

有意狭窄のない冠動脈における冠攣縮性と冠予備能： アセチルコリン負荷試験の影響

小谷英太郎, 大塚 俊昭, 石井 健輔, 吉田 博史, 時田 祐吉
宮地 秀樹, 雪吹 周生, 草間 芳樹, 新 博次

冠予備能は心筋微小循環障害の指標として各種心疾患との関連が報告されているが、冠攣縮性狭心症における検討は少ない。今回、有意狭窄のない冠動脈の冠攣縮性と冠予備能の関係を検討した。【対象と方法】狭心症またはその疑いで冠動脈造影を行い、冠動脈に有意狭窄を認めなかった90例(57±10歳)を対象とし、58例ではアセチルコリン(ACh)負荷試験施行後ドップラーガイドワイヤーを用いて冠予備能を測定、32例のACh負荷未施行群では冠予備能のみ測定した。【結果】ACh負荷施行群の冠予備能は冠攣縮陰性例と陽性例との間に差はなく(3.7±1.1 vs. 3.6±1.1, NS)、測定枝に限らず同様であった。また、ACh負荷施行群の冠予備能は未施行群に比し有意に高値(3.6±1.1 vs. 3.1±0.8, p=0.003)であった。【結語】有意狭窄のない心外膜冠動脈の攣縮性と微小循環障害の存在は相関しないと考えられた。また、心外膜冠動脈の攣縮性に関わらず、AChによりアデノシンによる血流増加反応が増強する可能性が示唆された。

KEY WORDS: angina pectoris, coronary artery spasm, coronary flow reserve, acetylcholine

Kodani E, Otsuka T, Ishii K, Yoshida H, Tokita Y, Miyachi H, Ibuki C, Kusama Y, Atarashi H:
Coronary spasticity and flow reserve in the patients without organic coronary artery stenosis: influence of acetylcholine provocation test. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 17-23

I. はじめに

冠予備能は心筋微小循環障害の指標として各種心疾患との関連が報告されているが、冠攣縮性狭心症における冠予備能の検討は少ない。

Akasakaら¹⁾は、びまん性冠攣縮を来す症例では冠予備能が有意に低下し、Mohriら²⁾は冠攣縮性狭心症患者で微小血管障害が存在すると報告しているが、Hasdaiら³⁾やSuedaら⁴⁾の報告では、冠予備能は心外膜冠動脈の攣縮性には依存しない。また同じAkasakaら¹⁾の報告において、部分的冠攣縮を来す症例では冠予備能は正常である。今回われわれは、冠動脈造影上心外膜冠動脈に有意狭窄のない冠動脈の冠攣縮性と冠予備能の関係を検討し、さらに、冠攣縮誘発試験に用いるアセチルコリン(ACh)そのものが冠予備能に与える影響につき検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

1995年11月から2000年3月までに胸痛や心電図変化により狭心症またはその疑いのため当院に入院し、冠動脈造影を施行された例のうち、冠動脈造影上、心外膜冠動脈に有意狭窄を認めなかった90例を対象とした。アメリカ心

臓病学会(AHA)分類⁵⁾で75%以上の器質的狭窄を有する例、陳旧性心筋梗塞例は除外した。また、回旋枝における冠予備能測定は症例が少ないため今回の検討からは除外した。

通常の冠危険因子のほかに、左室肥大および左室壁運動低下は冠動脈硬化の危険因子ではないが、冠予備能を低下させる病態と考え危険因子として加えた。左室肥大は心臓超音波検査にて心室中隔厚と左室後壁厚のいずれかが12mm以上の場合を「左室肥大あり」とし、左室壁運動は左室造影または心臓超音波検査にて冠予備能測定枝の支配領域に壁運動低下を認めた場合を「左室壁運動低下あり」とした。心電図上のST変化は、冠動脈造影前に施行した安静胸痛発作時または運動負荷試験時の心電図、ホルター心電図のいずれかによるST変化とした。

2. 冠攣縮誘発(ACh負荷)試験

左右冠動脈の対照造影、および12誘導心電図を記録した後ACh負荷試験^{6,7)}を施行した。その際、5Fの一時的ペーシングカテーテルを右心室内に挿入し、ACh冠注時の徐脈に対しVVIモード(心拍数50~60bpm)で一時的ペーシングを行った。ACh(オビソート注射用、第一製薬)は生理食塩水で20μg/mLに溶解し、右冠動脈に20~50μg、左冠動脈に50~100μg冠注後、AHA分類⁵⁾で90%以上の冠攣縮が誘発され、胸部症状または心電図変化を伴った例を陽性と判定した。ACh負荷試験を施行し得なかった例は、ACh負荷未施行群として検討に加えた。ACh負荷試験を施行しなかった理由は、ST上昇が既に確認されているた

日本医科大学付属多摩永山病院内科・循環器内科(〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1)(本論文の要旨は第18回日本冠疾患学会学術集会, 2004年12月・熊本で発表した)
(2005.5.16 受付, 2005.9.17 受理)

め (11 枝), 対側枝で ACh 負荷陽性 (冠攣縮) が確認されているため (7 枝), カテーテル挿入のみで冠攣縮が誘発されたため (6 枝), 血管拡張薬 (硝酸薬, カルシウム拮抗薬, ニコランジル) 投与中であつたため (28 枝), その他 (2 枝) であつた。

3. 冠予備能測定

右冠動脈 (#2) および左前下行枝 (#7) に 0.014 インチ, 15 MHz のドップラーガイドワイヤー (Flowire, Cardiometrics, Inc., Mountain View, USA) を留置後, ニトログリセリン (ミリスロール, 日本化薬) を冠注 (右 0.5 mg, 左 1.0 mg) し, 心外膜冠動脈の最大拡張を得た上で, 生理食塩水で 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に溶解したアデノシン三リン酸 (ATP, アデホス-L4 号, 興和) を 20~50 μg 冠注した。冠注後の最大増加時 (max) と冠注前 (pre) の平均最大流速 (APV) の比より冠予備能 (=APVmax/APVpre) を算出した^{3, 4, 8)}。

4. 統計解析

得られたデータは平均値 \pm 標準偏差 (SD) で表した。患

者背景およびデータの比較には, Student-t 検定, χ^2 検定を用い, 年齢と冠予備能の関係は, 年齢を共変量 (covariate) として共分散分析 (ANCOVA) を用いた。p<0.05 の場合を有意差ありと判定した。

III. 結 果

全対象患者 90 例 (男 56 例, 女 34 例, 57 \pm 10 歳) のうち, ACh 負荷試験は 58 例に施行され (ACh 負荷施行群), 32 例は ACh 負荷試験を施行し得なかつた (ACh 負荷未施行群)。両群の患者背景を表 1 に示す。ACh 負荷施行群において, 年齢と女性の割合が ACh 負荷未施行群に比し有意に高値であつた (年齢: 61 \pm 9 vs. 55 \pm 10, p=0.003, 男/女: 31/27 vs. 25/7, p=0.037)。危険因子, 検査前の安静胸痛発作時, または運動負荷心電図, ホルター心電図における ST 変化に差は認められなかつた。

また, 同一患者で右冠動脈 (x) と左前下行枝 (y) とともに冠予備能を測定し得た例は 66 例 (ACh 負荷施行群 45 例, ACh 負荷未施行群 21 例) あり, 両枝の冠予備能には有意な相関が認められた (y=0.40x+1.9, R²=0.16, p=0.001)。

1. ACh 負荷施行群

ACh 負荷施行群全 103 枝の冠予備能は 3.6 \pm 1.1 で, 測定枝別, 性別, 危険因子の有無による差は認められなかつた (表 2)。ACh 負荷試験の結果は 46 枝が陰性, 57 枝が陽性であつたが, 両者の冠予備能に差はなかつた (3.7 \pm 1.1 vs. 3.6 \pm 1.1, NS) (図 1)。左前下行枝 (53 枝) の陰性例 (21 枝, 3.4 \pm 1.0) と陽性例 (32 枝, 3.6 \pm 1.1), 右冠動脈 (50 枝) の陰性例 (25 枝, 3.9 \pm 1.2) と陽性例 (25 枝, 3.5 \pm 1.1) も同様に ACh 負荷試験の結果による冠予備能の差は認められなかつた (図 1)。

APVpre (12 \pm 6 vs. 13 \pm 5 cm/s, NS), APVmax (39 \pm 12 vs. 42 \pm 13 cm/s, NS) も, ACh 負荷試験の陰性例と陽性例との間に差は認められなかつた。

表 1 患者背景

	ACh 施行群	ACh 未施行群	p
症例数, n	58	32	
年齢, 歳	61 \pm 9	55 \pm 10	0.003
性別 (男/女), n	31/27	25/7	0.037
危険因子			
高血圧, n (%)	21 (36.2)	19 (59.4)	NS
糖尿病, n (%)	9 (15.5)	5 (15.6)	NS
高脂血症, n (%)	36 (62.1)	15 (46.9)	NS
喫煙, n (%)	33 (56.9)	22 (68.8)	NS
左室肥大, n (%)	10 (17.2)	8 (25.0)	NS
左室壁運動低下, n (%)	4 (7.0)	4 (12.5)	NS
心電図 ST 変化			
ST 上昇, n (%)	6 (10.3)	8 (25.0)	NS
ST 下降, n (%)	34 (58.6)	17 (53.1)	NS

ACh: acetylcholine

表 2 ACh 負荷施行群の冠予備能

測定枝別	LAD	RCA	p
	(53 枝) 3.5 \pm 1.0	(50 枝) 3.7 \pm 1.2	NS
性別	男	女	
	(53 枝) 3.6 \pm 1.2	(50 枝) 3.7 \pm 1.0	NS
危険因子	あり	なし	
高血圧	(34 枝) 3.7 \pm 1.2	(69 枝) 3.5 \pm 0.9	NS
糖尿病	(16 枝) 3.7 \pm 1.4	(87 枝) 3.6 \pm 1.0	NS
高脂血症	(64 枝) 3.7 \pm 1.2	(39 枝) 3.5 \pm 1.0	NS
喫煙	(16 枝) 3.4 \pm 1.4	(45 枝) 3.5 \pm 1.0	NS
左室肥大	(19 枝) 3.2 \pm 1.3	(84 枝) 3.7 \pm 1.0	NS (0.065)
左室壁運動低下	(20 枝) 3.9 \pm 1.0	(81 枝) 3.5 \pm 1.1	NS
心電図 ST 変化			
ST 上昇	(10 枝) 3.4 \pm 1.1	(32 枝) 3.6 \pm 1.1	NS
ST 下降	(61 枝) 3.6 \pm 1.1	(32 枝) 3.6 \pm 1.1	NS

ACh: acetylcholine, LAD: left anterior descending artery, RCA: right coronary artery

2. ACh 負荷未施行群

ACh 負荷未施行群全 54 枝の冠予備能は 3.1 ± 0.8 で、測定枝別、危険因子の有無による差は認められなかったが、性別で女性の冠予備能が男性に比し有意に低値であった (3.2 ± 0.7 vs. 2.7 ± 0.7 , $p=0.033$) (表 3)。また、血管拡張薬服用中のため ACh 負荷試験を施行しなかった例とそれ以外の理由による例 (血管拡張薬中止例) との間に APVpre (12 ± 4 vs. 11 ± 5 cm/s, NS), APVmax (36 ± 13 vs. 35 ± 11 cm/s, NS), および冠予備能 (3.0 ± 0.7 vs. 3.3 ± 0.8 , NS) の差は認めなかった。

3. ACh 負荷施行の有無による比較

ACh 負荷施行群の冠予備能は ACh 負荷未施行群に比べ有意に高値であった (3.6 ± 1.1 vs. 3.1 ± 0.8 , $p=0.003$, 図 2 左)。ACh 負荷施行群中の ACh 負荷陰性例 (3.7 ± 1.1) または ACh 負荷陽性例 (3.6 ± 0.8) と ACh 負荷未施行群 (3.1 ± 1.1) とを比較した場合も、同様に ACh 負荷試験の結果にかかわらず ACh 負荷施行群における冠予備能が有意に高値であった (それぞれ $p=0.004$, $p=0.013$)。

APVpre は両群とも同等で差がなかったが (12 ± 5 vs. 12 ± 4 cm/s, NS), APVmax は ACh 負荷施行群で ACh 負荷未施行群に比べ有意に高値であった (40 ± 12 vs. 35 ± 12 cm/s, $p=0.004$, 図 2 右)。

4. 微小循環障害の有無による検討

微小循環障害の存在が示唆された冠予備能 2.5 以下の冠動脈枝は、ACh 負荷陰性例、陽性例において、それぞれ 7/46 枝 (15.2%), 9/57 枝 (12.3%) であり、その率は ACh 負荷試験の結果によらず差はなく、また ACh 負荷未施行群においても 11/54 枝 (13.2%) であった。冠予備能 >2.5 の例のみにおいて検討した場合、ACh 負荷陰性例と陽性例の冠予備能に差はなく (4.0 ± 1.0 vs. 3.9 ± 0.8 , NS), ACh 負荷施行群の冠予備能は ACh 負荷未施行群に比べ有意に高値 (3.9 ± 0.9 vs. 3.4 ± 0.6 , $p<0.001$) であった。一方、冠予備能 ≤ 2.5 の例のみでは、ACh 負荷施行群と未施行群の冠予備

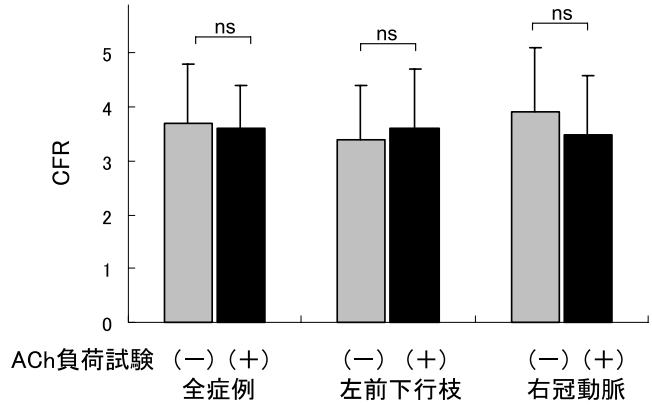


図 1 ACh 負荷試験の結果による冠予備能 (-) : ACh 負荷試験陰性例, (+) : ACh 負荷試験陽性例 ACh: acetylcholine, CFR: coronary flow reserve

能に差がなかった (1.9 ± 0.3 vs. 2.0 ± 0.3 , NS)。

5. 冠予備能と年齢の関係

冠予備能 (y) と年齢 (x) は、ACh 負荷施行群 ($y = -0.032x + 5.3$, $R^2=0.080$, $p=0.004$), ACh 負荷未施行群 ($y = -0.033x + 5.1$, $R^2=0.15$, $p=0.004$) いずれも有意な相関を認め、加齢とともに冠予備能の低下を認めた (図 3)。ACh 負荷施行群では、ACh 負荷未施行群に比べ、冠予備能が高値の傾向を認めた (図 3, $p=0.091$, ANCOVA)。

IV. 考 察

今回われわれは、冠動脈造影上心外膜冠動脈に有意狭窄がない冠動脈例に対し、ACh 冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験を行い、その後の冠予備能を検討した。対象患者は全例、冠動脈造影検査前に、症状または心電図変化より狭心症を疑われた例である。ACh 負荷試験の結果、陽性例は冠攣縮性狭心症と診断できたが、陰性例では冠攣縮性狭心症の確定診断をし得なかった例や、冠予備能の値より従来 Syndrome X^{9, 10} と称されていた微小血管性狭心症 (micro-

表 3 ACh 負荷未施行群の冠予備能

測定枝別	LAD	RCA	p
性別	(25 枝) 3.1 ± 0.9	(29 枝) 3.2 ± 0.7	NS
	男	女	
危険因子	(43 枝) 3.2 ± 0.7	(13 枝) 2.7 ± 0.7	0.033
	あり	なし	
高血圧	(33 枝) 3.0 ± 0.8	(23 枝) 3.2 ± 0.8	NS
糖尿病	(10 枝) 3.1 ± 0.8	(46 枝) 3.1 ± 0.8	NS
高脂血症	(24 枝) 2.9 ± 0.8	(32 枝) 3.2 ± 0.8	NS (0.079)
喫煙	(37 枝) 3.0 ± 0.8	(19 枝) 3.2 ± 0.8	ns
左室肥大	(15 枝) 2.8 ± 0.7	(41 枝) 3.2 ± 0.8	NS (0.069)
左室壁運動低下	(8 枝) 3.3 ± 0.5	(48 枝) 3.1 ± 0.8	NS
心電図 ST 変化			
ST 上昇	(15 枝) 2.9 ± 0.6	(11 枝) 3.1 ± 0.8	NS
ST 下降	(30 枝) 3.2 ± 0.8	(11 枝) 3.1 ± 0.8	NS

ACh: acetylcholine, LAD: left anterior descending artery, RCA: right coronary artery

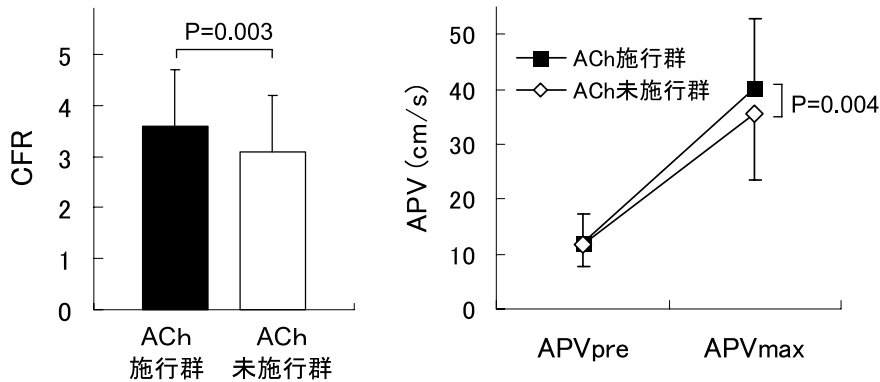


図2 ACh 負荷施行の有無による冠予備能 (左) と平均最大流速 (右)
 ACh: acetylcholine, CFR: coronary flow reserve, APV: average peak velocity (平均最大流速), APVpre: アデノシン三リン酸冠注前の平均最大流速, APVmax: アデノシン三リン酸冠注後最大増加時の平均最大流速

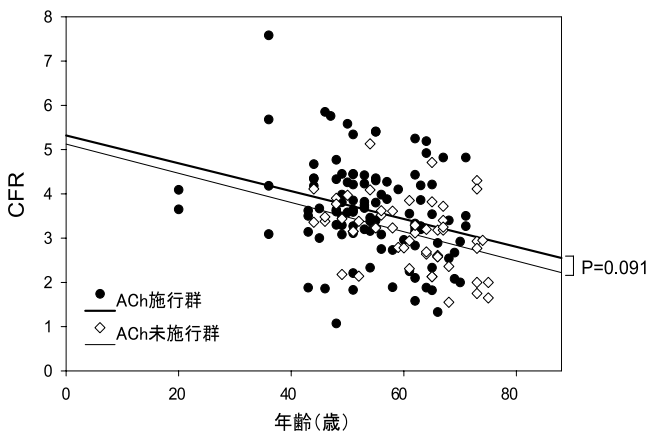


図3 冠予備能と年齢の関係
 ACh 負荷施行群: $y = -0.032x + 5.3$, $R^2 = 0.080$, $p = 0.004$
 ACh 負荷未施行群: $y = -0.033x + 5.1$, $R^2 = 0.149$, $p = 0.004$
 ACh: acetylcholine, CFR: coronary flow reserve

vascular angina)¹¹⁾ と診断した例も含まれる。また、既に心電図上 ST 上昇が捕らえられた例や、冠攣縮が証明されているなどの理由で ACh 負荷試験を行わなかった例も ACh 負荷未施行群として検討に加えた。

今回の検討における要点は以下の3点である。1) 冠動脈造影上有意狭窄を認めない冠動脈例において、ACh 負荷施行群では、ACh 負荷試験の結果にかかわらず冠予備能は同等であった。2) ACh 負荷施行群における冠予備能は、ACh 負荷未施行群に比べ有意に高値であった。3) 冠予備能は年齢と相関し、加齢とともに低下していた。これらについて若干の考察を加えたい。

表1に示した患者背景の中で、ACh 負荷施行群において、年齢と女性の割合が ACh 負荷未施行群に比し有意に高値であった。これは、今回の検討が後ろ向き検討であるため、結果的に差が有意となったが、本来は、年齢、性別を合致させた2群間での検討が望ましい。この年齢の差が、後述するように、ACh 負荷施行の有無による冠予備能の差が ACh による影響と断定できない理由である。

表2および表3に示した冠予備能は、ACh 負荷施行群、ACh 負荷未施行群とも測定枝による差は認めなかった。同一患者で右冠動脈と左前下行枝ともに冠予備能を測定し得た例では、両枝の冠予備能に有意な相関が認められた。左右冠動脈における冠予備能は必ずしも全例で一致するわけではないが、両枝の冠予備能に相関を認めたことは、微小循環障害が部分的なものではなく微小冠動脈全体にわたるものであることを示唆する。

ACh 負荷未施行群において、女性の冠予備能が有意に低値であった(表3)。ACh 負荷未施行群の女性数が少なく(表1)、この要因を今回の結果のみから説明することは困難であるが、いわゆる Syndrome X や胸痛を伴わない運動負荷による ST 下降 (exercise-induced ST depression) が女性に多い¹²⁾ という報告に一致する。実際、ACh 負荷未施行群中、冠予備能が2.5以下の例は全54枝中11枝(左前下行枝7枝、右冠動脈4枝)であったが、その中の6枝が女性例であった。

危険因子の中では、有意差はないものの、両群において左室肥大が存在する例で冠予備能が低値の傾向があった。これは、Nemes ら¹³⁾ や Youn ら¹⁴⁾ による左室肥大例で冠予備能が低下する報告を支持するものである。今回の検討では左室肥大の有無のみで、その程度を評価していないこと、症例数、とくに「左室肥大有り」の例が少なかったことが有意に至らなかった一因と考えられる。また、ACh 負荷未施行群においては、有意には至らないものの高脂血症が存在する例において冠予備能が低値の傾向が認められた。高コレステロール血症例で内皮依存性の冠拡張反応障害が存在する¹⁵⁾、また、コレステロール低下療法により内皮依存性の冠拡張反応や安静時ジピリダモール負荷 positron emission tomography (PET) による虚血所見が改善する^{16, 17)} という報告に類似し、高脂血症例で心外膜冠動脈のみならず、微小冠循環障害が存在する可能性を示唆する。しかし、今回の検討で、ACh 負荷施行群において高脂血症の有無、両群において高血圧、糖尿病、喫煙の有無による

冠予備能の差は認められなかった。

1. ACh 負荷試験の結果による比較

今回の検討において、図1に示すごとく、ACh 負荷試験の結果にかかわらず冠予備能には差が認められなかった。測定枝別に検討した場合も同様に、ACh 負荷試験の結果にかかわらず冠予備能は同等であった。これはSuedaらのグループによる左前下行枝における検討⁴⁾、および右冠動脈における検討¹⁸⁾の結果に一致する。これらの中で、左前下行枝については狭心症の罹患期間が冠予備能に相関し、罹患期間が長いほど冠予備能が低下することを報告している。しかし今回は、狭心症の罹患期間について後ろ向き調査にて正確な情報取得が困難であったため検討に加えなかった。

ACh 負荷試験の結果にかかわらず ACh 負荷施行群の冠予備能が同等であったことから、心外膜冠動脈の攣縮性と微小循環障害の存在は相関しないことが示された。

2. ACh 負荷施行の有無による比較

今回われわれは、ACh 負荷施行群のみならず、ACh 負荷未施行群についても検討し両群を比較した。その結果、図2左に示すように、ACh 負荷施行群の冠予備能が ACh 負荷未施行群に比べ有意に高値であった。しかし、冠予備能は ATP 投与前後の APV の比であるため、冠予備能値の低下は APVpre の高値、または APVmax の増加不良、いずれの要因でも起こりうる。とくに ACh 負荷未施行群においては、検査前に服用していた薬剤により APVpre があらかじめ上昇していた可能性が考えられたが、血管拡張薬服用中の例と中止例の間に APVpre、APVmax および冠予備能の差は認めなかった。さらに、ACh 負荷施行群と未施行群における APVpre と APVmax の値を検討した結果、APVpre は両群とも同等であったが、ACh 負荷施行群の APVmax は未施行群に比べ有意に高値であった(図2右)。この結果は、ACh 負荷により ATP に対する血流増加反応が増強された可能性を示唆する。

今回の検討において、ACh 負荷試験後冠予備能測定時には全例ニトログリセリンを冠注し、その後に ATP を投与し冠予備能を測定している。ニトログリセリンは血管平滑筋に直接作用し血管拡張をもたらすことが知られているが¹⁹⁾、微小血管にはニトログリセリンを活性物質である一酸化窒素(NO)に変換する酵素が欠如しているため、その拡張効果は径が200 μ m以上の太い血管に限られ微小血管では作用しないとされる²⁰⁾。一方、アデノシンは A₂ 受容体を介し内皮非依存性の血管拡張反応を惹起し²¹⁾、その効果は径150 μ m以下の抵抗血管で現れると考えられている²¹⁾。よって、冠予備能測定時には、心外膜冠動脈は最大拡張を得られた状態であり、APVpre に差がなく ATP 投与によって APVmax の上昇が増強されたことは、心外膜血管レベルではなく、前投与された ACh によって微小血管レベルで ATP に対する血流増加反応が増強されたと考えられた。

ACh は心外膜冠動脈および微小冠血管いずれにも内皮依存性に作用することが知られているが²²⁾、一般的に心外膜冠動脈に対する ACh 負荷による攣縮反応は数分で消失し、ACh の効果持続時間は短いと考えられている。末田ら²³⁾の報告では、冠攣縮陰性例では約3分後、陽性例であっても約5分後には、ACh 前投与の影響は認めにくくなるといわれている。ACh 投与後冠予備能測定までは通常5~10分以上経過しており、冠予備能測定前に投与した ACh が効果を持続していたのかは定かではない。しかし、ACh 負荷施行群と未施行群の APVpre に差を認めなかったこと、ACh の半減期が短いことから、ACh 自体が血中から消失した後に、ACh 投与によって得られた微小血管における内皮依存性拡張反応が持続していた可能性は低いと考えられた。

ACh 投与終了後の遅延反応に関しては、Takeuchi ら²⁴⁾、Kaku ら²⁵⁾が報告しているが、いずれも ACh の内皮依存性反応のみならず、内皮非依存性の血管平滑筋への直接作用の重要性を論じている。なぜ、ACh 前投与により ATP の血流増加反応が増強するか、今回の検討からその機序を明確にすることは困難であるが、ACh の前投与により微小血管レベルにおいて ATP の内皮非依存性拡張反応が何らかの修飾を受けた可能性が示唆された。

3. 微小循環障害との関係

微小循環障害と診断するための冠予備能のカットオフ値をどこに置くかの論議は別の論文^{26, 27)}に譲るが、冠予備能2.5以下で微小循環障害の存在が示唆された例の率は、ACh 負荷試験の結果によらず同等であった。最終的に、ACh 負荷陰性かつ冠予備能2.5以下の例は「微小血管性狭心症」、ACh 負荷陽性かつ冠予備能2.5より大の例は「冠攣縮性狭心症」、ACh 負荷陽性かつ冠予備能2.5以下の例は「冠攣縮性+微小血管性狭心症」という臨床診断名となったが、この結果は、心外膜冠動脈の攣縮性に関わらず同等に微小循環障害が存在することを示している。冠予備能>2.5の例のみで検討した場合は ACh 負荷施行群の冠予備能は ACh 負荷未施行群に比べ高値であったが、冠予備能 \leq 2.5の例のみでは ACh 負荷施行群と未施行群の冠予備能に差がなかった。この結果から、ACh 前投与による ATP の血流増加反応は、微小循環障害が軽微な例で認められる反応と考えられた。

今回の検討は、同一症例における ACh 投与前後の冠予備能測定ではないため断定的なことはいえないものの、心外膜冠動脈の攣縮性に関わらず、微小血管レベルで内皮非依存性反応が保持されている例が存在する可能性が示唆された。

4. 冠予備能と年齢の関係

表1で示したように、ACh 負荷施行群と未施行群の患者背景において、年齢に有意差が存在したため、両群の冠予備能の差の要因として年齢の影響を否定しなければならない。そこで、冠予備能と年齢の関係を検討したところ、両

群ともに有意な相関を認め、加齢とともに冠予備能の低下を認めた(図3)。この結果自体は、Suedaらの左前下行枝における検討結果⁴⁾に一致する。しかし、両群をANCOVAにより比較した場合、ACh負荷施行群の冠予備能は、ACh負荷未施行群に比べ高値の傾向はある($p=0.091$)ものの、有意な差は得られなかった。この結果は、いずれの年齢においてもACh負荷施行群の冠予備能が高値とはいいい切れず、両群間の冠予備能の差の要因として年齢の影響を否定できないことを示唆するものである。

一方、冠危険因子がなく、有意狭窄がない心外膜冠動脈において、加齢とともにAChによる内皮依存性拡張反応が低下するとの報告²⁸⁾もあるが、ACh負荷陰性例と陽性例の間に年齢差は認めなかった(54 ± 11 vs. 54 ± 9 , NS)こと、ACh投与直後には冠動脈血流は測定していないことから、今回の結果からこれに関する検討は困難である。

5. 研究の限界

第一に、本研究は後ろ向き研究であり、ACh負荷施行群と未施行群を無作為に選択していないことが挙げられる。そのため両群に年齢と性別において有意差を生じ、ACh負荷施行群の冠予備能高値の要因として年齢の影響を除外できなかった。

第二に、ACh負荷施行群と未施行群が同一症例における検討でないことが挙げられる。そのためACh負荷によってATPによる血流増加反応が連続的に増強したかの判断はできなかった。しかし、実際に同一症例・同一検査内で両者を検討することは困難である。同一検査内で対照の冠予備能測定後にACh負荷試験を行う場合は、既にニトログリセリンが投与されているためACh負荷試験の目的である冠攣縮誘発の信頼度が下がる。また、同一症例で近接した時期にACh負荷非施行で冠予備能測定を再度施行することは倫理的に問題と思われる。

V. 結 語

1) 有意狭窄のない冠動脈例において、ACh負荷試験の結果にかかわらず冠予備能が同等であることから、心外膜冠動脈の攣縮性と微小循環障害の存在は相関しないと考えられた。

2) ACh負荷施行群の冠予備能が、ACh負荷未施行群より高値であることから、AChにより微小血管レベルでATPによる血流増加反応が増強する可能性が示唆された。

3) しかし、この増強反応がAChの効果と判断するには、年齢・性別をマッチさせた前向き検討、または同一症例での検討が必要と考えられた。

文 献

1) Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kawamoto T, Kaji S, Morioka S, Yoshikawa J: Comparison of coronary flow reserve between focal and diffuse vasoconstriction induced by ergonovine in patients with vasospastic angina. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 705-710

2) Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A: Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; **351**: 1165-1169

3) Hasdai D, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A: Effect of basal epicardial tone on endothelium-independent coronary flow reserve measurement. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; **44**: 392-396

4) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Uraoka T: Coronary flow reserve in patients with vasospastic angina: correlation between coronary flow reserve and age or duration of angina. *Coron Artery Dis* 2003; **14**: 423-429

5) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease. Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; **51**: 5-40

6) 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* 1986; **74**: 955-963

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

8) Hasdai D, Cannan CR, Mathew V, Holmes DR Jr, Lerman A: Evaluation of patients with minimally obstructive coronary artery disease and angina. *Int J Cardiol* 1996; **53**: 203-208

9) Kemp HG Jr: Syndrome X revisited. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 507-508

10) Kemp HG Jr: Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; **32**: 375-376

11) Cannon RO 3rd, Epstein SE: "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; **61**: 1338-1343

12) Likoff W, Segal BL, Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; **276**: 1063-1066

13) Nemes A, Neu K, Forster T, Kovacs Z, Csanady M: Coronary flow velocity reserve is diminished in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol* 2005; **62**: 1-5

14) Youn HJ, Lee JM, Park CS, Ihm SH, Cho EJ, Jung HO, Jeon HK, Oh YS, Chung WS, Kim JH, Choi KB, Hong SJ: The impaired flow reserve capacity of penetrating intramyocardial coronary arteries in apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 128-132

15) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A: Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; **91**: 29-37

16) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A: Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*

- 1994; **89**: 2519-2524
- 17) Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, Hess MJ, Edens RP, Latifi R, Dudrick SJ: Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation* 1994; **89**: 1530-1538
- 18) 河野浩明, 末田章三, 福田 浩: 冠攣縮性狭心症 (VSA) における冠予備能 (CFR) — 右冠動脈での検討. *J Cardiol* 2004; **44** (Suppl I): 368
- 19) Harrison DG, Bates JN: The nitrovasodilators. New ideas about old drugs. *Circulation* 1993; **87**: 1461-1467
- 20) Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation. *Hypertension* 1991; **18**: 565-574
- 21) Liang BT: Adenosine receptors and cardiovascular function. *Trends Cardiovasc Med* 1992; **2**: 100-108
- 22) Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG: Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation* 1990; **82**: 1-7
- 23) 末田章三, 河野浩明, 福田 浩: 冠動脈内アセチルコリン (ACh) の有効時間—ドップラーガイドワイヤー (DGW) を用いての検討. *J Cardiol* 2004; **44** (Suppl I): 367
- 24) Takeuchi M, Nohtomi Y, Kuroiwa A: Paradoxical increase in coronary flow velocity after termination of acetylcholine infusion is a marker of the impaired vasodilatation at coronary microvessels in patients with angina and normal coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; **48**: 170-177
- 25) Kaku B, Kanaya H, Horita Y, Uno Y, Yamazaki T, Ohka T: Self-vasodilating ability at the spastic site of patients with vasospastic angina: estimation by acetylcholine delayed phase. *Jpn Heart J* 2003; **44**: 299-311
- 26) Serruys PW, di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, de Bruyne B, Hanet C, Fleck E, Haude M, Verna E, Voudris V, Geschwind H, Emanuelsson H, Muhlberger V, Danzi G, Peels HO, Ford AJ Jr, Boersma E: Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler End-points Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997; **96**: 3369-3377
- 27) Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S: "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med* 2000; **41**: 1935-1940
- 28) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Kuga T, Urabe Y, Takeshita A: Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993; **88**: 77-81