

アセチルコリン冠動脈内注入による PTCA 施行部位の冠攣縮性に関する検討

Coronary vasospastic activity at sites of percutaneous transluminal coronary angioplasty: Evaluation using intracoronary acetylcholine administration

桐ヶ谷 肇  
相澤 忠範  
小笠原 憲  
廣坂 朗  
佐久間 徹  
田渕 禎三  
最上 秀夫  
太田 昭夫  
加藤 和三

Hajime KIRIGAYA  
Tadanori AIZAWA  
Ken OGASAWARA  
Akira HIROSAKA  
Tohru SAKUMA  
Teizo TABUCHI  
Hideo MOGAMI  
Akio OHTA  
Kazuzo KATO

Summary

To investigate coronary vasospastic activity after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), we performed intracoronary injection of acetylcholine in 55 patients, mean 3.3 months after successful PTCA. Coronary spasm was defined as transient total or subtotal occlusion of the PTCA sites. Sixty-nine lesions of the 55 patients were examined to determine whether spasm was provoked by incremental doses of acetylcholine. Restenosis was defined as coronary luminal narrowing of  $\geq 50\%$  after nitroglycerin or isosorbide dinitrate. Twenty of the 55 patients (36%) and 23 of the 69 lesions (33%) had coronary spasm. There was no correlation between the incidence of coronary spasm and the interval from PTCA to the acetylcholine test. The spasm was provoked in 17 lesions of the 50 non-restenotic lesions (34%) and was also provoked in 6 of the 19 restenotic lesions (32%). On the other hand, restenoses occurred in 6 of the 23 spastic lesions (26%) and in 13 of the 43 non-spastic lesions (28%). There was no correlation between the incidence of coronary spasm and the occurrence of restenoses. Twenty-four patients had undergone acetylcholine provocative test before PTCA. Among these 24 patients, 11 had coronary spasm before PTCA, and 7 had coronary spasticity after PTCA. Four patients who had positive evidence of coronary spasm before PTCA did not show negative spasm after PTCA. On the other hand, 3 patients who did not show evidence of coronary

spasm showed positive evidence of coronary spasm after PTCA. The results of this study suggest that the coronary arterial wall injury caused by balloon inflation provokes local coronary hyperreactivity to acetylcholine and may be responsible for precipitating coronary vasospasm.

### Key words

Coronary spasm  
Restenosis

Acetylcholine

Endothelium derived relaxation factor

Coronary angioplasty

## はじめに

冠攣縮は異型狭心症における心筋虚血発作に主要な役割を果たしているが<sup>1)</sup>, そのメカニズムについてはいまだ未解決な点が多い. 冠攣縮は ergonovine<sup>2)</sup>, methacholine<sup>3)</sup>, acetylcholine<sup>4)</sup>, histamine<sup>5)</sup>, 運動負荷<sup>6)</sup>, 寒冷昇圧試験<sup>7)</sup>, 過呼吸<sup>8)</sup> など, 複数の因子により誘発されることから, 冠動脈局所の非特異的な過敏反応によるものと考えられている<sup>9,10)</sup>.

動物実験においては, バルーンカテーテルにより冠動脈内皮細胞を剝離することにより, 剝離部位に一致した冠攣縮を誘発できることが証明されている<sup>11,14)</sup>. ヒトにおいては経皮的冠動脈形成術 (PTCA) により狭窄部位をバルーンカテーテルで拡張すると, 内膜および中膜の著しい障害をきたすことが組織学的に証明されている<sup>15)</sup>. また, PTCA の直後には拡張部位とその末梢冠動脈に血管収縮が生じるとされている<sup>16)</sup>. さらに, PTCA 成功例の慢性期追跡造影検査時に ergonovine 負荷試験を施行すると, 21~31% の症例に PTCA 施行部位の冠攣縮が誘発されると報告されている<sup>17,18)</sup>.

1980年, Furchgott ら<sup>19)</sup>は, acetylcholine には内皮細胞由来血管弛緩因子 (endothelium derived relaxation factor: EDRF) 遊離作用があり, 正常内皮細胞の血管は拡張させるが, 内皮細胞を剝離した血管では拡張作用を示さないことを報告した. その後, Ludmer ら<sup>20)</sup>は, acetylcholine には正常冠動脈を拡張させ, 動脈硬化性冠動脈を収縮させる “paradoxical vasoconstriction” 作用のあることを報告した. また, Okumura

ら<sup>21)</sup>は, acetylcholine の冠動脈内注入は異型狭心症の冠攣縮誘発に, 高い感受性と特異性を示すと報告した.

最近, Shimokawa ら<sup>22,23)</sup>は, バルーンカテーテルでブタ冠動脈の内皮細胞を剝離し, 4週間後の慢性期に内皮細胞の再生を組織学的に確認したが, 剝離部位の冠動脈が EDRF の一つである serotonin に対して過剰収縮を示したことから, 再生内皮細胞における機能不全の存在を指摘し, 冠攣縮発生における内皮細胞障害の役割について報告した. 本報では, EDRF 遊離因子であると同時に冠攣縮誘発因子の一つでもある acetylcholine に対し PTCA 成功例におけるバルーン拡張部位が, その修復期においていかなる反応を示すかを調べ, ヒトにおける冠攣縮の発生と内皮細胞障害の関連性について検討した.

## 対象と方法

### 1. 対象

当院にて初回 PTCA に成功し, 慢性期 (1~6ヵ月) の追跡確認造影検査時に acetylcholine 冠動脈内注入を施行した 55 例を対象とした. 男性 42 例, 女性 13 例, 年齢は 42~74 歳, 平均 59 歳であった. PTCA 前に異型狭心症と診断された症例は除外した. また, PTCA 後の慢性期確認造影検査時に, 再狭窄による不安定狭心症を呈していた症例も除外した. 55 例中, PTCA 前の診断カテーテル検査で acetylcholine 負荷試験を施行した症例は 24 例であった. 対象の PTCA 施行時の臨床病型は, 労作狭心症 17 例, 労作兼安静狭心症 5 例, 不安定狭心症 11 例, 急性心筋梗塞 5 例, 陳旧性心筋梗塞 17 例であった. また, 冠

動脈病変枝数(内腔狭窄率75%以上を有意狭窄とした)は、一枝病変37例、二枝病変18例で、計73病変の内の69病変に対しPTCAを施行した。

## 2. 冠動脈造影とacetylcholine 負荷試験

冠攣縮はacetylcholineの冠動脈内注入により、PTCA施行血管の一過性完全閉塞または亜完全閉塞(造影遅延を伴う99%狭窄)を呈したものと定義した。また、再狭窄は硝酸薬投与後の造影で内腔狭窄率50%以上と定義した。Acetylcholine負荷はすべての抗狭心症薬を検査24時間前より中止し、投与方法はYasueら<sup>4)</sup>の方法に準じて施行した。左右冠動脈のコントロール造影の後、経静脈的にペーシングカテーテルを右室へ留置し、刺激レート40~50/分のデマンドモードに設定した。ヘパリン加生理食塩液10mlに溶解したacetylcholineを、左冠動脈へは25, 50, 100 $\mu$ gまで、右冠動脈へは25, 50 $\mu$ gまで、それぞれ1分間かけて緩徐に注入し、各注入終了1分後に造影を繰り返した。途中で冠攣縮を生じたり、胸痛を伴う心電図ST-T変化を生じた場合はその時点で中止した。最後にnitroglycerin 0.3mgまたはisosorbide dinitrate 5mgを冠注し、左右冠動脈造影を施行した。

統計学的検定は $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。また、本試験はすべての患者の同意を得て施行した。

## 結 果

### 1. Acetylcholine 冠注による冠攣縮誘発率

PTCA施行血管の冠攣縮を、55例中20例(36%)、69病変中23病変(33%)に認めた。Fig. 1にPTCA施行時の各臨床病型別の冠攣縮誘発率を示した。労作狭心症29%、労作兼安静狭心症80%、不安定狭心症36%、急性心筋梗塞20%、陳旧性心筋梗塞35%であった。

### 2. PTCA 施行から造影検査までの期間と冠攣縮誘発率

PTCA施行からacetylcholine負荷試験までの期間は平均3.3ヵ月であった。症例をstage I:

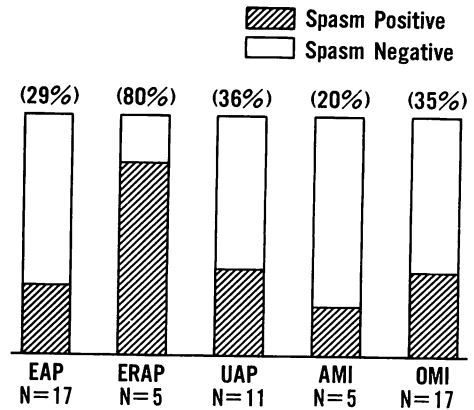


Fig. 1. Incidence of coronary spasm at PTCA sites in 55 patients.

EAP=effort angina pectoris; ERAP=effort and rest angina pectoris; UAP=unstable angina pectoris; AMI=acute myocardial infarction; OMI=old myocardial infarction.

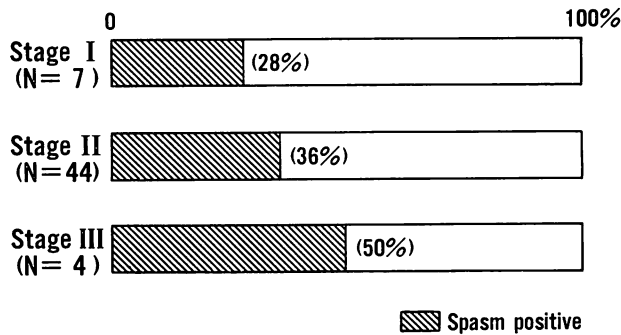
30~60日, stage II: 61~120日, stage III: 121~180日の3期間に分類し、各stageにおける冠攣縮誘発率を比較した。各stageの誘発率は、それぞれI: 28%, II: 36%, III: 50%で、PTCA後長時間を経過している症例ほど陽性率が高い傾向が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 2)。

### 3. 冠攣縮と再狭窄

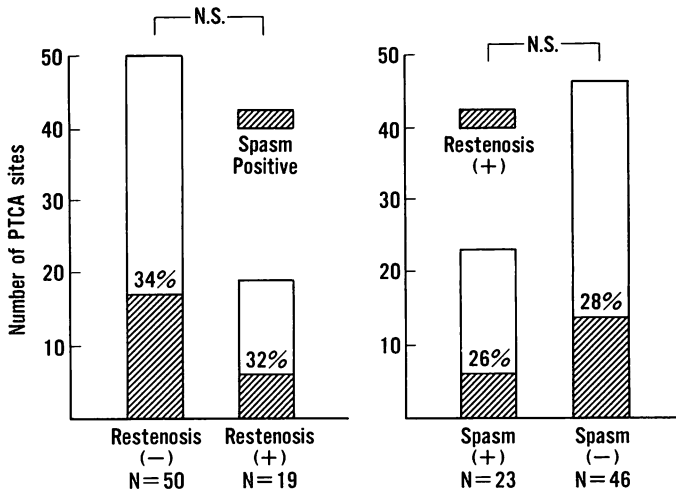
冠動脈造影上の再狭窄は69病変中19病変(28%)に認められた。Fig. 3は冠攣縮と再狭窄の関係を示したものである。再狭窄のない50病変中17病変(34%)に冠攣縮を認めたのに対し、再狭窄を認めた19病変中6病変(32%)にも冠攣縮を認めた(N.S.)。逆に、冠攣縮を認めた23病変中6病変(26%)が再狭窄を示したのに対し、冠攣縮を認めなかった46病変中13病変(28%)にも再狭窄を認めた(N.S.)。

### 4. PTCA 前後における冠攣縮性の変化

PTCAの前後でacetylcholine負荷試験を施行した24例について、PTCA前後における冠攣縮性の変化をFig. 4に示す。全体ではPTCA前冠攣縮陽性11例、陰性13例で、PTCA後は4



**Fig. 2. Incidence of coronary spasm in different stages after PTCA in 55 patients.**  
 Stage I, II and III represent intervals from PTCA to acetylcholine test.  
 Stage I=30~60 days; Stage II=61~120 days; Stage III=121~180 days after PTCA.



**Fig. 3. Relationship between angiographic restenosis and occurrence of coronary spasm at 69 PTCA sites.**

例が陰性化し, 3例が陽性化した。

病型別にみると, 労作狭心症では PTCA 施行前の acetylcholine 負荷試験で 10 例中 4 例が冠攣縮陽性であった。PTCA 後の慢性期検査では, この 4 例中 2 例が冠攣縮陰性となり, 他の 2 例は陽性のままであった。冠攣縮が陰性化した 2 例はいずれも非再狭窄例であったが, PTCA 後も冠攣縮が誘発された 2 例中 1 例は再狭窄例で, 残り 1 例は非再狭窄例であった。また, PTCA 前冠攣縮陰性であった労作狭心症 6 例中 1 例が PTCA

後陽性となったが, この 1 例は非再狭窄例であった。労作兼安静狭心症では, PTCA 前に acetylcholine 負荷試験を施行した 3 例すべてが冠攣縮陽性であった。PTCA 後 3 例中 1 例は陰性化した, この 1 例は非再狭窄例であった。また, PTCA 後も冠攣縮陽性を示した 2 例中 1 例は再狭窄例で, 他の 1 例は非再狭窄例であった。陳旧性心筋梗塞では, PTCA 前 8 例中 3 例が冠攣縮陽性で, PTCA 後 3 例中 1 例は陰性化し, 残り 2 例は陽性のままであった。しかし, この

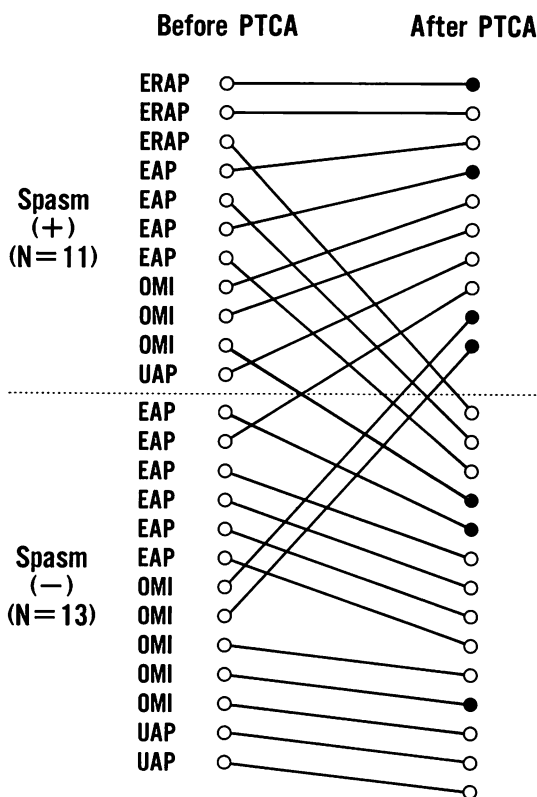


Fig. 4. Changes of coronary spasticity before and after PTCA in 24 patients.

Open circles=restenosis (-); closed circles=restenosis (+).

Abbreviations are the same as in Fig. 1.

PTCA 後も冠攣縮陽性を示した2例はいずれも非再狭窄例であった。逆に、PTCA 前冠攣縮陰性であった5例中2例は、PTCA 後新たに冠攣縮陽性となった。不安定狭心症では3例のみにPTCA 前の acetylcholine 負荷試験が可能であった。PTCA 前、1例は冠攣縮陽性で、他の2例は陰性であった。PTCA 後、3例とも再狭窄はきたさなかったが、冠攣縮性にも変化はなかった。

以上、PTCA 前後で acetylcholine 負荷試験を施行した24例についても、PTCA 後冠攣縮陽性を示した10例中4例(40%)が再狭窄を示したのに対し、冠攣縮陰性14例中3例(21%)にも再

狭窄を認め、冠攣縮と再狭窄の間に関連性は認められなかった。

#### 5. Acetylcholine 負荷試験の安全性

55例中20例に冠攣縮を認めたが、そのうち16例は数分以内に自然寛解し、4例のみが冠攣縮解除のために硝酸薬の冠注を必要とした。また、2例に一過性心房細動を認めたが、その他には心室性不整脈や血圧低下などの重篤な合併症は認められなかった。

#### 考 察

冠攣縮の発生機序はいまだ完全には解明されていないが、複数の薬剤や手技により誘発されることから、現時点では動脈硬化に伴う冠動脈局所の過敏反応と考えられている<sup>9)</sup>。

Okumura ら<sup>21)</sup>は、70例の異型狭心症患者に acetylcholine の冠動脈内注入を行ない、63例に冠攣縮が誘発されたが、異型狭心症以外の93例においては1例のみしか誘発されなかったことより、acetylcholine の冠動脈内注入は異型狭心症の冠攣縮誘発において、感受性90%、特異性99%と報告している。これに対し、Ludmer ら<sup>20)</sup>は、acetylcholine の冠動脈内持続注入により、動脈硬化性冠疾患の63%に冠血管収縮による完全閉塞を認めたと報告している。

今回の結果では、PTCA 前に acetylcholine 負荷試験を施行した24例中11例(46%)に冠攣縮を認め、PTCA 施行後の55例中20例(36%)にも冠攣縮を認めた。我々および Ludmer らの結果と Okumura らの報告にはかなりの相違がある。その理由として、第一に Okumura らの報告ではコントロール群の大部分がいわゆる“atypical chest pain”であったことが考えられる。動脈硬化性冠疾患の心筋虚血に関与する因子として、冠攣縮は異型狭心症のみに特異的なものではないことは既に知られている<sup>24,25)</sup>。したがって、異型狭心症以外の動脈硬化性疾患をコントロール群とした場合には、異型狭心症の冠攣縮誘発における acetylcholine 冠動脈内注入の特異性は低い

と考えられる。第二の問題点は、acetylcholine は異型狭心症の冠攣縮誘発に高い感受性をもつと同時に、EDRF 遊離因子の一因として、動脈硬化による内皮細胞障害のある冠動脈に対しては、血管平滑筋に対する直接作用が EDRF の産生を凌駕し、血管収縮作用を示すことである。すなわち、今回冠攣縮を冠動脈の一過性完全閉塞または亜完全閉塞と定義したが、この冠閉塞が異型狭心症に認められるタイプの血管収縮(冠動脈局所の過敏反応)なのか、それとも acetylcholine の血管平滑筋に対する直接作用の結果生じた強度の血管収縮によるものなのかが問題となる。しかし、造影所見のみからこの両者を鑑別することは困難と考えられた。

PTCA は器質的狭窄による閉塞性冠動脈疾患の重要な治療手段となったが、冠攣縮を合併している症例においては再狭窄率が高いとの報告がある<sup>18,26~29)</sup>。一方、再狭窄の頻度はその定義により若干の差はあるが、一般に 30~40% に発生し<sup>30,31)</sup>、PTCA 施行後 2~3 ヶ月が最も発生率が高いと報告されている<sup>32,33)</sup>。今回、PTCA 施行から acetylcholine 負荷試験までの期間を、施行後比較的早期の stage I (30~60 日)、最も再狭窄率が高いと考えられる stage II (61~120 日)、再狭窄出現率の比較的少ないと考えられる stage III (121~180 日) の 3 期に分け、各 stage における冠攣縮誘発率を検討した。Stage が進むにつれ誘発率は増加傾向 (I: 28%, II: 36%, III: 50%) を示したが、stage I と III の症例数が少なく、統計学的有意差は認められなかった。

Shimokawa ら<sup>22,23)</sup> は、ブタ冠動脈の内皮細胞をバルーンカテーテルで剝離した後、4 週間後に内皮細胞依存血管弛緩反応を serotonin を用いて調べた結果、冠動脈は弛緩せず、逆に収縮作用を示し、さらにその部位の内皮細胞には組織学的な形態異常が認められたと報告している。また、Egashira ら<sup>12)</sup> や Yamamoto ら<sup>14)</sup> も同様に、内皮細胞を剝離したブタ冠動脈が 3 ヶ月後の慢性期においても histamine により冠攣縮が誘発される

ことを示した。そして、それらの動物実験結果より、慢性期の再生内皮細胞には機能不全が存在することを指摘した。今回の study で PTCA 施行後 1~6 ヶ月の慢性期でも冠攣縮が誘発されたことは、ヒトにおいても PTCA 施行後の再生内皮細胞には機能不全が存在している可能性を示唆するものである。

今回の結果では再狭窄率が 28% で、従来の報告よりやや低値を示した。この一因として、初回 PTCA に成功しても慢性期確認造影検査時またはそれ以前に、再狭窄による不安定狭心症を呈した症例は acetylcholine 負荷試験の対象から除外したためと考えられる。したがって、PTCA 施行連続例においては再狭窄率は上記数値より高値を示すと考えられるが、それら除外例における冠攣縮性と再狭窄の関連については不明である。

Bertrand ら<sup>18)</sup> は、初回 PTCA に成功した 437 例について、6 ヶ月後に ergonovine 負荷試験を施行し、冠攣縮陽性例の再狭窄率は 47% で、陰性例の再狭窄率は 20% であったことから、再狭窄の発生に冠攣縮が関与していることを報告した。今回の study では再狭窄と冠攣縮性の間に関連は認められなかった。Bertrand らの報告との相違の理由としては、我々の研究では症例数が 55 例と少なかったこと、冠攣縮誘発に使用した薬剤の違い、そして、冠攣縮の定義などに原因があると考えられる。

MacAlpin<sup>24)</sup> は内腔狭窄率 50% 以上の動脈硬化性病変を有する冠動脈では、その冠動脈外径が僅か 9% 減少しただけで理論上その冠動脈は完全閉塞をきたすという“geometric theory”を提唱し、冠攣縮は生理的な冠血管収縮の範囲で説明可能であると報告した。これに対し、Freedman ら<sup>35)</sup> は、ergonovine に対する冠動脈局所の過剰収縮は geometric theory のみでは説明できないと反論した。今回の我々の結果でも、冠攣縮は再狭窄病変(内腔狭窄率 50% 以上)の 32% に発生し、一方、非再狭窄病変(内腔狭窄率 50% 以下)の 34% にも発生しており、PTCA 後の冠攣縮

についても geometric theory のみでは説明できない症例のあることが示唆された。

PTCA の前後で acetylcholine 負荷試験を施行した 24 例中 7 例に冠攣縮性の変化を認めたことは非常に興味深い。当院においては冠動脈造影にて実測 75% 以上の器質的狭窄を有する症例にのみ PTCA を施行しており、PTCA 前の冠攣縮陽性例については geometric theory で説明できる症例もある。しかし、PTCA 前に陰性であった 13 例の内、3 例が PTCA 後に新たな冠攣縮性を示した。これら 3 例に動物実験における冠攣縮モデルのメカニズムが当てはまるとすれば、PTCA による血管壁傷害の結果、その修復過程において冠動脈局所の過敏性が生じた可能性がある。しかし、この局所過敏性が再生内皮細胞の機能不全によるものなのか、それとも血管平滑筋や自律神経をも含めた血管壁全体の障害によるものなのかに関しては、今後さらに検討が必要と考えられる。

PTCA 施行患者の経過観察において最も重要な問題点は再狭窄である。再狭窄を示唆する胸痛発作や、心電図変化が認められた場合は、その時点で血管造影を施行し再狭窄の有無を確認するのが一般的である。そして、もし確認造影で狭心症をきたす程の再狭窄が認められなかった場合には、今回の study で明らかのように再狭窄と冠攣縮は無関係に起こり得ることから、その狭心症発作の原因として冠攣縮の関与を考慮に入れる必要がある。そして、PTCA 施行例の冠攣縮性について検討する場合、acetylcholine の冠動脈内注入は ergonovine 投与と異なり冠攣縮の持続時間が短かく、ほとんどの症例が硝酸薬の投与を必要とせず自然に寛解するため、安全かつ信頼性の高い検査法と考えられる。

## 結 論

1. 初回 PTCA に成功した 55 例中 20 例 (36%)、69 病変中 23 病変 (33%) に acetylcholine による冠攣縮を認めた。

2. PTCA 施行から acetylcholine 負荷試験までの期間と冠攣縮誘発率には差がなかった。

3. 再狭窄の有無と冠攣縮性にも関連はなかった。

4. PTCA 後新たに冠攣縮が陽性になった症例があり、これらの症例では PTCA による冠動脈壁の局所傷害が原因となっている可能性が示唆された。

5. Acetylcholine 冠注による重篤な合併症は認められなかった。

## 要 約

初回 PTCA に成功した 55 例、69 病変に対し、慢性期の追跡確認造影検査時に acetylcholine の冠動脈内注入を施行し、PTCA 施行血管の冠攣縮性について検討した。冠攣縮は全体では 20 例 (36%)、23 病変 (33%) に生じ、臨床病型別では労作兼安静狭心症が 80% と最も高値を示した。しかし、労作狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞においても、それぞれ 29%、36%、20%、35% が冠攣縮陽性を示した。PTCA 施行から acetylcholine 負荷試験までの期間と冠攣縮誘発率に差はなく、慢性期における再生内皮細胞の機能不全の存在が示唆された。再狭窄は 69 病変中 19 病変 (28%) に認められた。冠攣縮は再狭窄のない 50 病変中 17 病変 (34%)、再狭窄のある 19 病変中 6 病変 (32%) に認めた。逆に、冠攣縮を認めた 23 病変中 6 病変 (26%) が再狭窄を示し、冠攣縮陰性の 46 病変中 13 病変 (28%) にも再狭窄を認めた。したがって、acetylcholine により誘発された冠攣縮と再狭窄の間に関連は認められなかった。PTCA 前後で acetylcholine 負荷試験を施行した症例は 24 例で、このうち 11 例は PTCA 前冠攣縮陽性であったが、PTCA 後は 4 例が陰性化した。また、PTCA 前陰性であった 13 例中 3 例は PTCA 後陽性となった。PTCA 後新たに冠攣縮陽性となった症例については、バルーン拡張による血管壁損傷が冠動脈局所の過敏性を惹起した可能性が示唆された。Acetylcholine

冠動脈内注入により, 一過性の心房細動を2例に認めたが, その他の重篤な合併症はなかった. PTCA 施行後の冠攣縮性狭心症の診断に, acetylcholine の冠動脈内注入は有用かつ安全性の高い検査法と考えられた.

#### 文 献

- 1) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG: Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina: Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* **288**: 745-750, 1973
- 2) Heupler FA, Proudfit WL, Razavi M, Shirey EK, Greenstreet R, Sheldon WC: Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* **41**: 631-640, 1978
- 3) Endo M, Hirokawa K, Kaneko N, Hase K, Inoue Y, Konno S: Prinzmetal's variant angina: Coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. *N Engl J Med* **294**: 252-255, 1976
- 4) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T: Induction of coronary spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of the parasympathetic nervous system in pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* **74**: 955-963, 1986
- 5) Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz NE, Baim DS, Harrison DC: Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J* **102**: 819-822, 1981
- 6) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: Role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* **59**: 938-948, 1979
- 7) Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, Verani MS, Zacca N, Jamal N, Miller RR, Luchi RJ: Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. *Circulation* **62**: 925-932, 1980
- 8) Girotti LA, Crosatto JR, Messuti H, Kaski JC, Rivas CA, Araujo LI, Vetulli HD, Dyszel E: The hyperventilation test as a method for developing successful therapy in Prinzmetal's angina. *Am J Cardiol* **49**: 834-841, 1982
- 9) Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, Davies G, Maseri A: Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* **74**: 1255-1265, 1986
- 10) Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D: Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol* **14**: 1456-1463, 1989
- 11) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M: Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science* **221**: 560-562, 1983
- 12) Egashira K, Tomoike H, Yamamoto Y, Yamada A, Hayashi Y, Nakamura M: Histamine-induced coronary spasm in regions of intimal thickening in miniature pigs: Roles of serum cholesterol and spontaneous or induced intimal thickening. *Circulation* **74**: 826-837, 1986
- 13) Lam JY, Chesebro JH, Steele PM, Badimon L, Fuster V: Is vasospasm related to platelet deposition?: Relationship in a preparation of arterial in vivo. *Circulation* **75**: 243-248, 1987
- 14) Yamamoto Y, Tomoike H, Egashira K, Kobayashi T, Kawasaki T, Nakamura M: Pathogenesis of coronary artery spasm in miniature swine with regional intimal thickening after balloon denudation. *Circ Res* **60**: 113-121, 1987
- 15) Vliestra RE, David DR: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. FA Davis, Philadelphia, 1987, pp 26-27
- 16) Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML: Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* **78**: 1323-1334, 1988
- 17) Quyyumi AA, Raphael M, Perrins EJ, Shapiro LM, Rickards AF, Fox KM: Incidence of spasm at the site of previous successful transluminal coronary angioplasty: Effect of ergometrine maleate in consecutive patients. *Br Heart J* **56**: 27-32, 1986
- 18) Bertrand ME, Lablanche JM, Fourrier JL, Gommeaux A, Ruel M: Relation to restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty to vasomotion of the dilated coronary arterial segment. *Am J Cardiol* **63**: 277-281, 1989
- 19) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**: 373-376, 1980
- 20) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*



- 315: 1046-1051, 1986
- 21) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, Matsuyama K: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* **12**: 883-888, 1988
  - 22) Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM: Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin. *Circ Res* **61**: 256-270, 1987
  - 23) Shimokawa H, Vanhoutte PM: Angiographic demonstration of hyperconstriction induced by serotonin and aggregating platelets in porcine coronary arteries with regenerated endothelium. *J Am Coll Cardiol* **13** (Suppl): 31A, 1989 (abstr)
  - 24) Maseri A, Severi S, Nes MD, L'abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Parodi O, Biagini A, Distante A: Variant angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* **42**: 1019-1035, 1978
  - 25) Bertrand ME, LaBlache JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* **65**: 1299-1306, 1982
  - 26) David PR, Waters DD, Scholl JM, Crepeau J, Szlachcic J, Lesperance J, Hudon G, Bourassa MG: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with variant angina. *Circulation* **66**: 695-702, 1982
  - 27) Hollman J, Austin G, Gruentzig AR, Douglas JS, King SB: Coronary artery spasm at the site of angioplasty in the first 2 months after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **2**: 1039-1045, 1983
  - 28) Corcos T, David PR, Bourassa MG, Val PG, Robert J, Mata LA, Waters DD: Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. *J Am Coll Cardiol* **5**: 1046-1054, 1985
  - 29) Bertrand ME, LaBlanche JM, Thieuleux FA, Fourrier JL, Traisnel G, Asseman P: Comparative results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with dynamic versus fixed coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* **8**: 504-508, 1986
  - 30) Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, Mock MB: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* **53** (Suppl): 77C-81C, 1984
  - 31) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB, Gruentzig AR: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* **73**: 710-717, 1986
  - 32) Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* **12**: 616-623, 1988
  - 33) Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JHC, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A timerelated phenomenon. *Circulation* **77**: 361-371, 1988
  - 34) MacAlpin RN: Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. *Circulation* **61**: 296-301, 1980
  - 35) Freedman B, Richmond DR, Kelly DT: Pathophysiology of coronary artery spasm. *Circulation* **66**: 705-709, 1982