

冠攣縮性狭心症における冠動脈径の 経年変化について：攣縮部と非攣縮 部との比較

Changes of Coronary Artery Diameter During Follow-up in Patients With Vasospastic Angina : Comparison of Spastic and Non-spastic Sites

辺 泰 樹
内田 達郎
春田 昭二
篠田 尚克
加藤 丈二
杉 浦 亮
青鹿 佳和
森 文 章
大森 久子
児玉 秋生
笠原 信弥
広澤弘七郎
細田 瑛一*

Taesoo BYUN, MD
Tatsuro UCHIDA, MD
Syoji HARUTA, MD
Naoyoshi SHINODA, MD
Jyoji KATO, MD
Ryo SUGIURA, MD
Yoshikazu AOKA, MD
Fumiaki MORI, MD
Hisako OOMORI, MD
Shusei KODAMA, MD
Shinya KASAHARA, MD
Koshichiro HIROSAWA, MD
Saichi HOSODA, MD, FJCC*

Abstract

The relationship between coronary vasospasticity and the development of atherosclerotic lesion was studied in 24 patients with vasospastic angina.

All patients had no organic stenosis initially and underwent follow-up coronary angiography at 66±9 months after the initial examination. The coronary artery diameter was measured with the contour detection method. The spastic and non-spastic sites were identified at the initial coronary angiography with the acetylcholine provocation test. The change of the luminal diameter (ΔLD) and the ratio of the change of luminal diameter (% ΔLD) were compared at the spastic and the non-spastic sites.

The follow-up examination showed significant decreases of coronary artery diameter in both the spastic (2.35±0.67 vs 2.16±0.58 mm, $p < 0.001$) and non-spastic sites (2.66±0.91 vs 2.54±0.84 mm, $p = 0.02$). However, ΔLD and % ΔLD were not different between the spastic and non-spastic sites (ΔLD : -0.19±0.40 vs -0.12±0.46 mm, NS; % ΔLD : -6.7±14.8% vs -3.2±17.0%, NS).

In conclusion, coronary vasospasticity does not promote the development of atherosclerotic lesion.

Key Words

Coronary vasospasm, Atherosclerosis, Angiography (coronary), Acetylcholine

はじめに

冠攣縮は異型狭心症をはじめとして¹⁾、不安定狭心

症、急性心筋梗塞などの虚血性心疾患の病因、病態に重要な役割を果たしている。冠攣縮部に急速に動脈硬化病変の進行が認められたという報告や^{2,3)}、実験的に

仙台循環器病センター：〒981-31 宮城県仙台市本田町 21-1; *東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 内科
Sendai Cardiovascular Center, Sendai; *Department of Cardiology, Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo
Address for reprints : BYUN T, MD, Sendai Cardiovascular Center, Honda-machi 21-1, Sendai 981-31
Manuscript received March 11, 1996; revised June 4, 1996; accepted June 7, 1996

冠攣縮部に動脈硬化病変が形成されたという報告などから⁴⁾、冠攣縮が動脈硬化の結果ではなく、原因としてその役割が注目されている。しかし冠攣縮性狭心症のうち、冠動脈造影上いわゆる正常像を呈する症例の予後は極めて良好で、有意狭窄病変を有する症例と比べても心事故の発生率は低く⁵⁻⁸⁾、冠攣縮が動脈硬化性病変の形成を促進させるとは考えにくい。これまでに冠攣縮と動脈硬化性病変の進行との関連について論じられた報告で、冠動脈造影所見を詳細に検討した研究は少なく、一定の見解もない。

本研究では、冠攣縮が動脈硬化性病変の形成を促進させるか否かを明らかにすることを目的とし、冠動脈造影上、有意の器質的狭窄病変のない冠攣縮性狭心症の患者を対象として長期間の経過観察後に再度冠動脈造影を施行し、新たな狭窄病変の発生、進行の有無を検討した。

対象と方法

1. 対象

1988-1990年に有意狭窄のない冠攣縮性狭心症と診断された患者のうち、初回の冠動脈造影後、平均66±9ヵ月(48-85ヵ月)の観察期間の後、再度冠動脈造影検査を行いえた24症例を対象とした。性別は男21例、女3例、平均年齢は62±8歳であった。冠攣縮性狭心症の定義は、冠動脈造影検査中に自然発作が発現するか、あるいはacetylcholine負荷試験により、American Heart Association (AHA)分類で90%以上の冠攣縮と虚血性の心電図変化および胸痛が出現した症例とした。

2. 方法

初回の造影検査において攣縮部と非攣縮部を同定し、それぞれの血管径を2度の造影検査で比較した。冠動脈径の計測はCATHEX製心機能狭窄率解析システム(CCIP-310)を用い、isosorbide dinitrate投与後に辺縁検出法を用いて測定した。攣縮部は自然発作あるいはacetylcholine負荷試験で90%以上の冠動脈の攣縮が出現し、isosorbide dinitrate投与後の狭窄度が25%以下の部位とした。非攣縮部は同様にisosorbide dinitrate投与後の狭窄度が25%以下の部位のうち、acetylcholine負荷試験でも攣縮が発生しなかった部位で、測定の容易な中枢部を任意に選んだ。

攣縮部を67部位、非攣縮部を76部位選び、それぞ

Selected abbreviations and acronyms

AHA=American Heart Association
LD=luminal diameter

れの部位において初回造影時と再造影時の血管径の差[change of luminal diameter (Δ LD)=再造影時の血管径-初回造影時の血管径]と初回造影時の血管径に対する Δ LDの割合($\% \Delta$ LD= Δ LD/初回の血管径)を測定し、以下の項目に関して比較検討した。

- 1) 初回造影時と再造影時の冠動脈径の比較
- 2) 攣縮部と非攣縮部での Δ LD, $\% \Delta$ LDの比較
- 3) 初回の攣縮度による Δ LD, $\% \Delta$ LDの比較
- 4) 初回の攣縮形態による Δ LD, $\% \Delta$ LDの比較
- 5) 観察期間中の発作頻度による Δ LD, $\% \Delta$ LDの比較

攣縮形態は造影所見から局所性(focal)攣縮と瀰漫性(diffuse)攣縮とに分類し、完全閉塞は局所性攣縮とした。狭心症発作の定義は、硝酸薬の舌下投与を要する程度の胸部症状があり、かつ舌下投与が有効な例とした。

3. 統計学的解析

Paired *t* 検定, unpaired *t* 検定, 分散分析およびポストホックテストとしてFisherの最小有意差検定法を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

全24症例のうち、発作時心電図でST上昇が記録された症例は22症例(92%)であった。診断前の未治療の胸痛歴、観察期間、観察期間中の狭心症発作頻度、冠危険因子、使用薬剤数はTable 1のとおりである。

2. 初回の冠動脈造影所見

全24症例の冠動脈造影所見をTable 2に示す。表中に初回の攣縮部位、攣縮度、攣縮形態を示す。攣縮部位および攣縮度はAHA分類によった。

3. 血管径の経年変化

Fig. 1に初回および再造影時の血管径の変化を示した。攣縮部血管径は2.35±0.67から2.16±0.58 mmへ

Table 1 Clinical characteristics

Patient No.	Age (yr)	Sex	Angina period*1 (mo)	Follow-up (mo)	Frequency*2	ST change*3	Coronary risk factor				Medications				
							HT	HL	DM	Smoking	Ca antagonist	Nicorandil	Nitrate	Aspirin	Pravastatin
1	66	M	48	70	Frequent	Depression	+	+	+	-	2	0	1	0	0
2	69	M	1	66	Frequent	Elevation	-	-	-	+	2	1	1	0	0
3	63	M	1	67	None	Elevation	+	-	-	-	1	0	1	0	0
4	61	M	60	49	Frequent	Elevation	-	+	+	+	2	0	1	0	1
5	49	M	12	48	None	Elevation	+	-	+	+	1	0	1	0	0
6	60	M	1	64	Frequent	Elevation	-	-	-	-	1	1	1	1	0
7	60	M	41	65	Frequent	Elevation	+	-	-	+	2	1	1	0	0
8	76	F	1	63	Frequent	Elevation	+	+	-	-	1	1	1	0	0
9	74	M	1	71	Frequent	Elevation	+	+	-	-	2	1	1	0	0
10	67	M	1	69	Sporadic	Elevation	+	-	-	-	2	1	1	0	0
11	68	M	1	58	Sporadic	Elevation	-	+	+	+	1	0	1	0	1
12	49	F	1	64	Sporadic	Elevation	+	-	+	-	2	0	1	0	0
13	70	M	2	72	Frequent	Elevation	-	-	-	-	2	1	1	0	0
14	61	F	10	80	None	Elevation	+	-	-	-	1	1	0	0	0
15	53	M	1	60	Frequent	Elevation	+	+	-	+	1	1	2	0	1
16	62	M	37	85	Sporadic	Elevation	+	-	+	-	1	1	1	0	0
17	52	M	62	60	Sporadic	Elevation	+	-	+	+	2	0	1	0	0
18	59	M	2	58	Frequent	Elevation	+	-	+	+	2	0	2	0	0
19	69	M	120	69	None	Elevation	+	-	-	-	2	0	1	0	0
20	67	M	1	67	None	Elevation	-	-	+	-	2	0	1	1	0
21	56	M	38	61	Frequent	Elevation	-	-	-	-	1	0	1	0	0
22	59	M	1	76	None	Elevation	-	-	-	-	1	0	0	0	0
23	49	M	1	75	None	Elevation	-	-	-	-	2	0	1	0	0
24	62	M	8	75	None	Depression	-	-	-	-	1	0	0	0	0

*1Angina period before treatment, *2Frequency of angina attack; Frequent : more than a few times per month, Sporadic : less than once a month, *3ST change at angina attack.

HT=hypertension; HL=hyperlipidemia; DM=diabetes mellitus; mo=months.

と有意に ($p<0.001$) 狭小化し, 非攣縮部も 2.66 ± 0.91 から 2.54 ± 0.84 mm へと有意に ($p=0.02$) 狭小化した。

4. 攣縮部と非攣縮部の比較

Fig. 2 に攣縮部と非攣縮部での Δ LD, % Δ LD の比較を示した。 Δ LD は攣縮部で -0.19 ± 0.40 mm, 非攣縮部で -0.12 ± 0.46 mm, % Δ LD は攣縮部で $-6.7\pm 14.8\%$, 非攣縮部で $-3.2\pm 17.0\%$ であり, 両群間に有意な差は認められなかった。

5. 攣縮の程度による比較

攣縮部を初回造影時の攣縮度から 90% 群と 99-100% 群に分けて, Δ LD と % Δ LD を比較した結果を Fig. 3 に示した。 Δ LD は 90% 攣縮部で -0.15 ± 0.40 mm, 99-100% 攣縮部で -0.22 ± 0.41 mm, 非攣縮部で -0.12 ± 0.46 mm であり, % Δ LD は 90% 攣縮部で

$-5.8\pm 15.2\%$, 99-100% 攣縮部で $-7.5\pm 14.7\%$, 非攣縮部で $-3.2\pm 17.0\%$ であり, 3 群間に有意差はなかった。

6. 攣縮の形態による比較

攣縮の形態を局所性と瀰漫性に分け, Δ LD と % Δ LD の比較を Fig. 4 に示した。 Δ LD は局所性攣縮部で -0.24 ± 0.43 mm, 瀰漫性攣縮部で -0.12 ± 0.36 mm, 非攣縮部で -0.12 ± 0.46 mm であり, % Δ LD は局所性攣縮部で $-7.8\pm 15.0\%$, 瀰漫性攣縮部で $-5.6\pm 14.8\%$, 非攣縮部で $-3.2\pm 17.0\%$ であり, 3 群間に有意な差は認められなかった。

7. 発作の頻度による比較

観察期間中の狭心症発作の頻度が月に 1 回以上出現した群と月に 1 回未満であった群に分け, Δ LD, %

Table 2 Initial angiographic characteristics

Patient No.	Organic stenosis sites* ¹	Spastic sites (severity and type of spasm)* ²
1		#2 (100% f), #12 (100% f), #14 (100% f)
2		#1 (99% f), #2 (99% f), #3 (90% d), #6 (100% f)
3		#4PD (90% d), #4AV (90% d)
4		#4PD (90% d), #4AV (90% d), #7 (90% d), #8 (99% d), #9 (99% d), #11 (99% d), #12 (100% f)
5		#11 (100% f)
6	#10: 48%	#6 (90% f), #7 (100% f), #9 (100% f), #11 (90% d), #13 (90% d), #14 (90% d)
7		#1 (100% f), #7 (100% f), #9 (90% d), #11 (100% f)
8		#7 (90% d), #8 (90% d)
9	#6: 28%	#6 (100% f), #12 (100% f), #13 (100% f), #14 (100% f)
10	#6: 42%, #7: 25%, #9: 40%	#4AV (99% f)
11		#4AV (100% f)
12	#2: 25%	#2 (100% f)
13		#2 (90% f), #3 (90% f), #4PD (99% f)
14		#7 (99% f)
15		#1 (100% f), #11 (100% f)
16		#7 (99% f)
17		#2 (99% d), #7 (90% d), #9 (90% f)
18		#2 (90% d), #9 (99% f)
19	#2: 37%, #4AV: 28%	#6 (90% d), #7 (90% d), #8 (90% d), #9 (90% d)
20	#3: 42%	#8 (90% d)
21		#4AV (100% f), #7 (90% f)
22		#2 (99% f), #3 (99% d), #4AV (100% f), #11 (100% f)
23		#6 (90% d), #7 (90% d), #8 (90% d), #9 (90% d), #14 (100% f)
24		#2 (100% f), #6 (90% f), #7 (90% d)

*¹Organic stenosis was assessed using a quantitative computer based analysis system CCIP-310, CATHEX, Co., Tokyo, Japan.

*²Coronary segments were defined according to the AHA classification. Severity of spasm was graded according to the AHA classification. f=focal spasm; d=diffuse spasm; AV=atrioventricular node artery; PD=posterior descending artery.

ALDを比較した結果をFig. 5に示した。ΔLDは月に1回以上出現した群の攣縮部で -0.14 ± 0.41 mm, 月に1回未満であった群の攣縮部で -0.26 ± 0.39 mm, 非攣縮部で -0.12 ± 0.46 mmであり, %ΔLDは月に1回以上出現した群の攣縮部で $-4.6 \pm 15.5\%$, 月に1回未満であった群の攣縮部で $-9.7 \pm 13.6\%$, 非攣縮部で $-3.2 \pm 17.0\%$ であり, 3群間に有意差はなかった。

考 察

動脈硬化の発生, 進展に関しては, 1976年, Rossらの傷害反応説があり⁹⁾, 血管内皮細胞の傷害のメカニズムとして冠動脈攣縮との関連が推察されている。実験的にはGertzらが, ウサギの頸動脈とイヌの冠動脈の結紮により, 狭窄部に内膜傷害を生じたことを報告しており¹⁰⁾, またNagasawaらはミニブタモデルを用い, 冠動脈攣縮部位で動脈硬化病変が進行したと報告している¹¹⁾。更に同グループのKugaらは攣縮方法を変え, 内皮細胞傷害に加えて粥腫内新生血管の破綻を証

明している⁹⁾。

臨床的にはMarzilliらは212例の虚血性心疾患の発作形態と冠動脈造影所見を比較して, 年齢とともに安静時発作の割合が減少し, 器質的狭窄病変の割合が増加することから, 冠攣縮と器質的狭窄病変との関係を推察し, 冠攣縮部位で急激に器質的狭窄が進行した1例を呈示している³⁾。しかし, これに対してSatoらは日本人147例の冠攣縮性狭心症患者では, 年齢と冠攣縮性狭心症の頻度に相関は認めないとしており, Marzilliらの手法による推論に疑問を呈している¹²⁾。またNobuyoshiらは多変量解析を用いて冠動脈硬化の進行を検討し, ergonovine陽性が最も強い冠狭窄促進因子であったと述べているが¹³⁾, 局所の攣縮部位が定量的冠動脈造影によって評価されているのではなく, また血管内径ではなく狭窄度による評価である点が問題点として残る。Kaskiらは10例の異型狭心症を2回の定量的冠動脈造影検査で評価し, 冠攣縮と冠動脈狭窄の進行との間には有意な関連を見出せなかったとし

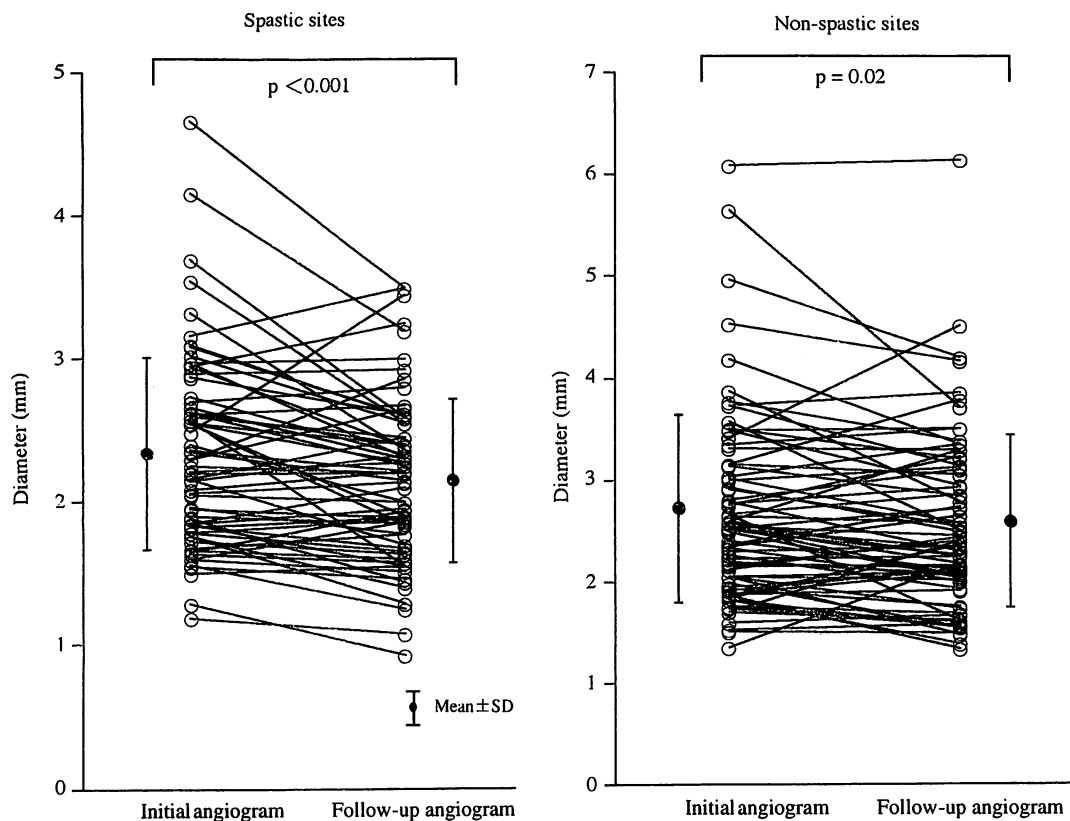


Fig. 1 Comparison of coronary diameter between initial and follow-up coronary angiograms

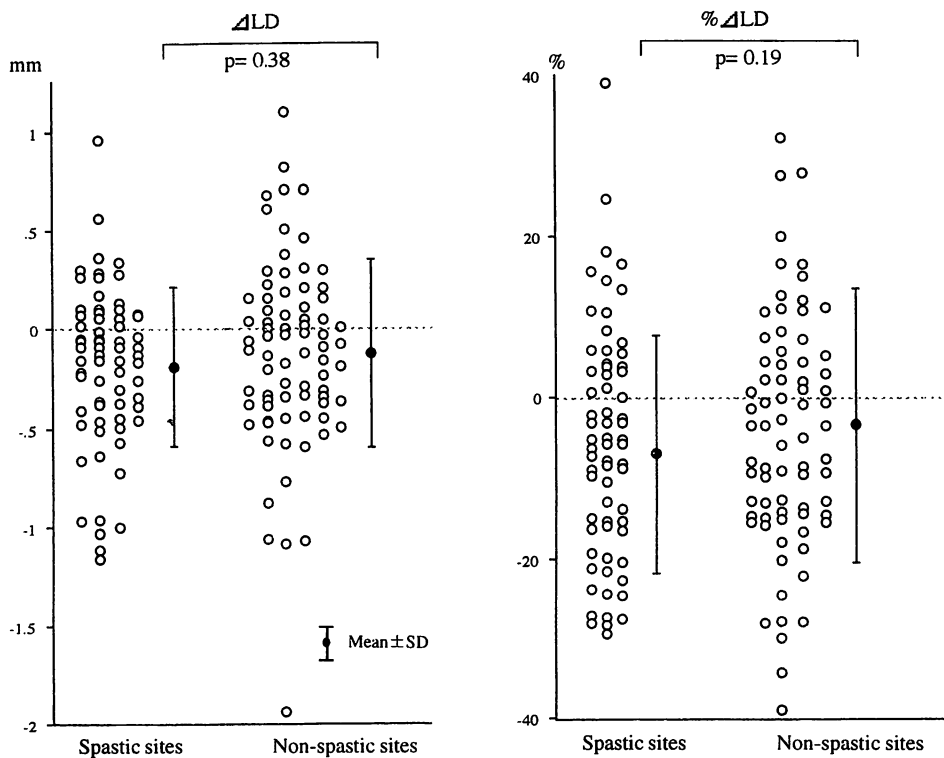


Fig. 2 Comparison of Δ LD and % Δ LD between spastic and non-spastic sites

Δ LD = change of luminal diameter (luminal diameter on follow-up angiogram - luminal diameter on initial angiogram); % Δ LD = percent (Δ LD/luminal diameter on initial angiogram).

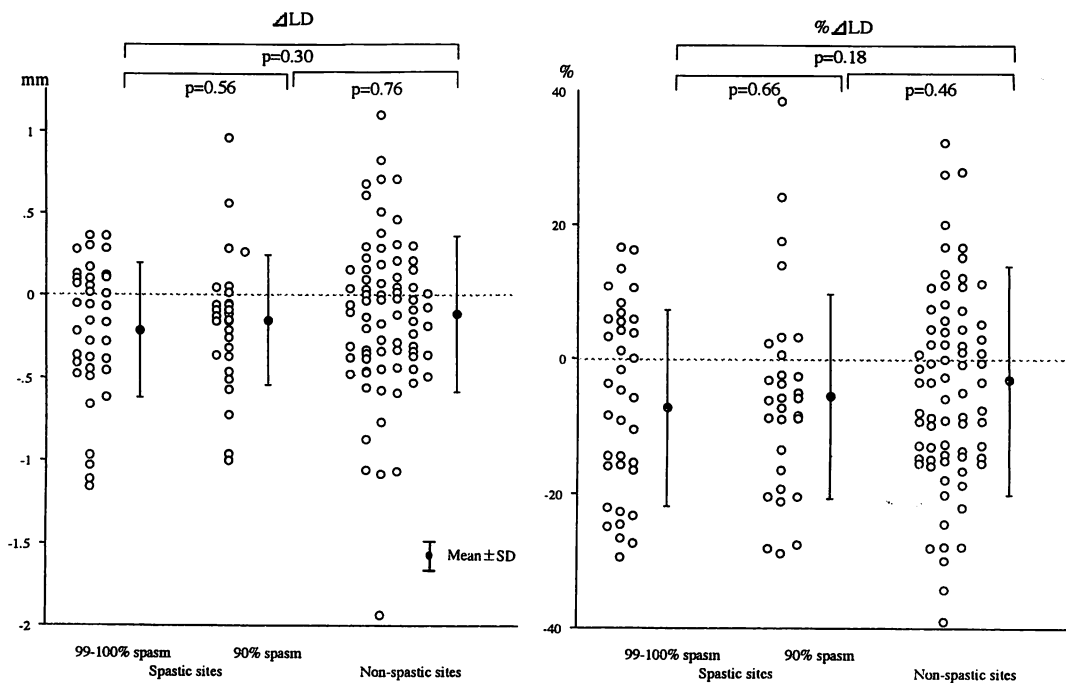


Fig. 3 Comparison of Δ LD and % Δ LD between spastic sites with 99-100% and 90% spasm, and non-spastic sites

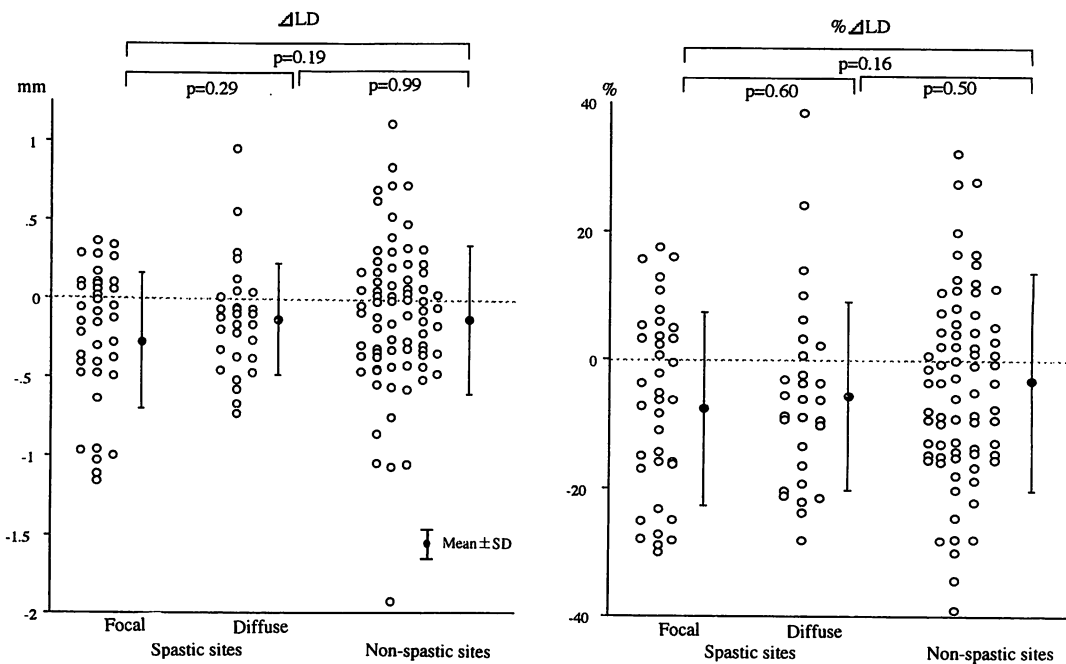


Fig. 4 Comparison of Δ LD and % Δ LD between focal spastic sites, diffuse spastic sites and non-spastic sites

ている¹⁴⁾。しかし、彼らもこれらの関係を全面的に否定しているのではなく、“直線的な関連”がなかったと述べており、症例数の少なさと観察期間の短さを問題点としている。最近 Ozaki らは 30 例の冠攣縮性狭心症に対して、平均 45 ヶ月の観察期間をおいて 2 回の定量

的冠動脈造影検査を行い、観察期間中に持続する冠攣縮性が動脈硬化病変の進行と関連があるとしている¹⁵⁾。

このように、臨床的には数は少ないが、冠攣縮を器質的狭窄病変の促進因子とする報告と、そうでないとする報告とがある。

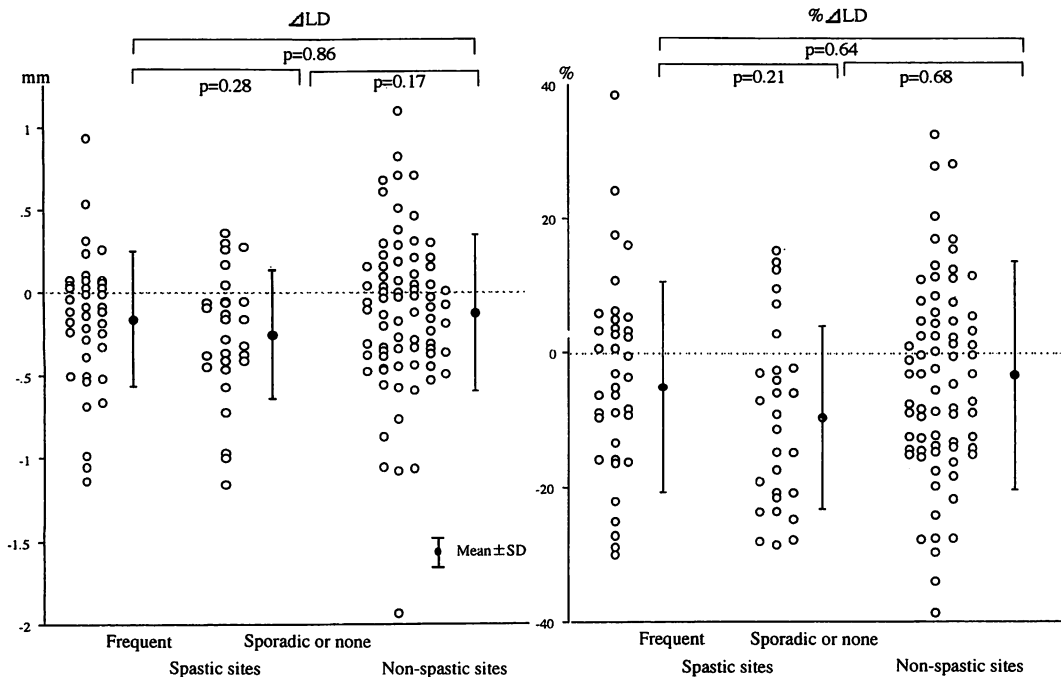


Fig. 5 Comparison of Δ LD and % Δ LD between spastic and non-spastic sites according to frequency of angina attack
 Sporadic : Angina attack is less than once a month during follow-up period, Frequent : Angina attack is more than a few times per month during follow-up period.

従来の報告では、動脈硬化の進展における冠攣縮の役割を検討する際、器質的狭窄病変をある程度持つ症例を対象にしていることが多い。動脈硬化は器質的狭窄病変が高度な部位ほど進行しやすいという報告があり^{16,17)}、動脈硬化の進展において純粋に冠攣縮の役割を検討する際には、初回造影時の器質的狭窄度が問題となる。また病変の進行の有無を血管の狭窄度で評価することは、正常部をどこに選ぶかによって狭窄度が異なること、また正常部と思える部位にも経年変化が起こりうるという問題があり、病変の進行の有無は血管内径で比較することが望ましい¹⁸⁾。本研究では25%以上の器質的狭窄病変を対象から除き、血管径を冠動脈造影の血管内径として定量的に測定した。

血管径の経年変化をみる際、どのくらいの期間が妥当かは、様々な期間での報告があり、明瞭な基準はない。Lichtlenらは、対象が冠攣縮狭心症ではないが、比較的軽度の冠動脈病変例について経年変化の前向き検討を行い、3年の経過において冠動脈造影を2度行ったところ、初回の病変部の狭窄度は年間7%進行したとしている¹⁹⁾。またKaskiらは冠攣縮狭心症の血管径の経年変化の検討で、平均25ヵ月の観察期間を短かったとし、それを問題点に挙げている¹⁴⁾。攣縮と動

脈硬化の促進との関係を考える際、攣縮の程度も重要であり、必ずしも観察期間が短いことが問題点となるかどうかは明らかではない。

今回の我々の報告は平均66ヵ月で、全例最低48ヵ月以上の観察期間を経ており、少なくとも従来の冠攣縮性狭心症における経年変化をみた報告の中では最も長期のものとなっている。この66ヵ月で血管径は攣縮部、非攣縮部ともに狭小化しており、経年変化を検討するのに妥当な観察期間と考えた。しかし、この条件下で血管径は攣縮部と非攣縮部との間に有意な差は認められなかった。

攣縮による動脈硬化進展を考える際は、攣縮の部位および攣縮の程度の変化が問題となる。冠攣縮性狭心症の患者において、数年の経過後もergonovineで初回と同一部位で高率に攣縮が誘発されるとする報告と、冠攣縮性の変化とともに攣縮部位も変化するとする報告とがあり²⁰⁻²⁴⁾、本研究でacetylcholine負荷試験により誘発された攣縮部位と、経過観察期間中に出現した発作部位との関連付けには限界がある。またミニブタモデルでは強い冠攣縮の持続することが動脈硬化進展の引き金となると報告されているように、冠攣縮性の程度の変化も重要な問題点となる¹¹⁾。臨床的に観察期

間中の発作時における血管の状況を推測できるのは、胸痛発作の強さおよび持続時間と思われ、この点では Kaski ら、Ozaki らも、観察期間中の胸痛発作の状況を重要視している^{14,15)}。

更に竹中らは、攣縮の形態を冠動脈造影上瀰漫性攣縮と局所性攣縮とに分類し、2年の観察期間で調査しているが、器質的狭窄病変部位での局所性攣縮のみが狭窄の促進因子であったとしており、攣縮形態の違いの重要性を述べている²⁵⁾。

このような点から我々は、有意な器質的狭窄病変のない冠動脈を対象に、攣縮部を発作頻度、初回の攣縮程度、更に攣縮形態の違いにより分類を行ったが、攣縮部と非攣縮部とで血管径狭窄の進行に差は認められなかった。

本症例で狭心症診断前の未治療時における胸痛歴は平均 19 ヶ月である。このように冠攣縮性狭心症に対して薬物治療のない時期をある程度持った症例ではあるが、初回の造影時に 50% 以上の狭窄病変を認めた症例は 1 例もなく、更にその後、薬物治療が十分になされた後の再造影時にも、攣縮部と非攣縮部で血管径の変化に有意な差がなかった。このことは、臨床的に認められる冠攣縮発作での動脈硬化進展は非常に起こりに

くいものと思われ、冠攣縮性狭心症の予後において、器質的狭窄病変のない症例は予後良好とする報告に合致する所見と思われる。

しかし、本研究も観察期間中の冠攣縮の状況については患者の病歴からの推測にすぎない点、また観察期間中に臨床的に認める発作が常に初回の造影検査時の攣縮部と同部位で同程度に発現しているか否かは不明な点などの問題を残しており、冠攣縮と動脈硬化の進展との関連に関しては、引き続き検討が必要と思われる。

総 括

平均観察期間 66±9 ヶ月の経過で、有意な器質的狭窄のない冠攣縮性狭心症の患者において、その血管径は攣縮部、非攣縮部ともに有意に狭小化していた。しかし狭小化の程度は攣縮部、非攣縮部の間で差が認められなかった。攣縮の程度、攣縮の形態、観察期間中の発作頻度で分類しても、狭小化の程度に差はなかった。本研究の対象となった有意狭窄のない冠攣縮性狭心症では、攣縮が動脈硬化の促進因子ではないことが示唆された。

要 約

冠動脈の攣縮性と動脈硬化性病変の進行との関連について、これまでの報告では一定の見解はない。本研究では冠動脈の攣縮性が動脈硬化性病変の形成を促進するか否かを明らかにすることを目的とし、有意な器質的狭窄病変のない冠攣縮性狭心症の患者の冠動脈造影所見について検討した。

対象は有意狭窄のない冠攣縮性狭心症 24 例で、平均 66±9 ヶ月の観察期間の前後で 2 回の冠動脈造影を行い、攣縮部と非攣縮部の血管径の実測値、2 回の造影の血管径の差 (ΔLD = 再造影時の血管径 - 初回造影時の血管径) と、初回造影時の血管径に対する ΔLD の割合 ($\% \Delta LD$ = ΔLD / 初回の血管径) を比較検討した。攣縮部位は acetylcholine 負荷試験により同定し、冠動脈径は辺縁検出法により計測した。攣縮部 (67 部位) では血管径は 2.35±0.67 から 2.16±0.58 mm へ有意に狭小化した ($p < 0.001$)、非攣縮部 (76 部位) でも 2.66±0.91 から 2.54±0.84 mm と有意に狭小化した ($p = 0.02$)。更に ΔLD と $\% \Delta LD$ を攣縮部と非攣縮部で比較すると、 ΔLD は攣縮部と非攣縮部でおおの -0.19±0.40 mm, -0.12±0.46 mm で差はなく、 $\% \Delta LD$ も攣縮部と非攣縮部で -6.7±14.8%, -3.2±17.0% と有意な差は認められなかった。攣縮の程度、攣縮の形態、観察期間中の発作の頻度により ΔLD , $\% \Delta LD$ を比較しても、有意な差はなかった。

以上の結果より、冠動脈の攣縮性は明らかな動脈硬化の促進因子ではないことが示唆された。

J Cardiol 1996; 28: 61-69

文献

- 1) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N : A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; **27** : 375-388
- 2) Little T, Macoviak J, Villanueva P, Lawrenson WE, Rao A : Diffuse coronary vasospasm and accelerated atherosclerosis in a transplanted human heart. *Am J Cardiol* 1989; **64** : 825-827
- 3) Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A : Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis : A hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol* 1980; **45** : 882-886
- 4) Kuga T, Tagawa H, Tomoike H, Mitsuoka W, Egashira S, Ohara Y, Takeshita A, Nakamura M : Role of coronary artery spasm in progression of organic coronary stenosis and acute myocardial infarction in a swine model: Importance of mode of onset and duration of coronary artery spasm. *Circulation* 1993; **87** : 573-582
- 5) Waters DD, Miller DD, Szlachcic J, Bouchard A, Methe M, Kreeft J, Theroux P : Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* 1983; **68** : 258-265
- 6) Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Theroux P : Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987; **76** : 990-997
- 7) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K : Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; **78** : 1-9
- 8) Egashira K, Kikuchi Y, Sagara T, Sugihara M, Nakamura M : Long-term prognosis of vasospastic angina without significant atherosclerotic coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1987; **28** : 841-849
- 9) Ross R, Glomset JA : The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; **295** : 369-377
- 10) Gertz SD, Uretsky G, Wajnberg RS, Navot N, Gotsman MS : Endothelial cell damage and thrombus formation after partial arterial constriction : Relevance to the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction. *Circulation* 1981; **63** : 476-485
- 11) Nagasawa K, Tomoike H, Hayashi Y, Yamada A, Yamamoto T, Nakamura M : Intramural hemorrhage and endothelial changes in atherosclerotic coronary artery after repetitive episodes of spasm in X-ray-irradiated hypercholesterolemic pigs. *Circ Res* 1989; **65** : 272-282
- 12) Sato I, Tomita M, Ohe T, Haze K, Shimomura K : Age-related changes of clinical features and prevalences of coronary risk factors in Japanese patients with vasospastic angina. *Chest* 1986; **89** : 12-19
- 13) Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K : Progression of coronary atherosclerosis: Is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; **18** : 904-910
- 14) Kaski JC, Tousoulis D, McFadden E, Crea F, Pereira WI, Maseri A : Variant angina pectoris: Role of coronary spasm in the development of fixed coronary obstructions. *Circulation* 1992; **85** : 619-626
- 15) Ozaki Y, Keane D, Serruys PW : Progression and regression of coronary stenosis in the long-term follow-up of vasospastic angina. *Circulation* 1995; **92** : 2446-2456
- 16) Marchandise B, Bourassa MG, Chaitman BR, Lesperance J : Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1978; **41** : 216-220
- 17) Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Matsuda Y, Goormastic M, Williams GW, Sones FM Jr : Segmental analysis of the rate of progression in patients with progressive coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1983; **106** : 1427-1431
- 18) de Feyter PJ, Serruys PW, Davies MJ, Richardson P, Lubsen J, Oliver MF : Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronary atherosclerosis: Values, limitations, and implications for clinical trials. *Circulation* 1991; **84** : 412-423
- 19) Lichtlen PR, Nikutta P, Jost S, Deckers J, Wiese B, Rafflenbeul W, the INTACT Study Group : Anatomical progression of coronary artery disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitated coronary angiography : Relation to clinical events and risk factors. *Circulation* 1992; **86** : 828-838
- 20) Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D, Halson P : Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol* 1989; **14** : 1456-1463
- 21) Waters DD, Szlachcic J, Theroux P, Dauwe F, Mizgala HF : Ergonovine testing to detect spontaneous remissions of variant angina during long-term treatment with calcium antagonist drugs. *Am J Cardiol* 1981; **47** : 179-184
- 22) Whittle JL, Feldman RL, Pepine CJ, Curry RC, Conti CR : Variability of electrocardiographic responses to repeated ergonovine provocation in variant angina patients with coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982; **103** : 161-167
- 23) Previtoli M, Panciroli C, De Ponti R, Chimenti M, Montemartini C, Salerno JA : Time-related decrease in sensitivity to ergonovine in patients with variant angina. *Am Heart J* 1989; **117** : 92-99
- 24) Ozaki Y, Keane D, Serruys PW : Fluctuation of spastic location in patients with vasospastic angina : A quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26** : 1606-1614
- 25) Takenaka T, Horimoto M, Aizawa Y, Ohta T, Ishii J, Kodama N : Two-year follow-up of coronary artery diameter in patients with vasospastic angina. *Shinzo* 1994; **26** : 573-579 (in Japanese)