



## 冠攣縮性狭心症の診断と治療

—— 泰江弘文先生に聞く

ゲスト：泰江弘文先生(熊本加齢医学研究所所長)

ホスト：山科 章先生(東京医科大学第二内科教授)



日本人における狭心症の少なくとも4割は、冠攣縮性狭心症であるといわれています。泰江弘文先生は、この日本人に多い異型狭心症に臨床で出会って以来、その原因究明と診断・治療法の確立を目指し、臨床と基礎の両方からアプローチして研究を続けてこられました。今回は泰江先生に、臨床経験から生まれた数多くの疑問を、人一倍の研究熱心さで解明されてきた経緯など、貴重なお話を伺いました。

### はじまりは「患者さんを診る」ことから

**山科** 本日はお忙しいところ、「心臓」の対談にご出席いただき、ありがとうございます。泰江先生といえば、冠攣縮性狭心症に関する研究の第一人者ですが、先生は、最初ホルモンを専門に研究されていたと伺ったことがあります。どのようなことがきっかけで循環器の仕事を始められたのか、教えてくださいいただけますか。

**泰江** 私は、1959年(昭和34年)に京都大学を卒業後、京都大学医学部附属病院第二内科に入局しました。第二内科はホルモン専門の科でした。私の大学院時代の研究テーマはアルドステロンと電解質の関係でしたので、もともとホルモンを研究していたのです。大学院課程終了後、アメリカのCedars Sinai Medical Centerに、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の勉強のために留学しましたが、その頃日本では大学紛争がありました。帰国時はまさに紛争の真っ最中で、大学に戻らないほうがよいというアドバイスもあり、1969年、静岡市立静岡病院に就職しました。

ところが、当時の静岡市立静岡病院はまだ内科の役割分担は明確に決められていませんでした。内科

医師が8人いましたが、領域にかかわらず何でも診療していましたし、2番目に若かった私も、内視鏡など消化器領域も含め、すべて診ていました。

当時静岡市立静岡病院でも心臓外科を始めており、若くて非常に先見の明があった秋山文弥先生が、チーフとして心臓手術を手がけておられました。そして、内科でも循環器をきちんと診断してくれる医師が欲しいと絶えず要望されていました。内科的診断で手術適応を明確にできずに手術している場合もあったため、これでは患者さんがかわいそうだというわけです。

**山科** そこで先生が循環器領域の診断を始められたのですね。

**泰江** そうです。しかし、当時は心臓の聴診もよく知りませんでした。実際に患者さんを診ながら、心臓外科の先生から、これは僧帽弁狭窄症のrumbling、これはopening snapといった具合で、恥ずかしい思いをしながら教えてもらいました。

**山科** 循環器を一からスタートされたという感じがですね。

**泰江** 私たちが京都大学医学部附属病院の内科に入局したときは、第一から第三まで三つの講座があり、

第三内科が循環器科でした。私もそこを回って患者さんを受け持ちましたが、当時は循環器科にあまり興味がわかなかったのです。ですから、静岡市立静岡病院での実際の診療を通して一から始めました。

**山科** 最初は、循環器科の患者さんを一人で診られたわけですね。当時は、どのような患者さんが多かったのですか。

**泰江** 一人で診ていたわけではありませんが、まだ心臓外科の進んでいなかった時期ですから、先天性心疾患や弁膜症の患者さんが多かったですね。ただ、東京女子医科大学などでは少しずつACバイパス術(CABG)が始められており、日本でも虚血性心疾患が増えてきたので、秋山先生は、心臓外科はCABGまで施行できないと成り立たないだろうと考えておられました。当時、日本にはCCUすらほとんどなかったのです。

**山科** 当時、CCUがあったのは、東京女子医科大学、聖路加国際病院くらいですか。

**泰江** 東京女子医科大学、聖路加国際病院、それに昭和大学にもあったでしょうか。そのような時代でしたので、CCUを設置しないとCABGもできないということから、CCUを作ることになり、私が内科として中心的な役割を果たさざるを得ないようになりました。ほかに内科では循環器志望の先生はいませんし、私も若かったですからね。

**山科** それは、何年のお話ですか。

**泰江** 1970年(昭和45年)です。当時は今のように救急医療が十分に整備されておらず、救急で搬送される患者さんのたらい回しという現象が世間でも非常に問題になっていました。そこで、CCU設置後、地方新聞に「心臓の救急を受けつけます」と広告を出したところ、非常に多くの患者さんが運ばれてきました。ただ、循環器だけではなく、脳卒中や胆石症など、まさにあらゆる領域の患者さんがこられました。開業医の先生方は、患者さんを送るところがほかになかったので、とにかく私たちの病院に回してきたのです。私は、これでは自分の体がもたないと思って逃げ出したいと思ったのですが、そのうちに本物の

急性心筋梗塞(AMI)の患者さんが運ばれてくるようになりました。

AMIの患者さんを実際に診て、これは非常に怖いということ、身をもって知りました。当時はCCUを設置したものの、心電図モニターと除細動器くらいしかなかったのです。AMIで亡くなる患者さんの半数が不整脈死でしたが、私たちは不整脈の発症を防ぐ程度のことしかできませんでした。当時、AMIで入院された患者さんの死亡率は36%でした。そのうちに、救急でなくても、胸痛を訴える患者さんが徐々に増えてきました。そのなかに、いわゆる異型狭心症が入ってきたのです。

### 泊り込みで心電図検査

**山科** 外来にも胸痛を訴える患者さんが受診されるようになり、そのなかに異型狭心症、つまり冠攣縮性狭心症があったということですね。当時は、Prinzmetalの異型狭心症<sup>1)</sup>のことは、あまりいわれていなかったのですか。

**泰江** 私はもともと循環器科出身ではないものですから、実はPrinzmetalの異型狭心症の報告も知らなかったのです。ただ、ある患者さんが、「夜中から明け方にかけて胸が苦しくなる。ほとんど毎晩のように苦しくなる。しかし方々のお医者さんに行っても、何ともない、大丈夫といわれる」と、訴えてこられました。循環器専門の病院で運動負荷試験をしても異常が出ず、「狭心症は、運動をして心筋の酸素需要が増えるために胸が痛くなるもので、あなたは運動をしても何ともないから絶対に狭心症ではない。あなたはノイローゼだ」と(笑)、「そういうときは歯を食いしばって、ぐっと指を握りしめて、爪が指に食い込んで血が出るくらいになってもがんばりなさい」といわれたそうです。

私は、その患者さんの真剣な眼差しをみて、これはノイローゼではないと思いました。「それでは入院してください。入院中に発作が起きたら心電図を取ってみましょう」と話して、私も空いているベッドに泊

まりました。

**山科** ベッドサイドで発作が起きるのをずっと待機されていたわけですね。

**泰江** はい。当時はホルター心電図が出始めた頃でしたが、ホルター心電図は不整脈の診断には使えるけれども、STの変化、虚血の変化は測定できないといわれていました。また、静岡市立静岡病院にはホルター心電図がありませんでしたので、その場で心電図を取らざるを得なかったのです。それで、私も空いているベッドに寝ていると、患者さんが「先生、来ました、来ました、今です」というので、慌てて心電図を取ると、STが上昇していました。STが上昇しているから心筋梗塞だ、これは大変だとあわてっていると、STはみるみる下がっていき、患者さんは「いま、痛みが消えました」というのです。これが私の異型狭心症との出会いです。

その後、こういう患者さんは珍しくないことに気がつきましたので、こういう患者さんが外来に来られると入院していただいて、夜、心電図をとることにしました。最初は患者さんの訴えがあったときにとっていました。そのうちに、待機しているのが大変なので、夜、検査室へ連れて行って負荷をかけました。そうすると、夜だとほぼ間違いなく心電図変化が出るのです。

**山科** それは何時頃ですか。

**泰江** 明け方の3時か4時、ちょうど眠い頃です。冬は寒く、心電図検査室は暖房が入っていませんでしたので、私は石油ストーブで部屋を暖かくしてから患者さんを連れていきました。ところが警備員から火事が出ると危険だという苦情が出て、院長に呼ばれたのです。どうして夜中にそんなことをするのかと聞かれたので、こういう患者さんは夜しか症状が出ないから、夜に検査しないとわからない、何とか暖房をつけてくれと逆にお願ひして、検査室に暖房を入れてもらったというエピソードもあります。

当時はβ遮断薬がちょうど入ってきた頃で、狭心症発作にはβ遮断薬が効果的であるといわれていました。いまアスピリンがAMIに効果があるといわれ

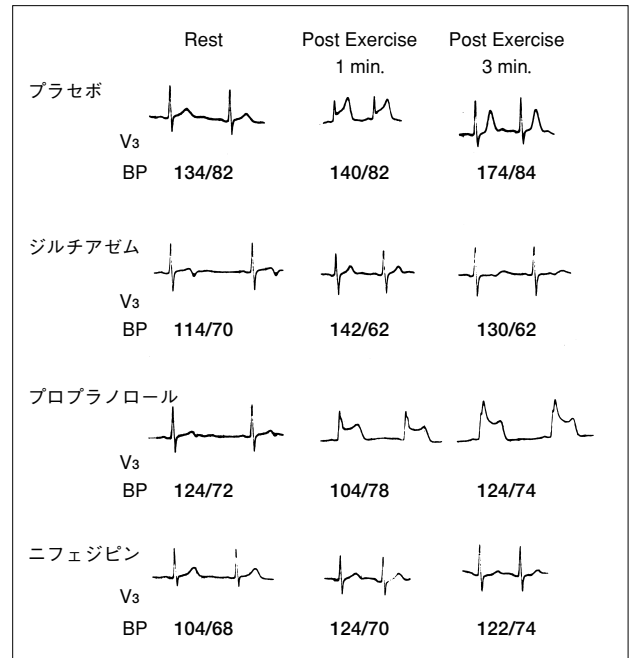


図1 早朝の運動負荷によって誘発されるST上昇を伴う発作に対するCa拮抗薬とβ遮断薬の効果

(文献<sup>2)</sup>より改変)

Ca拮抗薬であるジルチアゼムとニフェジピンは発作を完全に抑制したが、β遮断薬であるプロプラノロールは逆に発作を増悪させた。

ているのと同じです。しかし、β遮断薬を投与してから負荷をかけると、効かないうえに逆に悪化するのは、これはおかしいと思いました。薬の作用が全然違うわけです。

もう一つ、Ca拮抗薬が出始めた頃でもありました。冠拡張薬として乳酸プレニラミンやベラパミルがあり、比較的效果がありました。やがてジルチアゼムが開発されました。まだCa拮抗薬という名称ではなく、心筋のcontractilityを落として、心筋の酸素量を減らすために効果があると説明されており、β遮断様の作用を有する薬として出ていました。さらにニフェジピンが出てきました。ニフェジピンのほうが治験は早かったようですが、実際に入手したのはジルチアゼムのほうが先です。この発作には、β遮断薬よりもジルチアゼムやニフェジピンのほうが効きました。また、α遮断薬でも、フェントラミン、フェノキシベンザミンなど効果のある薬剤がありました

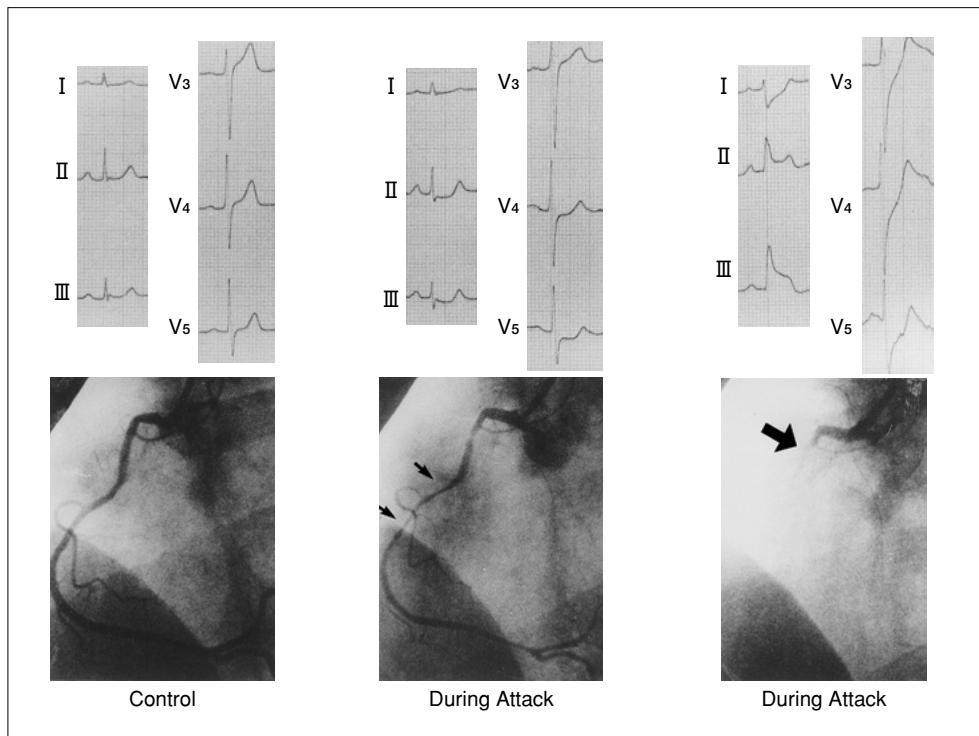


図 2  
冠攣縮と心電図変化

(文献<sup>4)</sup>より引用)

発作時心電図のⅡ、Ⅲ誘導でST低下が出現した時は右冠動脈に造影遅延を伴ったびまん性の攣縮が認められるが(図中央)、同誘導のST上昇が出現した時点では右冠動脈は完全に閉塞されている(図右)。図左はコントロール。

(図 1)<sup>2)</sup>。そういうことで、これは普通の狭心症には当てはまらない、冠攣縮(spasm)であろうと考えたのです。

山科 当時、冠動脈造影はされていましたか。

泰江 冠動脈造影も始めてはいましたが、最初は16ミリの、あまり精度がよいものではありませんでした。これがspasmであることを本当に証明するためには、冠動脈造影しかないと思っていました。ただ当時は、冠動脈造影が危険視されていて、何のために検査するのかという雰囲気でしたから、とても実施できないと思っていました。

私がこれはspasmに違いないと確信を持ち始めた頃、1973年のNew England Journal of Medicineに、ある症例報告が載りました。それは、異型狭心症患者の冠動脈造影中に偶然発作が起こり、そこにspasmが出現していたという報告<sup>3)</sup>でした。ただ、それでこの異型狭心症の原因がspasmであると確定できたわけではありません。当時はcatheter-induced spasm、つまりカテーテルでもspasmが起こること

がわかっていて、spasmがあっても必ずしも虚血とはならないといわれていました。しかし、発作の最中に冠動脈造影をやっていてspasmが起こったという証拠がある。これはまさに私が求めていたもので、万が一何か言われても、こういう根拠があって行ったと言えるわけです。そこで、発作が起こるとわかっていて明け方に冠動脈造影をして、spasmを証明しました(図 2)<sup>4)</sup>。

山科 その頃から、先生は、spasmがライフワークだと思われていましたか。

泰江 どうしてこんなものが出るのか?という興味がわいてきましたね。

山科 そのときは、spasmという現象だけで、原因はわかっていなかったわけですね。

泰江 そうです。spasmがどうして証明できたかということについては、心臓外科の秋山先生や当山先生、それからパラメディカルの方々の協力が大きかったのです。私が夜中に出てきて患者さんを検査していることに、院内の看護師や検査技師は皆、驚

いておりました。そういう雰囲気の中からは、やがて同調者が出てくるようになりました。担当の看護師が「明日は早朝の冠動脈造影がありますよ」と放射線技師などについて回ると、皆がカテーテル室に集まってくれるようになったのです。とてもうれしかったですね。ですから、spasmの証明は、皆の協力の賜物だと思っています。

### Spasmの原因究明—内皮機能から遺伝子研究へ

**山科** 先生はその後、spasmの原因究明に向けていろいろ研究されたわけですね。

**泰江** はい。当時日本には、異型狭心症に興味を持っている先生が、たくさんおられました。村尾覚先生、細田瑛一先生、加藤和三先生、木村栄一先生など、トップレベルの先生たちです。それで、多くの方々が目してくれる雰囲気があったのだらうと思います。

**山科** 内皮機能に興味を持たれたのは、それがきっかけですか。

**泰江** それにはもう一つストーリーがあります。私が最初、異型狭心症の患者さんを診ていると、発作の最中に徐脈になってSTが上昇する下壁のspasmが多くみられました。徐脈になるのは、迷走神経、副交感神経と関係があると考え、アトロピンを使用してみたり、あるいは、当時自律神経の検査で盛んに使われていたメコリルや、アドレナリンなどを試してみたりしていました。

メコリル(メサコリン)はアセチルコリンの誘導体ですが、これでかなり高頻度にspasmが起こることがわかりました。アトロピンを使用するとメコリル負荷による発作が抑えられました。アドレナリンを使っても出ますが、 $\beta$ 遮断薬併用ですともっと出やすくなります。このように、spasmは自律神経との関係が非常に深いことがわかりました。

ただ、メサコリンは血管拡張薬ですから、皮下注射すると血圧が低下します。メサコリンを投与した患者さんは、入浴後や飲酒後のように汗ばんで赤く

なり、血圧も低下しますが、その後また心拍数が増えて血圧が上がってきます。低下した血圧が元に戻ってくる頃に発作がくるのです。どうしてメサコリンで発作がくるのか、疑問に思いました。メサコリンはアセチルコリンの誘導体ですが、『グッドマン・ギルマン薬理書』をはじめとして当時の薬理の本を読みましたが、アセチルコリンとその誘導体は、ムスカリン受容体を介して、冠循環を含めてあらゆる血管を拡張すると書いてあります。血管を拡張すると血圧は下がりますから、それが収縮してspasmが出るのは理屈に合わない。どうもおかしいということで、論文を書いたときは、 $\alpha$ 受容体を介して二次的に交感神経の刺激作用がくるのではないかという仮説を提示<sup>5)</sup>しました。

ところが、1980年にFurchgottが、アセチルコリンは血管が正常であると内皮から拡張物質を出して血管を拡張するが、内皮を取ったり内皮を傷つけたりすると、直接平滑筋に作用して血管を収縮するという有名な論文<sup>6)</sup>を出しました。私はその論文が気になって仕方がなかったのです。

**山科** そのときはまだ、直接これだと思われなかったのですか。

**泰江** はい。ただ、われわれがメサコリンで誘発してきたspasmは、もしかすると内皮が傷害されていたためだったのではないかと考えました。これは熊本大学へ行ってからの研究になりますが、アセチルコリンをごく少量冠動脈に入れると、血行動態は動かないで、つまり交感神経を刺激しないでの反応がみられるはずで、それでごく少量から入れて反応をみました。

**山科** 当時は、日本中がエルゴタミンを使って研究していましたが、アセチルコリンは先生が最初ですか。

**泰江** はい。アセチルコリンで試してみても、高頻度にspasmが出現することがわかりました。これは内皮機能の問題、つまりNOが出ないか、あるいはNOの活性が落ちているのだらうと考えて、その関係の研究を始めました。

**山科** そのときに、NOを直接測定しようと思われ

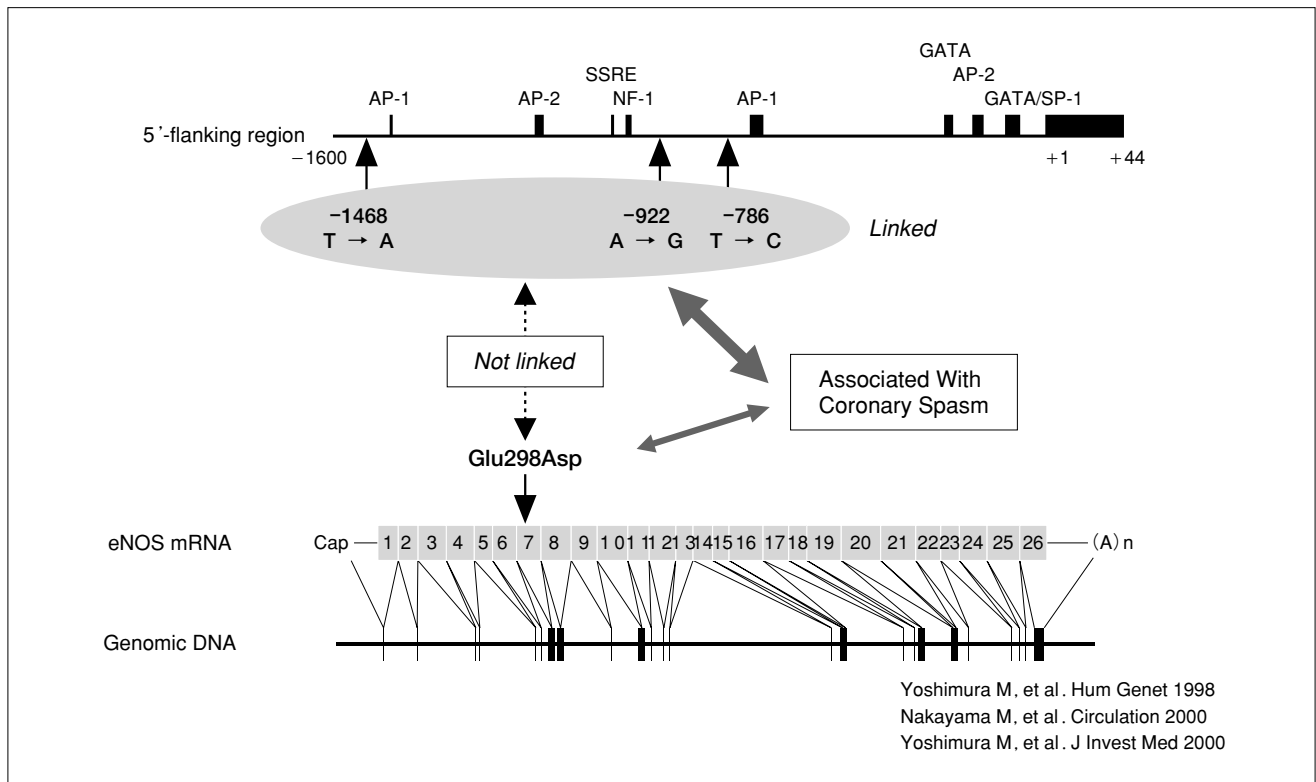


図3 e-NOSの遺伝子多型と冠攣縮との関係

Exon 7のglu298aspおよびプロモーター領域の-786部位でのチミン(T)がシトシン(C)に置換しているのが冠攣縮と有意に関連している。

ましたか。

**泰江** いえ、NOを測定して内皮機能の問題であることを証明するのは非常に難しかったのです。NOの測定はいまでも難しいですからね。ただNOの合成酵素がわかってきましたので、内皮のNO合成酵素と結びつかないかということ調べました。そして、NOのプロモーター領域-786部位のチミン(T)がシトシン(C)に置換している変異があることを発見しました。ですから、遺伝子や分子生物学の発展も、私たちの仕事に大いに助けになりました。

**山科** その頃から、遺伝子の研究もされ始めたのですか。

**泰江** はい。CがTに置換していると、転写活性が変化します。そこに結びつく転写因子も見つきましたが、それはサプレッサーとして働きます。CがTに置換するとサプレッサーの働きが落ちて、NOが

出やすくなる(図3)ことがわかってきました。

その転写因子は、replication protein Aという既知の因子であり、DNAの複製や修復、あるいは組み換えに非常に重要な役割を果たしている因子であることが解明されてきました。つまり、細胞が傷ついたときに修復する因子が、NOの活性にも結びついているだろうというのが、いま私の考えです。

**山科** 内皮機能は、冠動脈だけでなく全身にかかりますね。

**泰江** はい。冠動脈だけではなく、腕動脈で血流依存性の内皮機能を測る方法がありますが、それで調べてもやはり冠攣縮の患者さんでは内皮機能が落ちていました。それが、ビタミンCやグルタチオンなどの抗酸化作用のあるものを使うと改善するのです。ですから冠攣縮は冠動脈局所の問題ではなく、ある程度全身的な異常と結びついていると、私たちは考えています。

## 過呼吸, アルコールと喫煙

**山科** 先生は、冠攣縮にかかわって、アルカローシスや過呼吸などの研究もかなりされていますね。

**泰江** 過呼吸をすると呼吸性アルカローシスになります。そうするとspasmが高頻度に出、その特異度は100%です。ただし感受性は60~70%と落ちます。

アルカローシスになると細胞内から $H^+$ イオンが出てきます。 $H^+$ イオンが出ると、それと交換に $Na^+$ イオンが細胞内に入っていきます。すると $Na^+/Ca^{2+}$ 交換系が働いて $Ca^{2+}$ イオンが細胞内に入ってきます。そのためにspasmが起こるのだらうと思います。Spasmを起こす患者さんは、平滑筋が $Ca^{2+}$ に対して感受性が高くなっていることも明らかにされていますので、それが関係しているのだらうと思います。

**山科** カテーテル室で、造影しながら過呼吸してもらったのですか。

**泰江** 過呼吸、メサコリン、それから早朝の運動負荷ですね。

**山科** 早朝はspasmを起こしやすいので、運動をさせて、実際にカテーテルで証明されたわけですね。運動負荷は、自転車をこいでもらった(Judkins法)のですか。

**泰江** いえ、Judkins法で行うと、上肢はエキスパンダーで運動ができますので、上肢の運動負荷で行いました。

**山科** アルコール負荷も実験されましたか。

**泰江** アルコールの場合は、負荷をかけてもすぐには出ず、酔いが醒めかけた頃に出ます。夜に飲酒すると明け方に発作が出るため、誘発試験としてはあまり適してはいません。ただ、興味深いことに、飲酒後すぐ赤くなる人に出やすいことがわかりました。その理由としては、アルコールがアセトアルデヒドになり、それをさらに分解するアセトアルデヒドデハイドロゲナーゼという酵素がありますが、この酵素と関係があり、アルデヒドで活性酸素種が出て、内皮機能が落ちてくるためであらうと思います。

**山科** 「発作は、酒を飲んで薬を飲み忘れた翌朝に起

きる」とよくいわれますが、それはそういう理由ですね。

**泰江** そうだと思います。静岡市立静岡病院にいたとき、患者さんから胸が痛いという訴えがあり冠動脈造影をしました。しかしそのときは誘発試験をせずに、様子を見て下さいと行って、いったんお帰りいただきました。ところが、病院から帰った夜、退院祝いに友人らと飲酒されたいらしいのです。翌朝、奥さまが起こしに行ったら、もう亡くなっていました。このことがあってから、アルコールには、非常に注意するようになりました。また、普段あまり飲酒しない人が飲むと症状が悪化しやすいということがわかりました。

ごく最近、ニトログリセリンはアセトアルデヒドデハイドロゲナーゼを介して作用することがわかってきたようです。ですから、日本人に多いアルコールに弱いタイプと結びつくと考えられます。これも、酸化ストレスとNOの関係に絡んでくると思います。

**山科** 先生は、タバコのことも研究されていますね。家で喫煙していると、その人だけでなく家族も受動喫煙により内皮機能が悪化すると聞きました。

**泰江** 冠攣縮狭心症にどんな因子が結びつくか、多変量解析をしたところ、タバコが第1位でした。なぜタバコが悪いのか、ウサギの大動脈を使って、アセチルコリンで弛緩反応をみました。タバコの抽出液を入れると、弛緩反応が著明に抑制されます。それに対してSODやN-アセチルシステインといった抗酸化剤を入れるとまた戻ります。ですから、タバコの抽出液のなかに活性酸素種があって、それがおそらくNOを不活性化していると考えられます。タバコが冠攣縮狭心症に非常に悪影響があるということは間違いのないと思います。

## Spasmにおけるマグネシウム欠乏

**山科** 先生は、臨床において自分で感じられた疑問や、疫学で調べられた結果の疑問について、臨床・基礎の両方からアプローチされているわけですね。

**泰江** まず、なぜだろう？という疑問から始まるの

です。

**山科** マグネシウムを注射すると、spasmを抑制できるのではないかという先生の論文<sup>7)</sup>がありますが、あれは、先生が大学院時代に電解質とアルドステロンの研究をされていたことと、関係がありますか。

**泰江** 直接の関係はありませんが、電解質には興味を持っていました。妊娠中毒症では血管が収縮して血圧が高くなりますが、妊娠中毒症の弛緩に硫酸マグネシウムを使うことはよく知られていました。そういうことから、マグネシウムは細胞内にあるカルシウムと拮抗する、天然のCa拮抗薬といわれています。ということは、spasmにも効果があるのではないかと思ひ、マグネゾールを点滴したところ、運動誘発性あるいは過呼吸誘発性のspasmを抑えることができました。そこでさらに、spasmを起こす人は、マグネシウム欠乏があるのではないかと考えて調べることにしました。

**山科** 負荷試験をされたのですか。

**泰江** はい。マグネシウムは99%が細胞内に存在し、血中には1%しかありません。それだけではマーカーになりません。しかし、マグネシウムを負荷すると、欠乏している場合は腎臓で負荷量の50%以上再吸収されます。そういったことから、spasmを起こす人はマグネシウムが欠乏している場合が多いことがわかりました。

**山科** マグネシウムが尿中に排出されないということですか。

**泰江** 体内にマグネシウムが足りないと、腎臓での再吸収が亢進してしまうのです。マグネシウムは、Caアンタゴニストといわれているとおり、細胞内で、Ca<sup>2+</sup>イオンを抑える役割をしていると考えられます。

**山科** 遺伝子に関して少しお話がありました。spasmについてさらに解明するためには、遺伝子を研究しなければわからないと思われたのでしょうか。それとも、偶然それがわかったのでしょうか。

**泰江** 原因はNOだろうという見当がつかまりましたので、NOはどのように作られるかをみるとすれば、遺伝子レベルまで追究していかなければいけないと

思いました。

**山科** 患者さんを幅広く調べていって、たまたまみつかったわけではなく、最初からそれをターゲットにされていたのですか。

**泰江** 初めから、eNOSの遺伝子をターゲットにしていました。eNOSはエクソンが26個ありますが、当時はきちんと調べられていなかったで、エクソンとプロモーター領域を全部スクリーニングしました。そのために1年あまりを費やしています。みつかったからよかったものの、みつからなかったら、すべて無駄になるところでした。

**山科** それは、すべての患者さんのサンプルから調べられたわけですか。

**泰江** 冠攣縮11例と非冠攣縮例9例でまず、変異があるか否かを比較しました。変異がみつかるすべての患者さんでこの変異の分布を調べました。

### 冠攣縮性狭心症は減少しているか

**山科** 冠攣縮の治療に関しては、いかがですか。

**泰江** 治療に関しては、Ca拮抗薬が効くことは知られています。その理由としては、攣縮は平滑筋の過収縮ですから、Ca<sup>2+</sup>が細胞に入り、カルモジュリンと結合して、ミオシン軽鎖をリン酸化するということがわかっています。Caチャンネルの異常で起こるかということ、そうではないと思います。

冠攣縮を起こしている動脈は、Ca拮抗薬に対する弛緩反応はコントロール群とほとんど変わりません。しかしニトログリセリンの場合は異なり、ニトログリセリンに対して特異的に反応するのが冠攣縮動脈の特徴です。ニトログリセリンはNOになりますから、冠攣縮の人はNO活性が低下しているため、それに過敏に反応すると考えられます。ですからNOを供給してやればよいのです。ただしニトログリセリンは、短期間に血管を開いて短時間で消失するので非常に効果的ではありますが、耐性の問題があります。アルデヒドデヒドロゲナーゼの活性が落ちて、NOができなくなってくるということがわかってきました。



山科 先生はそのことについて調べられましたか。

泰江 いえ、ごく最近、ドイツのMunzelのグループが、ニトログリセリンの耐性は、アルデヒドデヒドロゲナーゼの活性が落ちて、NOができなくなることによるということを発表しました<sup>8)</sup>。

山科 最近、冠攣縮性狭心症が減っているといわれていますが、それはCa拮抗薬を使うことが多くなったからでしょうか。あるいは、日本人の体質が変わってきたからなのでしょうか。

泰江 いろいろな原因があると思います。まず、冠攣縮性狭心症の原因として、タバコの影響が非常に強いのですが、女性や若年者の喫煙率が上がっているというデータはあるものの、中高年齢層では喫煙率が落ちてきております。もう一つは、最近ARBやACE阻害薬、またスタチン系薬剤がかなり使用されるようになってきました。これらは抗酸化抗炎症作用を持っておりますので、これらの薬剤を使うことで、かなり長期的に抑えられているのではないのでしょうか。Ca拮抗薬の影響ももちろんあると思います。

特にいま、私たちが注目しているのは、スタチンと冠攣縮の関係です。スタチンはHMG-CoA還元酵素阻害薬で、コレステロールの合成を抑えるだけではなく、その中間代謝産物であるゲラニルゲラニルピロリン酸の産生も抑えます。それが、最近問題になっているRhoAのisoprenylationを抑えます。RhoAは、Rhoキナーゼを介してCa<sup>2+</sup>の感受性を非常に高めることがわかっていますが、そこにも作用すると考えられます。

私たちがすでに発表していますが、スタチンは、NOの産生を上げます<sup>9)</sup>。また最近、eNOSのmRNAも上げるということを確認しました。

#### 狭心症の4割以上は冠攣縮性狭心症である

山科 日本における冠攣縮性狭心症の疫学調査はされましたか。

泰江 旧厚生省の研究班で、1年間に狭心症と診断された患者さんのうち、冠攣縮性狭心症がどれだけ



あるかを前向きに調査しました。施設によって若干異なりますが、平均して狭心症の41%が冠攣縮性狭心症という結果になりました。熊本大学と関連病院では、約60%は冠攣縮性狭心症という結果が出ました。これは、旧厚生省の報告では出ていますが、論文にはなっておりません。

ですから、日本人の場合は、狭心症のうち少なくとも4割以上は、冠攣縮性狭心症とみてよいと思います。山科 典型的な症状で、冠動脈造影は正常で、ST上昇発作が確認されていればよいと思いますが、アセチルコリン負荷については診断基準がはっきりしない状況です。これについて、先生のお考えはいかがですか。

泰江 ST上昇型であれば完全に閉塞しています。ST下降型がくるのもごく普通で、この診断が非常に難しいと思います(図2)。私たちの診断基準(表1~3)としては、まず虚血の証拠として心電図上にST変化が出る。ダイナミックに動きますから何%とはいえませんが、冠動脈がギュッと縮む。自覚症状がある。この3つで、spasmと診断してよろしいと考えています。

山科 負荷試験に使用するアセチルコリンの量はどのくらいでしょうか。

泰江 誘発されやすそうな場合は10~20μgですが、左は100μgまで、右は初めから50μgで入れています。

山科 では、大体私たちが使っている基準でよいのですね。

泰江 もっと多くすると出るかもしれませんが、そ



写真 1  
熊本大学在職時代、教室員と  
カンファランス室で

表 1 冠攣縮の確定診断

冠動脈が異常に収縮して心電図の虚血性変化および自覚症状を伴う場合、この異常な冠動脈収縮を冠攣縮と診断する。

表 2 冠攣縮狭心症の診断基準

1. 発作が安静時に出現する
2. 発作が心電図のST上昇を伴う
3. 発作を惹起するに要する運動閾値の変動が見られる
4. 発作が過換気により誘発される
5. 発作はCa拮抗薬によって抑制されるが、 $\beta$ 遮断薬によっては抑制されない

以上の特徴のいずれか一つが満たされた場合は冠攣縮性狭心症と診断してほぼ間違いはない。

こまではあまりやっています。

### 患者さんの訴えに基づいて考える

山科 泰江先生は1983年に、初代の循環器内科教授として、熊本大学に赴任されましたが、市立病院と大学では、施設的なことも含め、環境が随分変わったことと思います。先生の教育や研究において、方針が変わったということはありませんか。

泰江 方針を変えたというわけではありませんが、立場上、患者さんを直接受け持つ主治医になっておりませんでしたので、若い人たちに任せなければな

表 3 冠攣縮の治療

#### I. 薬物療法

##### A. 発作時

ニトログリセリン、またはIsosorbide Dinitrate (ISDN)の舌下投与(口内噴霧)、場合により静注、または冠動脈内注入。

##### B. 発作の予防

1. Ca拮抗薬(ジルチアゼム、ニフェジピンなど)
2. 持続性硝酸薬(ISMN, ISDN, ニトログリセリンなど)
3. Kチャンネル開放薬(ニコランジルなど)
4. エストロゲンなど
5. Magsium Sulfateなど
6. HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)?
7. ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体阻害薬?
8. 抗酸化薬(ビタミンC, Eなど)?
9. 抗炎症薬(アスピリン, ステロイドなど)?
10. Rho キナーゼ阻害薬(ファスジルなど)?

#### II. 一般療法

- A. 発作の誘因(特に心身のストレス)の除去ないし抑制
- B. 冠動脈硬化の危険因子(特に喫煙)の除去ないし抑制
- C. 適度の運動

らない場合が多くありました。若い人たちには、臨床もきちんと診ていくと非常におもしろいということ、常に伝えてきたつもりです(写真1)。

山科 患者さんをしっかり診るということですか。

泰江 そういうことですね。一番大切なことは、患者さんの訴えを聞き、それに基づいてしっかりと考え、診療計画を立て実行するという方針です。結局、患者さんをしっかりと診ることが、研究にもつながります。大学は臨床、研究、教育といいますが、三位一体ですね。特に、cardiologyは臨床そのものですので、私は、臨床をせずに動物実験だけをするという方針は取っていませんでした。

山科 患者さんの病態を細かく診るなかで、疑問点が解決できなかつたら、なぜかと考えて研究を進めることが大切ですね。

泰江 山科先生の教育方針もそうではないかと思っていますが、いかがですか。

山科 そうですね。私たちの教室でも基礎研究だけをするのはしません。泰江先生の教室からは、日本各地の大学に多くの教授を輩出しておられますね。

泰江 それは、若い人たちが臨床研究に興味を持って励んでくれたからだと思います。

山科 君は不整脈をやりなさい、君は虚血をやりなさいという風に、それぞれの人に違うテーマを与えられたのですか。

泰江 いえ、自分の興味に応じてテーマを決めればよいこととっておりますので、あまり細かいことをいってはおりません。ただ、データに関するディスカッションはかなり細かいことまでしてきたつもりです。

### 加齢医学の重要性～高齢者と循環器疾患

山科 先生は現在、熊本加齢医学研究所でお仕事をされていますが、「加齢医学」というお名前をつけられたのはなぜですか。

泰江 熊本大学にいたときから常々考えていたことですが、患者さんは高齢の方が圧倒的に増えてきております。単に循環器だけでほかは診ないということではいけないと痛感しておりました。

山科 それは動脈硬化ということですか。

泰江 そうですね。加齢と循環器疾患は切っても切



写真2 熊本加齢医学研究所のスタッフとともに

れない関係です。「加齢医学」としますと、循環器ではなくても、免疫でもホルモンでも糖尿病でも、全部かかわってきます。「加齢医学」としたほうが、私が循環器以外の領域にかかわるのにもあまり抵抗がないだろうと思いました。実は、熊本大学には、加齢医学や老年学といった講座がありません。私は、現役時代に、これらの必要性を訴えてきましたが、なかなかコンセンサスが得られませんでした。そういう意味も含めて、加齢医学は大切だという思いで、「熊本加齢医学研究所」という名称にしました。

山科 そこでは臨床と研究もされていますか。

泰江 結局、大学の延長みたいなものですが、主に高齢者を対象にしておりますので循環器疾患はもちろん高血圧や内分泌疾患、糖尿病など、臨床を通じてできることをスタッフと一緒にやっております(写真2)。

山科 前向き研究、介入試験は何かされていますか。

泰江 介入試験は、いま、スタチンとspasmについて進行中です。

山科 進行中の研究を含めて、今後の研究については、どのように考えておられますか。

泰江 私はやはり、加齢について考えています。加齢は生命科学そのものにつながると思います。なぜ人は年を取って死んでいくのかという、生命科学に迫っていきたい。これは臨床ではないかもしれませんが、そのようなことに非常に興味を持っています。

山科 最後になりますが、循環器領域に携わる、またこれから循環器領域に携わろうとする医師・医学



写真 3 国際冠攣縮シンポジウム(1998年, 神戸)

生へのアドバイスをお願いします。

**泰江** 臨床において高齢者が対象になる場合が多いので、循環器の先生方でも、循環器だけではなく高齢者の特徴や加齢についての知識も、十分に持って診療してほしいですね。できるだけ幅広い勉強をしてほしいと思います。そして、患者さんの訴えをよく聞いて、それに基づいて自分で考えることが大切です。単に教科書的なことだけで満足しないでほしい。特に、インターベンションをやっている若い先生方に申し上げたいのは、インターベンションは局所の治療で、全体を治しているわけではありません。これはあくまでも一つの技術ですから、技術屋になるのではなく、どうか医学者として臨床医として、成長していただきたいと思います。

**山科** たしかに、1センチくらいの部分を広げるだけで終わられては困りますね。

**泰江** 大学を辞めたからといって医学をやめたわけではなく、医学への興味は尽きません(写真3)。現役の先生方が気の毒なのは、特に、教授の先生方は付き合いや雑用が多すぎて、本当の意味の勉強がおろそかになっているのではないかと思います。

**山科** 本日は、先生の医学に対する深いお考えを伺うことができ、大変勉強になりました。お忙しいところ、本当にありがとうございました。

## 文 献

- 1) Prinzmetal M, Kennamer R, Derlis R, et al : Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959 ; 27 : 375
- 2) Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al : Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina : role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 1979 ; 59 : 938-948
- 3) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG : Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* 1973 ; 228 : 745
- 4) Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al : Comparison of coronary arteriographic findings during angina pectoris associated with S-T elevation or depression. *Am J Cardiol* 1981 ; 47 : 539-546
- 5) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, et al : Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal' variant form of angina. *Circulation* 1974 ; 50 : 534
- 6) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 ; 288 : 373-376
- 7) Miyagi H, Yasue H, Okumura K, et al : Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 1989 ; 79 : 597
- 8) Sydow K, Daiber A, Oelze MC, et al : Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 482
- 9) Abe K, Nakayama M, Yoshimura M, et al : Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin : a relation with the -786T>C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics* 2005 ; 15 : 329