

特集

狭心症における虚血発作と体液性因子との
関連および治療について

齊藤 勉* 岸田 浩* 多田 祐美子*
 哲翁 弥生* 佐野 純子* 福間 長知*
 草間 芳樹* 宗 像 一雄* 早川 弘 一*

はじめに

従来より、心臓性突然死、急性心筋梗塞などの虚血性心疾患には日内変動が見られ、午前中にピークを形成することが報告されている¹⁻³⁾。その成因として、起床、睡眠、明暗などの外的要因と、血圧、心拍数、自律神経系、あるいは体液性因子などの内的要因の関与が示唆されている。本研究においては、狭心症における一過性虚血発作出現の周期性に対する内的要因の関与と、および内的要因としての自律神経系、体液性因子であるカテコラミンと血管内皮細胞由来収縮因子である血漿エンドセリン-1 (ET-1) と虚血発作出現の日内変動との関連性について検討した。

対象と方法

虚血発作の日内変動の解析においては労作狭心症連続93例 (男70, 女23, 平均年齢 59 ± 9 才) と異型狭心症連続83例 (男70, 女13, 平均年齢 54 ± 9 才) を対象とした。プロトコールは抗狭心症薬服用の有無にかかわらず24時間ホルター心電図を記録し、1時間毎の一過性虚血発作出現の日内変動を測定した。虚血発作の定義はJ点より60 msecの地点で1 mm以上の一過性虚血性ST下降、又は上昇が1分間以上持続するものとした。虚血発作と体液性因子との関連性の検討では上記異型狭心症の内、入院中で無投薬中の患者21例を対象とし、血漿エピネフリン、ノルエピネフリン、血

漿 ET-1濃度を0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21時の3時間毎に8ポイント測定した。採血の際には前腕に採血針を24時間留置させ、採血前最低15分間は安静臥床を保持させ採血した。さらに同時に24時間ホルター心電計、および一部の症例では携帯型自動血圧計も装着して心拍数、血圧を測定した。ホルター心電図より得られたRR間隔変動をFFTよりスペクトル解析し、低周波数成分 (LF: 0.04-0.15Hz) と高周波数成分 (HF: 0.15-0.40Hz) に分離、定量した。このうちHFを副交感神経系、LF/HFを交感神経系の指標とした。次に、これらの自律神経活動の指標となる因子と、虚血発作回数、各体液因子の日内変動を、最大エントロピー法 (MEM法) を組み込んだ非線形最小二乗法 (解析ソフト; MemCalc) を用いて周期解析した。さらに冠動脈造影検査時、acetylcholine (Ach) による spasm 誘発試験を行い、Ach 50 μ g 以下にて心電図変化を伴う spasm が誘発された群 (以下 group S) としからざる群 (以下 group N) に分類し、各群の体液因子の変動を比較検討した。日内変動の検定は群間比較においては一元配置分散分析にて、各時間帯毎の比較では paired-t test にて検定を行った。

結 果

1) 一過性心筋虚血発作出現と内的因子との関連性

(1) 労作狭心症

50例の労作狭心症患者で無投薬下、および抗狭心症薬服用時に記録された一過性ST下降出現の

*日本医科大学第一内科

日内分布を図1に示す。無投薬下では50例268回のST下降の発作出現が午前9時と、午後14時および20時に3つのピークを形成し、一方、下段の抗狭心症薬を服用中に記録された70例、252回のST下降出現でも無投薬下とほぼ類似の時間帯にピークが認められた。これらの分布について周期解析を行うと、無投薬下では約22時間と8時間の周期で、服薬下では同様に22時間、11時間で構成され、基本周期は22時間と同じであった。これらの発作出現は症例により起床時刻や就寝時刻、あるいは行動内容などの外的要因の影響を受けることが予想される。そこで外的要因が発現する起床後からの時間で発作出現の分布を検討したのが図2である。上段の無投薬下と下段の服薬下でも、いずれも起床直後にピークを形成し、さらに第2のピークは無投薬下が8時間目に、服薬下7時間

目に出現し、起床後3時間以内に服薬の有無に関わらず全発作の約30%が出現しており、この時間帯には外的要因ばかりでなく内的要因の影響を少なからず受けていることが示唆された。

(2)異型狭心症

図3に示すがごとく無投薬下では朝6時にピークが出現し、夜の9時にもう1度小さなピークが出現している。下段の投薬下でも朝5時と午後9時にピークがあり、服薬の有無に関わらずほぼ同じ時刻にピークが出現した。これらを周期解析すると、上段が26時間、12時間、6時間の周期で、下段は12時間のみであった。さらに異型狭心症例のうち覚醒時、軽労作で出現する発作についても起床時からならび変えると、服薬の有無に関わらず起床直後にピークを形成し、14時間目にも第2のピークが認められた。これより異型狭心症にお

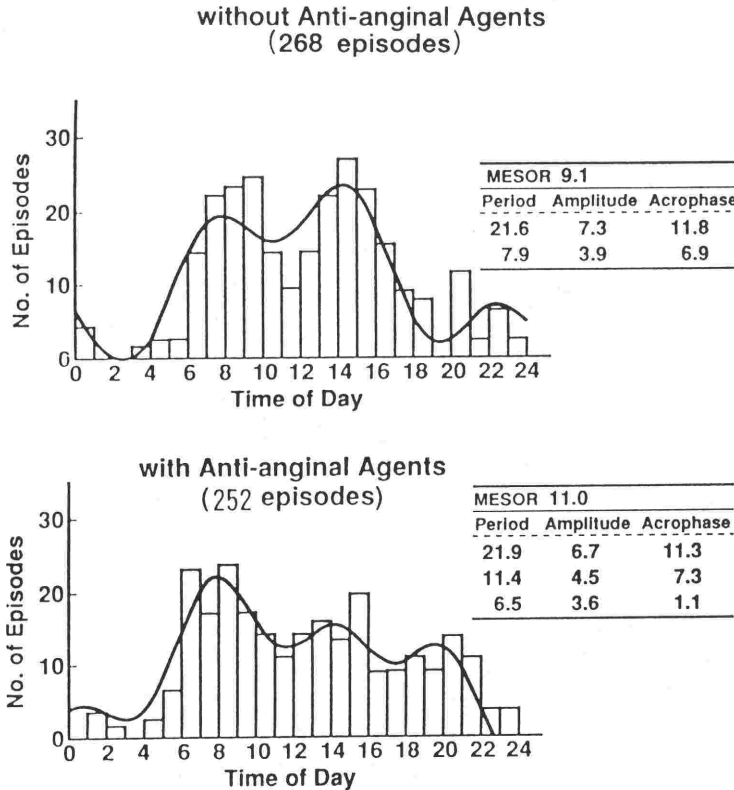


図1 労作狭心症における一過性心筋虚血発作の日内分布とその周期変動解析
 上段：抗狭心症薬無投薬下(50例, 268回)
 下段：抗狭心症薬投薬下(70例, 252回)

いては夜間就寝時のみならず覚醒時にも内的要因にて発作出現が影響を受けていることが考えられた。

2) 冠攣縮性狭心症虚血発作出現の日内変動と体液性因子との関連性

(1)心拍数, LF/HF, HF

心拍数の日内変動は午後13時に頂点位相を有する約24時間周期を示し、極小は午前3時で朝方はすでに徐々に上昇し始めていた。交感神経活動を反映する LF/HF は、深夜に極小を示し早朝から次第に増大し9時に極大を示した。その結果、午後12時に頂点位相を有する約23時間周期が解析された。一方、副交感神経活動を反映する HF は、午前3時に頂点位相を有し、朝方に向かい次第に減少する約21時間周期を示した。

(2)カテコラミン, ET-1

エピネフリンの血中濃度は、午後15時に頂点位相を有する、約28時間周期を示す日内変動を認め、早朝の3時、6時は午前9時から夕方18時までの時間帯に比し有意に低値を示した。ノルエピネフリンの血中濃度は、16時に頂点位相を有し9時、18時に極大を示す約30時間周期の変動を示し、深夜から早朝の3時、6時に比し覚醒時である9時以降は有意に上昇した。血漿 ET-1濃度は図4のごとく9時と15時に極大を有する、約19時間と8時間の周期を認め、深夜から午前中の動態は21時より朝6時まであまり変化せず、朝6時から9時にかけて増加を示した。

(3)血圧

収縮期血圧は、カテコラミンを反映した周期変動を示し、16時に頂点位相を有し、10時、18時に極大を示す約24時間周期が解析された。拡張期血

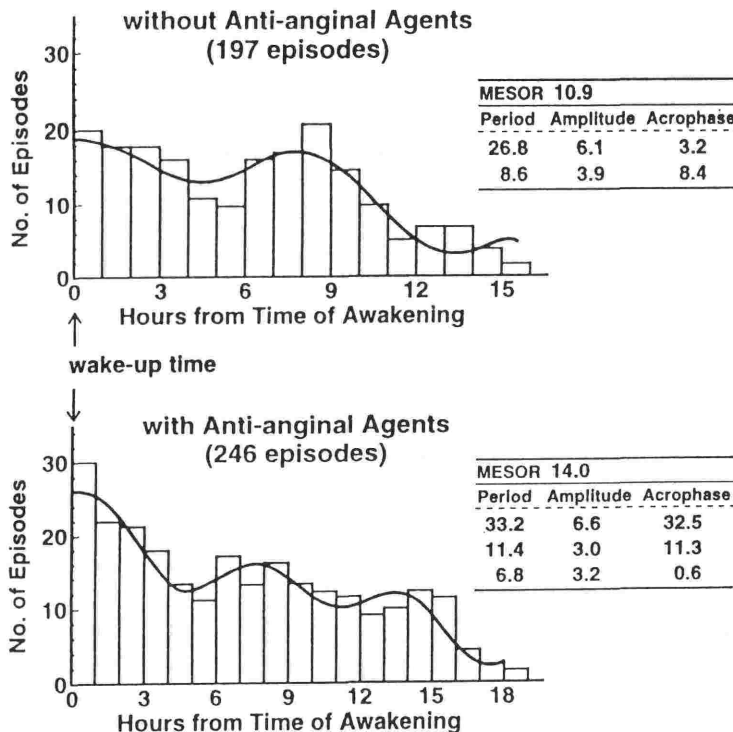


図2 労作狭心症における一過性心筋虚血発作の起床時からの出現分布
 上段：抗狭心症薬無投薬下(197回)
 下段：抗狭心症薬投薬下(246回)

圧も類似の傾向を示し、約23時間周期を示した。

(4)ノルエピネフリンと心拍数およびET-1との
相関関係

心拍数とノルエピネフリンの相関は $r = 0.759$ ($n = 168, p < 0.01$) と有意な正相関を示し、血漿 ET-1とノルエピネフリン濃度も $r = 0.316$ ($n = 168, p < 0.01$) と有意な正相関を示した。

(5)体液因子の日内変動と spasm 易誘発性

図5に示すように血漿 ET-1濃度は group S が group N に比し一日中高値で推移し、深夜3時と早朝6時においては有意に group S が高値であった ($p < 0.01$)。ノルエピネフリンの比較でも group S が group N に比しいずれの時間帯においても高値を示した ($p < 0.01$)。

考 察

一過性心筋虚血発作出現の日内変動で覚醒時に出現する発作の大部分は各症例の日常行動パターンに規定されると考えられる。すなわち、覚醒、睡眠によって外的要因、内的要因の切り替えが行われるが、起床時の状況は副交感神経系が減弱し、交感神経系が上昇する⁴⁾という不安定な時期であり、かつ凝固系の亢進⁵⁾、線溶系の減弱⁶⁾があり、その結果、coronary tonusは亢進することになる。かつ覚醒時の活動により心筋酸素消費量の増大があるため虚血発作が出現しやすくなっている。しかし、午後には tonus は減弱、安定し、虚血発作出現の閾値は高くなる⁷⁾。それ故、行動内容が同一でも午前中と午後では虚血の程度に違いが出て

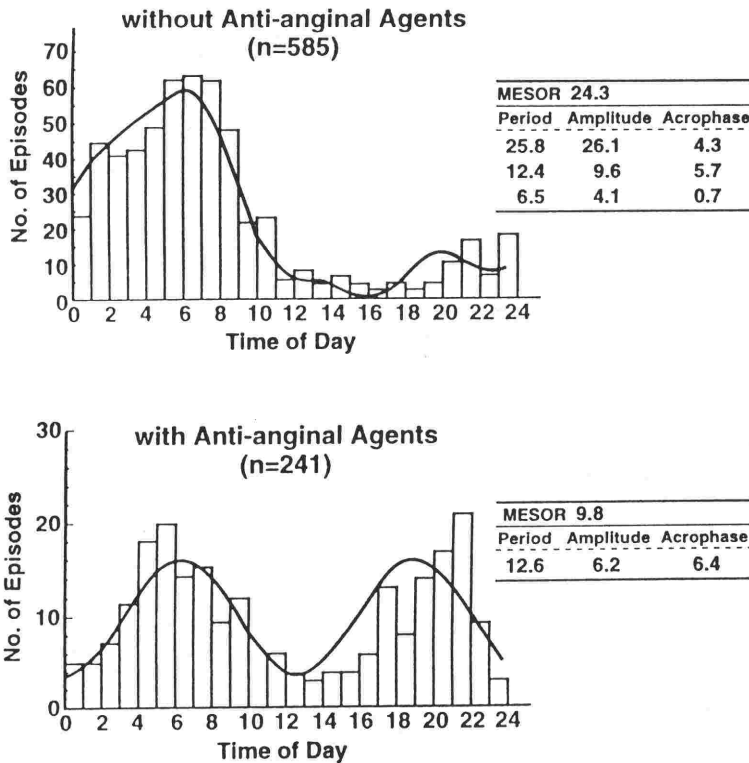


図3 異型狭心症における一過性心筋虚血発作の日内分布
上段：抗狭心症薬無投薬下(40例, 585回)
下段：抗狭心症薬投薬下(40例, 241回)

くることになり、その結果として虚血発作出現には日内変動が形成されること考えられている。

このような変動において内的要因の関与の程度は異型狭心症と労作狭心症においては発作の機序から考えて当然違いが生じている。異型狭心症の発作出現に寄与する coronary tonus および trigger としてはかなり内的要因が多いとされるが、労作狭心症における午前中の発作出現閾値についてはかなり内的要因が関与するものの、その trigger としてはほとんど外的要因が占め、又、起床時刻や活動開始時刻にも影響される⁸⁾ことが報告されている。

従来周期分析法は cosinor 法による24時間周期に一致するかどうかを検討したものであったが、この一過性心筋虚血発作の日内変動には年齢、性、合併症の有無など多数の複雑な背景因子によって規定される多重周期性を持っていること予想され、

今回我々が用いた最大エントロピー法を組み込んだ MemCalc にて解析された。しかし、このような少ないデータから複雑の周期が解析され、それぞれの周期が何によって規定されているかは様々な因子ごとに分類したり^{9),10)}、ある1つの因子を加えてどのように変動するかといった検討をしなければ解析できない。現在はまだそれぞれについて解析中の段階であり、その結果が待たれるところである。

一過性心筋虚血発作へ影響を与えている内的要因の1つに体液性因子があり、冠血管内皮細胞由来収縮因子であるエンドセリン-1については心原性ショックの際¹¹⁾や PTCA の後¹²⁾に上昇することが報告されている。今回、その日内変動について異型狭心症を対象として検討した結果、早朝にピークを形成し、coronary tonus を規定するノルエピネフリンの動態と類似していた。さらに日内

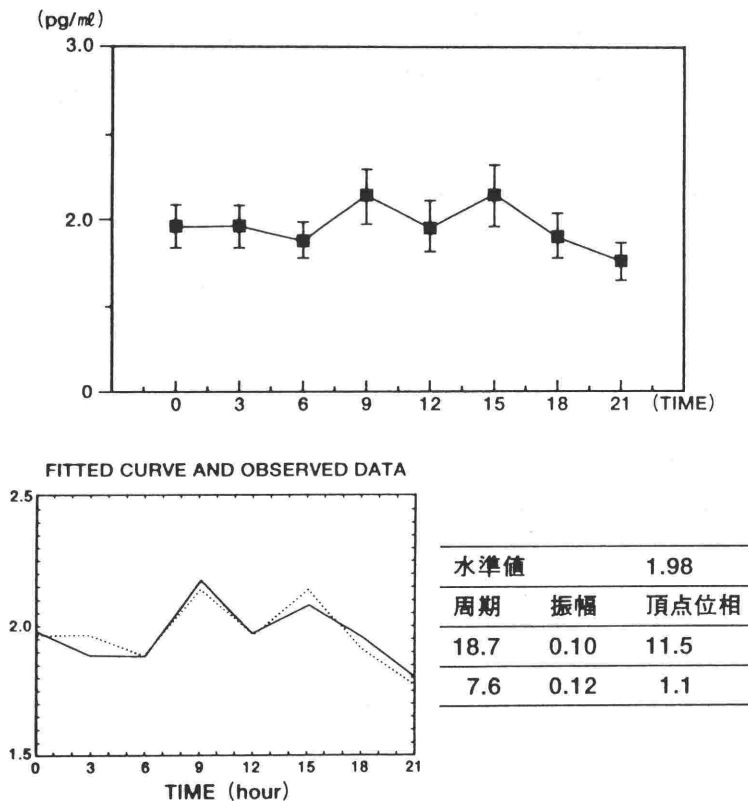


図4 Endothelin-1の日内変動(n=21)

変動測定の中で一過性 ST 上昇が出現した例もあったが、そのエンドセリン-1血中半減期とレセプターと結合してからの効果持続時間がかんがみると trigger とは考え難かった。以上の検討によりエンドセリン-1は coronary spasm の trigger ではなく tonus を規定する 1 つの因子と考えるべきであろう。

ま と め

労作狭心症と異型狭心症の虚血発作出現の日内変動と内的要因および体液性因子との関連性について検討した結果、

1. 労作狭心症および異型狭心症の虚血発作出現は、ともに多重周期性を示した。

2. 労作狭心症における虚血発作は、起床後からの発作出現時間が服薬の有無に関わらずほぼ同一ピークを形成し、発作出現には外的要因ばかりでなく内的要因の影響も示唆された。

3. 異型狭心症においては就寝中のみならず、覚醒中にも内的要因が虚血発作の重要な役割を果たしていることが示唆された。

4. 冠攣縮性虚血発作は早朝に頂点位相を有する約25時間の周期を示し、これは早朝における交感神経系の指標とされる LF/HF の活動増加と副交感神経系の指標とされる HF の活動減弱が交叉する時期に一致した。

5. カテコラミン, ET-1 の血中濃度の経時的変化においては, Ach にて spasm が誘発される

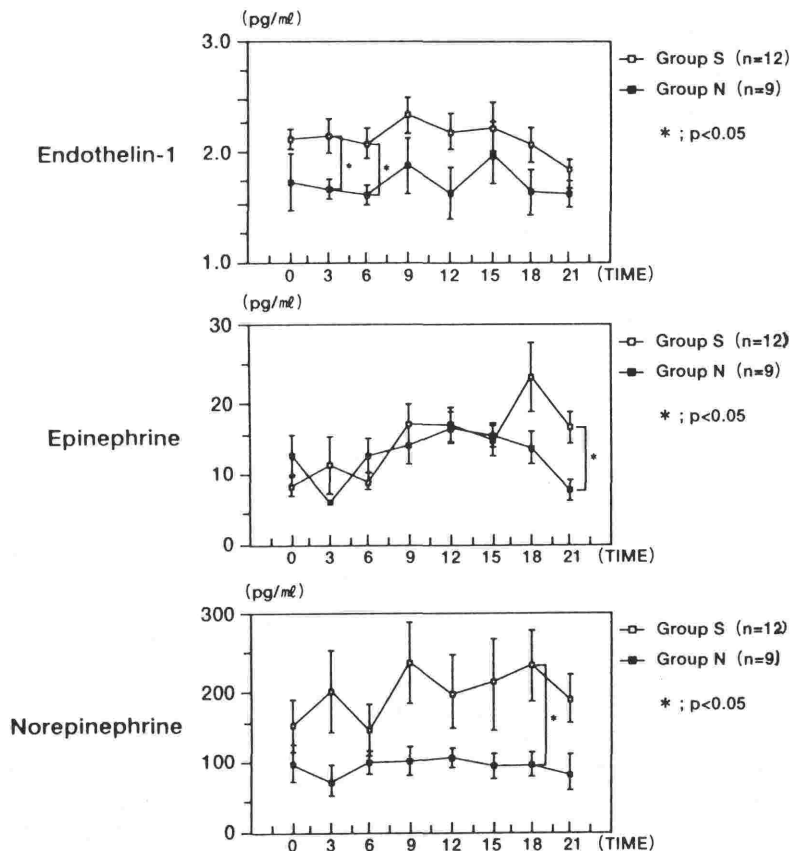


図5 acetylcholine 50 μg にて spasm が誘発された群 (groupS) と誘発されなかった群 (groupN) との体液性因子の日内変動の比較

群が非誘発群に比し各時間帯で有意に高値を示し、血漿 ET-1は spasm の trigger 的要素ではなく、カテコラミンと同様 coronary tonus の要素の1つとして生体リズムに寄与すると考えられた。

以上より、狭心症に対する治療においては虚血発作の日内変動と coronary tonus に影響を与えている体液性因子も考慮に入れ治療を選択すべきと考えられた。

文 献

- 1) Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al : Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 75:131-138, 1987
- 2) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al : Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 313:1315-1322, 1985
- 3) Rocco MB, Barry J, Campbell S, et al : Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 75:395-400, 1987
- 5) Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al : Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 316:1514-1518, 1987
- 6) Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, et al : Major circadian fluctuation in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 62:635-637, 1988
- 7) Benhorin J, Banai S, Moriel M, et al : Circadian variations in ischemic threshold and their relation to the occurrence of the ischemic episodes. *Circulation* 87:808-814, 1993
- 8) Parker JT, Testa MA, Jimenez AH, et al : Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 89:604-614, 1994
- 9) Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, et al : Differing circadian patterns of symptomatic onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 80:267-275, 1989
- 10) Willich SN, Pohjola-Sintonen S, Bahtia SJ, et al : Suppression of silent ischemia by metoprolol without alternation of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 79:557-565, 1989
- 11) Cernacek P, Stewart DJ : Immunoreactive endothelin in human plasma; marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 161:562-567, 1988
- 12) A Sean, K Sanjay, C Loni, et al : Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty on circulating endothelin levels. *Am J Cardiol* 72:1352-1356, 1993