

症例報告

Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT) により血管内皮機能障害が示唆された 冠攣縮性狭心症の 10 歳男児例

池田 翔¹⁾, 石井 卓²⁾, 細川 奨²⁾, 野村 知弘³⁾,
長島 彩子²⁾, 渡邊 友博²⁾, 土井 庄三郎⁴⁾

¹⁾総合病院 土浦協同病院 小児科

²⁾東京医科歯科大学医学部附属病院 小児科

³⁾川口市立医療センター 小児科

⁴⁾独立行政法人 国立病院機構 災害医療センター 小児科

A Case of Vascular Endothelial Dysfunction Detected Using Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry Contributed to the Development of Coronary Spastic Angina in a 10-Year-Old Boy

Sho Ikeda¹⁾, Taku Ishii²⁾, Susumu Hosokawa²⁾, Tomohiro Nomura³⁾,
Ayako Nagashima²⁾, Tomohiro Watanabe²⁾, and Shozaburo Doi⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, General Hospital Tsuchiura Kyodo Hospital, Ibaraki, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

³⁾Department of Pediatrics, Kawaguchi Municipal Medical Center, Saitama, Japan

⁴⁾Department of Pediatrics, National Hospital Organization Disaster Medical Center, Tokyo, Japan

The pathophysiology of coronary spastic angina (CSA), which rarely develops in childhood, remains unknown. A 10-year-old boy with a previous history of non-sustained chest pain at rest was admitted to the hospital because of a strong chest pain continuing for 30–40 minutes with a feeling of chest tightness during sleeping. Electrocardiography revealed an ST elevation in a wide range of leads, and myocardial enzyme levels were elevated. Echocardiography revealed no findings to suggest acute myocarditis or structural disease of the coronary artery. We made a diagnosis of CSA and started nitroglycerin therapy, with no pain recurrence. An acetylcholine provocation test induced diffuse spasm in all of the three coronary artery branches and ST elevation in V4–V6. We diagnosed the patient with CSA and started administration of a calcium channel blocker. No CSA recurrence was observed after the treatment. The reactive hyperemia index, which represents vascular endothelial function, was 1.17, as shown by reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry. This value was far below the normal value (≥ 1.67). We suggest that systemic endothelial dysfunction might contribute to the development of CSA in childhood.

Keywords: coronary spastic angina, pediatric, microvascular endothelial dysfunction, genetic factor, Reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry

冠攣縮性狭心症 (Coronary Spastic Angina: CSA) を小児期に発症することは稀であり、その病態も不明な部分が多い。症例は 10 歳男児で、以前より非運動時に 15~30 分ほどの胸痛を認めていた。就寝

2020 年 9 月 13 日受付, 2021 年 4 月 11 日受理

著者連絡先: 〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野 4 丁目 1-1 総合病院 土浦協同病院 池田 翔

doi: 10.9794/jspccs.37.220

中に突然絞扼感を伴う左前胸部痛が出現し、30~40分で自然軽快した。心電図で広範な誘導におけるSTの上昇を認め、心筋逸脱酵素も有意に上昇していた。心エコーで急性心筋炎や冠動脈の器質的疾患を疑う所見を認めず、CSAを疑い硝酸薬を開始した後は症状再発なく経過した。アセチルコリン負荷試験では冠動脈3枝のびまん性の収縮とV4-6でのST上昇を認めた。CSAと診断してカルシウム拮抗薬の内服を開始し、以後、狭心症状はみられていない。退院後に施行したReactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometryでは血管内皮機能の指標である反応性血管指数が1.17と正常下限(1.67)を大きく下回っていた。基礎病態として全身性の血管内皮機能障害の存在が示唆され、小児期発症CSAの病態に関与する可能性があると考えられた。

はじめに

冠攣縮性狭心症(Coronary Spastic Angina: CSA)は、発作性の冠攣縮により一過性の貫壁性心筋虚血を呈する疾患である^{1,2)}。臨床的には安静時(特に夜間から早朝)に狭心症発作が出現することが特徴で、症状は硝酸薬により速やかに改善する。発症要因として動脈硬化や喫煙に起因する血管内皮機能の低下との関連が指摘^{3,4)}されており、近年では急性冠症候群の発生機序に重要な役割を果たしていることも明らかになっている¹⁾。一方で、CSAが小児期に発症することは非常に稀であり⁵⁾、その疫学や詳細な病態については明らかになっていない。今回我々は、10歳時にCSAを発症した男児例を経験し、その診断過程でReactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry(RH-PAT)による血管内皮機能評価を施行し貴重な知見を得た。本症例の経過に文献的考察を加えて報告する。なお、本症例の報告については、患者および患者家族にインフォームドコンセントを得て行った。

症 例

症例: 10歳、男児

主訴: 安静時胸痛

既往歴: 小学校1年生の学校健診で心室性期外収縮を指摘(近医で経過観察、以後増加はなし)

内服歴: 酪酸菌配合剤(受診前日から内服)

家族歴: 父方祖父が大動脈瘤(65歳時)、突然死なし、若年発症の糖脂質代謝異常なし、高血圧なし、冠動脈疾患なし

生活歴: 受動喫煙歴なし

現病歴: 小学校入学頃から非運動時に胸部絞扼感を伴う胸痛を時折認めていたが、随伴症状はなく15~30分ほどで自然消失していた。9歳頃から同様の症状が1~2カ月に1回程度の頻度でみられるようになった。入院2日前の夕方から下痢と38°C台の発熱を認め、入院前日に近医を受診して急性胃腸炎と診断された。

入院当日の午前4時(就寝中)に突然胸が苦しくなるような左前胸部痛が出現し、前医救急外来を受診した。胸痛は40分ほどで自然に軽快し、前医受診時には胸痛は消失していたが、心電図でII, aVF, V2-6におけるST上昇を認めた。血液検査では心筋逸脱酵素の上昇(トロポニンI 4,653 pg/mL(正常24 pg/mL未満)、CK-MB 36.6 ng/mL(正常16 ng/mL未満))を認め、急性心筋炎等が疑われ当院へ転院となった。

入院時現症: 身長136.0 cm、体重39.0 kg、体温36.8°C、心拍数89回/分、呼吸数16回/分、血圧103/66 mmHg、SpO₂ 99% (室内気)、自覚症状なし、顔色良好、末梢冷感なし、呼吸音清、心音整、S1→、

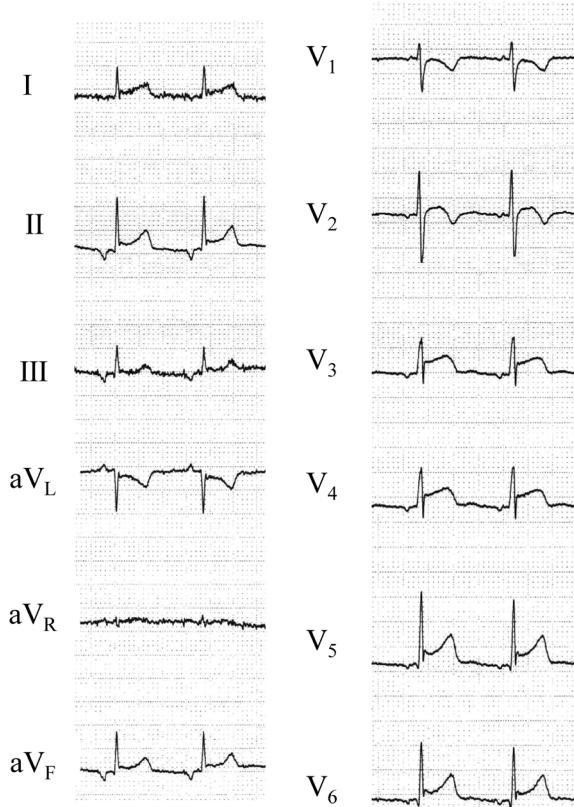


Fig. 1 Electrocardiogram on admission
ST elevation was seen in II, aVF and V₂ to V₆.

S2→, S3(—), S4(—), 心雜音聴取せず

検査所見：血液検査：WBC 5500/ μL (neu 43%), AST 60 U/L, ALT 25 U/L, LDH 256 U/L, CK 508 U/L, CK-MB 39.4 ng/mL, トロポニン I 14,547 pg/mL, BNP 33.0 pg/mL, CRP 4.48 mg/dL。血液ガス（静脈血）：pH 7.411, pCO₂ 39.8 mmHg, HCO₃ 24.7 mmol/L, BE 0.2 mmol/L。胸部X線：心胸郭比43%, 肺うつ血なし, 心電図 (Fig. 1): II, aVF, V2–6誘導でST上昇あり,

心臓超音波検査：壁運動正常, 左室駆出率78.8%, 心筋の輝度上昇なし

入院後経過：転院時, 胸痛は消失しており, 心電図上のST上昇は認めたものの前医施行時の結果と比較して改善傾向であった。当初, 急性心筋炎や急性心膜炎を疑い, 検査および慎重な経過観察を行ったが, 発症後の経過や検査所見は非典型的であった。このためCSAの可能性も考え, ニトログリセリンの舌下投与

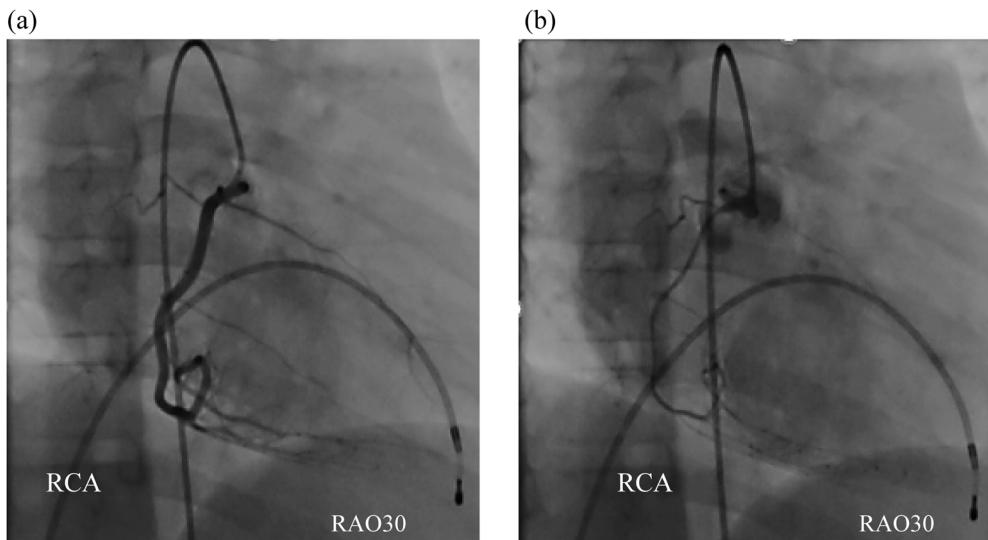


Fig. 2 Coronary angiography/ACh provocation test for RCA

(a) RCAG before ACh provocation. RCAG showed a normal morphology. (b) RCAG after ACh (10 μg) provocation. ACh provocation for RCA induced diffuse spasm in RCA without ST change. ACh, acetylcholine; CAG, coronary angiography; RAO, right anterior oblique; RCA, right coronary artery.

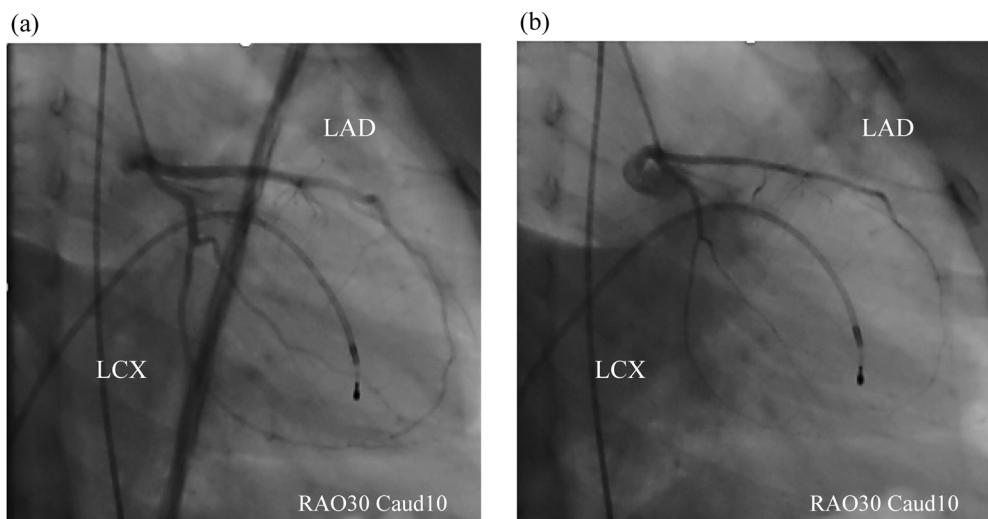


Fig. 3 CAG/ACh provocation test for LCA

(a) LCAG before ACh provocation. LCAG showed a normal morphology. (b) LCAG after ACh (20 μg) provocation. ACh provocation for LCA induced diffuse spasm in both LAD and LCX with ST elevation in V₄ to V₆. ACh, acetylcholine; CAG, coronary angiography; LAD, left anterior descending coronary artery; LCA, left coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; RAO, right anterior oblique.

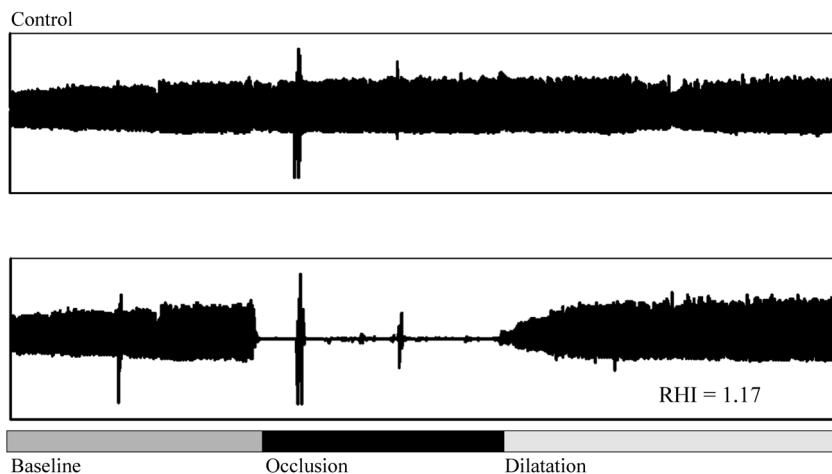


Fig. 4 Result of RH-PAT

Reactive hyperemia index of 1.17, shown by RH-PAT and representing vascular endothelial function, was far below normal value of 1.67 or over in adult. RH-PAT, Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry; RHI, Reactive Hyperemia Index.

を行った後、ニトログリセリン ($0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の持続静注を開始した。心筋逸脱酵素は発症後 12 時間にトロポニン I $13,929\text{ pg/mL}$, CK-MB 39.4 U/Lまで上昇したが、以後低下に転じた。入院後繰り返し施行した心臓超音波検査で壁運動異常は認めなかったが、心電図が正常化したのは発症 72 時間後だった。第 6 病日に施行した冠動脈造影では、冠動脈の起始異常や走行異常はなく狭窄病変も認めなかった。造影後に行つたアセチルコリン負荷では、右冠動脈へのアセチルコリン冠注 ($10\mu\text{g}$) により右冠動脈全体の収縮を認めた (Fig. 2) が ST 変化は生じなかった。右冠動脈収縮時、児は Midazolam および Dexmedetomidine による鎮静下だったが呻き声をあげており、胸痛があった可能性が考えられた。ただし、呻き声をあげたのは一瞬で、心電図変化は伴つておらず収縮も比較的速やかに回復した。このためリバースは施行せず、その後右冠動脈の収縮が十分に回復したのを確認した。一方、左冠動脈へのアセチルコリン冠注 ($20\mu\text{g}$) では、左前下降枝、左回旋枝ともびまん性に収縮し (Fig. 3), V4–6 誘導で 0.1mV の ST 上昇を認めた (明らかな胸部症状なし)。以上の結果から冠収縮性狭心症と診断し、検査後からカルシウム拮抗薬 (ベニジピン塩酸塩 $4\text{mg}/\text{day}$) を開始した。なお、児は 10 歳で体重は 39kg あったため成人例と同様の量で開始し、日中にも胸痛のエピソードを認めていたことを考慮して 1 日 2 回の内服とした。その後は明らかな胸部症状を認めず経過し、第 10 病日に退院した。状態が安定するのを待ち、発症後 1 ヶ月の外来で RH-PAT 法による血管内皮機能の評価を行つた (Fig. 4)。カルシウム拮抗

薬は検査 3 日前から中断して検査を行つた結果、反応性血管指数 (Reactive Hyperemia Index) は 1.17 (正常 1.67 以上) と明らかに低値であり、末梢小血管内皮障害の存在が示唆された。現在カルシウム拮抗薬を導入して約 1 年が経過しているが、胸痛や胸部絞扼感は一度も出現していない。

考 察

冠収縮性狭心症 (CSA) は、冠動脈の過剰収縮により一過性に冠動脈の血流が低下し、心筋虚血をきたす狭心症の一病型である^{1,2)}。症状は数分から 15 分程度持続する胸部の圧迫感や絞扼感が代表的で、発作は夜間から早朝にかけての安静時に多い⁶⁾。発作時の心電図で虚血性変化を認めるか、冠収縮薬物誘発試験等において症状に関連した心筋虚血もしくは冠収縮を認めることが診断される。予後は一般的に良いとされるが、冠動脈の器質的狭窄に冠収縮を合併した場合や、冠収縮が不安定化すると急性心筋梗塞や突然死をきたしうる⁷⁾。発作予防としては Ca 拮抗薬やニコランジル、β遮断薬が推奨されている。西垣らは Ca 拮抗薬の中でもベニジピンの有用性について報告しており、本症例でも同剤を選択した⁸⁾。本症例における初発時の所見（心筋逸脱酵素上昇の遷延、アセチルコリン負荷試験における 3 枝の高度収縮）を考えた場合、無投薬で同様の発作が生じた際には突然死に至るリスクもあると考えており、基本的には Ca 拮抗薬の内服を今後も継続する方針としている。

CSA は成人領域では決して珍しくない疾患²⁾だ

が、小児期に CSA を発症することは非常に稀であり、その疫学や病態についての知見は極めて限られている^{5,9)}。下吹越らが小児期発症 CSA 自験例の報告とともに過去の小児期発症 CSA 20 例について記述した疫学的特徴（発症年齢の中央値 13 歳、男性が多い、多枝攣縮が約半数）⁵⁾は、いずれも本症例にも合致している。また、本症例で認めた心筋逸脱酵素の上昇も、過去の小児 CSA の報告の多くでみられているものである⁹⁾。本症例を含め小児 CSA のいずれの報告においても治療反応性は良く薬物治療下での再発などの報告もない。ただ、小児 CSA について遠隔期の評価は行われておらずその正確な予後は不明である。また、小児期発症 CSA についてその発症機序に言及した報告はこれまで存在せず、その病態についての考察もなされてないのが現状である。

成人における CSA の発症には、喫煙、飲酒、脂質代謝異常、糖代謝異常、ストレスなど様々な環境要因が関与することが明らかになっている^{10,11)}。一方で、家族内発症や人種差の存在（本邦では冠攣縮の誘発頻度が高い）から、遺伝的要因が存在することも示唆されている¹²⁾。前述の小児期発症 CSA 20 例においても 16 例は本邦からの報告⁵⁾であった。小児における環境要因の影響は成人に比べて小さいと考えられるため、小児期発症 CSA ではより遺伝的要因が発症に強く関与している可能性がある。近年では成人 CSA 症例において血管反応に関与する遺伝子異常（多くは一塩基多型）が多数同定され、冠攣縮と関連することが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。それらが冠攣縮を起こす機序として、内皮型一酸化窒素合成酵素（endothelial Nitric Oxide Synthase: eNOS）遺伝子変異では血管内皮機能の低下とそれに伴う基礎的な NO の産生・放出不足が、一方でホスホリパーゼ C-δ1 蛋白、オルニチントランスクカルバミラーゼの変異では、血管平滑筋細胞への直接の作用などが考えられている¹⁶⁾。また、成人の冠攣縮性狭心症患者において、冠動脈にとどまらない全身性の微小血管機能障害の存在も報告されている¹⁷⁾。

血管内皮機能検査には、プレスチモグラフィや血流介在血管拡張反応（Flow-Mediated Dilatation: FMD）などがあるが、いずれも検査の侵襲度や煩雑さのため施行頻度が低く、検査機器が統一されていないこともあり基準値も確立していない。一方で、Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT) は非侵襲的かつ簡便に血管内皮機能を測定可能な検査として近年注目されている¹⁸⁾。RH-PAT は上腕を駆血する前後で指尖の脈波を測定し、駆血解除後の容

積脈波の増加から動脈の拡張機能を評価する検査方法である。通常、駆血などにより血管が虚血状態になると NO 等の拡張因子が血管内皮細胞から放出され末梢血管の拡張が促される。このため、駆血解除後の脈波の経時的増加を測定することは虚血時の血管内皮機能（拡張因子の放出）の評価につながると考えられている¹⁶⁾。実際の検査においては、片側のみの測定では血圧等の全身の循環動態変化や駆血等に伴う交感神経の興奮が指尖の微小循環に影響しうるため、脈波の経時的増加を対側（駆血しない上肢）のそれで除することで算出された反応充血指数（Reactive Hyperemia Index: RHI）が用いられる（Fig. 4）¹⁹⁾。わが国で使用されている専用機器（EndoPAT2000®（日本光電））においては、Bonetti らの臨床試験に基づき RHI 1.67 未満が血管内皮障害の指標とされる²⁰⁾。実際に systematic review を含む複数の報告において、RH-PAT を含む非侵襲的な末梢血管機能評価は心血管イベントの発生予測に有用と報告されている^{21,22)}。

小児の RH-PAT の評価について現時点で確立されたものはないが、12~18 歳の肥満症候群での RHI 1.70 ± 0.02 、小児 1 型糖尿病（平均年齢 14 歳）の RHI 1.63 ± 0.5 など、最近では若年者の報告が散見されるようになった^{23,24)}。これらの報告ではいずれも RHI の値が control 群に比して低く、小児でも RH-PAT が血管内皮機能の評価に有用である可能性が示唆されている。本症例で施行した RH-PAT により測定した RHI は 1.17 と前述の報告に比しても低値であり、加えて実際の波形をみても駆血側の駆血解除後の脈波の増大が不十分であった。これらは本症例における血管内皮機能の低下を示唆するものと考えられた。成人では様々な環境要因が血管内皮機能の低下に関与していることが多いが、本症例において血管障害を惹起する明らかな環境要因は存在せず、代謝疾患などの基礎疾患も存在しないことから、この血管内皮機能低下は前述に述べたような遺伝的要因によるものである可能性があると考えられた。アセチルコリン負荷試験において冠攣縮が冠動脈 3 枝全てでみられた結果もあわせて考えると、本症例では冠動脈を含む全身性の血管内皮機能の低下が遺伝的に存在し、それが小児期の CSA 発症につながった可能性が示唆された。現在までに小児期発症 CSA に対して血管内皮機能の評価を行った報告は存在せず、今回得られた知見が小児期発症 CSA に共通するものか、本症例に限ったものなのかは不明である。また、小児領域における血管内皮機能の評価については前述のように明確な基準が存在せず、正確な測定も成人に比して難しい部分があ

るため、今回の結果をもって本症例に明らかな血管内皮機能障害が存在すると断定することはできない。ただ、小児期発症のCSAが遺伝的素因を有する可能性は高く、仮に全身性の血管内皮機能障害の存在がその発症に関与すると考えた場合、遠隔期に冠動脈以外の臓器への影響が生じる可能性は念頭においておく必要がある。本症例ではRH-PATの経時的な評価や他の血管内皮機能の評価を行いつつ、他臓器病変の出現などにも留意してフォローしていく予定である。小児期発症CSAの病態や長期的なリスクはいまだに不明であり、今後は症例の集積に加えて血管内皮機能評価など多角的なアプローチを行うことでその解明を目指すことも重要と考えられた。

結論

RH-PATにより血管内皮機能の低下が示唆された小児期発症のCSAを経験した。本症例では、CSAが小児期に発症した要因として全身性の血管内皮機能低下の関与が示唆された。小児期発症CSAの病態や長期予後は不明だが、全身性の血管内皮機能低下が背景に存在する可能性や他臓器への影響も念頭において慎重なフォローアップが必要と考えられる。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反(COI)はない。

著者の役割

池田翔：論文構想、患者情報の収集、論文原稿作成
石井卓：論文構想、患者情報の確認、論文原稿作成
細川獎：論文構想、患者情報の確認、論文原稿の確認と修正
野村知弘：患者情報の収集、論文原稿の確認と修正
長島彩子：患者情報の収集、論文原稿の確認と修正
渡邊友博：患者情報の確認、論文原稿の確認と修正
土井庄三郎：患者情報の確認、論文原稿の確認と修正
著者全員が出版原稿の最終承認を行った。

引用文献

- 1) Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al: Coronary artery spasm: New insights. *J Interv Cardiol* 2020; **20**: 1–10
- 2) 日本循環器学会、日本冠疾患学会、日本胸部外科学会、ほか：冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン 2013
- 3) Hubelt A, Seitz A, Pereyra MV, et al: Coronary artery spasm: The interplay between endothelial dysfunction and vascular smooth muscle cell hyperreactivity. *Eur Cardiol* 2020; **15**: e12
- 4) Teragawa H, Mitsuba N, Ishibashi K, et al: Evaluation of coronary microvascular function in patients with vaso-spastic angina. *World J Cardiol* 2013; **5**: 1–7
- 5) Shimohigoshi M, Takahashi K, Hirose M, et al: Vasospastic angina in a pediatric case suspected of being associated with orthostatic hypotension. *大阪母子医療センター雑誌* 2017; **33**: 33–39
- 6) Yasue H, Kugiyama K: Coronary spasm: Clinical features and pathogenesis. *Intern Med* 1997; **36**: 760–765
- 7) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; **78**: 1–9
- 8) Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, et al: Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vaso-spastic angina. *Circulation* 2010; **74**: 1943–1950
- 9) Odanaka Y, Okumura K, Ozaki N, et al: Coronary spastic angina in two pediatric patients. *Ped Cardiol Card Surg* 2012; **28**: 56–64
- 10) Sugiishi M, Takatsu F: Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; **87**: 76–79
- 11) Shimabukuro M, Shinzato T, Higa S, et al: Enhanced insulin response relates to acetylcholine-induced vasoconstriction in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 356–361
- 12) Pristipino C, Beltrame FJ, Finocchiaro LM, et al: Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; **101**: 1102–1108
- 13) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al: T-786→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; **99**: 2864–2870
- 14) Nakano T, Osanai T, Tomita H, et al: Enhanced activity of variant phospholipase C-delta1 protein (R257H) detected in patients with coronary artery spasm. *Circulation* 2002; **105**: 2024–2029
- 15) Dumont J, Merouf D, Bauters C, et al: Association of ornithine transcarbamylase gene polymorphisms with hypertension and coronary artery vasomotion. *Am J Hypertens* 2009; **22**: 993–1000
- 16) Moriyama Y, Tsunoda R, Harada M, et al: Nitric oxide-mediated vasodilatation is decreased in forearm resistance vessels in patients with coronary spastic angina. *Jpn Circ* 2001; **65**: 81–86
- 17) Ford JT, Rocchiccioli P, Good R, et al: Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J* 2018; **39**: 4086–4097
- 18) Matsuzawa Y, Li J, Aoki T, et al: Predictive value of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry for coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2015; **26**: 231–238
- 19) Sugiyama S: Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT)による血管内皮機能評価. *心臓* 2014; **46**: 1330–1335
- 20) Bonetti OP, Pumper MG, Higano TS, et al: Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 2137–2141
- 21) Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon JR, et al: Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; **4**:

- e002270
- 22) Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, et al: Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**: e000426
 - 23) Agarwal C, Cohen HW, Muzumdar RH, et al: Obesity, hyperglycemia and endothelial function in inner city Bronx adolescents: A cross-sectional study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; **2013**: 18
 - 24) Haller MJ, Stein J, Shuster J, et al: Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; **8**: 193–198