

異型狭心症と非異型狭心症における
臨床上の差異

Clinical Differences Between
Variant and Non-Variant Angina
Pectoris

末田 章三*¹
三根生和明
近藤 直志
矢野 和夫
越智 隆明
越智 直登*²
荃田 仁志*²
川田 浩之*³
松田 昌三*³
浦岡 忠夫*³

Shozo SUEDA, MD*¹
Kazuaki MINEOI, MD
Tadashi KONDO, MD
Kazuo YANO, MD
Takaaki OCHI, MD
Naoto OCHI, MD*²
Hitoshi KUKITA, MD*²
Hiroyuki KAWADA, MD*³
Shouzou MATSUDA, MD*³
Tadao URAOKA, MD*³

Abstract

The differences in clinical characteristics were studied between variant angina pectoris with ST segment elevation during ischemic attacks and non-variant angina pectoris without ST segment elevation.

Spasm provocation test was performed with either acetylcholine or ergonovine in 192 consecutive patients with vasospastic angina from January 1991 to June 1997. Thirteen patients were excluded because of insufficient data. Fifty-five patients had variant angina and 124 patients had non-variant angina. Coronary risk factors, serum cholesterol level, triglyceride level, high-density lipoprotein cholesterol level, history of syncope, the rates of second or third atrioventricular block and ventricular tachycardia or fibrillation, the incidence of organic stenosis ($\geq 50\%$), the number of vessels with provoked spasm, the dose of acetylcholine and ergonovine used, and duration from the first appearance of chest pain were compared between the 2 groups. Patients with variant angina had more fixed stenosis ($p < 0.01$), required more percutaneous transluminal coronary angioplasty procedures, lower doses of intracoronary administration of acetylcholine for the induction of coronary arterial spasm and shorter duration from the first appearance of chest pains ($p < 0.01$) than patients with non-variant angina. However, there were no differences in other factors between the 2 groups.

Variant angina pectoris has the same clinical characteristics as non-variant angina pectoris, although variant angina tends to cause higher spasmophilic activity and more fixed stenosis.

J Cardiol 1998; 32(2): 83-88

Key Words

- Angina pectoris ■ Coronary artery disease ■ Coronary vasospasm
- Acetylcholine ■ Ergonovine

鷹の子病院 循環器科: 〒790-0925 愛媛県松山市鷹の子町525-1; *¹(現)済生会西条病院 循環器科: 〒793-0027 愛媛県西条市朔日市269-1; *²宇和島社会保険病院 循環器科, 愛媛; *³喜多医師会病院 循環器科, 愛媛
Department of Cardiology, Takanoko Hospital, Ehime; *¹(present) Department of Cardiology, Saiseikai Saijyo Hospital, Ehime; *²Department of Cardiology, Uwajima Social Insurance Hospital, Ehime; *³Department of Cardiology, Kita Medical Association Hospital, Ehime

Address for reprints: SUEDA S, MD, Department of Cardiology, Saiseikai Saijyo Hospital, Tsuitachi 269-1, Saijyo, Ehime 790-0027

Manuscript received December 9, 1997; revised April 8 and May 28, 1998; accepted May 29, 1998

はじめに

冠攣縮性狭心症のうち、虚血発作時に心電図上、ST上昇を認める異型狭心症¹⁾は、その典型とされている。異型狭心症例の臨床像と予後に関する報告²⁻⁵⁾は数多くみられるが、虚血発作時にST上昇が認められないか、または心電図変化未確認の冠攣縮性狭心症例との臨床的な差異について検討した報告は見当たらない。本研究の目的はこの両者の臨床的差異を明らかにすることである。

対象と方法

対象は1991年1月-1997年6月に、胸痛の精査目的で入院の上、acetylcholineおよびergonovine負荷を用いた冠動脈造影検査の結果、冠攣縮が確認された冠攣縮性狭心症連続192例である。Table 1に示すように、

自然発作時に24例、非観血的誘発負荷試験で31例(過換気負荷4例、運動負荷単独6例、過換気負荷後に急速運動負荷追加21例)⁶⁾、計55例が心電図上ST上昇を認める異型狭心症であった(男性50例、女性5例、平均年齢 62.2 ± 6.7 歳)。一方、発作時のST上昇が未確認の冠攣縮性狭心症は124例(男性109例、女性15例、平均年齢 62.0 ± 7.0 歳)で、自然発作時にST低下を5例、非観血的検査でST低下を43例に認めたが、残りの76例は心電図変化は認められなかった(なお、過換気負荷を76例、寒冷昇圧負荷を28例、運動負荷単独を49例、過換気負荷後に急速運動負荷追加を68例に施行し、それぞれの心電図変化陽性例は2例、0例、11例、30例であった)。これら2群間における臨床像の対比検討項目は、冠危険因子、血清コレステロール値、中性脂肪値、高比重リポ蛋白コレステロール(high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C)

Table 1 Patient characteristics

	Variant angina	Non-variant angina	p value
Number of patients	55	124	
Male gender	50(90.9)	109(87.9)	NS
Age (yr)	62.2 ± 6.7	62.0 ± 7.0	NS
Ach test done	54(98.2)	112(90.3)	NS
ER test done	1(1.8)	12(9.7)	NS
Ach and ER tests done	12(21.8)	36(29.0)	NS
Mean Ach dose used in RCA (μ g)	44.3 ± 19.8	54.0 ± 19.2	<0.05
Mean Ach dose used in LCA (μ g)	67.8 ± 32.9	83.3 ± 27.9	<0.05
Mean ER dose used in RCA (μ g)	40.0 ± 5.8	31.4 ± 10.9	NS
Mean ER dose used in LCA (μ g)	38.8 ± 14.5	43.9 ± 17.8	NS
Electrocardiographic findings			
Spontaneous ST elevation	24	0	
ST elevation by non-invasive tests	31	0	
Spontaneous ST depression	0	5	
ST depression by non-invasive tests	0	43	
No ST-T change	0	76	
Clinical diagnosis			
Rest angina	29(52.7)	69(55.7)	NS
Effort angina	3(5.5)	13(10.5)	NS
Rest and effort angina	22(40.0)	21(16.9)	<0.01
Atypical chest pain	1(1.8)	21(16.9)	NS
Medication (Ca-blocker/ISDN)			
Before admission	26(47.3)	73(58.9)	NS
After admission	29(52.7)	51(41.1)	NS

(): %.

Ach=acetylcholine; ER=ergonovine, RCA=right coronary artery; LCA=left coronary artery; ISDN=isosorbide dinitrate.

値、問診上から推定される胸部症状初発出現時から診断カテーテル検査までの期間、既往における失神の有無、Ⅱ-Ⅲ度房室ブロック・心室頻拍・心室細動の有無、入院前の服薬状況と入院時の診断、実測50%以上の器質的冠動脈狭窄、冠攣縮枝および冠攣縮誘発に要したacetylcholine・ergonovine量についてである。入院後少なくとも3日間連続モニター心電図で観察し、ホルター心電図を抗狭心症薬の服薬下にて24時間記録し、誘導部位はCM5誘導を用いた。心室頻拍は心室期外収縮5連発以上と定義した。

なお192例中13例は血液検査、ホルター心電図未施行、または問診からの胸部症状初発時期の推定が困難なため今回の対象症例から除外した。

少なくとも24時間以上内服薬を中止した上で、acetylcholine・ergonovine負荷試験を既報⁶⁾のごとく施行した。硝酸薬の舌下服用は検査前少なくとも2時間は中止した。Acetylcholineは右冠動脈内に20, 50, 80 μg 、左冠動脈内に20, 50, 100 μg を順次冠注した。1分後またはいつもと同様の胸部症状出現時か有意の心電図変化出現時に造影した。Ergonovineは右冠動脈内に40 μg 、左冠動脈内に64 μg をそれぞれ4分間で注入した。2分後またはいつもと同様の胸部症状出現時か有意の心電図変化出現時に造影した。血管造影上90%以上の冠狭窄を認め、それまでと同様の胸部症状が出現するか、有意の心電図変化が出現した場合、冠攣縮陽性と定義した。ST上昇、ST低下の心電図変化確認から少なくとも2週間以内に冠動脈造影検査を施行した。

過換気、寒冷昇圧、運動負荷単独、過換気負荷後に行う急速運動負荷追加などの非観血的負荷試験は、少なくとも24時間以上服薬を中止した上で施行した。また硝酸薬の舌下投与は2時間前より中止した。非観血的負荷試験または冠攣縮誘発負荷試験施行時の心電図変化は、水平型と下降型は1mm以上、J型は2mm以上のST低下を、またST上昇は2mm以上を陽性と定義した。入院前の胸痛の性状を労作時、安静時、労作兼安静時と非典型的胸痛の4群に分類した。入院後は全例Ca拮抗薬の投与を行った。また症例によっては硝酸薬の併用も行った。冠攣縮誘発負荷試験、非観血的負荷試験に関しては、検査前に患者・家族に口頭または文書で十分説明し、承諾を得た患者のみに検査を施行した。

統計学的検討には、*t*検定または χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. Acetylcholine・ergonovine負荷試験の内訳 (Table 1)

異型狭心症群では、ergonovine負荷試験単独施行は1例(1.8%)のみでacetylcholine負荷試験は54例(98.2%)、両者を12例(21.8%)に施行した。非異型狭心症群では、acetylcholine負荷を112例(90.3%)、ergonovine負荷を12例(9.7%)、両者を36例(29.0%)に施行した。2群間で使用した薬剤に差異はなかった。しかし、冠攣縮誘発に要したacetylcholine量は左右冠動脈ともに非異型狭心症群で異型狭心症群に比し有意に高用量を必要とした。Ergonovine量には2群間に差異は認められなかった。

2. 入院時の診断と入院前の治療状況 (Table 1)

異型狭心症群は、安静時胸痛29例(52.7%)、安静兼労作時胸痛22例(40.0%)、労作時胸痛3例(5.5%)であった。非異型狭心症群は、それぞれ69例(55.7%)、21例(16.9%)、13例(10.5%)であった。非定型的胸痛例は非異型狭心症群で多く認めたが、異型狭心症群との間には有意差は認められなかった。また、入院前にCa拮抗薬ないしは硝酸薬が、異型狭心症群で26例(47.3%)、非異型狭心症群で73例(58.9%)に投薬されていた。

3. 冠危険因子、推定される罹病期間の比較検討 (Table 2)

高血圧、喫煙、高脂血症、糖尿病などの冠危険因子については2群間に差異はなかった。血清コレステロール値、中性脂肪値、HDL-C値にも差異は認められなかった。問診上から推定される胸部症状初発出現時から診断カテーテル検査までの期間は、異型狭心症群の 8.6 ± 10.3 ヵ月に比し、非異型狭心症群では 25.1 ± 27.8 ヵ月と有意に長かった($p < 0.01$)。

4. 失神の既往・不整脈合併例数の比較 (Table 3)

既往に失神を認めた例は、異型狭心症群7例(12.7%)、非異型狭心症群7例(5.6%)であったが、2群間に有意差はなかった。虚血発作時のホルター心電

Table 2 Comparison of coronary risk factors between 2 groups

	Variant angina	Non-variant angina	p value
Hypertension	22 (40.0)	50 (40.3)	NS
Smoking	48 (87.3)	91 (73.4)	NS
Hyperlipidemia	22 (40.0)	45 (36.3)	NS
Diabetes mellitus	8 (14.5)	18 (14.5)	NS
Total cholesterol (mg/dl)	178.8±22.8	177.8±25.2	NS
Triglyceride (mg/dl)	128.7±43.5	138.3±47.3	NS
HDL-C (mg/dl)	42.3± 8.2	41.9± 7.6	NS
Blood sugar (mg/dl)	97.0±13.4	95.8±12.7	NS
Duration from onset (months)	8.6±10.3	25.1±27.8	<0.01

(): %.

HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol.

Table 3 Comparison of arrhythmias and history of syncope between the 2 groups

	Variant angina	Non-variant angina	p value
History of syncope	7 (12.7)	7 (5.6)	NS
A-V block (Ⅱ, Ⅲ)	5 (9.1)	0 (0.0)	NS
VT/VF	3 (5.5)	3 (2.4)	NS

(): %.

A-V block=atrioventricular block; VT=ventricular tachycardia; VF=ventricular fibrillation.

図, 連続モニター心電図, 12誘導心電図で, Ⅱ-Ⅲ度房室ブロックは異型狭心症群で5例(9.1%)に認められたが, 非異型狭心症群では1例も認められなかった。心室頻拍, 心室細動はそれぞれ3例(5.5% vs 2.4%)であった。

5. 器質的冠動脈狭窄合併例数と冠動脈形成術施行例数の比較 (Table 4)

50%以上の器質的冠動脈狭窄を異型狭心症群では30例(54.5%), 非異型狭心症群では24例(19.4%)に認め, 異型狭心症群で有意に高率に冠動脈硬化の合併を認めた($p < 0.01$)。罹患病変枝数の分布は2群間に差異はなかった。薬物治療では胸痛のコントロールが困難で, 冠動脈形成術を異型狭心症群18例(32.7%), 非異型狭心症群12例(9.7%)に施行し, 異型狭心症群で

Table 4 Comparison of fixed stenosis and coronary arteriographic findings during spasm provocation test

	Variant angina	Non-variant angina	p value
Organic stenosis (≥50%)	30 (54.5)	24 (19.4)	<0.01
1-vessel disease	27 (90.0)	17 (70.8)	NS
2-vessel disease	3 (10.0)	6 (25.0)	NS
3-vessel disease	0 (0.0)	1 (4.2)	NS
PTCA procedures	18 (32.7)	12 (9.7)	<0.01
Total number of vessels with provoked spasm	87	213	
1-vessel spasm	27 (49.1)	57 (46.0)	NS
2-vessel spasm	24 (43.6)	45 (36.3)	NS
3-vessel spasm	4 (7.3)	22 (17.7)	NS
RCA	42 (48.3)	96 (45.1)	NS
LCX	6 (6.9)	37 (17.4)	NS
LAD	39 (44.8)	80 (37.6)	NS
Mean number of vessels with provoked spasm	1.6±0.6	1.7±0.7	NS

(): %.

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty; LCX=left circumflex artery; LAD=left anterior descending artery. Other abbreviation as in Table 1.

有意に高率であった。

6. 誘発冠攣縮枝数の比較 (Table 4)

平均誘発冠攣縮枝数は異型狭心症群では 1.6 ± 0.6 枝, 非異型狭心症群では 1.7 ± 0.7 枝で2群間に差異は認められなかった。また, 一枝・多枝冠攣縮例の分布, 冠攣縮誘発冠動脈分布にも2群間に差異は認められなかった。

7. 異型狭心症群における自然発作時ST上昇例と非観血的検査時ST上昇例との比較 (Table 5)

この2群間には臨床的な差異は全く認められなかった。冠攣縮誘発に要したacetylcholine量が, 左右冠動脈ともに自然発作時ST上昇例で非観血的検査時ST上昇例に比して高値であったが, 有意差は認められなかった。

8. 非異型狭心症群におけるST低下例と非ST低下例との比較 (Table 6)

この2群間には, 臨床的に差異は認められなかった。冠攣縮誘発に要したacetylcholine・ergonovine量は

Table 5 Comparison of clinical characteristics between patients with spontaneous ST elevation and patients with ST elevation by non-invasive methods

	Spontaneous ST elevation	ST elevation by non-invasive methods	p value
Number of patients	24	31	NS
Male gender	21 (87.5)	29 (93.5)	NS
Age (yr)	62.0±9.7	62.4±7.3	NS
Hypertension	11 (45.8)	11 (35.5)	NS
Smoking	21 (87.5)	27 (87.1)	NS
Hyperlipidemia	11 (45.8)	11 (35.5)	NS
Diabetes mellitus	4 (16.7)	4 (12.9)	NS
Organic stenosis (≥50%)	12 (50.0)	18 (58.1)	NS
Mean number of vessels with provoked spasm	1.5± 0.6	1.7± 0.7	NS
Duration from onset (months)	8.6±20.7	8.5±16.6	NS
Mean Ach dose in RCA (μg)	47.9±18.5	42.2±20.7	NS
Mean Ach dose in LCA (μg)	80.0±28.8	61.2±33.5	NS
Mean ER dose in RCA (μg)	40.0±10.0	40.0± 0.0	NS
Mean ER dose in LCA (μg)	33.3± 4.2	47.0±24.1	NS
History of syncope	4 (16.7)	3 (9.7)	NS
A-V block (II, III)	3 (12.5)	2 (6.5)	NS
VT/VF	1 (4.2)	2 (6.5)	NS

(): %.

Abbreviations as in Tables 1, 3.

ずれもST低下例に比し非ST低下例で高値であったが、有意差は認められなかった。

考 案

本研究では、心電図上ST上昇を認める異型狭心症例とST上昇未確認の非異型狭心症例の差が、易攣縮性の強弱の差だけなのか、それとも臨床上一明らかな差異を有する全く異なった疾患群なのかを検討した。この2群間で臨床的に差異を認めた項目は、冠攣縮誘発に要するacetylcholine量、実測50%以上の器質的冠動脈狭窄合併例の割合、冠動脈形成術施行例と、胸部症状の初発時期から診断カテーテル検査までの期間のみであった。その他の冠危険因子、失神の既往、II-III度房室ブロック、心室頻拍、心室細動などの不整脈、

Table 6 Comparison of clinical characteristics between patients with ST depression and patients without ST-T change

	ST depression	No ST-T change	p value
Number of patients	48	76	
Male gender	46 (95.8)	63 (82.9)	NS
Age (yr)	62.4±8.7	63.0±9.4	NS
Hypertension	20 (41.7)	29 (38.2)	NS
Smoking	41 (85.4)	61 (80.3)	NS
Hyperlipidemia	20 (41.7)	25 (32.9)	NS
Diabetes mellitus	8 (16.7)	8 (10.5)	NS
Organic stenosis (≥50%)	8 (16.7)	16 (21.1)	NS
Mean number of vessels with provoked spasm	1.8± 0.8	1.6± 0.7	NS
Duration from onset (months)	26.6±33.8	23.9±40.0	NS
Mean Ach dose in RCA (μg)	51.5±20.0	55.7±18.7	NS
Mean Ach dose in LCA (μg)	77.4±30.5	87.1±25.4	NS
Mean ER dose in RCA (μg)	26.7±12.6	34.2± 9.1	NS
Mean ER dose in LCA (μg)	39.6±16.0	47.1±18.9	NS
History of syncope	2 (4.2)	5 (6.6)	NS
A-V block (II, III)	0	0	NS
VT/VF	1 (2.1)	2 (2.6)	NS

(): %.

Abbreviations as in Tables 1, 3.

平均誘発冠攣縮枝数、冠攣縮誘発冠動脈分布などには差異を認めなかった。このことから、冠攣縮性狭心症がST上昇の有無によって分類される疾患ではなく、ST上昇の有無を問わず一連の疾患群であることが示唆された。異型狭心症群になぜ器質的冠動脈狭窄を高頻度に認めたのかは不明であるが、このような例では日常临床上、典型的なST上昇発作を認めることが多いものと推測される。

虚血発作時にST上昇未確認の非異型狭心症は、異型狭心症に比し、初発症状出現からacetylcholineまたはergonovineを用いた心臓カテーテル検査までの期間が有意に長かった(25.1±27.8 vs 8.6±10.3ヵ月)。発作頻度が少なく、治療に対する効果が比較的良好であるため発作時心電図記録の機会が少ないことと非観血的検査による誘発例が少なく、外来で臨床経過をみる事が可能であると判断されたからである。したがっ

て、冠動脈造影検査の実施も遅くなり、問診から推定された初発症状出現から冠攣縮性狭心症の診断に2年以上を費した。

本研究の成績から、ST上昇を認める異型狭心症も、未確認の非異型狭心症も、同じ臨床像を呈する同一の疾患群であることが推定された。臨床的には、acetylcholineが低用量で冠攣縮誘発可能であること、また冠動脈形成術を多くの症例で必要としたことを除けば、異型狭心症が非異型狭心症よりも重症である所見は認められなかった。このことから、冠攣縮性狭心症はST上昇の有無にかかわらず、治療上、慎重な対応が必要と思われた。更に、ST上昇を認める異型狭心

症は器質的狭窄を認めることが多く、早期に冠動脈造影検査を施行し、その病変の有無を確認すべきと思われた。

本研究の限界として、以下の2点が挙げられる。第1にacetylcholine・ergonovine負荷試験前の休薬時間が24時間と今までの報告⁷⁾に比し短時間であった。そのためCa拮抗薬・硝酸薬の作用が残存し、冠攣縮誘発率の低下をもたらした可能性は否定出来ない。第2に不整脈の検索目的で施行したホルター心電図の記録時間が24時間と短く、また服薬下での検索であったために不整脈や心電図陽性例の検出率に影響を及ぼした可能性がある。

要 約

発作時ST上昇を認める異型狭心症と、ST上昇が未確認の冠攣縮性(非異型)狭心症の臨床的な差異を明らかにする目的で、本研究を行った。

対象は1991年1月-1997年6月に、acetylcholineまたはergonovineを用いた誘発負荷試験で冠攣縮が確認された冠攣縮性狭心症192例である。これらのうち、異型狭心症55例とST上昇未確認の非異型狭心症124例の2群について、冠危険因子、血清コレステロール値、中性脂肪値、高比重リポ蛋白コレステロール値、失神発作の既往、II-III度房室ブロックの有無、心室頻拍、心室細動、50%以上の器質的冠動脈狭窄、誘発冠攣縮枝数、冠攣縮誘発に要したacetylcholine・ergonovine量、初発症状出現から診断までの期間などについて対比検討した。192例中13例は解析不可能なため除外した。異型狭心症群では非異型狭心症群に比し、多くの症例で器質的狭窄を認め($p < 0.01$)、冠動脈形成術を有意に多くの症例で必要とした。また、異型狭心症群では、冠攣縮誘発に要するacetylcholine量が有意に少量で、初発症状出現から診断カテーテル検査までの期間が短期間であった($p < 0.01$)。しかし、その他の項目では2群間に全く差異は認められなかった。

異型狭心症では非異型狭心症に比し冠攣縮の活動性が亢進し、器質的狭窄を認める例が多いが、臨床的には同一の病態と思われた。

J Cardiol 1998; 32(2): 83-88

文 献

- 1) Prinzmetal M, Ekennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N: Angina pectoris: I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; **27**: 375-388
- 2) Scherf D, Cohen J: "Variant" angina pectoris. *Circulation* 1974; **49**: 787-789
- 3) 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* 1976; **91**: 148-155
- 4) Maseri A, Severi S, Nes MD, 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: Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am J Cardiol* 1978; **42**: 1019-1035
- 5) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; **78**: 1-9
- 6) Sueda S, Ochi N, Kawada H, Uraoka T: Usefulness of intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine in patients with variant angina. *J Cardiol* 1998; **31**: 145-150 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) 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* 1988; **12**: 883-888