

総 説

冠攣縮の病態と臨床的特徴

久木山 清 貴

山梨大学医学部内科学講座第二教室

要 旨：冠動脈のトーンスは血管弛緩因子と収縮因子によるそれぞれの作用のバランスにより保たれている。そのバランスがくずれて収縮性が亢進すると冠動脈攣縮（冠攣縮）発症につながる。冠動脈攣縮（冠攣縮）は冠攣縮性狭心症のみならず虚血性心疾患全体の病態に深く関わっている。著者らは攣縮を有する冠動脈内皮における NO 活性が低下していること、そしてこのことが冠攣縮の病態に関与していることを明らかにした。喫煙等による酸化ストレスが冠攣縮の病態に関わっている可能性がある。エストロゲン、Mg、自律神経系も冠動脈トーンスに大きく影響を与え冠攣縮発生に関与する。内皮機能多枝冠攣縮は発作時に致死的不整脈を惹起することが多く、カルシウム拮抗剤によって嚴重に管理すべきである。

キーワード 冠動脈攣縮，Nitric Oxide (NO)，酸化ストレス，内皮細胞

1. はじめに

心筋虚血は心筋への血流量が相対的に低下することによって生じ、冠動脈の器質的狭窄または冠攣縮が原因となる。虚血性心疾患は狭心症、心筋梗塞、突然死に大きく分類される。狭心症はその機序から器質性狭心症と冠攣縮性狭心症、症状の経過から安定狭心症と不安定狭心症、発作の誘引から労作狭心症と安静狭心症と分類される。冠攣縮は冠攣縮性狭心症のみでなく、その他の安静狭心症や労作狭心症および急性心筋梗塞など虚血性心疾患全般の発生上も重要な役割をはたしていることが明らかにされてきた¹⁾。特に本邦は欧米に比べその頻度が高い（図 1, 2）。安静時に発作が生じる安静狭心症では 80 ~ 90 % の例で冠攣縮が関与している。また急性心筋梗塞においては約 50 % の例でその発症に冠攣縮が関わっている。ここで冠攣縮とは、主と

して心筋表面を走行する比較的大い動脈が異常に収縮して心筋の虚血を来した場合と定義する。

2. 冠攣縮が関与する虚血性心疾患

1) 異型狭心症

異型狭心症とは、発作が安静時に出現し心電図の ST 上昇を伴った狭心症のことであるが、その原因は冠動脈の攣縮であり、冠動脈の攣縮は安静時に出現しやすい。冠動脈が攣縮により完全またはほぼ完全に閉塞されると、その支配領域に貫壁性虚血を生じ、その結果心電図上 ST 上昇が出現する（図 3）。冠攣縮は、器質的狭窄のない冠動脈のみでなく、器質的狭窄のある冠動脈にも生じ、ニトログリセリン舌下投与により速やかに消失する。

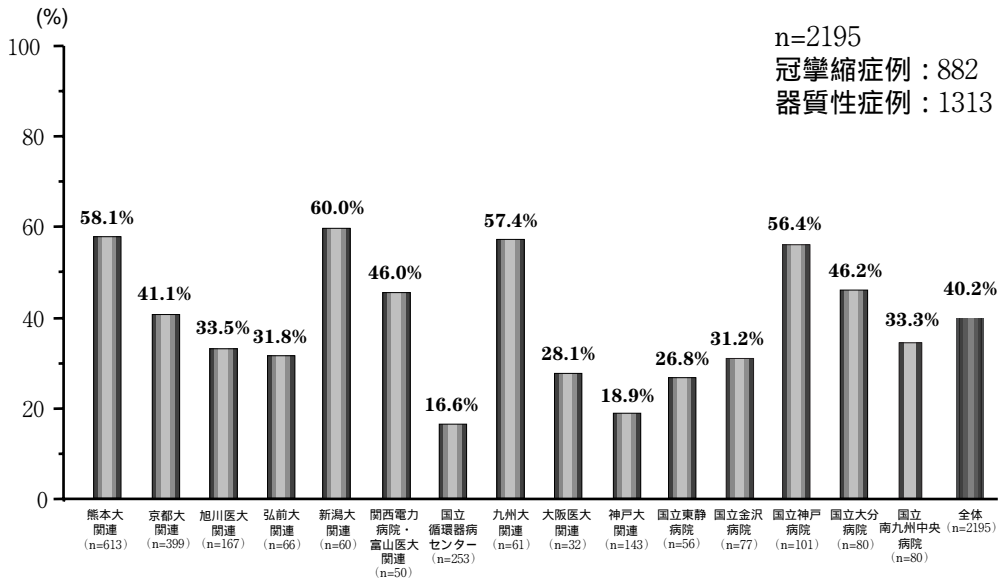
2) 発作時に ST 下降を呈する安静狭心症

冠攣縮が大い冠動脈に生じ完全閉塞となっているが側副血行路が発達している時、あるいは比較的小さい冠動脈枝の完全閉塞が生じている

〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110

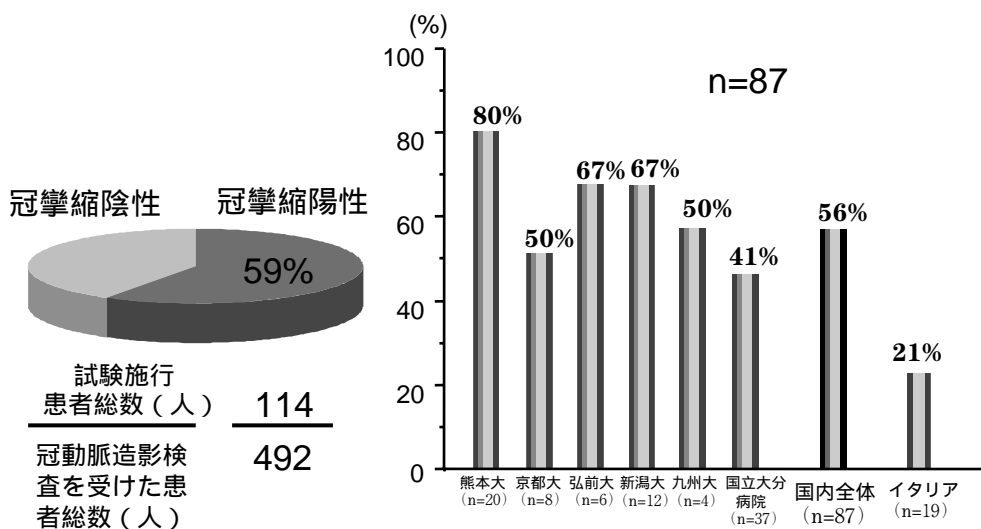
受付：2002 年 12 月 3 日

受理：2002 年 12 月 4 日



厚生省研究班10公公-5

図1. 狭心症における冠攣縮の頻度



厚生省研究班10公公-5

図2. 心筋梗塞例におけるアセチルコリン冠動脈内注入試験による冠攣縮の誘発

時，さらに太い冠動脈に生じているが攣縮の程度が軽い時等に，ST 下降を呈する安静時狭心症が発生する。すなわち，冠動脈攣縮により，

その支配領域に非貫壁性の虚血を生じた場合に生じる。

冠攣縮発作時の冠動脈造影

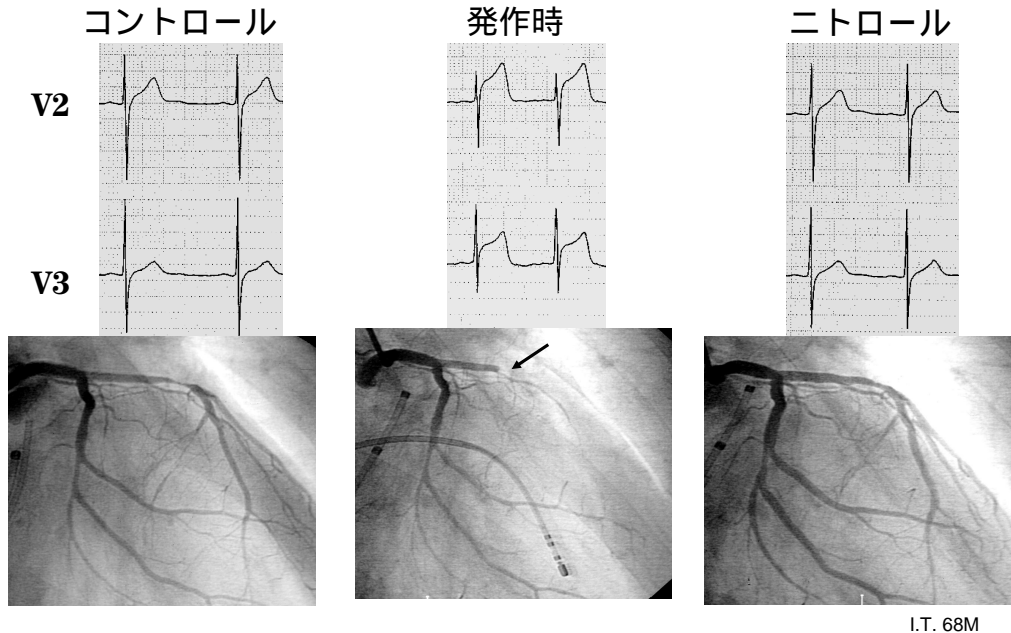


図3. 冠攣縮発作時の冠動脈造影

3) 労作狭心症

労作狭心症の中にも、発作に冠動脈の攣縮が重要な役割を果たしている場合がある。筆者らの経験では、1枝病変例の狭心症のほとんどに冠攣縮が関与している。

4) 急性心筋梗塞

急性心筋梗塞の発症に冠動脈攣縮が重要な役割を果たす場合がある。冠攣縮が持続するか、あるいは攣縮部位に二次的に血栓が付着すれば急性心筋梗塞へと移行する。筆者らの経験では急性心筋梗塞早期には少なくとも19%において冠攣縮がみられ、これが発症上重要な役割を果たしていると思われる。

5) 突然死

冠攣縮、特に多枝冠攣縮では突然死を来すこともある。著者らの経験では7例の突然死があるが、そのうち5例は、多枝冠攣縮の例であった。いずれにしても多枝冠攣縮の例は十分な管理が必要である。

3. 冠攣縮の病態

1) 冠攣縮とアセチルコリン

冠攣縮性狭心症の発作は、副交感神経系の活動が亢進している夜間安静時に出現することが多く、副交感神経活動の低下している日中の労作では生じることは少ない¹⁾。これらの臨床上的特徴に基づき、血管内皮依存性弛緩反応が発見される以前の1970年代より、副交感神経伝達物質であるアセチルコリンの誘導体であるメサコリンの皮下注射によって、冠攣縮が誘発されることが報告されてきた¹⁾。メサコリンの全身投与による発作は内皮の傷害によるためと考えられるが、全身の血行動態にも影響を与えるので交感神経系の関与も否定できなかった。そこで、血管内皮依存性弛緩反応の存在が知られるようになった1980年代の初めほぼ同じ頃、アセチルコリンを直接に冠動脈内に血行動態に変化がこない程度に注入することにより、異型

狭心症患者において冠攣縮を誘発しうることを筆者らは見出した²⁾。この反応は、あらかじめアトロピンによって前処置しておく、完全に遮断されるのでムスカリン受容体を介する反応である。しかも全身の血行動態は全く影響を受けないのでアセチルコリンによる直接作用であることがわかる。現在筆者らの施設では、冠攣縮性狭心症を冠動脈造影時に診断するために、ルーチンにアセチルコリンの冠動脈内注入を行っている。筆者らの経験では、異型狭心症患者の約95%において冠攣縮性発作が誘発されている³⁾。冠攣縮が誘発される冠動脈の約70%は有意な器質的狭窄を有していなかった。これらの結果は、冠攣縮の病因として副交感神経系の関与を示唆すると同時に、冠攣縮を有する患者は冠動脈造影上の器質的狭窄の有無に関わらず、その冠動脈内皮細胞に機能的異常を有している可能性を示すものである。アセチルコリンの冠動脈内注入により冠攣縮性狭心症を有しない患者においても、軽度の冠動脈収縮が生じる⁴⁾。一方、正常若年者で冠動脈造影で正常な例においては、アセチルコリンは冠動脈をむしろ拡張させる。すなわち、冠攣縮性狭心症患者以外でも、アセチルコリンによって収縮が生じる冠血管は、たとえ造影上正常であっても内皮細胞に機能異常が存在すると考えられる。動脈硬化の発生には内皮細胞の機能障害が必須であることが知られている。冠動脈硬化は10歳代から始まり、年齢とともにその程度および範囲は進行する。そこで、冠動脈が造影上明らかな狭窄や壁の不整がみられる症例と、造影上は正常でしかも心筋虚血発作の認められない症例において、冠動脈内にアセチルコリンを直接注入し、冠動脈内径がどのように変化するかを調べた⁵⁾。冠動脈内に明らかな狭窄や壁不整がみられる症例においては、アセチルコリンにより冠動脈は収縮した。一方、造影上正常でも30歳以上の症例の冠動脈はアセチルコリンにより大部分が収縮した。ところが、9 - 28歳までの若年者においては、冠動脈はアセチルコリンにより大部分が拡張した。ただし、左冠動

脈前下行枝の近位部は若年者でも収縮する傾向が認められた。以上のことから、30歳以上のヒトでは冠動脈は、たとえ正常であっても内皮細胞の機能障害を有しており、その病因として、動脈硬化によるものが最も考えやすい。また、若年者においても、左冠動脈前下行枝の近位部は、動脈硬化の初期病変に陥っている可能性がある。事実、病理解剖所見でも左冠動脈前下行枝の近位部は動脈硬化がもっとも発生しやすい部位であることが明らかにされている。以上の事実からアセチルコリンの冠動脈内直接注入による冠動脈の収縮または攣縮には、冠動脈の動脈硬化などによる内皮の傷害が必須であると思われる。

2) 冠攣縮と NO

NOはL-アルギニンからNO Synthase (NOS)によって生成されるが、これはNG-monomethyl L-arginine (L-NMMA)によって阻害される。冠攣縮症患者の冠動脈からのNOの産生が障害されているか否かを調べるためにL-NMMAを冠攣縮性狭心症患者の冠動脈内に注入してその前後で冠動脈内径の変化を計測すると⁶⁾、コントロール例ではL-NMMAの注入により内径が縮小したのに対し、冠攣縮例では内径の変化は認められなかった。さらにL-NMMAは、コントロール例におけるアセチルコリンによる冠動脈拡張を減弱させるが、攣縮を有する冠動脈のアセチルコリンによる反応に対してはほとんど作用しない。このことから、コントロール例では冠動脈よりbasalおよびアセチルコリン刺激下でNOが生成放出されてbasal toneおよびアセチルコリンによる血管拡張反応に関与しているが、冠攣縮例では冠動脈においてはbasalおよびアセチルコリン刺激の両条件下でNO生成放出が減少ないしは欠如していることが明らかとなった。

shear stressは、生理的条件下で血管トーン制御に大きく影響を与えているとされている。運動負荷、寒冷刺激等で冠血流が増加すると、正常内皮機能を有する冠動脈は内皮依存性に拡張する。しかしながら、冠攣縮性狭心性患

者においては、これらの刺激によりむしろ冠攣縮が誘発されたりする場合がある。筆者らは、冠動脈造影検査時に左前下行枝の mid segment 部位から直接にアデノシンを注入し、冠血流を選択的に増加させた時の同冠動脈近位部の血流依存性拡張反応の程度を検討した⁷⁾。正常例に比べて、攣縮を有する冠動脈においては血流依存性拡張反応が低下していることが判明した。さらに同時に L-NMMA を同冠動脈に直接注入することにより、正常例では血流依存性拡張反応が低下したが、攣縮を有する冠動脈では影響を受けなかった。よって、正常例では血流増加による shear stress で内皮 NO 依存性に冠拡張が生じるが、攣縮を有する冠動脈では血流依存性の内皮からの NO 放出が低下し冠拡張が減弱していることが判明した。これらのことが運動負荷、寒冷刺激等の刺激で正常例では冠拡張が惹起されるが、冠攣縮例では冠拡張は生じないでむしろ攣縮が誘発されることに関与している可能性がある。

NO はエンドセリンなどの血管収縮物質の生成を抑制することが知られており、又エンドセリンは血管収縮物質に対する反応を増強することが知られているので、NO 生産放出の障害はエンドセリンの生成を増加させ、又種々の血管収縮物質に対する血管平滑筋の反応性を亢めて血管の収縮を亢進させる可能性がある。

アセチルコリンの他にもヒスタミンは、H1 レセプターを介して NO の産生・放出を刺激する。泰江らは異型狭心症患者の冠動脈造影時に、H1 レセプター刺激による反応を観察するために、H2 レセプターを阻害した後、ヒスタミンを冠動脈内に直接注入した⁸⁾。アセチルコリンと同様に冠攣縮が誘発されるが、一部の患者では、アセチルコリンで冠攣縮が生じるにも関わらず、ヒスタミンではむしろ冠拡張する症例も存在する。さらに異型狭心症患者において、サブスタンス P への冠動脈の反応を検討した⁹⁾。サブスタンス P は平滑筋に対する直接作用がないので内皮依存性弛緩反応のみを観察することができる。アセチルコリンによって攣縮した全

ての冠動脈において、サブスタンス P は拡張作用を示した。しかしながら、サブスタンス P による冠拡張は明らかな動脈硬化性狭窄病変部においても認められた。よって、サブスタンス P によって冠動脈が拡張したからといって、冠攣縮性狭心症患者の攣縮部位の冠動脈内皮の機能が正常であるとは言えない。おそらく、受容体特異的な機能異常が存在すると思われる。実際に、ヒト摘出冠動脈を用いた in-vitro の実験系でも動脈硬化性病変部位においては、アセチルコリンによる弛緩反応は高度に低下しているが、サブスタンス P に対する反応はよく保存されている。生体ではアンギオテンシン II、セロトニン、ヒスタミン、バゾプレッシン、トロンビンなどの血管作動性物質が産生されており、これらはいずれも内皮依存性に血管を拡張させるが、内皮が傷害されている場合は、血管平滑筋に対する直接作用により収縮させる。したがって、動脈硬化がある場合、冠動脈はこれらの物質によりアセチルコリンと同様に収縮する。

3) 攣縮を有する冠動脈における NO 活性低下の機序

冠攣縮が冠動脈内皮からの NO の生成放出障害によるとすれば、この内皮障害を来す原因は何が考えられるか。筆者等は冠攣縮性狭心症 212 例と器質性狭心症 247 例の臨床的な種々のパラメータを多変量解析 (logistic regression analysis) を用いて比較検討した。その結果、喫煙が独立した因子として有意に関与していることが明らかとなった¹⁰⁾。喫煙は動脈硬化の危険因子であることがよく知られているが、動脈硬化に基づく器質性狭心症の例に比しても冠攣縮性狭心症例においては喫煙率が有意に高く、喫煙が冠攣縮と極めて密接な関連を有することが明らかである。ちなみに冠攣縮性狭心症群では男子の 92 %、女子の 36 % が喫煙者であり、器質性狭心症群では男子の 80 %、女子の 14 % が喫煙者であった。それではいかなる機序で喫煙は冠攣縮と結び付いているのであろうか。筆者等は通常の診断的冠動脈造影時に L-NMMA を喫煙者の冠動脈内に注入してその

前後で冠動脈内径の変化を計測した¹¹⁾。喫煙者ではL-NMMAの注入に対して内径の変化は認められず、さらに冠動脈のアセチルコリンによる収縮反応もほとんど影響を受けなかった。このことから、喫煙者では冠攣縮例と同様に冠動脈におけるbasalおよびアセチルコリン刺激の両条件下でNO生成放出が減少ないしは欠如していることが明らかとなった。従って喫煙は内皮からのNO産生放出を障害することにより冠攣縮を来たし易くすると考えられる。また筆者らの検討により冠攣縮性狭心症患者の一部に、内皮型NOS遺伝子変異の存在が明らかにされており¹²⁾、冠攣縮の発症との関連性の可能性がある。

4) 冠攣縮と酸化ストレス

酸素ラジカルは粥状動脈硬化部位において増加し、内皮を直接に障害し、また内皮NOを不活化することによって血管内皮依存性拡張反応の低下を惹起させることが知られている。喫煙者または冠動脈硬化疾患を有する患者においては酸化ストレスが増加し、血管トーン亢進の原因の一つとなっていることが知られている。冠攣縮例においても、酸化ストレス亢進に対し防御的に働く血中ビタミンCおよびEの濃度が低下していること、これらの抗酸化ビタミン剤を投与すると血管内皮依存性拡張反応が改善することなどが示されており¹³⁾、冠攣縮の機序に酸化ストレスが関与している可能性がある。また最近、血中に微量に存在する酸化LDL濃度が冠攣縮例で上昇しており、冠動脈トーン亢進と密接に関連することが示された¹⁴⁾。酸化ストレス亢進によりLDLが酸化されやすい状態になっており、生じた酸化LDLが内皮障害を惹起している可能性がある。冠攣縮例で酸化ストレスが増強している原因は不明であるが、冠攣縮の要因である喫煙および精神的ストレスはいずれも酸化ストレスを増加させることが知られており、これらが関与している可能性もある。ただし、非喫煙者の冠攣縮例でも同様の現象が確認されており、他にも原因が存在すると考えられる。最近、伊藤らは抗酸化作用を有す

るParaoxonase遺伝子の多型が冠攣縮と関連することを報告している¹⁵⁾。

5) 冠攣縮とエストロゲン

エストロゲンが血管内皮機能を制御していることは良く知られている。血管内皮依存性拡張反応は、月経周期で大きく影響を受け、血中エストロゲン濃度が高くなる卵胞期に最大となり、血中エストロゲン濃度が低くなる月経期に最低となる。最近、我々は、閉経前女性の冠攣縮例の自然発作頻度を検討した結果、ほとんどの症例で自然発作が月経周期の影響を受けており、卵胞期に少なく月経期に頻発していることを見出した¹⁶⁾。これらのことから、冠攣縮の発症機序に血管内皮機能障害が関わっていることは間違いがないと思われる。

6) 冠攣縮と動脈硬化

筆者らは今までに7例の冠攣縮の剖検例を経験しているが、攣縮を有する冠動脈のほとんどで、脂質成分に乏しい著明な内膜肥厚を認めている¹⁷⁾。また血管内超音波検査にての検討で、造影上器質的狭窄を有しない症例でも、攣縮を有する冠動脈部位のみならず血管全体に内膜肥厚が存在することを認めている¹⁸⁾(図4)。動物実験でも内皮NOが低下すると血管内膜肥厚が生じるとの報告があり、冠攣縮の機序を探るうえで興味深い。

7) 冠攣縮性狭心症の発症機序における遺伝的因子の関与

冠攣縮性狭心症は日本人に高頻度に見られ欧米人には極めて少ない。このことは、遺伝的・人種的な要因が冠攣縮の発症機序に関わっている可能性を示唆する。そこで、冠攣縮の発症機序として、上述のようにNO活性の低下がその病態に関わっていることが明らかになったことより、冠動脈内皮NOS遺伝子異常に関して検討した。eNOS遺伝子は3種類のNOS遺伝子の一つであり、第7染色体(7q35 - 36)に存在し、26個のexonを持つ全長約21 kbの遺伝子である。PCR-SSCP法により全エクソンおよび5'転写調節領域を検索し、T-786 C、A-922 G、T-1468 A、Glu298Asp変異を見出した^{12,19)}。

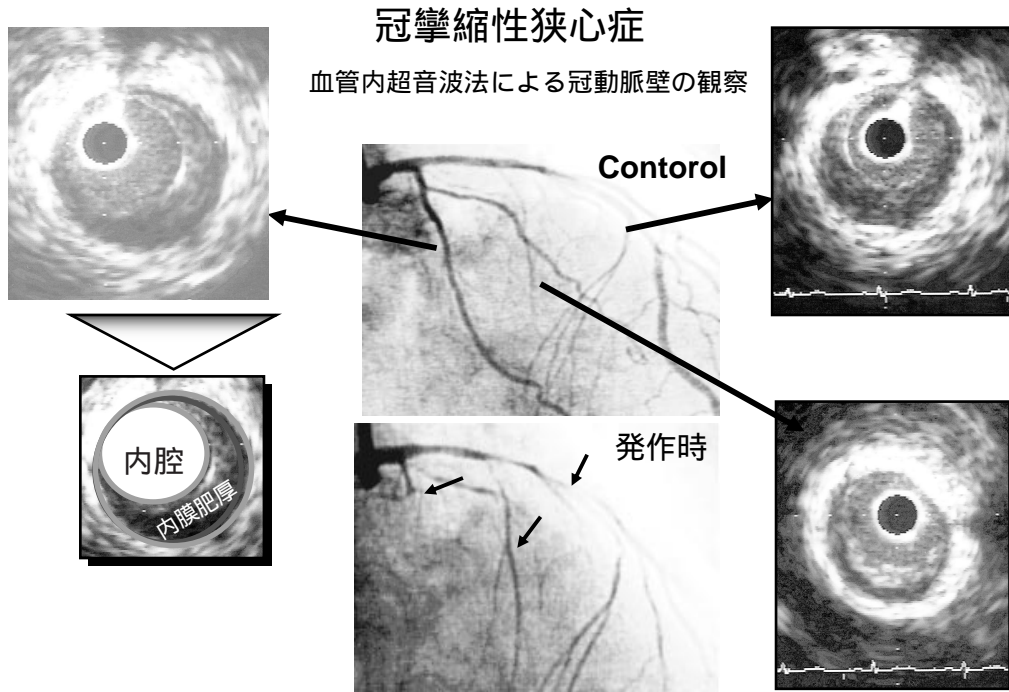


図4．冠攣縮例の血管内超音波法による冠動脈壁の観察

T-786 C, A-922 G, T-1468 A 変異は互いに連鎖しており、その出現頻度は非スパズム対照群 (n=103) 6% に対して、冠攣縮性狭心症群 (n=130) 29% であった ($P < 0.0001$)。Glu298Asp 変異の出現頻度は非スパズム群 9% に対して、冠攣縮性狭心症群 21% であった ($p=0.014$)。多重ロジスティック回帰分析では、これらの eNOS 遺伝子変異と喫煙が、冠攣縮性狭心症発症の有意な予測因子であった。ルシフェラーゼアッセイを用いてプロモーター活性を測定すると T-786 C 変異は eNOS プロモーター活性を約 57% 減少させたが、A-922 G, T-1468 A 変異はプロモーター活性に影響を与えなかった。T-786 C 変異を有するプロモーターに結合する転写抑制因子の存在をすでに確認している。これらの検討はまだ続いているが、これら一連の研究により冠攣縮性狭心症の発症機序に遺伝的因子が関わっていることがはじめて明らかとなった。

4. 冠攣縮の臨床的特徴

1) 多枝冠攣縮

冠攣縮性狭心症は器質性狭心症に比べてその予後は一般的に良好とされている。しかしながら、冠攣縮発作時に心室粗動、心室細動、高度房室ブロック等の致死性不整脈を合併する例があり、冠攣縮性狭心症患者の突然死の原因となる。著者らはこれまでに冠攣縮によって生じる典型的な症候群である異型狭心症患者において攣縮が 1 枝の冠動脈のみでなく 2 枝以上の冠動脈に認められる症例が少なくないことを報告した²⁰⁾。多枝冠攣縮を呈する狭心症患者における冠攣縮発作時には、特に致死性不整脈が合併することが多い。さらに、著者らがいまままでに経験した冠攣縮性狭心症患者の突然死の多くが多枝冠攣縮を有する狭心症患者である。当施設に入院し、冠攣縮性狭心症と診断された連続 134 例について検討した結果、52 例 (39%)

の冠攣縮性狭心症患者が入院中に多枝冠攣縮ありと診断され、このうち 17 例に多枝同時冠攣縮を認めた。これらの症例にはカルシウム拮抗剤の多量投与を中心とした厳重な管理がなされるべきである。

2) 冠攣縮の日内変動

冠動脈攣縮の特徴として、特に夜間から早朝にかけての安静時に出現しやすく(図5)、また午前中、特に早朝には軽い運動にても誘発されることが多いが、午後からは強い運動によっても誘発されないという特徴がある¹⁾。この理由は十分に明らかにされているわけではないが、夜間から早朝にかけての安静時には冠動脈のトーンスが亢進し冠動脈攣縮をおこしやすく、一方、日中はトーンスが低下し冠動脈攣縮をおこしにくくなっているためと考えられる。この冠動脈のトーンスの日内変動は自律神経の活動や心筋代謝、その他様々の体液性因子の日内変動と密接な関係を有しているように思われる。

3) 冠攣縮と自律神経

一般に副交感神経の活動は夜間安静時に強

く、日中活動時には低下していることが分かっている。副交感神経の活動の変化が冠動脈攣縮の発生機序に関与している可能性があるものと思われる。交感神経もまた冠動脈攣縮に関与している可能性がある。交感神経は副交感神経とは逆に日中に活動が亢進し安静時には低下する。ところが、交感神経が急激に刺激されると血管収縮性の α 受容体の作用が前面に出現し、持続性に刺激されると血管拡張性の β 受容体の作用が出現することが知られている。以上の事実から冠動脈攣縮と自律神経との関係は次のように考えられる。つまり、早朝には副交感神経の活動が亢進しているうえに、さらに交感神経が刺激されると α 受容体の作用が前面に出て冠動脈攣縮が出現し、一方、午後からは交感神経が刺激され続けているので、 β 受容体の作用が強く出て冠動脈は拡張し冠動脈攣縮は出現しにくくなるものと思われる。この早朝の運動によって誘発される冠動脈攣縮の発作は β 受容体の遮断剤によって抑制されないのみか、むしろ増悪する傾向を示す。これは β 遮断剤により α 受容体の作用が前面に出て冠動脈攣縮

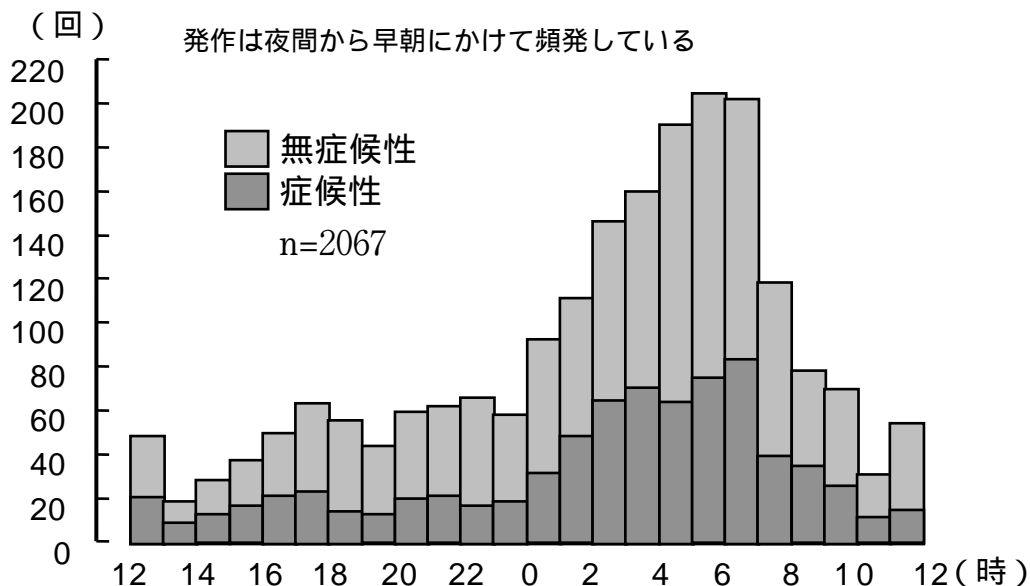


図5. 異型狭心症における心筋虚血発作頻度の日内変動 ホルター心電図による解析

が出現しやすくなると思われる。

4) 冠攣縮と Ca^{2+}

冠動脈攣縮は、冠動脈平滑筋が一過性に異常に収縮する現象とみなしうるが、冠動脈を含めた血管平滑筋の収縮は、骨格筋や心筋のそれと同様に細胞内 Ca^{2+} の増加によって惹起されることが知られている。生体内で Ca^{2+} に強力に拮抗する物質に H^{+} がある。異型狭心症の患者において過呼吸負荷および tris-buffer の点滴により、体液の H^{+} を減少させると冠攣縮が誘発される。ところが、細胞内へ Ca^{2+} が流入するのを阻害する Ca^{2+} 拮抗薬をあらかじめ投与しておくと、これらの操作によっても冠動脈の攣縮は誘発されない。 Mg^{2+} も Ca^{2+} と拮抗する作用があり、冠動脈を拡張させる。また、異型狭心症の患者において発作を抑制させる作用がある²¹⁾。したがって、 Mg^{2+} 欠乏が冠攣縮と関連する可能性があり、筆者らの検討では 45 % の症例において Mg^{2+} 欠乏が証明された²²⁾。

5. 冠攣縮の診断

冠攣縮性狭心症の診断は、厳密に言えば発作時に冠動脈造影を行い冠攣縮の存在を確認することである。しかしながらこのことを全例に行うことは不可能である。筆者らの経験によれば、ニトログリセリン舌下投与により速やかに消失する狭心症の発作が、次の条件のどれか一つを満たした場合、その狭心症は冠攣縮性狭心症である可能性が極めて大きい。

- 1) 発作が安静時に出現する。
- 2) 発作が心電図上 ST 上昇を伴う（陳旧性心筋梗塞の場合は必ずしもあてはまらない）。
- 3) 発作を惹起するに要する運動閾値に変動（特に発作が早朝に出現しやすく午後からは出現しにくい“日内変動”）がみられる。
- 4) 発作が過呼吸によって誘発される。筆者らの経験では過呼吸によって誘発される発作は冠攣縮性狭心症のみである。
- 5) 発作は Ca 拮抗薬によって抑制されるが、 β 遮断薬によって抑制されない。

冠攣縮の機序

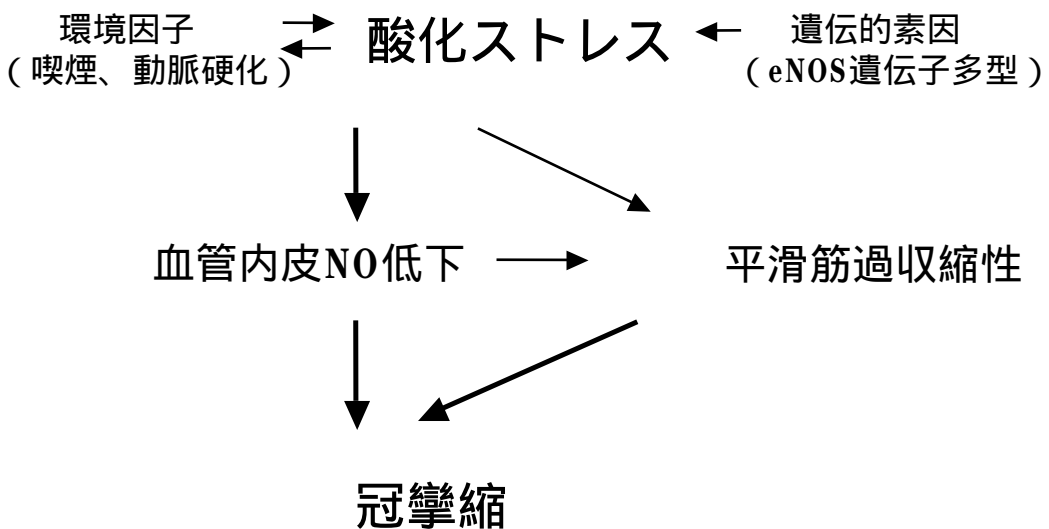


図6. 冠攣縮の機序

一般的には、冠動脈造影時にいくつかの方法により誘発を試みて冠攣縮を確認している。冠攣縮誘発法としては、エルゴノピン、アセチルコリン、メサコリン、ヒスタミン等の薬物注射や過換気、寒冷刺激、運動負荷などがある。

おわりに

冠動脈攣縮性狭心症の正確な発生機序は、少しずつ明らかにされつつあるとは言え、未だはっきりとしたところは不明のままである。冠攣縮の発症機序は内皮 NO 活性の低下および酸化ストレスのみで説明できるものではない。平滑筋の収縮性亢進も重要な役割を有していることは疑いない。冠攣縮の発症は環境因子と遺伝的因子が複雑にからみあい、その病態を形成しているものと考えられる(図6)。

参考文献

- 1) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. *Circ Res* **52**: 1147-52, 1983.
- 2) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, *et al.* 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*. **74**: 955-63, 1986.
- 3) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, *et al.* Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*. **12**: 883-8, 1988.
- 4) Horio Y, Yasue H, Rokutanda M, Nakamura N, Ogawa H, *et al.* Effects of intracoronary injection of acetylcholine on coronary arterial diameter. *Am J Cardiol*. **57**: 984-9, 1986.
- 5) Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, *et al.* Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation*. **81**: 482-90, 1990.
- 6) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, *et al.* Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation*. **94**: 266-71, 1996.
- 7) Kugiyama K, Ohgushi M, Motoyama T, Sugiyama S, Ogawa H, *et al.* Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol*. **30**: 920-6, 1997.
- 8) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Morikami Y, *et al.* Effect of H1 receptor stimulation on coronary artery diameter in patients with variant angina: comparison with effect of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol*. **17**: 338-45, 1991.
- 9) Okumura K, Yasue H, Ishizaka H, Ogawa H, Fujii H, Yoshimura M. Endothelium-dependent dilator response to substance P in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol*. **20**: 838-44, 1992.
- 10) Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K, Nakayama M, *et al.* Comparison of the risk factors for coronary artery spasm with those for organic stenosis in a Japanese population: role of cigarette smoking. *Int J Cardiol*. **72**: 121-6, 2000.
- 11) Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, Motoyama T, Kawano H, *et al.* Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol*. **28**: 1161-7, 1996.
- 12) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Ogawa H, *et al.* T (-786) → C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am J Cardiol*. **86**: 628-34, 2000.
- 13) Kugiyama K, Motoyama T, Hirashima O, Ohgushi M, Soejima H, *et al.* Vitamin C attenuates abnormal vasomotor reactivity in spasm coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol*. **32**: 103-9, 1998.
- 14) Kugiyama K, Sugiyama S, Soejima H, Kawano H, Sakamoto T, *et al.* Increase in plasma levels of oxidized low-density lipoproteins in patients with coronary spastic angina. *Atherosclerosis*. **154**: 463-7, 2001.
- 15) Ito T, Yasue H, Yoshimura M, Nakamura S, Nakayama M, *et al.* Paraoxonase gene Gln192Arg (Q192R) polymorphism is associated with coronary artery spasm. *Hum Genet*. **110**: 89-94, 2002.
- 16) Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med*. **135**: 977-81, 2001.
- 17) Kugiyama K, Murohara T, Yasue H, Kimura T, Sakaino N, *et al.* Increased constrictor response to acetylcholine of the isolated coronary arteries

- from patients with variant angina. *Int J Cardiol.* **52**: 223–33, 1995.
- 18) Miyao Y, Kugiyama K, Kawano H, Motoyama T, Ogawa H, *et al.* Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol.* **36**: 432–7, 2000.
- 19) Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, *et al.* A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet.* **103**: 65–9, 1998.
- 20) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Minoda K, Takaoka K, *et al.* Simultaneous multivessel coronary artery spasm demonstrated by quantitative analysis of thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am J Cardiol.* **60**: 1009–14, 1987.
- 21) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Goto K, Minoda K, *et al.* Suppression of exercise-induced angina by magnesium sulfate in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol.* **12**: 1177–83, 1988.
- 22) Goto K, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Kugiyama K, *et al.* Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol.* **65**: 709–12, 1990.