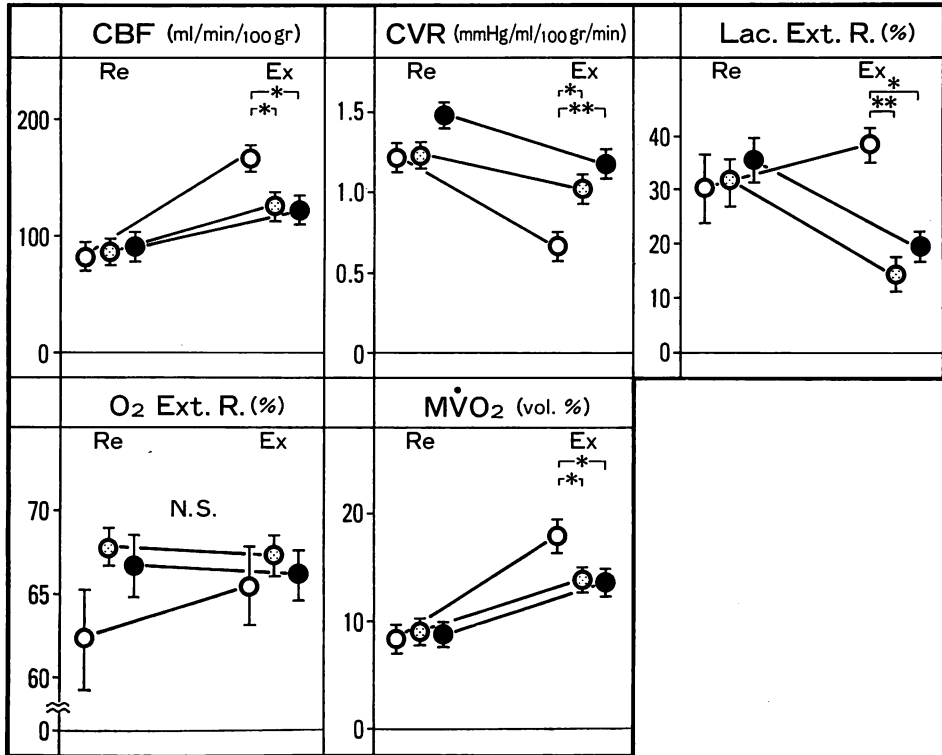


Fig. 2. Coronary hemodynamic and metabolic changes before and after exercise.

Both in patients with effort angina and syndrome X, coronary reserve for exercise (CBF, $\dot{M}V\text{O}_2$) is significantly restricted compared with that of the control group with impairment of myocardial aerobic metabolism.

CBF=coronary blood flow; CVR=coronary vascular resistance; Lac. Ext. R.=lactate extraction ratio; O₂ Ext. R.=myocardial oxygen extraction ratio; $\dot{M}V\text{O}_2$ =myocardial oxygen consumption.

Others: see Fig. 1.

drome X とともに良好な増加を示す一方, 労作性狭心症ではその増加は小であった. また, 左室仕事係数も同様の傾向を示した.

2. 冠循環, 心筋酸素および乳酸代謝 (Fig. 2)

冠血流量は運動前3群間に差はなかったが, 運動時には対照群に比べ syndrome X, 労作性狭心症ではいずれもその増加は不良であり, 冠血管抵抗も運動時には対照群に比べて syndrome X, 労作性狭心症とともに高値にとどまった. 心筋酸素代謝のうち, 心筋酸素摂取率は運動を通じ群間差を認めなかったが, 心筋酸素消費量は運動時の対照群に比べ, syndrome X, 労作性狭心症ではい

ずれもその増加は小さかった. 心筋乳酸摂取率は運動前3群間に差はなかったが, 運動時の対照群に比べ, syndrome X, 労作性狭心症ではいずれも低値を示した.

3. 動脈血中カテコラミン濃度および心臓出納 (Fig. 3)

NE[A] は運動を通じ syndrome X で高値の傾向を示したが, 統計上差はなかった. しかし NE[C-A] は運動時には対照群, 労作性狭心症群に比べ syndrome X では大となり, 本疾患群では強い心臓よりの NE 遊出が観察された. 一方, EP[A] および EP[A-C] はいずれも運動を通じ

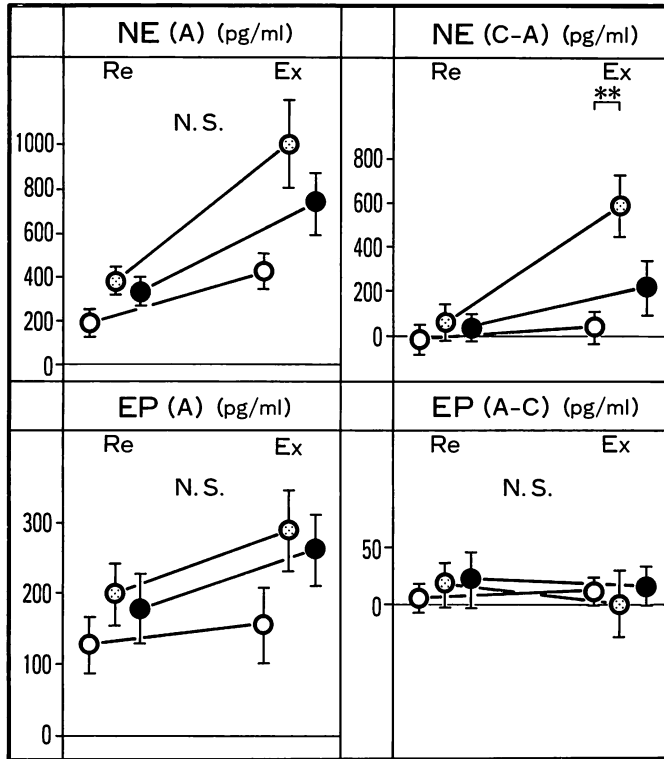


Fig. 3. Changes in arterial catecholamine concentration and its cardiac flux.

Arterial concentration (A) and cardiac flux (C-A) of epinephrine (EP (A), EP (A-C)) are not significantly different among the three groups, but during exercise, arterial concentration (A) and cardiac release (C-A) of norepinephrine (NE (A), NE (C-A)) are higher in patients with syndrome X.

Abbreviations: see Fig. 1.

3群間に差はなかった。

考 按

選択的冠動脈造影の普及に伴って器質的冠狭窄の証明が容易になり、治療面に関しても経皮経管的冠動脈形成術 (PTCA) や大動脈・冠動脈バイパス術が積極的に行われている。一方、これら器質的疾患群と対峙し、自覚症状や非観血的諸検査より冠動脈の閉塞性病変が疑われるにもかかわらず、正常冠動脈像を呈する機能的疾患群が存在し、前述の如く、Likoff ら¹⁾はそれを syndrome X と名付けた。しかし、その病因病態については意見が分かれている。以下に諸家の報告と我々の成績

を対比し、考察を加えたい。

1. 心機能面からの考察

Syndrome X の心機能に関して Mammohan-singh ら¹⁰⁾は pacing 負荷時の過剰反応を指摘し、また Arbogast ら¹¹⁾も冠狭窄群との対比で、良好な心予備能を示したと報告している。我々の成績でも本症候群における心機能は良好であったが、この点は断層心エコー図上の良好な駆出率や、トレッドミル負荷試験での良好な運動耐容時間などで临床上よく経験されており、良好な本疾患群の予後も考慮すると、この症候群を機能的疾患群とする考えは十分納得し得るものである。

2. 冠循環, 心筋代謝面からの考察

1949年, Bing¹²⁾が人体の冠静脈洞カテーテル法を創始して以来, 本法を用いて種々の心疾患における冠循環反応やエネルギー基質の心臓出納が検討されてきた. 一方, その負荷法に関しては dipyridamole などの薬物負荷法や, ペーシング, さらには運動負荷法が用いられている. しかし前二者は心臓のみの動態を観察するには適するが, 全身の交感神経系を賦活化し, 動脈血中の乳酸濃度を上昇させ得る運動負荷法に比べ, 生理的な点では及ばない. 特に労作性狭心症や syndrome X に対しては神経性および体液性交感神経刺激を与え得る運動負荷法が適当であろう.

Syndrome X における冠循環反応の検討では, Pepine ら¹³⁾がペーシング負荷時の過剰反応を報告する一方, Opherk ら⁶⁾は dipyridamole 静注負荷時の冠予備能低下所見を示し, それぞれ微小血管疾患説や内因性交感物質の産生障害といった病態を想定した. 我々も運動負荷法を用い, 本疾患群での冠予備能低下を明らかにしたが¹⁴⁾, それらは後述の如く, 同時に過剰な交感神経の刺激を伴っていた. Gorlin ら⁹⁾は内因性交感神経のうち, ノルエピネフリンのもつ α agonist 作用により, 抵抗血管である細小冠動脈にも spasm が惹起され得ると述べているが, 我々の成績でも, 心臓への交感神経作働が亢進していた結果からみて, この病態が syndrome X における病因を形成している可能性が示唆される.

心筋虚血の指標として臨床上乳酸代謝が頻用され, 当教室の関ら¹⁵⁾も, 運動負荷時の心電図虚血性変化と心筋乳酸摂取率の相関を報告している. X 症候群における心筋代謝面に関して, Boudoulas ら¹⁶⁾はペーシング負荷を行い, 心筋乳酸産生群, 非産生群に分類し, 前者では心電図 ST 変化は -2 mm 以上であり, 後者では -1 mm 以下であったとし, ST 変化と心筋よりの乳酸遊出に相関を認めている. また Arbogast ら¹¹⁾も本疾患群でのペーシング負荷時の心筋乳酸代謝異常を明らかにしたが, 負荷時の心機能は正常であったこ

とより, 心電図上の虚血性変化および代謝異常は真の虚血表現ではなく, 心筋代謝亢進による二次的なものであると説明している. 我々の成績では, 閉塞性冠疾患群と同様, syndrome X では運動時の冠予備能は低下し, 心筋乳酸代謝障害も伴っていたが, これらの成績は何らかの心筋虚血の表現と考えるのが妥当であると思われる.

3. カテコラミンの動態面からの考察

1946年, Von Euler¹⁸⁾がはじめて牛より交感神経伝達物質を抽出して以来, 内因性交感神経の血管運動神経ならびに心臓での冠循環, 心筋代謝への重要な役割が明らかにされてきた. 特に全身の運動時交感神経刺激の指標として, 動脈血中のノルエピネフリン濃度や, 心臓に対する作用の指標として冠静脈血中の濃度, あるいは心臓遊出が用いられている. また冠血管における adreno-receptor の分布は, 比較的内径の大きい epicardial artery には主として α receptor が, 細小冠動脈には β receptor が豊富に存在するとされ, これら交感神経系の協調により冠循環が調節されている. したがって β 遮断薬の投与により相対的に α adreno-receptor が優位になる状況下や, 過剰なノルエピネフリンの α agonist 作用により, 冠拡張能は制限を受ける可能性も考えられ, Yasue ら¹⁷⁾も運動時誘発の冠攣縮症例を報告している. 我々の成績でも, syndrome X では運動を通じ動脈血ノルエピネフリン濃度および心臓遊出がいずれも高値を示し, 全身および心臓への交感神経活性の亢進が明らかにされたが, 本病態が良好な心予備能を保持するにもかかわらず冠予備能を低下させ, 好氣的な心筋糖質代謝に障害を与えるという syndrome X の病像を形成している可能性が示唆された.

結 語

臨床所見および冠動脈造影所見に解離を認めるいわゆる syndrome X の病態を明らかにする目的で, 労作性狭心症群とともに運動を負荷し, 冠循環, 心筋乳酸代謝およびカテコラミンの心臓出

納を対比検討した。

1. 労作性狭心症群では運動時の心予備能は低下していたが、syndrome X では対照群と差は無く、心予備能は良好に保たれていた。

2. Syndrome X および労作性狭心症群のいずれも、運動時の冠予備能は低下し、心筋での乳酸代謝が障害され、冠不全所見を呈した。

3. 心臓への交感神経作働の指標としてノルエピフリンの心臓遊出を検討した結果、syndrome X では運動時に著明に高値を示した。

以上より本症候群は心への過剰な交感神経刺激が微小冠循環に障害をもたらす機能的疾患群と考えられた。

要 約

臨床症状と冠動脈所見に解離を示すいわゆる syndrome X (X 症候群) の病態を明らかにする目的で、閉塞性冠動脈疾患である労作性狭心症例との対比検討を行った。

対象は非定型的胸痛を訴え、負荷心電図上に虚血性 ST 低下を認めるにもかかわらず、正常冠動脈像を呈し、他の心疾患を除外し得た syndrome X (n=25) と、左前下行枝に 75% 以上の内径狭窄を有し、梗塞の既往をもたない労作性狭心症 (n=15)、および諸検査にて異常のない対照例 (n=8) の計 48 例である。これらの例に対し、冠静脈洞カテーテル法下に臥位 50 watt, 50 rpm, 15 分間の定量負荷を施行した。測定項目は、負荷前後の心係数 (l/min/m²)、冠血流量 (ml/min/100 gr)、心筋乳酸摂取率 (%) および動脈、大心静脈血中のノルエピネフリン濃度 (pg/ml) である。

1. 本症候群では対照例同様、心拍出量は運動時には良好な増加を示す一方、労作性狭心症群ではその増加は低かった。

2. 冠血流量は運動時、本症候群、労作性狭心症群ともに対照例と較べその増加は低く、心筋乳酸摂取率も低値にとどまった。

3. 動脈血ノルエピネフリン濃度は運動を通じ、本症候群では高値の傾向にあり、ノルエピネ

フリンの心臓遊出も、運動時には対照例や労作性狭心症群に比べ、より高値を示した。

本症候群では労作性狭心症群同様、運動時の冠予備能は低下し、心筋では嫌気代謝に傾く一方、心予備能は良好で、心よりのノルエピネフリン遊出が顕著であり、したがって本症候群は、全身および心臓への過剰な交感神経刺激が微小冠循環に障害をもたらす機能的疾患群と考えられた。また本成績はこの症候群の良好な予後と、β遮断薬が著効を示すという臨床的特徴を支持するものと思われる。

文 献

- 1) Likoff W, Segal BL, Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *New Engl J Med* 276: 1063-1066, 1967
- 2) 戸山靖一, 鈴木恵子: 非冠性狭心症. *臨床科学*, 8: 1186-1190, 1972
- 3) Eliot RS, Bratt G: The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 23: 633-638, 1969
- 4) Neill WA, Kassebaum DG, Judkins MP: Myocardial hypoxia as the basis for angina pectoris in a patient with normal coronary arteriograms. *New Engl J Med* 279: 789-792, 1968
- 5) Kemp HG, Vokonas PS, Chon PF and Gorlin R: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. *Am J Med* 54: 735-742, 1973
- 6) Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Dürr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kübler W: Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 63: 817-825, 1981
- 7) Schwartz AB, Donmichael TA, Botuinick EH, Ishimori T, Parmley WW, Chatterjee K: Variability in coronary hemodynamics in response to ergonovine in patients with normal coronary arteries and atypical chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 1: 797-803, 1983
- 8) Cannon III RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE: Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1: 1359-1373, 1983
- 9) Gorlin R: Role of coronary vasospasm in the

- pathogenesis of myocardial ischemia and angina pectoris. *Am Heart J*, **103**: 598-603, 1982
- 10) Mammohansingh P, Parker JO: Angina pectoris with normal coronary arteriograms: Hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J* **90**: 555-561, 1975
 - 11) Arbogast R, Bourassa MG: Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol*, **32**: 257-263, 1973
 - 12) Bing RJ: Metabolic studies on the human heart in vivo. *Am J Med* **15**: 284-296, 1953
 - 13) Pepine CJ, Bemiller CR, Schang SJ: Coronary hemodynamics and metabolism in patients with normal coronary arteries and angina pectoris. *Am J Cardiol* **33**: 162, 1974 (abstr)
 - 14) 石原 正: Syndrome X, 高血圧性心疾患および閉塞性冠動脈疾患の病態比較に関する研究: 運動前, 運動時の心機能, 冠循環, 心筋代謝および catecholamine の動態について. *大阪医大雑誌* **44**: 85-102, 1985
 - 15) 関 一郎, 近藤邦彦: 安静時および低酸素, 運動負荷時の心電図変化と冠循環, 心筋代謝, 心機能の多変量解析, 心筋の構造と代謝. 六法出版: 283-303, 1978
 - 16) Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilt SM: Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol*, **34**: 501-505, 1974
 - 17) Yasue H, Omole 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
 - 18) Von Euler US: A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and nor adrenaline. *Acta Physiol Scand* **12**: 73-97, 1946