

過換気と寒冷昇圧の組み合わせによる冠攣縮誘発試験の有用性

Induction of Coronary Artery Spasm by Combined Cold Pressor and Hyperventilation Test in Patients With Variant Angina

清水 寛正
李 鍾大
山本 雅之
佐竹 一夫
坪川 明義
川崎 記生
杉山太枝子
宇隨 弘泰
上田 孝典
中村 徹

Hiromasa SHIMIZU
Jong-Dae LEE
Masayuki YAMAMOTO
Kazuo SATAKE
Akiyoshi TSUBOKAWA
Norio KAWASAKI
Taeko SUGIYAMA
Hiroyasu UZUI
Takanori UEDA
Toru NAKAMURA

Abstract

To examine whether or not a combination of nonpharmacologic provocative tests potentiated the occurrence of coronary spasm, the cold pressor test combined with hyperventilation was studied in 22 consecutive patients with variant angina admitted to our hospital. After a 12-lead electrocardiogram and blood pressure were recorded, the patient was asked to hyperventilate vigorously at a rate of 30 respirations per min for 6 min under continuous electrocardiographic monitoring. Immediately after hyperventilation, the cold pressor test was performed with the patient's right hand submerged in ice water for 2 min. In some patients who showed a positive response to the combined test, a hyperventilation and cold pressor test was performed on another day. Positive response (ST segment elevation ≥ 0.1 mV) to the combination test was seen in 18 of 22 patients (82%). Positive response to the hyperventilation test was seen in seven of 11 patients (64%). The response to cold pressor test was all negative in seven patients. The onset of electrocardiographic changes by the combined test occurred an average of 120 sec (30-240 sec) after the end of hyperventilation, whereas the onset by hyperventilation test occurred an average of 210 sec later (60-370 sec). These results suggest the combination of the cold pressor test and hyperventilation test potentiated the occurrence of coronary spasm. The combined cold pressor and hyperventilation test is a powerful and useful nonpharmacologic provocative test for coronary artery spasm in patients with variant angina.

Key Words

coronary spasm, variant angina, hyperventilation test, cold pressor test

はじめに

冠攣縮性狭心症患者の診断、治療効果判定において、冠攣縮誘発試験は非常に重要であるが、エルゴノビン、アセチルコリンなどの薬物負荷試験¹⁻⁴⁾を除き、

寒冷昇圧試験、過換気負荷試験、運動負荷試験などによる非薬物負荷試験の冠攣縮誘発率はさほど高くない。文献的には寒冷昇圧試験の誘発率は15%前後^{1,4)}、過換気負荷試験の誘発率は60%前後^{1,4,5)}とされている。われわれの施設で、1985年5月-1986年6月に入院し

Table 1 Clinical and angiographic findings and individual results of provocative tests in 22 patients

Patient No.	Age (yrs)	Sex	Coronary arteriography	Combination test		Hyperventilation	Cold pressor
				Result	ECG		
1	66	M	CX 50%	+	↑aVL	+	-
2	63	M	Normal	+	↑II, III aVF	+	ND
3	47	M	Normal	+	↑I, aVL, V ₁₋₆	+	ND
4	66	M	Normal	+	↑II, III, aVF	+	ND
5	75	M	Normal	+	↑II, III, aVF	+	ND
6	49	F	LAD 75%	+	↑V ₃₋₅	+	ND
7	60	M	Normal	+	↑II, III, aVF	+	ND
8	50	M	Normal	+	↑V ₅ , V ₆	-	-
9	66	M	CX 90%	+	↑V ₅ , V ₆	-	-
10	55	M	LAD 25%	+	↑V ₅ , V ₆	-	-
11	60	M	RCA 25%	+	↑II, III, aVF	-	ND
12	44	M	LAD 50%	+	↑V ₁₋₅	ND	-
13	63	M	LAD 25%	+	↑II, III, aVF	ND	-
14	48	M	Normal	+	↑II, III, aVF	ND	-
15	62	M	RCA 50%	+	↑II, III, aVF	ND	ND
16	66	M	LAD 50%	+	↑II, III, aVF	ND	ND
17	71	M	RCA 90%	+	↑V ₂₋₅	ND	ND
18	61	M	LAD 50%	+	↑V ₅ , V ₆	ND	ND
19	64	M	CX 25%	-	-	ND	ND
20	52	M	LAD 75%, RCA 50%	-	-	ND	ND
21	51	M	Normal	-	-	ND	ND
22	44	M	LAD 25%	-	-	ND	ND

LAD=left anterior descending artery; RCA=right coronary artery; CX=circumflex; ECG=electrocardiography; ↑=ST elevation; +=positive; -=negative; ND=not done

た異型狭心症患者, 連続9例に対して, 早朝8時に寒冷昇圧試験を施行したが, 冠攣縮の誘発率は9例中2例と, わずか22%であった。そこで今回, 寒冷昇圧試験に過換気負荷試験を組み合わせたこと(組み合わせ法)により冠攣縮の誘発率がどの程度高くなるかを検討した。

対象と方法

対象は1990年11月-1993年7月に当科に入院した異型狭心症患者, 連続22例(男21例, 女1例, 44-75歳, 平均年齢58±9歳)である。冠動脈の器質的狭窄は50%以下が19例と, 軽度の症例がほとんどであった(Table 1)。異型狭心症の診断は, 自然発作時やアセチルコリン冠動脈注入などによる冠攣縮誘発試験により心電図上ST上昇を伴う胸痛発作が認められた場合とした。少なくとも試験実施24時間前から亜硝酸剤, Ca拮抗剤などの薬剤を中止し, 狭心発作時にはnitroglycerinを舌下投与したが, 試験前3時間以内に投与した患者は含まれていない。試験実施前24時間

中にnitroglycerinの舌下を必要としたのは, 4例(5回)のみであり, 比較的病勢の低い患者が多い傾向にあった。

午前8-12時の間に, 1分間に30回の速さで過換気負荷を6分間施行させた後, ただちに2分間の寒冷昇圧試験を施行した。寒冷昇圧試験は氷水を入れた容器に患者の右手を右手根部まで入れて行った。試験前の安静臥床は強要しなかった。開始前より負荷終了10分後まで1分ごとに血圧, 12誘導心電図のモニタリングを行った。心電図上0.1mV以上のST上昇を伴う胸痛発作が誘発されたときに陽性と判定し^{1,4,5)}, ただちにnitroglycerin錠の舌下投与を行った。組み合わせ法で誘発された患者のうち11例に対して過換気負荷試験単独を施行し, また7例に対して寒冷昇圧試験単独を別に施行した。

成績

1. 組み合わせ法の狭心発作誘発率 (Table 1)

組み合わせ法により22例中18例(82%)において,

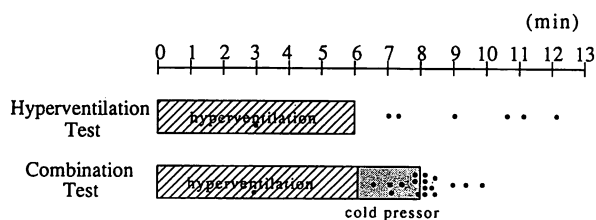


Fig. 1 Onset of electrocardiographic changes caused by hyperventilation test and combined test

The onset of electrocardiographic changes by the combined test occurred an average of 120 sec (30–240 sec) after the end of hyperventilation, whereas the onset by hyperventilation test occurred an average of 210 sec later (60–370 sec).

心電図上 ST 上昇を伴う胸痛発作が誘発された。組み合わせ試験が陽性であった 9 例において、他日、同試験を再施行したが、9 例とも発作の誘発が再現された。うち 1 例は 4 回施行したが、いずれも誘発された。

2. 各単独負荷試験との比較 (Table 1)

組み合わせ法で誘発された患者のうち 11 例に対して過換気負荷試験単独を施行し、また 7 例に対して寒冷昇圧試験単独を施行した。過換気負荷試験単独では 11 例中 7 例 (64%) に誘発された。寒冷昇圧試験単独では 1 例も誘発されなかった。このことから、組み合わせ法の有用性は明らかと考えられた。

3. 発作誘発までの時間 (Figs. 1, 2)

Fig. 1 に負荷試験後から冠攣縮発作誘発までの時間を示す。1 例は過換気負荷試験中に誘発されたが、その他の患者では過換気負荷試験単独では負荷終了後 1–6 分後と一定しなかったのに対し (210±125 秒), 組み合わせ法では全例が寒冷昇圧試験中から終了後 2 分以内に発作が誘発された (過換気負荷終了から 120±48 秒)。Fig. 2 は各症例ごとに過換気負荷試験単独と組み合わせ法の発作誘発までの時間を比較したものである。寒冷昇圧試験を組み合わせることにより、統計学的に有意に時間の短縮がみられている (paired t-test)。このことから、寒冷昇圧負荷は過換気負荷が冠攣縮を引き起こすメカニズムを促進している可能性が示唆された。

4. 組み合わせ法の安全性

誘発された発作は、すべて nitroglycerin 錠の舌下に

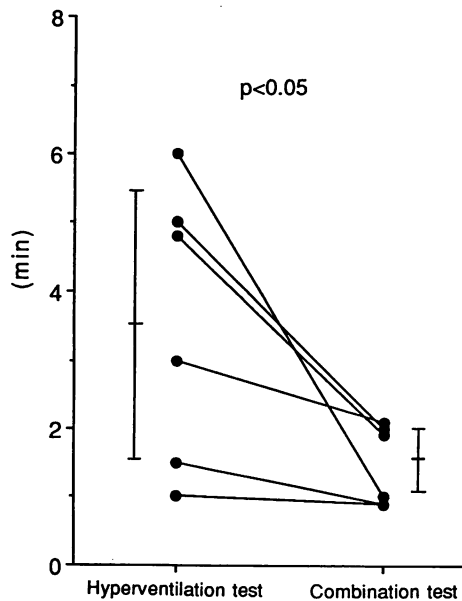


Fig. 2 Interval from the end of hyperventilation to the onset of electrocardiographic changes by the hyperventilation test and the combined test

The interval from the end of hyperventilation to the onset of electrocardiographic changes was reduced by performing the cold pressor test in six patients with variant angina. Vertical lines show ±SD.

よって速やかに寛解し、この方法の安全性も示された。

考 案

今回の検討では、異型狭心症 22 例に対し組み合わせ法を施行したところ、非薬物負荷としては従来の方法の報告を上回る 82% の誘発率を示し、良好な再現性も示された。また各単独法では誘発されない例において、組み合わせることにより誘発される患者があり、組み合わせ法の有用性が示された。一般に冠攣縮による狭心発作は早朝起床時に出現しやすく、そのため冠攣縮誘発負荷試験は早朝に施行することが勧められている。今回の検討では起床時からの安静臥床を強要しておらず、午前 8–12 時の間に施行しており (主に 9 時)、このことも従来の非薬物負荷試験に比べこの組み合わせ法がかなり強力な誘発法であることを示唆している。過換気負荷試験により冠攣縮が誘発される場合は、ほとんどが負荷終了後より 5 分以内とされており、10 分以上たってから出現することもあるとされている⁵⁾。今回施行した過換気負荷試験によっても 1–6 分と、ばらつきを認めた。過換気負荷によって冠攣縮

が誘発されるのは、細胞外液がアルカリ性となり水素イオン濃度が減少することにより、水素イオンと拮抗関係にあるカルシウムイオンの作用が増強することによるためと考えられている⁶⁷⁾。しかしながら、なぜ最高にアルカリ性に傾く過換気終了直後に誘発されずに数分間の“遅延”があるのかについては明らかにされていない。Girottiらは、alkalosisは冠攣縮を引き起こすメカニズムのファーストステップとしてのみ作用している可能性を推測している⁵⁾。このファーストステップから冠攣縮出現に至る間のいわゆる“遅延”の時期に寒冷昇圧試験を行い、冠攣縮の機序との関連が報告されている交感神経 α 受容体を強力に刺激すれば⁸⁾、冠攣縮の誘発率が高くなるのではないかと考え、この組み合わせ方とした。実際、今回の検討で組み合わせることにより発作の誘発率が向上するとともに、発作出現までの時間の短縮がみられた。すなわち過換気負荷試験終了から発作誘発までのいわゆる“遅延”が、寒冷昇圧負荷により短縮した。このことから、寒冷昇圧負荷は過換気負荷が冠攣縮を引き起こすメカニズムを促進することが示された。ただし寒冷昇圧試験単独によ

る冠攣縮誘発は負荷中に起きることが多く、今回の結果は過換気負荷の前処置が寒冷昇圧負荷が冠攣縮を引き起こすメカニズムを促進するとも考えられる。いずれにせよ、組み合わせることにより、それぞれの効果が相乗的に作用するものと推察された。

Girottiらは異型狭心症患者の長期にわたる最も有効な治療薬の決定に過換気負荷試験が有用であると述べている⁵⁾。アセチルコリンやエルゴノビンなどの薬物負荷による冠攣縮誘発試験は、誘発率は高い⁴⁾が、冠動脈造影検査中に行われることから、誘発試験を繰り返して行う必要のある薬物治療効果判定には用いられることは少ない。今回、組み合わせ法の発作誘発における高い誘発率と良好な再現性が示されたことから、本法は冠攣縮性狭心症患者の薬剤治療効果判定に安全で有用な方法と思われた。実際われわれは薬剤効果判定に組み合わせ法を用いており、自然発作の抑制率とよい相関を示している⁹⁾。

以上から、過換気負荷試験と寒冷昇圧試験の組み合わせ法は冠攣縮性狭心症患者の診断、治療効果判定において、安全で有用な方法と思われた。

要 約

異型狭心症患者の診断、治療効果判定において、冠攣縮誘発試験の意義は大きい。しかしながら、エルゴノビン、アセチルコリンなどの薬物負荷試験を除き、寒冷昇圧試験、過換気負荷試験、運動負荷試験などによる非薬物負荷試験の冠攣縮誘発率は高くない。そこで今回は過換気負荷試験と寒冷昇圧試験を組み合わせることにより、冠攣縮の誘発率がどの程度高くなるかを、過換気負荷試験単独と寒冷昇圧試験単独との比較により検討した。

対象は1990年11月-1993年7月に当科に入院した異型狭心症患者、連続22例(男21例、女1例、年齢44-71歳、平均 58 ± 9 歳)である。組み合わせ法は6分間の過呼吸(30/分)の後、ただちに寒冷昇圧試験(2分間)を施行した。また組み合わせ法で誘発された患者のうち11例に対して過換気負荷試験単独を、7例に対して寒冷昇圧試験単独を別に施行した。

組み合わせ法により22例中18例(82%)において、心電図上ST上昇を伴う胸痛発作が誘発された。過換気負荷試験単独では11例中7例(64%)に誘発された。寒冷昇圧試験単独では1例も誘発されなかった。負荷試験による発作の誘発は、単独では終了後1-6分後と一定しなかったのに対し、組み合わせ法では全例が寒冷昇圧試験中から終了後2分以内に発作が誘発され、寒冷昇圧試験を組み合わせることにより、発作誘発までに要する時間の短縮がみられた。

以上のように、過換気負荷試験と寒冷昇圧試験とを組み合わせることにより、非薬物負荷としては従来の報告を上回る高い誘発率を示した。発作誘発に要する時間の短縮もみられたことから、それぞれが相加的というより相乗的に作用して冠攣縮を惹起していることが示された。

文 献

- 1) Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Arango L, Chierchia S, Davies G, Maseri A: Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986; **74**: 1255–1265
- 2) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H: Sensitivity and specificity of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 883–888
- 3) Miwa K, Goto M, Lee JD, Matsuyama F, Shimizu H, Kato T, Hara A, Nakamura T: Supersensitivity of coronary artery in variant angina to spasm induced by intracoronary acetylcholine. *Am J Cardiol* 1988; **61**: 77–82
- 4) Waters DD, Szdachcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P: Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation* 1983; **67**: 310–315
- 5) Girotti LA, Crosatto JR, Messuti H, Kaski JC, Dyszel E, Rivas CA, Araujo LI, Vetulli HD, Rosenbaum MB: The hyperventilation test as a method for developing successful therapy in Prinzmetal's angina. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 834–841
- 6) Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa K, Tanaka S: Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and tris-buffer infusion. *Circulation* 1978; **58**: 56–62
- 7) Fleckenstein A, Nakayama K, Fleckenstein-Grun G, Byon YK: Interactions of hydrogen ions, calcium antagonistic drugs and cardiac glycosides with excitation-contraction coupling of vascular smooth muscle. *in* Ionic Action on Vascular Smooth Muscle (ed by Betz E). Berlin, Springer-Verlag, 1976, p117
- 8) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F: Role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 1974; **50**: 534–539
- 9) Shimizu H, Lee JD, Ogawa K, Shimizu K, Yamamoto M, Hara A, Nakamura T: Efficacy of denopamine, a β -1 adrenoceptor agonist, in preventing coronary artery spasm. *Jpn Circ J* 1993; **57**: 175–182