

日本人の虚血性心疾患と冠攣縮

下川, 宏明
九州大学医学部附属心臓血管研究施設内科部門 : 助教授

<https://doi.org/10.15017/7239421>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 87 (10), pp.207-214, 1996-10-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



解 説

日本人の虚血性心疾患と冠攣縮

九州大学医学部附属心臓血管研究施設内科部門助教授

下 川 宏 明

は じ め に

狭心症は、機序の如何を問わず、心筋酸素消費量と冠血流による酸素供給との不均衡による心筋虚血を基礎にして生じるが、その大半は、冠動脈の動脈硬化を背景にした冠動脈狭窄と冠攣縮（冠血管径の大小に関わらず）が種々の程度に関与して発生すると理解されている¹⁵⁾。冠攣縮が異型狭心症のみならず、安静狭心症、労作狭心症、急性心筋梗塞および突然死など虚血性心疾患全般の病態に深く関与していることは、今や周知の事実となった¹³⁾。しかし、冠攣縮の病態やその成因については依然として不明の点が多い。

本稿では、日本人における虚血性心疾患の成り立ちを考える上で重要な冠攣縮の病態や成因について、まず臨床的な知見を概説し、次に現在われわれが行っている基礎研究についても簡単に触れたい。

1. 日本人における虚血性心疾患の特徴

我が国では長い間脳血管疾患が死因の第1位を占めていたが、1981（昭和56）年から悪性新生物が死因の第1位となり、死因の第3位であった心疾患（虚血性心疾患、心不全、慢性心疾患を含む）は、1985（昭和60）年には脳血管疾患を抜いて第2位となり現在に至っている⁸⁾。（しかし1990年の第43回世界保健機関総会で採択されたICD-10の勧告に基づき、我が国でも1995年1月から新しい死亡診断書が完全施行され、心疾患以外の疾患の終末期の状態としての心不全の病名が記載できなくなったので、心疾患の死亡率はこの後変動があると思われる。）この心疾患による死亡率の増加は、年齢構成の違いを取り除いた年齢調整死亡率で見ると男女とも横ばいで推移しているところから、高齢者人口の増加がその主因であることが考えられる⁸⁾。

心疾患のうち、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症）による死亡率（人口10万対）は、1950（昭和25）年には9.9にすぎなかったが、1970年頃まで増加した後、現在までほぼ横ばいで推移しており、1993（平成5）年は41.9であった（表1）⁸⁾。心疾患は、欧米では死因の第1位を占めるが、とくに虚血性心疾患による死亡が多く、死亡率で比較すると、イギリスは日本の約7倍、アメリカ合衆国は日本の約5倍となっている（表1）。しかし、日本人の冠危険因子の推移をみると、高度収縮期高血圧者の割合は減少したものの、拡張期血圧の改善は不十分であり、血中コレステロール値は漸次増加傾向であり、喫煙率は先進工業国の中では男性は最も高率であり、今後日本人の虚血性心疾患がさらに欧米に近づく懸念も指摘されている⁹⁾。

虚血性心疾患のうち、心筋梗塞は比較的診断が容易であるが、狭心症の確定診断は必ずしも容易ではなく、その全体像の把握は十分ではない。しかし、比較的信頼がおける全国調査として、厚生省が10年に一度行っている循環器疾患有病状況調査報告がある⁹⁾。最も新しい調査は1992（平成4）年に行われ、全国から無作為に抽出した約18750世帯の30歳以上の男女34875人を対象とし、調査員が個別訪問して、その

Hiroaki SHIMOKAWA

Research Institute of Angiology and Cardiovascular Clinic, Faculty of Medicine, Kyushu University 60,
Fukuoka 812-82

表1 心疾患の死亡率（人口10万対）と構成割合：国際比較

	日 本 (1993 年)	米 国 (1990 年)	フランス (1991 年)	英 国 (1992 年)
死亡率（人口10万対）				
心疾患	145.6	280.1	184.9	328.3
慢性リウマチ性心疾患	1.0	2.4	1.9	4.1
虚血性心疾患	41.9	196.7	86.7	287.5
肺循環疾患およびその他の型の心疾患	102.7	81.0	96.3	36.7
構成割合（％）				
心疾患	100.0	100.0	100.0	100.0
慢性リウマチ性心疾患	0.7	0.9	1.0	1.2
虚血性心疾患	28.8	70.2	46.9	87.6
肺循環疾患およびその他の型の心疾患	70.5	28.9	52.1	11.2

(文献8より引用)

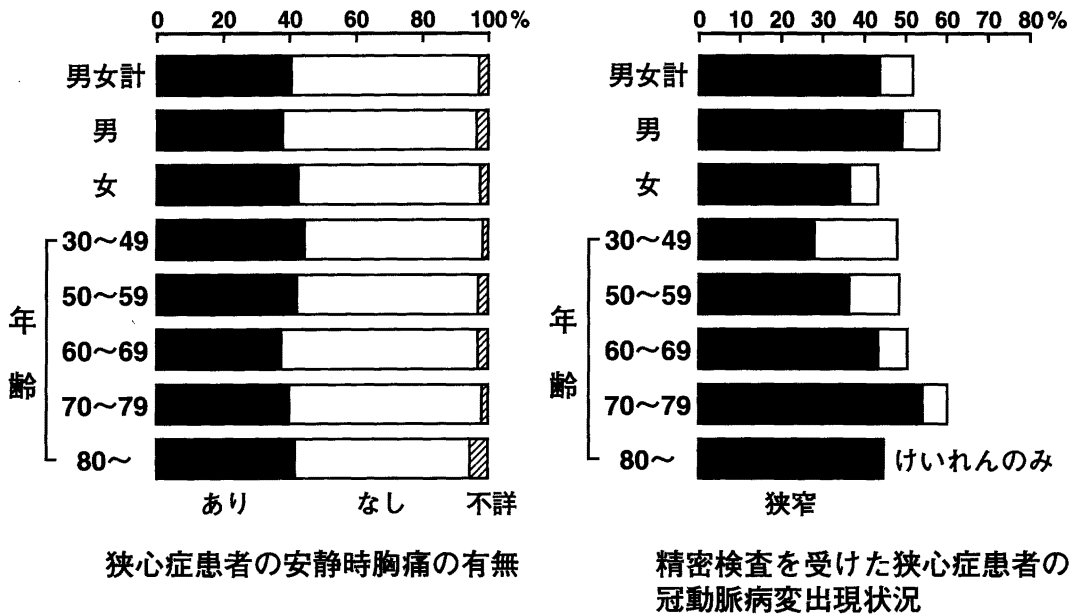


図1 厚生省循環器疾患有病状況調査：1992（平成4）年（文献9より引用，改変）

うち 27846 人（回答率 71.3％）から回答が得られた。この調査は特定の自治体や医療機関における調査ではなく無作為に抽出した成人男女を対象としていること、調査項目の内容も医学的に見て妥当なものであり、調査は直接調査員が行っている点などで、比較的信頼ができる。狭心症に関しては、既往者が人口 10 万対男女計で 2237（男 2185，女 2285），すなわち狭心症の頻度は 30 歳以上の全人口の約 2.2％であり，そのうち 55％は 65 歳以上，36％は 70 歳以上であった（ちなみに，その他の疾患の既往症出現頻度は脳卒中 2.1％，高血圧 18.1％，心筋梗塞 1.1％，糖尿病 4.7％であった）。発作時のニトログリセリンの服用については，改善あり 53％，改善なし 3％，服用しなかった者 38％であった。服用した者に限って見るとその 95％にニトログリセリンが有効であり，狭心症の診断にもある程度の信頼がおけると思われる。さらに，運動時に胸痛が生じる者は 43％で高齢者ほど多くなる傾向があるのに対して，安静時に胸痛が生じた者 40％，夜間または早朝に胸痛が生じた者 37％で，性，年齢による差は見られなかった（図 1）。狭心症の

既往のある者のうち、約 50% が入院精査を受けており、冠動脈狭窄があるといわれた者 44% (狭窄の程度は不明)、冠動脈のけいれんがあるといわれた者 8% であり、冠動脈狭窄は高齢者ほど多く、冠攣縮は壮年層に多い傾向が窺える (図 1)。また、安静時の胸痛のすべてに冠攣縮が関与していないまでも、日本人の狭心症における冠攣縮の関与の重要性を示唆する結果であると思われる。

2. 日本人における冠攣縮性狭心症の特徴

次に日本人における冠攣縮性狭心症の特徴についてみてみたい。われわれは、過去に、欧米 3 施設 [Pisa 大学 (イタリア)、Montreal Heart Institute (カナダ)、Duke 大学 (米国)] の協力を得て、異型狭心症患者の臨床像や長期予後に関する日本人と欧米人の比較研究をした¹⁷⁾。日本人の異型狭心症患者のきわだった特徴は、心筋梗塞の既往が少なく、左室機能が良好で、有意冠狭窄病変の頻度が少ないことであった (表 2)¹⁷⁾。また、長期予後を見ると、生存率や心筋梗塞を伴わない生存率いずれも、日本人の方が欧米人に比して明らかに良好であった (図 2)。有意冠狭窄病変や多枝病変の頻度を調整した後の予後は日本人と欧米人とで差がなくなったところから、この予後の差に最も影響を与えているのは有意冠狭窄病変の頻度、特に多枝病変例の頻度であると考えられる¹⁷⁾。Yasue ら²¹⁾ も、日本人の異型狭心症患者を対象に、われわれと同様の良好な長期予後を認めているが、生存率に独立して影響をおよぼすものとして、多枝攣縮例、Ca 拮抗薬の使用、左室機能、喫煙、飲酒の 5 因子を挙げている²¹⁾。

日本人に冠攣縮性狭心症が多いと一般にいわれており、多くの臨床家がそのような印象を持っているのは事実であるが、この点を詳細に検討した報告はまだない。これは、冠攣縮の定義が施設により異なること、冠攣縮の証明は発作中の一過性 ST 上昇を記録するか、冠動脈造影でその発生を証明するしかないからである。われわれの日米欧の比較研究では、追跡期間後半の異型狭心症の頻度は当施設で 13%、Pisa 大学で 14% であったが、Montreal Heart Institute では 4%、Duke 大学では 1.7% であった¹⁷⁾。この相違には、発作中の心電図記録をどこまで徹底させるかという点に加えて、とくにアメリカ合衆国では多くの症例が不安定狭心症として治療されている可能性が考えられる。フランスの Bertland らは冠動脈造影を施行した連続 1089 例にエルゴノビン負荷テストを行い、134 例 (12.3%) に冠攣縮が誘発されたと報告している¹⁾。その内訳 (陽性率) は、安静狭心症 38%、新しい心筋梗塞 20%、安静兼労作狭心症 13.8%、陳旧性心筋梗塞 6.2%、労作狭心症 4.3%、弁膜症 2%、非定型胸痛例 1.2% などであった¹⁾。我が国では、Nosaka らが連続 3000 例の冠動脈造影検査中にエルゴノビン負荷テストを施行し、383 例 (12.8%) に冠攣縮が誘発されたと報告している¹¹⁾。

異型狭心症の特徴の一つとして、Ca 拮抗薬の服用を中止しても狭心症発作が生じなくなる自然寛解 (spontaneous remission) がある。冠攣縮の活動性が消失した結果と考えられるが、Waters ら²²⁾ は、異

表 2 異型狭心症患者の検査成績

	Pisa 大 (イタリア)	Montreal study (カナダ)	Duke 大 (米国)	九州スタディ (日本)	
異常 Q 波	33 %*	NA	20 %*	6 %	
発作中の前胸部での ST 上昇	69 %*	57 %	52 %	47 %	
発作中の重症不整脈	20 %	34 %*	18 %	22 %	
正常左室機能	47 %	74 %*	57 %*	94 %	
有意冠狭窄の定義	≥50 %	≥70 %	≥75 %	≥75 % ≥50 %	
有意冠狭窄枝数					
0	8 %*	39 %*	22 %*	80 %	68 %
1	36 %*	36 %*	33 %*	16 %	27 %
2	32 %*	} 25 %*	25 %*	1 %	2 %
3	24 %*		20 %*	3 %	3 %

* P<0.05 vs 九州スタディ, NA: データなし

(文献 17 より引用)

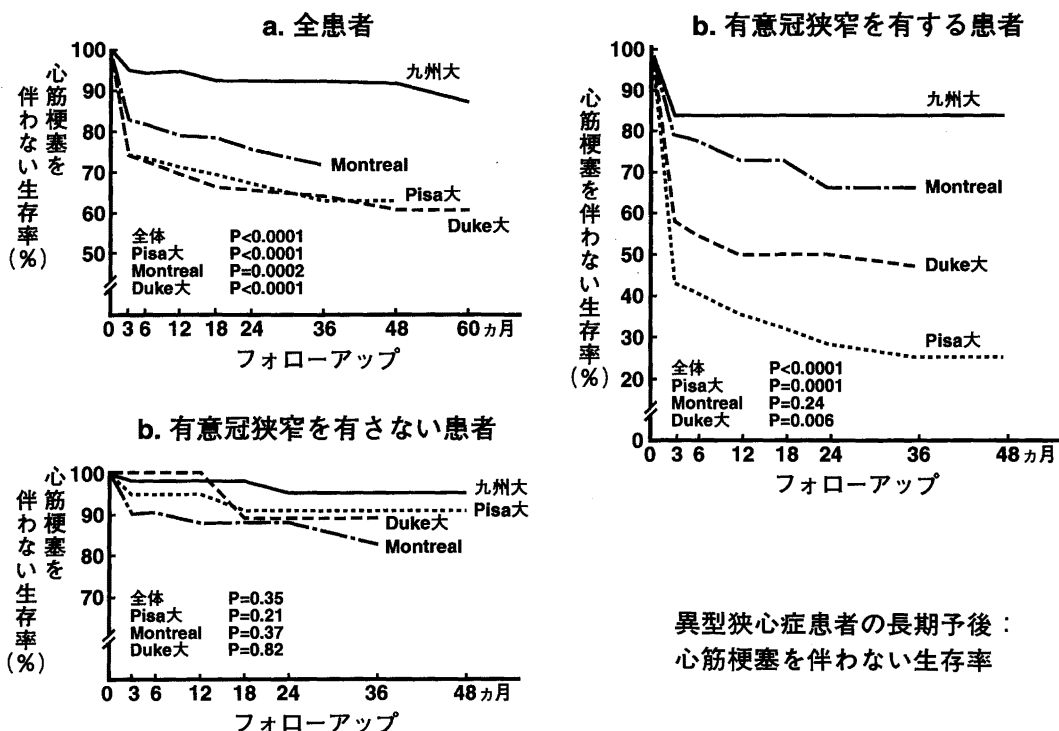


図2 異型狭心症患者の長期予後：心筋梗塞を伴わない生存率（文献17より引用，改変）

型狭心症の自然寛解例の特徴を検討したところ，自然寛解はむしろ有意冠狭窄病変を持つ患者に多いこと，入院中の冠攣縮の活動性の低い例（誘発テストでしか冠攣縮が生じない例）に多いことを認めた。われわれも，最近，日本人の異型狭心症患者で自然寛解をきたした例の特徴を検討したが，やはり，有意冠狭窄を持つ患者に自然寛解が多く，有意冠狭窄病変のない患者では冠攣縮の活動性が遷延する傾向を認めた¹⁹⁾。しかも，喫煙を中止した例に自然寛解が多かった¹⁹⁾。このように，冠攣縮性狭心症には，冠動脈硬化の進行過程で冠攣縮の活動性が一過性に生じ，その時期に一致して coronary event が生じやすい群と，冠動脈硬化は軽度のまま冠攣縮の活動性が遷延する群の2群があるように思われる¹⁹⁾。欧米人には前者が多く，日本人には後者が多い印象をもっている。

3. 動脈硬化と冠攣縮

冠攣縮が，冠動脈造影上冠狭窄部位に一致して生じることがよく知られた観察事実であるが¹³⁾，その狭窄の程度は壁不整程度の軽微なものから有意狭窄まで様々であり，冠狭窄の程度のみから冠攣縮の発生を予知することはできない。また，日本人に非有意狭窄病変に冠攣縮が発生することが多いことは既述した通りである¹⁷⁾。病理学的にも，生前冠攣縮の発生が冠動脈造影上証明されていた突然死例の剖検所見において，冠攣縮部位は冠動脈造影上正常であったにもかかわらず冠動脈硬化病変が認められた¹²⁾。最近の血管内エコーを用いた検討によると，限局性の冠攣縮部位に一致して有意な内中膜複合の肥厚を認め，びまん性冠攣縮の場合，その部位に一致して比較的軽度の内中膜病変が連続的あるいは散在性に認められたという²⁰⁾。したがって，冠攣縮部位には，造影上の狭窄病変の有無にかかわらず，潜在性の動脈硬化病変が存在していることが示唆される。さらに，異型狭心症患者の冠攣縮部位は，典型的労作狭心症患者の責任冠動脈部位に比して石灰化病変の合併が有意に少なく，冠動脈硬化の比較的早期に冠攣縮が発生しやすい可能性が指摘されている¹⁰⁾。

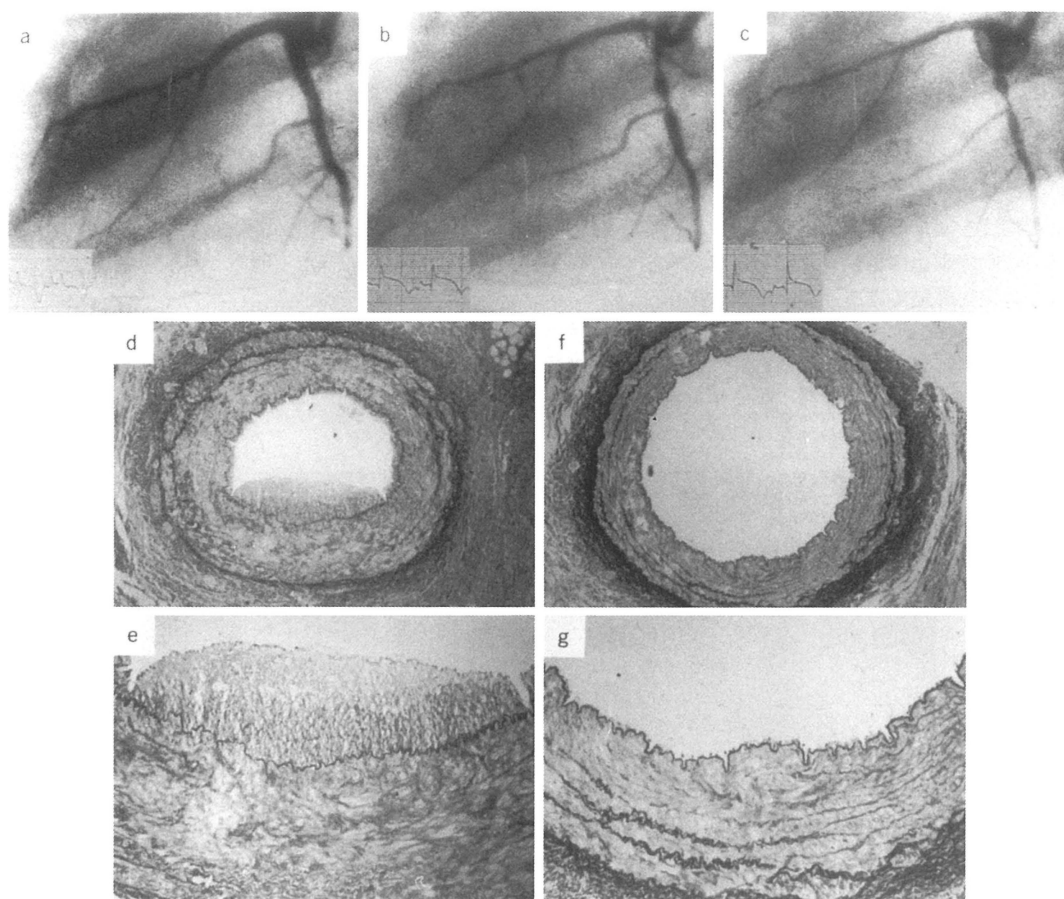


図3 実験的冠動脈病変（ブタ）に誘発された冠攣縮と組織像

a. 対照 b. ヒスタミン 200 μ g 冠動脈内投与（シメチジン 60 mg/kg 静脈内投与下） c. セロトニン 30 μ g/kg 静脈内投与 d. e. 冠動脈硬化／冠攣縮部位 f. g. 対照部位（文献 18 より引用，改変）

臨床的観察事実に基づいて、われわれは実験動物に冠動脈硬化病変を作成し、同部の収縮反応が亢進するか否かを検討した¹⁸⁾。その結果、内膜剝離と高コレステロール食負荷により作成した冠動脈病変に一致して、ヒスタミンやセロトニン刺激により冠攣縮が再現性良く誘発されることを認めた(図3)¹⁸⁾。冠動脈硬化病変の程度は軽度で冠動脈造影上は認識できない程度であったが、限局性冠攣縮部位には限局性病変が、比較的長い範囲の冠攣縮にはそれに一致する病変を認めた¹⁸⁾。したがって、実験的にも、冠動脈硬化と冠攣縮の密接な相関が示された。

4. 冠攣縮の成因

ヒトの冠攣縮の成因はいまだに不明である。しかし、その解明に重要と思われる以下のような臨床的知見がある¹⁴⁾。すなわち、第一に、冠攣縮は冠動脈硬化病変に好発するが、すべての病変に生じるわけではないこと、第二に、冠攣縮には自然寛解があり、冠動脈硬化病変は依然として存在しながら Ca 拮抗薬を中止してもまったく発作が生じない症例があること^{19,22)}、第三に、冠攣縮の最も重要な危険因子は喫煙であり、自然寛解をきたした全例が禁煙していること^{13,19)}、第四に、異型狭心症患者の剖検例での検討で、攣縮冠動脈の外膜の炎症性細胞浸潤と血管周囲神経の病変（空胞変性や萎縮など）が認められていること^{2,7)}、である。これらの臨床的知見は、冠攣縮の発生に一般的な加齢などによる動脈硬化性変化に加え

て、あるいはそれと独立して、可逆的な炎症性変化が冠動脈に生じていることを示唆している¹⁴⁾。

上記の仮説を実験的に検討する目的で、われわれは、ブタ冠動脈に代表的炎症性サイトカインであるインターロイキン- 1β (IL- 1β) を慢性的に作用させたところ、冠動脈の増殖性変化とともにセロトニンやヒスタミン刺激により冠攣縮の発生を認めた(図4)¹⁶⁾。これらの冠動脈の増殖性/攣縮性変化には血小板由来増殖因子 (PDGF) や線維芽細胞増殖因子 (FGF) が重要な関与をしており^{3,16)}、チロシンキナーゼ阻害薬の同時投与により著明に抑制された⁴⁾。したがって、実験的に冠動脈の炎症性変化と冠攣縮反応との密接な相関を直接確認したことになる。しかしながら、なぜ冠動脈硬化を有する患者の一部に、しかも特定の冠動脈硬化部位に特定の時期に冠攣縮が生じるようになるのか、まったく明らかにはされておらず、今後の検討課題である。

また、血管平滑筋の収縮機序として、L 型 Ca チャネルを介した細胞外からの Ca の流入と細胞内 Ca 貯蔵部位からの Ca 遊離とがあるが¹⁴⁾、われわれのサイトカインモデルでの検討では、冠攣縮の発生には前者の機序が重要で、プロテインキナーゼ C が重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得ている⁵⁾。

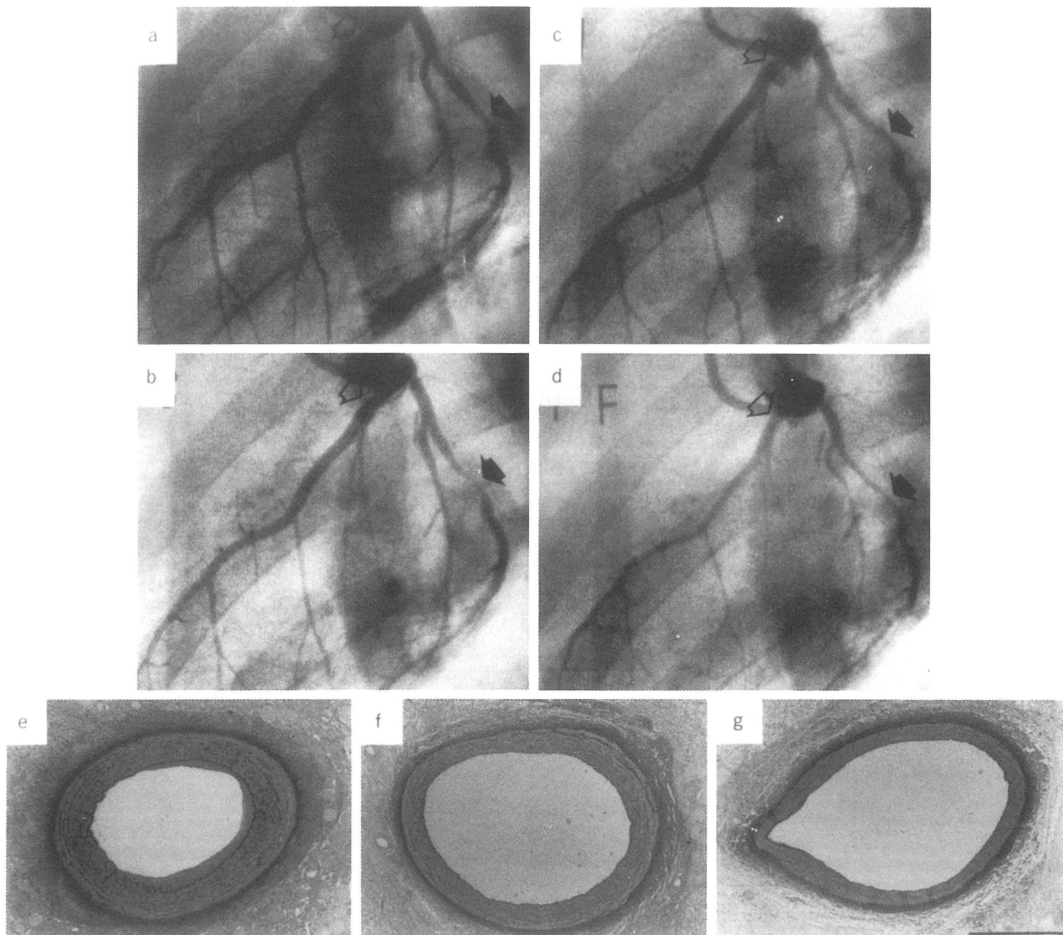


図4 実験的炎症性冠動脈病変(ブタ)に誘発された冠攣縮と組織像

黒矢印はインターロイキン- 1β (IL- 1β) 処置部, 白矢印は sham operation 部を示す。

a. 対照 b. セロトニン $10\mu\text{g/kg}$ 冠動脈内投与 c. ヒスタミン $10\mu\text{g/kg}$ 冠動脈内投与 d. プロスタグランジン F 2α $50\mu\text{g/kg}$ 冠動脈内投与 e. IL- 1β 処置部位 f. sham operation 部位 g. 未処置部位 (文献16より引用, 改変)

表 3 冠攣縮の機序

I. 冠動脈と平滑筋の過収縮 (炎症性/増殖性変化としての反応)	1. 受容体レベルの変化 a. 特定の受容体の数の増加 b. 受容体のサブタイプの変化 2. Ca^{2+} チャネルの変化 a. L 型 Ca^{2+} チャネルの数の増加 b. L 型 Ca^{2+} チャネルの開口確率の増加 3. シグナル伝達の異常 a. プロテインキナーゼ C b. チロシンキナーゼ c. 低分子量 G 蛋白質 d. ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素 e. アクチン側の制御機構の異常 4. 自動能の亢進
II. 冠動脈拡張能の低下	1. EDNO, EDCF の産生の低下 2. EDNO の不活化亢進 (活性酸素, 酸化 LDL) 3. EDCFs の産生増加 4. 血管平滑筋の cGMP 産生能の低下
III. 冠動脈収縮刺激の増加	1. 交感神経活動の亢進 2. 副交感神経系の機能不全 3. 凝固/線溶系のアンバランス
IV. 冠動脈の炎症性変化	1. 動脈硬化一般 2. 可逆性の炎症性変化 3. 喫煙 4. 冠動脈周囲神経の炎症性病変

EDNO: 内皮由来 NO

EDHF: 内皮由来過分極因子

EDCF: 内皮由来収縮因子

cGMP: グアノシン環状リン酸

表 3 に現在われわれが考えている冠攣縮の機序についてまとめた。

お わ り に

動脈硬化と冠攣縮との関連について現在の知見を概説した。冠攣縮の病態については不明の点が多く残されており、その成因にいたってはほとんど明らかにされていない。今後の研究の発展が待たれる。

謝 辞

稿を終えるに当たり、研究の御支援・御指導をいただいております九州大学循環器内科竹下彰教授および共同研究者の循環器内科教室員諸氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Bertland ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C and Laurent JM: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 65: 1299-1306, 1982.
- 2) Forman MB, Oates JA, Robertson RM, Roberts LJ and Virman R: Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 313: 1138-1141, 1985.
- 3) Ito A, Shimokawa H, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Takayanagi T, Egashira K, Sueishi K and Takeshita A: The role of fibroblast growth factor-2 in the vascular effects of interleukin-1 β in porcine

coronary arteries in vivo. *Cardiovasc Res* 32: 570-579, 1996.

4) Ito A, Shimokawa H, Kadokami T, Fukumoto Y, Owada MK, Shiraishi T, Nakaike R, Takayanagi T, Egashira K and Takeshita A: Tyrosine kinase inhibitor suppresses coronary arteriosclerotic changes and vasospastic responses induced by chronic treatment with interleukin-1 β in pigs in vivo. *J Clin Invest* 96: 1288-1294, 1995.

5) Kadokami T, Shimokawa H, Fukumoto Y, Ito A, Takayanagi T, Egashira K and Takeshita A: Coronary artery spasm does not depend on the intracellular calcium store but is substantially mediated by the protein kinase C-mediated pathway in a swine model with interleukin-1 β in vivo. *Circulation* 94: 190-196, 1996.

6) 児玉和紀, 笠置丈善, 上田浩徳, 藤田委由: 日本人虚血性心疾患危険因子の経年変遷 *日本臨床* 52: 12-18, 1995.

7) Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T and Nobuyoshi M: Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 71: 709-716, 1985.

8) 1995年「国民衛生の動向」 厚生省の指標 42: 48-60, 1995.

9) 厚生省保健医療局 (編): 平成4年 循環器疾患有病状況調査報告 厚健出版 (東京), 1995.

10) Koyama J, Yamagishi M, Tamai J, Kawano S, Daikoku S and Miyatate K: Comparison of vessel wall morphologic appearance at sites of focal and diffuse coronary vasospasm by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 130: 440-445, 1995.

11) Nosaka H and Nobuyoshi M: Coronary arterial spasm and symptomatology in ischemic and non-ischemic heart disease: Study of ergonovine malate provocative test in 3000 consecutive patients. *J Cardiography* 17: 35, 1987.

12) Roberts WC, Curry RC, Isner JM, Waller BF, McManus BM, Mariani-Constantini R and Ross AM: Sudden death in Prinzmetal's angina with coronary spasm documented by angiography. Analysis of three necropsy patients. *Am J Cardiol* 50: 203-210, 1982.

13) 下川宏明: 冠動脈攣縮 Annual Review 循環器 1995, pp. 70-76 中外医学社 (東京), 1995.

14) 下川宏明: 冠攣縮の機序 狭心症 (篠山重威編) 医療ジャーナル社 (大阪), pp. 60-66, 1996.

15) 下川宏明, 竹下 彰: 狭心症の病態生理 up date *Bio Clinica* 9: 43-46, 1994.

16) Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K and Takeshita A: Chronic treatment with interleukin-1 β induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 97: 769-776, 1996.

17) Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, Egashira S, Egashira K, Sagara T, Kikuchi Y and Nakamura M: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A Comparative study between western and Japanese population. *Int J Cardiol* 18: 331-349, 1988.

18) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y and Tanaka K: Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science* 221: 560-562, 1983.

19) Tashiro H, Shimokawa H, Koyanagi S and Takeshita A: Clinical characteristics of patients with spontaneous remission of variant angina. *Jpn Circ J* 57: 117-122, 1993.

20) Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J and Nissen SE: Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 23: 352-357, 1994.

21) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K and Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 78: 1-9, 1988.

22) Waters DD, Bouchard A and Theroux P: Spontaneous remission as frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2: 195-199, 1983.