

4. 狭心症の病態

春見建一*

狭心症は、心筋虚血にともなう胸痛を主とした臨床症状群に名づけられたものと解される。臨床的に狭心症は労作狭心症、安静狭心症、労作兼安静狭心症、異型狭心症に分けることができよう。またその病態から、安定狭心症と不安定狭心症と名づける立場もある¹⁾。また最近では WHO の Task Force Group と ISC の共同で新たな定義をしている²⁾。幾つかの狭心症の病態は、要は冠動脈の狭窄と、その支配下の酸素の需供給のバランスで生ずるので、表1のようにまとめて考えるものもひとつの手と思われる。

以下それぞれの言葉の説明を試みる。

1. **労作狭心症**:一定の労作により誘発される狭心症で、労作としては、運動による負荷、寒冷、精神感動等があげられる。原因の除去またはニトログリセリン服用により数分以内に胸痛は寛解する。運動負荷試験で虚血性 ST の変化を生ずる。通常狭心発作時 ST は下降するが、上昇することもある。多くの場合、原因は冠動脈粥状硬化による狭窄があり、そのため一定以上の労作の負荷による心筋酸素需要に対する酸素供給のための十分な血流がえられず、心筋虚血が生じ狭心症が生ずると解されている。このような狭心症を、Maseri は、secondary angina とした³⁾。

2. **安静狭心症**:古く angina d'obtus といわれたのは、狭心症発作が重積状態にある重症狭心症を指していたと思われるが、今日安静狭心症というのは、何の労作も加わらない安静時、多くは就床時に狭心発作を生ずる狭心症をいう。このような狭心症は Heberden の記載のなかにも

あげられており、first sleep の後に生ずるとされている⁴⁾。発作時の心電図では ST が上昇する場合と下降する場合とがある。近年はこの群の狭心症は冠動脈の攣縮によることが多いとされ、この方面の研究が盛んである。安静狭心症のなかには、運動を負荷して ST の変化を生ずるものもあるが、心電図に変化をきたさないものがある。

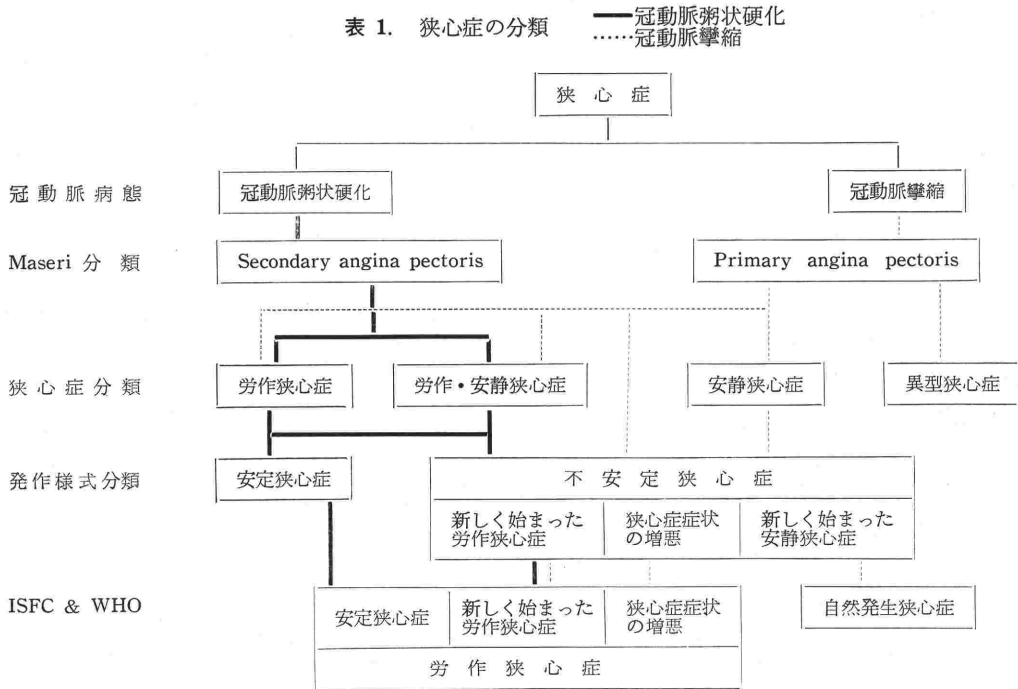
3. **異型狭心症**:安静狭心症のひとつで、狭心症発作時、ST の上昇を示す狭心症のあることは古くより知られているが、Prinzmetal⁶⁾ は、このなかで、1日の一定時間に発作が起こることが多く、運動負荷では誘発されず、胸痛発作とともに ST が上昇し、発作寛解とともに ST がもどる、痛みは waxing wane の形をとり、発作を繰り返す、ニトログリセリンは有効であるなど幾つかの共通点を有する ST 上昇型の安静狭心症を a variant of angina pectoris とした。彼の発表当初はこの狭心症の真意が汲みとられず、米国では無視されたが、最近わが国をはじめとして、諸外国で、本症と冠動脈攣縮とのあいだに密接な関係を認める論文が発表されるに及んで、Prinzmetal's variant angina として広く認められるようになってきている。

4. **安静兼労作狭心症**:同一のヒトに労作狭心症があり、さらに安静時主として夜間に狭心症を生ずる場合である。

5. **安定狭心症**:労作狭心症と同義に用いられている。一定の労作により、狭心症が誘発されるという、狭心症としての症状が安定している場合である。器質的冠動脈病変があり、その末梢の虚血により生ずる狭心症と解される。

* 昭和大学 藤が丘病院

表 1. 狭心症の分類



したがって Maseri のいう secondary angina の大部分はここに含まれるものと思われる。

6. 不安定狭心症⁵⁾: 3～4 週間のあいだに発症してきた狭心症で、つぎのようなものをいう。1) はじめて起きた労作狭心症、または少なくとも 6 カ月間は起きていなかったヒトに再び労作狭心症が起こってきた例。2) 以前よりあった安定した労作狭心症すなわち安定狭心症患者で、その痛みの程度が強くなったり、発作の回数が増加したり、発作の持続が長くなる、容易に発作が誘発されるなど狭心症の症状が変化、増悪してきたもの。この症例ではニトログリセリンの効果が悪くなっていく。また安静狭心症でも、その頻度が増すとか、症状が増悪してくれば、不安定狭心症としてよいと思われる。そもそもこの概念は、以前より中間冠症候群、切迫梗塞、急性冠不全等と呼ばれる症候群があり、それぞれの症態は相互に細かい点で差はあるが、臨床的には狭心症と心筋梗塞のあいだに位置づけられ、心筋梗塞の前駆症と理解されてきた疾患群を、冠動脈外科、予防医学的立場からまとめていこうとして出てきたものであり、WHO の旧分類中⁷⁾ にでてくる中間型を発展させたものである。

不安定狭心症はその発症の状態から、基礎に冠

動脈硬化症があるにしても、なんらかの誘因による冠動脈の攣縮が発症に関係していると推定されている。実地臨床的には本症の治療に亜硝酸剤のみならず、Ca 拮抗薬が有効であることが知られ、これも冠動脈攣縮説を支持する一証左といえるかも知れない。したがって不安定狭心症はその基礎に冠動脈病変の存在する例は多いにしても、Maseri のいう primary angina に属するのが多いと思われる³⁾。

7. 表 1 について: ISFC と WHO の合同による狭心症の分類²⁾ を最下段に入れた。これは、狭心症を基本的に 2 つに分けている。その定義をつぎに示す。番号は原著による。

2・1 Angina pectoris (労作狭心症)

労作狭心症は心筋酸素需要を増加させるような労作または他の状態により誘発される一過性の胸痛発作と特徴づけられる。痛みは安静またはニトログリセリン舌下で通常急速に消退する。労作狭心症は 3 つのカテゴリーに分けられる。

2・1・1 De novo effort angina (新しい労作狭心症) —— 持続が 1 カ月以内の労作狭心症

2・1・2 Stable effort angina (安定型労作狭心症) —— 持続が 1 カ月またはそれ以上の

労作狭心症

2・1・3 Worsening effort angina (増悪型労作狭心症) — 同じ労作に対して、痛みの頻度、強さ、持続が突然に増悪する。

2・2 Spontaneous angina (自然発生狭心症) — 自然発生(自発)狭心症は心筋の酸需要の増加と明らかな関係がなく起こる胸痛発作と特徴づけられる。この痛みは労作狭心症の痛みより、発作の持続がより長く、胸痛がより強く、ニトログリセリンによる寛解が劣る傾向がある。

血清酵素値の変化はみられない。ECG はしばしばある程度の一過性の ST 低下、または T 波変化を示す。自発狭心症は単独で起こるかまたは労作狭心症と関連して起こることがある。

自発狭心症のある患者は、臨床的には、種々な痛みの頻度、持続、強さのパターンを示す。時には、患者は心筋梗塞に近似した持続する痛みの発作を呈するが、ECG 酵素値の変化はともなわない。自発狭心症の症例のなかには、発作中、一過性の ST・T 部の上昇を示すものがある。これは、異型狭心症として知られている。この診断名は、このような ECG のパターンが

心筋梗塞の急性期に記録される時は用いられない。

De novo angina, worsening effort angina および spontaneous angina はしばしば、“不安定狭心症”とされている。本委員会は、特徴を示した診断名を用いることとする。

新しい定義は上述のごとくであるが、これを表 1 であてはめると、安定狭心症は従来の考えと同じであるが、1 カ月以上つづいたときに、これをいうことになる。1 カ月以内の労作狭心症は新しくはじまった労作狭心症で、不安定狭心症のなかの最近はじまった労作狭心症と同じである。労作狭心症の増悪は不安定狭心症のなかの changing pattern と同じであり、自発狭心症は安静狭心症のはじまりと同じである。

歴史的に狭心症の分類は種々なされてきたが、それぞれ時代の要請、目的によるもので、幾つかの病態が異なった見方をされているにすぎないと思われる。その基本的メカニズムからすると Maseri のいう primary angina と secondary angina ということになる。表に示してあるごとく、労作狭心症でも、労作による冠動攣縮による

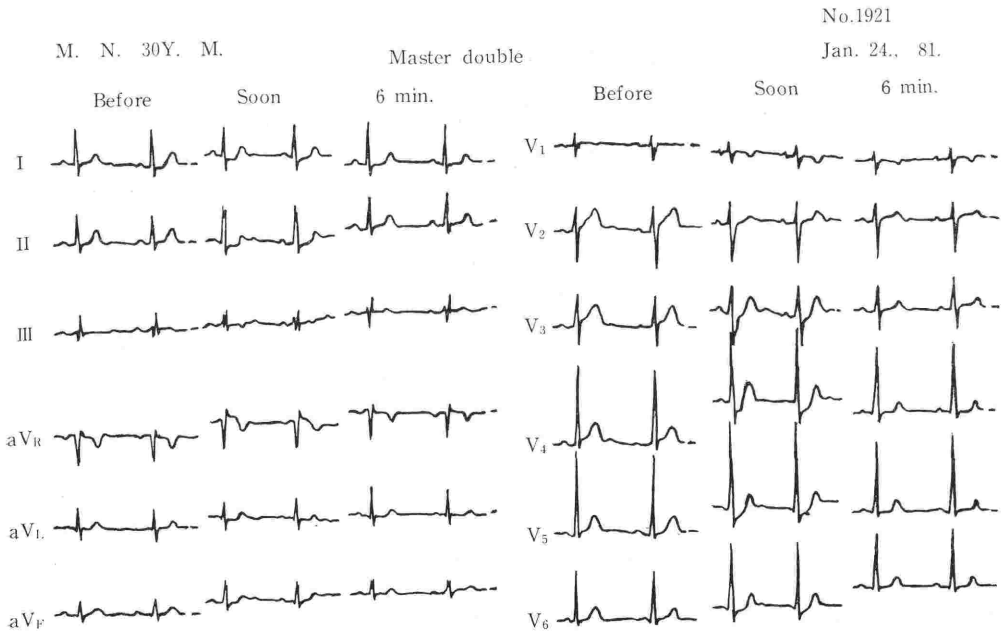


図 1. 30歳 男性：運動時の胸痛、失神発作を主訴として来院。安静時心電図は正常、Master double two step test で、水平型 ST 降下 2~4 mm を V₃~V₆ に生ずる。

狭心症が知られてきているので、労作狭心症=安定狭心症=secondary anginaとは必ずしもならないことに注意すべきである。図1、2に労作により冠動脈攣縮を生じた症例を示す。

冠血流を制御する要因

冠血流は冠動脈径のみならず種々な要因により変わり、さらに冠動脈径に器質的变化のみならず、冠動脈収縮の諸メカニズムが関係する。

BernがHandbook of Physiologyのなかで要約している⁸⁾ので紹介する。図3はBernの冠動脈収縮・弛緩に関する考え方と、最近の細胞レベルでのCaの出入りの要因のおもなものをまとめて図示したものである。この図において(+)は冠動脈径の縮小に、(-)は冠動脈径の増大に働くと考ええる。図上方に取り出したのはBernがmyogenic mechanismとしたのをCa流入・流出による平滑筋の収縮、弛緩に置きかえて、細胞レベルの模型を示したものである。

(1) 物理的要因:これには、③ 冠動脈灌流圧、⑤ 血液の粘性、⑥ 血管外の圧、心室収縮等、

④ 組織圧すなわち組織間液の圧、上昇により毛細血を圧迫して冠血流量を減少、⑦ 心室筋壁内血分布。

(2) 神経性要因:⑧ 交感神経、 α 受容体刺激は冠動脈収縮に β 受容体は拡張に、⑨ 副交感神経刺激は冠動脈拡張に働くが大きな効果でない。しかしこの考えは最近の臨床例の事実とはやや反するとも思われる。

(3) 冠動脈反射:主として baroreceptor と chemoreceptor を介する。Baroreceptor の冠動脈に対する効果は著明ではない。Chemoreceptor は交感神経、副交感神経を通じて冠動脈収縮拡張に関与する。

(4) 平滑筋性の要因:基本的には筋が伸展されると血管平滑筋が収縮に傾く特徴をさすが、冠動脈がこの作用を有するか否か不明。

(5) 代謝性の血管拡張のメディエーター:

Hyperoxia は冠動脈収縮に、hypoxia は冠動脈拡張に働く。Hypercapnia は冠拡張に、hypocapnia は収縮へ、といわれが不明の点が多い。心筋

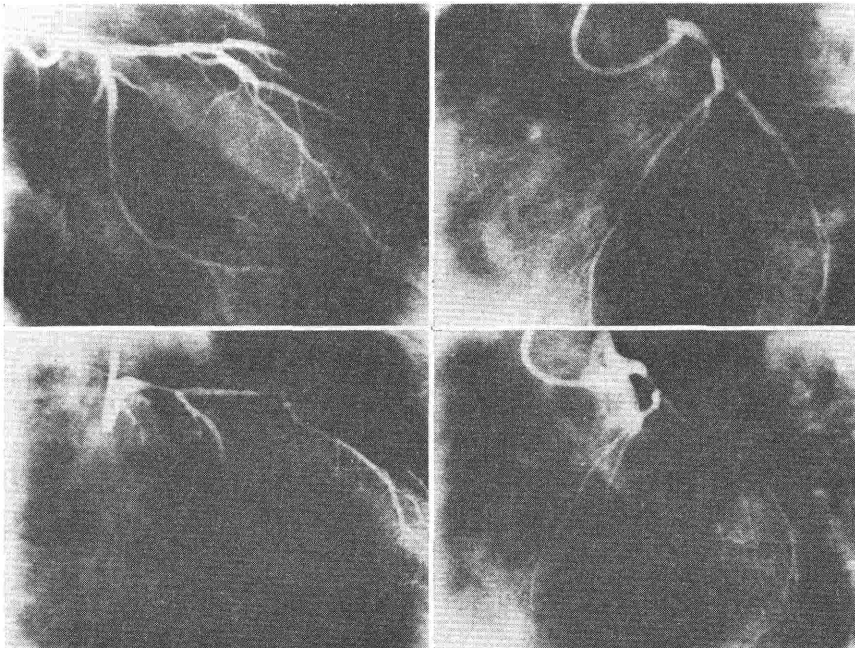


図2. 図1と同一症例:上段は安静時、冠動脈に狭窄所見はない。下段は ergonovine 投与後、左冠動脈主幹部に著明な狭窄を認めた。運動負荷時にも同様の現象が起きたと推定される。Nifedipine 使用で発作は消失している。

(郡山・太田総合病院 山崎雅治氏提供)

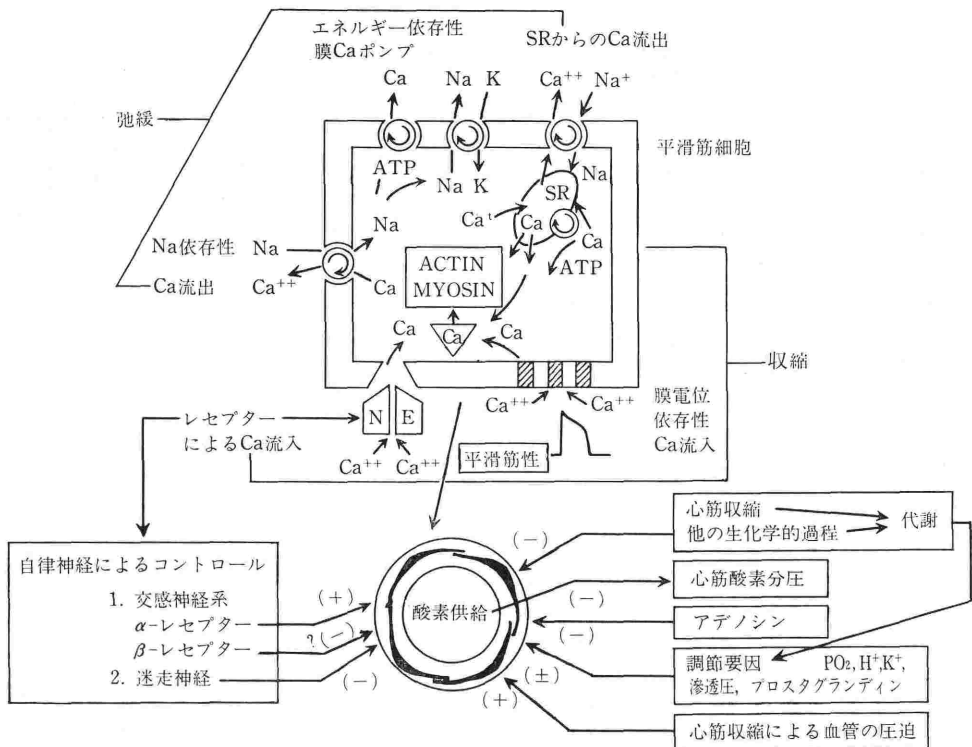


図 3. 冠動脈制御のメカニズム (模型)
(Barn, Flaim より改変)

虚血で増加するアデノシンは強力な血管拡張，とくに ATP は強い。中等度の K 上昇は冠拡張へ，K 低下は冠収縮へ。Ca 上昇は冠収縮へ。

以上のごとく，冠血流に関係する要因は複雑で多岐にわたっている。しかし冠動脈収縮，拡張には Ca の流入と流出がもっとも関係が深いとされる。先にあげた諸要因も最終的には Ca を介して作用しているものが多い。Flaim に従って⁹⁾一部を改変して図の上段に平滑筋細胞の模型として示した。Barn による模型図による平滑筋性のところは上述のごとく一種の反射を示しているが，平滑筋性はまさに Ca 依存在性の収縮と弛緩とも考えられるので図のごとくにした。

Flaim は血管平滑筋の収縮をつぎのごとく模式化している。平滑筋の収縮を生ずるのは，Ca の流入路が開いて細胞外 Ca を細胞内に流入せしめ，細胞内 Ca 濃度を収縮に必要なレベルまで上昇させる。Ca 流入のチャンネルは主として2つであり，ひとつは potential dependent channel であり，今ひとつは receptor-operated channel であ

るとする。前者は細胞の電位変化で生ずるものであり，後者は膜の α -レセプターのところにノルエピネフリン分子がつくことによって作動する。レセプター作動性のチャンネルが働くと，この作用は同時に細胞膜内にあるCa貯蔵部位およびsarcoplasmic reticulum (SR)内の結合Caを放出する作用を有する。これらの細胞外からの流入Ca，細胞内の free Ca，細胞内の放出された結合Caが，一緒になって，4個のCaが，1個のcalmoduline について calcium-calmoduline complex を作り，これが myocin light chain kinase を不活性型から活性化し，幾つかの段階を経て，収縮にもっていくと考える。以上のごとく血管平滑筋の収縮は細胞内 free Ca が十分な濃度に存在することにかかっているといえる。

一方血管平滑筋の弛緩はこの細胞内 free Ca の濃度を減少させることにかかっていると考えられる。細胞内から細胞外へCaを流出させるメカニズムとしては，ATP が作用している部，細胞内外のNaイオンが関与している部，SR から直接にCa

流出をする部等が働いていると考える。これらの考え方がどの程度正しいかは今後の検討にまつところであるが、冠動脈の収縮、攣縮、狭心症の発生と考えやすい臨床家にとって、現段階では、単純化された使用し易いモデルであるともいえよう。

不安定狭心症が、精神的ストレス、肉体的ストレス等で誘発される頻度が高く、安定狭心症とは異なった risk factor を有するということと、冠動脈収縮、攣縮のメカニズムとくに Ca の関与とを関係づけることは将来のこととはいえ、現段階でその可能性は示唆されているといえるであろう。

文 献

- 1) Hurst, W. *et al.*: The Heart. McGraw Hill, New York, 1982, p.1107.
- 2) Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease. *Circulation* 59:607, 1979.
- 3) Maseri, A. *et al.*: Primary and Secondary Angina pectoris, Grune & Stratton, New York, 1978.
- 4) Herberden, W.: Commentaries on the History and Cure of Disease. T. Payne, Mews-Gate, London, 1802. (Classics of Cardiology, 1941 より)
- 5) Am. Heart Ass. Committee Report: *Circulation* 51: April, 卷末, 1975.
- 6) Prinzmetal, M. *et al.*: *Am. Heart J.* 57:530, 1959.
- 7) WHO Tech. Rep., Ser. 231, 1962.
- 8) Barn, R. *et al.*: Handbook of physiology. The cardiovascular system. I. Heart, 1979. Amer. Physiol. Soc., 1979, p. 896.
- 9) Flaim, S. F. *et al.*: *Am. J. Cardiol.* 49:511, 1982.