

報道機関各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学病院

指先から見えた微小血管狭心症患者の新たな病態 - 全身の微小血管の機能障害を反映 -

【研究のポイント】

- 冠動脈に狭窄などの明らかな異常が観察されないにもかかわらず、狭心痛によって生活の質（QOL）が低下している患者が一定数いる。
- 近年、冠攣縮性狭心症^{注1}や微小血管狭心症^{注2}で代表される冠動脈機能異常がその原因として注目されているが、詳しい病態は明らかにされていない。
- 微小血管狭心症患者における指先の細い動脈（指尖細動脈）において、主要な内皮由来血管弛緩因子^{注3}である一酸化窒素（NO）と内皮由来過分極因子（EDHF）を介した血管拡張反応が顕著に低下していることを世界で初めて明らかにした。

【研究概要】

冠攣縮性狭心症および微小血管狭心症は、それぞれ、心臓表面の太い動脈冠動脈および心筋内に入り込む微小な動脈（微小冠動脈）の機能異常で生じることが知られています。両疾患とも末梢の血管にも異常があり、合併症の危険や治療経過への悪影響が懸念されます。しかし、冠攣縮性狭心症、微小血管狭心症患者における末梢血管機能異常の原因は未だ十分には解明されていませんでした。

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明教授らの研究グループは、微小血管狭心症患者で指尖細動脈における血管拡張因子を介した内皮依存性拡張反応が著明に低下しており、末梢微小血管障害を起こしていることを明らかにしました。

本研究は、微小血管狭心症患者における末梢微小血管の内皮機能障害を世界で初めて明らかにした重要な報告であり、微小血管狭心症患者に対する新たな治療方法への応用へとつながると期待されます。

本研究結果は2020年4月2日に、米国心臓協会の学会誌である *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 誌にオンライン掲載されました。

微小血管狭心症の臨床像

- ・女性、特に閉経後に多く発症
- ・胸痛の性状や心電図変化は他の狭心症と同様
- ・労作時以外にも安静時胸痛で発症することがある
- ・胸痛の持続時間が長い（10分以上～数時間）
- ・通常の冠動脈造影のみでは診断困難
- ・速効性硝酸剤は半数以上の症例で無効



【詳細な説明】

冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症は、冠動脈の狭窄などの明らかな異常が観察されないにもかかわらず、心臓の筋肉に血液が足りなくなる結果、胸痛を生じる疾患です。両疾患とも冠動脈の機能異常が原因とされ、冠攣縮性狭心症は心表面冠動脈の攣縮が、微小血管狭心症は冠微小血管における攣縮あるいは拡張障害の2つの機能異常が原因と考えられています(図1)。微小血管狭心症は、閉経前後の女性に多く、定型的な狭心症状を欠くことも多いことから、診断が遅れることが問題となっています(図2)。さらに近年、微小血管狭心症患者は手足の先など末梢血管においても血管機能の異常が観察されることが報告されていますが、その詳しい仕組みに関しては未だ十分には解明されていませんでした。血管内皮細胞は、「内皮由来弛緩因子」と総称される血管を拡張させる物質を産生・放出し、血管の正常な機能の維持に重要な役割を果たしています。この内皮由来弛緩因子には主としてプロスタサイクリン、一酸化窒素(NO)、内皮由来過分極因子(EDHF)の3種類が存在していることが知られており(図3)、大動脈などの太い血管における弛緩反応は主にNOが、指先などの細い血管ではEDHFが重要な役割を果たしていることが知られています(図4)。しかし、両疾患における内皮由来弛緩因子の役割、特にEDHFの役割に関しては未だ解明されていませんでした。

今回、東北大学病院循環器内科の下川宏明(しもかわ ひろあき)教授、白戸 崇(しろと たかし)特任准教授、神戸茂雄(ごうど しげお)助教、大浦翔子(おおうら しょうこ)医師らの研究グループは、冠攣縮性狭心症単独、微小血管狭心症単独、両疾患を合併した計3群の患者を対象に、前腕(肘から先の部分)の上腕動脈と指先の指尖細動脈を対象に、NOとEDHFによる内皮依存性拡張反応を検討しました。狭心症が疑われて東北大学病院循環器内科において心臓カテーテル検査を施行した患者のうち、心表面冠動脈の攣縮を評価する検査および冠動脈の拡張能を評価する検査の両方を施行した43例を対象に、上腕動脈と指尖細動脈における内皮依存性拡張反応を同時に測定しました。さらに、内皮依存性拡張反応において、NOとEDHFによる反応を分けて評価するために、NOとEDHFの両方が働く条件、および、EDHFのみが働く条件で、内皮依存性の血管拡張剤であるブラジキニンによる血管拡張反応を検査しました。その結果、両者が働く条件では冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症の2つを合併した患者において、それぞれ単独の患者に比べ、ブラジキニンで惹起される内皮依存性拡張反応が上腕動脈で顕著に減少していました。さらに驚いたことに、微小血管狭心症患者では、ブラジキニンに対する指尖細動脈の内皮依存性拡張反応はほぼ消失していました(図5)。一方、内皮非依存性の血管拡張薬(ニトログリセリン)に対する弛緩反応は3群間に差はありませんでした。すなわち、抵抗血管における内皮機能(NOとEDHFによる内皮依存性拡張反応)は微小血管狭心症患者で著明に低下しており、全身性の微小血管内皮機能障害を反映していることが世界で初めて明確に示されました。

結論：本研究は、微小血管狭心症患者の末梢微小血管では NO と EDHF を介した血管内皮機能が障害されていることを明らかにした世界で初めての重要な報告であり、微小血管狭心症患者の予後や新たな治療方法への応用などへとつながることが期待されます。

支援：本研究は、厚生労働省および文部科学省からの研究費の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 冠攣縮性狭心症：心臓表面の動脈（冠動脈）が一過性に攣縮（痙攣して細くなること）することで狭心症の症状を生じる病気。多くが安静時、特に夜間から早朝に発作が起きる。薬剤で人為的に冠攣縮を誘発する試験（アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験）や自然発作によって診断がなされる。
- 注2. 微小血管狭心症：冠微小血管における一過性の攣縮や拡張障害により、心筋の酸素需要に見合う十分な血流が伴わず心筋虚血が生じる病気。
- 注3. 内皮依存性拡張因子：血管内皮細胞より放出される血管を拡張させ血管抵抗を低下させる因子。
- 注4. 冠微小血管攣縮：微小冠動脈における過収縮反応。心筋の酸素不足（虚血）により狭心症の症状を生じる。冠攣縮性狭心症と同様にアセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験により診断される。

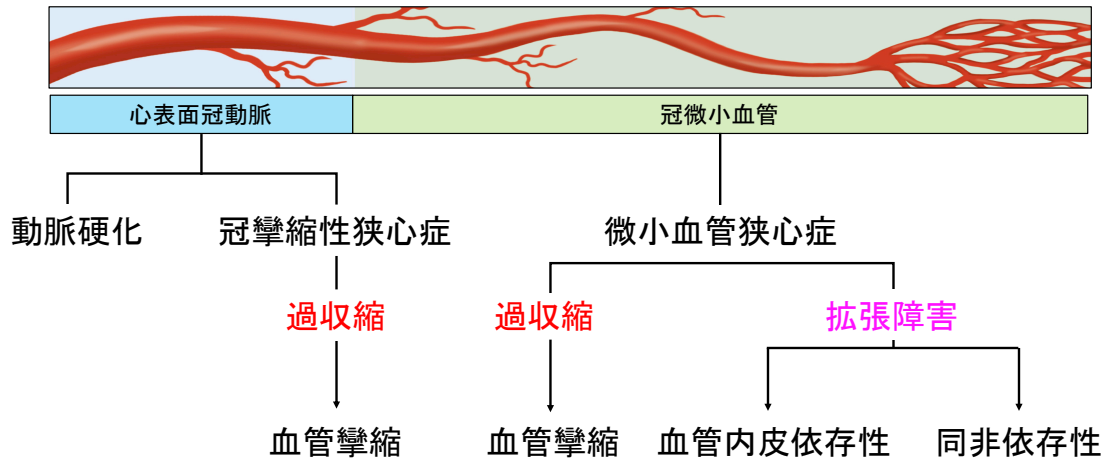


図1. 冠攣縮性狭心症や微小血管狭心症における冠動脈の機能異常

心臓の表面にある太い冠動脈の攣縮により心筋虚血が生じる疾患を「冠攣縮性狭心症」、心筋の中まで入り込む冠微小血管における攣縮や拡張障害により心筋虚血が生じる疾患を「微小血管狭心症」とよぶ。特に、冠微小血管における攣縮は冠微小血管攣縮^{注4}と総称される。

微小血管狭心症の臨床像



- ・女性、特に閉経後に多く発症
- ・胸痛の性状や心電図変化は他の狭心症と同様
- ・労作時以外にも安静時胸痛で発症することがある
- ・胸痛の持続時間が長い（10分以上～数時間）
- ・通常の冠動脈造影のみでは診断困難
- ・速効性硝酸剤は半数以上の症例で無効

図2. 微小血管狭心症の臨床像（症状）

微小血管狭心症は、閉経前後の女性に多く、労作時（体を動かしている時）以外にも安静時でも発症することがある。通常の冠動脈造影のみでは診断困難である。

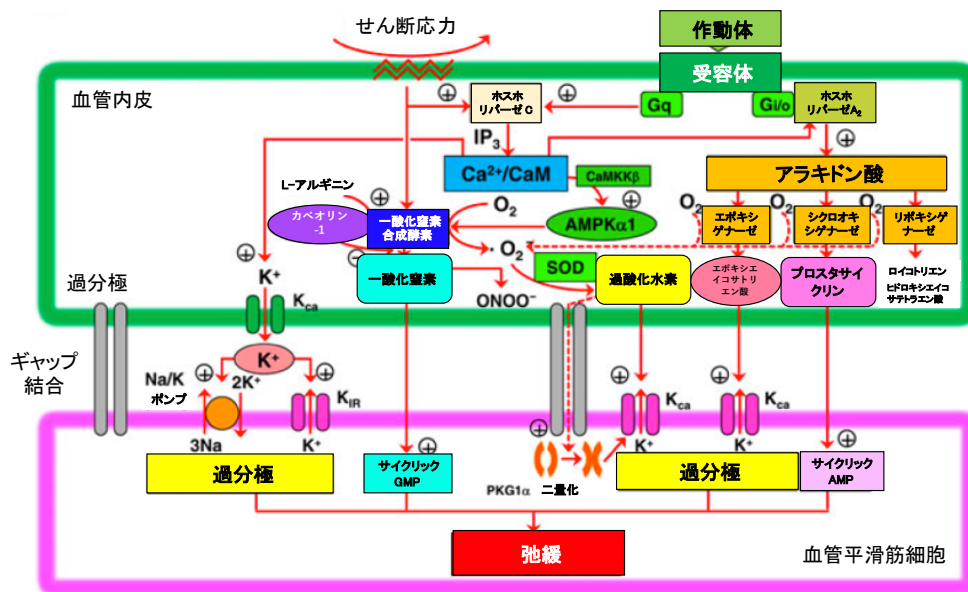


図3. 血管内皮細胞における内皮由来弛緩因子の働き

血管内皮細胞は、「内皮由来弛緩因子」と総称される弛緩物質を産生・放出し、血管の恒常性維持に重要な役割を果たしている。この内皮由来弛緩因子には、主として、プロスタサイクリン、一酸化窒素(NO)、内皮由来過分極因子(EDHF)の3種類が存在する。当科では、EDHFの本体が過酸化水素であることを、ヒトおよび動物において同定している。

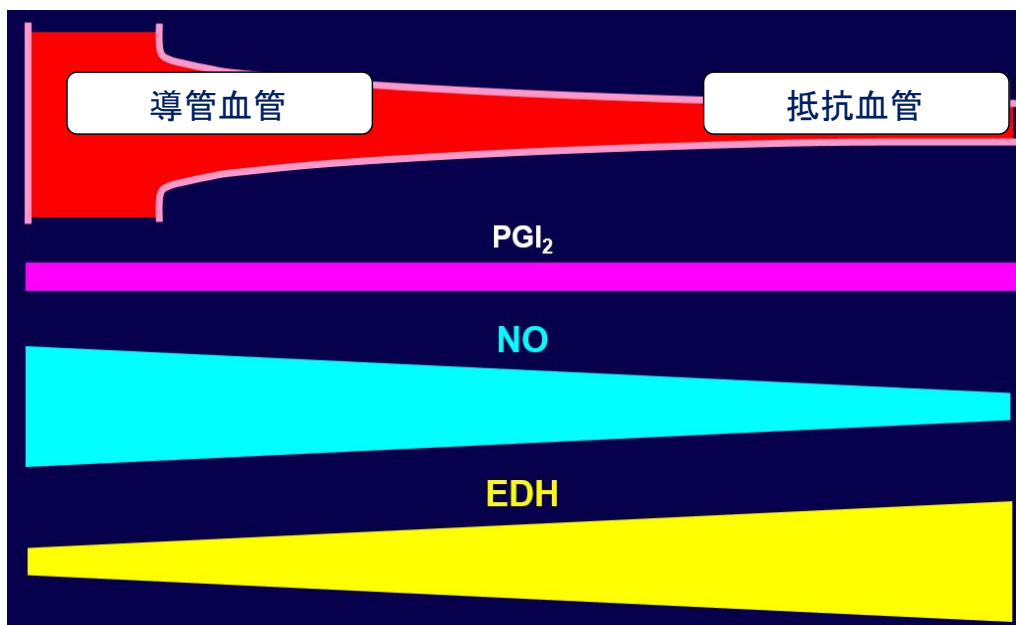


図4. 血管径によるNOとEDHFの役割分担

血管径によって内皮依存性拡張反応への寄与度が大きく異なり、太い血管(導管血管)では一酸化窒素(NO)が、微小血管(抵抗血管)では内皮由来過分極因子(EDHF)が主となる。

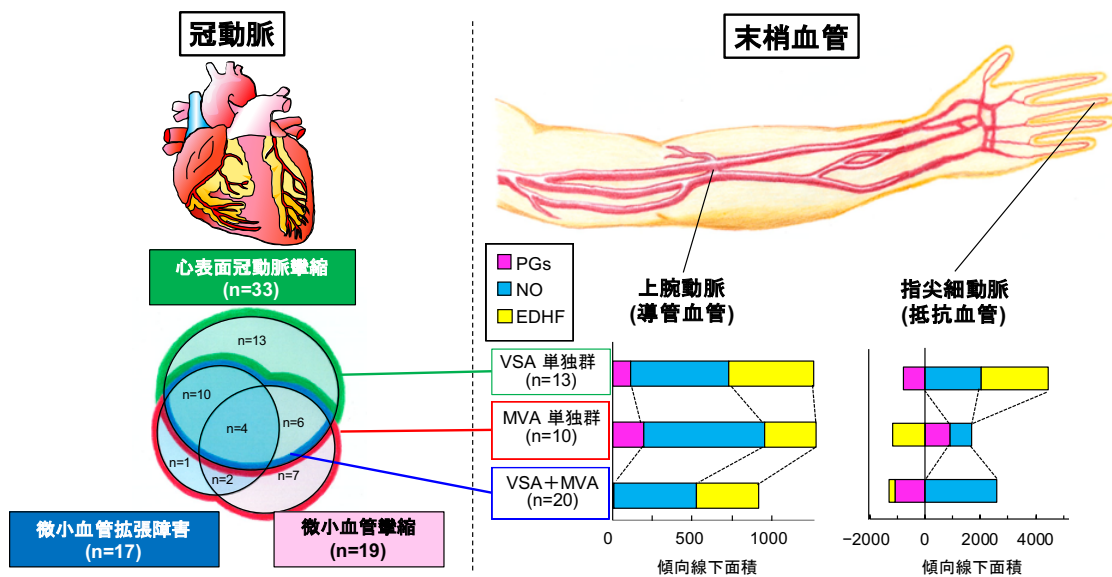


図5. 冠動脈血管機能異常と末梢血管機能異常との関係

一見、冠動脈に狭窄などの異常が観察されない患者で、心表面冠動脈攣縮、微小血管攣縮、微小血管拡張障害の3つの病態が様々な組み合わせで高い確率で同時に起こっていた。さらに、微小血管狭心症(MVA)単独群では冠攣縮性狭心症(VSA)単独群と比較して、指先の細い動脈(指尖細動脈)における一酸化窒素(NO)および内皮由来過分極因子(EDH)による内皮依存性拡張反応が著明に低下していた。

【論文題目】

Title: Marked Impairment of Endothelium-Dependent Digital Vasodilatations in Patients with Microvascular Angina -Evidence for Systemic Small Artery Disease-

Authors: Shoko Ohura-Kajitani, Takashi Shiroto, Shigeo Godo, Yosuke Ikumi, Akiyo Ito, Shuhei Tanaka, Koichi Sato, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Shohei Ikeda, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Kotaro Nochioka, Yasuharu Matsumoto, Jun Takahashi, Satoshi Miyata, Hiroaki Shimokawa.

タイトル：微小血管狭心症患者における抵抗血管内皮依存性拡張反応の障害
-全身性微小血管病のエビデンス-

著者名：大浦（梶谷）翔子、白戸 崇、神戸茂雄、井汲陽祐、伊藤秋代、田中 修平、佐藤公一、杉澤 潤、須田 彬、進藤智彦、池田尚平、羽尾清貴、菊地 翼、後岡広太郎、松本泰治、高橋 潤、宮田 敏、下川宏明

雑誌名：*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020.

DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313704.

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

(現職：国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp