

薬物治療により長期間完全に発作の  
消失した冠攣縮性狭心症における攣  
縮再現性に関する検討

*Reproducibility of Spasm in Patients  
With Long-Term Remission of Vasos-  
pastic Angina by Medical Treatment*

辺 泰 樹  
内田 達郎  
広澤弘七郎  
森 文章  
大森 久子  
長嶋 道貴  
遠田 賢治  
児玉 秋生  
笠原 信弥  
岩出 和徳  
細田 瑛一\*

Taesoo BYUN, MD  
Tatsuro UCHIDA, MD  
Koshichiro HIROSAWA, MD  
Fumiaki MORI, MD  
Hisako OOMORI, MD  
Michitaka NAGASHIMA, MD  
Kenji ENTA, MD  
Shusei KODAMA, MD  
Shinya KASAHARA, MD  
Kazunori IWADA, MD  
Saichi HOSODA, MD, FJCC\*

**Abstract**

The reproducibility of coronary vasospasm was assessed in nine patients with complete remission of vasospastic angina by medical treatment by reexamination at intervals of mean [ $\pm$ SD] 5.7 $\pm$ 0.9 years. Twenty-one segments were defined as spastic, demonstrating more than 90% narrowing after acetylcholine injection at the initial angiography. The degree of spasticity, type of spasm (diffuse or focal) and coronary artery diameter in these segments at the initial and follow-up studies were compared.

Of the 21 segments, 17 (81%) still had some spasticity (>25%) at the follow-up study and 8 (38%) of these 17 showed spasticity with greater than 90% narrowing. On the other hand, spasm was not provoked in 4 (19%) segments. Luminal diameter of the spastic segments decreased significantly at the follow-up study (2.52 $\pm$ 0.83 vs 2.26 $\pm$ 0.62 mm,  $p=0.01$ ), but percentage stenosis was not different between the initial and follow-up studies (9.1 $\pm$ 7.2 vs 10.3 $\pm$ 8.0%, NS). The reproducibility of the type of spasm provoked was 83%.

Coronary vasospasticity persists to some extent in spite of complete remission of angina by medical treatment, and the type of spasm provoked has high reproducibility. Therefore, the cessation of drug treatment should be done carefully.

**Key Words**

**Angina pectoris, Coronary vasospasm, Angiography (coronary), Acetylcholine, Follow-up studies, Drug administration**

はじめに

冠攣縮性狭心症の予後は、器質的狭窄病変がなければ比較的良好といわれている<sup>1-5)</sup>。しかし Ca 拮抗薬を

はじめとした薬物治療下でも、狭心発作が不安定化したり、また逆に薬物治療が中断されても、発作の消失を認める場合がある<sup>6-10)</sup>。このように攣縮の活動性が変化する冠攣縮性狭心症の患者の中で、長期間完全に発

仙台循環器病センター：〒981-31 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 循環器内科，東京 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-cho 21-1, Sendai 981-31

Manuscript received November 26, 1996; revised February 10, 1997; accepted March 3, 1997

## Selected abbreviations and acronyms

AHA=American Heart Association
--------------------------------

作の消失した症例に対する投与薬物の減量, 中止に関しては議論のあるところである<sup>10-13)</sup>.

これまでに攣縮の活動性の変化を, 臨床症状や ergonovine 負荷試験の結果から論じた報告は幾つかある<sup>14-17)</sup>. また攣縮の活動性の変化を, 血管造影による動脈硬化病変の進展との関連から論じた報告などもある<sup>18)</sup>. しかし, 長期の治療期間を挟んで冠攣縮誘発負荷試験を繰り返し行い, 冠動脈の同一部位での攣縮再現性および器質的狭窄病変の進行の有無をみた報告はなく, したがって長期間の経過後に, 冠攣縮が冠動脈内の同一部位で同様に発現するかどうかは不明である.

今回我々は冠攣縮性狭心症の患者の中で, 治療期間中に完全に狭心発作の消失した症例を対象とし, 同一部位における冠攣縮の再現性について検討を行った.

## 対象と方法

## 1. 対象

1988-1990年, 仙台循環器病センターにて有意狭窄病変のない冠攣縮性狭心症と診断された患者で, 初回および治療後ともに冠動脈内 acetylcholine 負荷試験を行いえた25症例のうち, 治療期間中全く狭心発作を認めなかった9例を対象とした. 性別は男8例, 女1例, 平均年齢は59±8歳であった. 初回の冠動脈造影から再造影までの治療期間は, 平均5.7±0.9年(4.0-6.7年)であった. 冠攣縮性狭心症の定義は, 冠動脈造影検査中に acetylcholine 負荷試験にて American Heart Association (AHA) 分類<sup>19)</sup>で90%以上の冠攣縮と, 虚血性の心電図変化および胸痛を認めた症例とした.

## 2. 方法

2回の acetylcholine 負荷試験は, ともに検査前最低36時間以上抗狭心症薬の投与を中断して施行した. コントロール造影後, 左冠動脈には20 μg, 50 μg, 更に段階的に最大100 μgまで, 右冠動脈には20 μgから最大50 μgまで本剤を注入した. 負荷試験中は右室内にペーシングカテーテルを留置した. 負荷試験後, isosorbide dinitrate 2.5-5.0 mgを静脈内あるいは冠動脈内に投与し, 攣縮部の狭窄度と血管内径を測定した.

Table 1 Clinical characteristics

Number of patients	9
Age (yr)	59±8
Sex (male/female)	8/1
Follow-up period (yr)	5.7±0.9
Risk factor	
Hypertension	4 (44%)
Hyperlipidemia	2 (22%)
Diabetes mellitus	2 (22%)
Obesity	1 (11%)
Smoking	1 (11%)
T-chol (mg/dl)	187±15
HDL-chol (mg/dl)	49±12
Spastic segments	2.3±1.4
Spastic vessel	
RCA	4 (44%)
LAD	5 (56%)
LCX	3 (33%)
Multi-spasm	3 (33%)
Medications	
Ca antagonist	9 (100%)
Nitrate	6 (67%)
Nicorandil	2 (22%)
Aspirin	1 (11%)
Number of drugs	
Single	2 (22%)
Multi	7 (78%)

T-chol=total cholesterol; HDL-chol=high-density lipoprotein cholesterol; RCA=right coronary artery; LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery.

冠動脈径の計測は2回の造影検査で同一の方向から撮影を行い, Cathex 製心機能狭窄率解析システム(CCIP-310)を用い, contour detection法により測定した. 測定値は3回の計測の平均値を採用した. また使用したカテーテルサイズは全例6Fである.

初回の冠動脈造影検査時に90%以上の冠攣縮を認めた21部位を対象とし, 再造影時の所見から攣縮部の攣縮度の変化, 攣縮形態の変化, 攣縮部の狭窄度, 血管内径の変化を比較した. 冠動脈の攣縮度はAHAの狭窄度分類により判定し, 攣縮部の定義は自然発作あるいは acetylcholine 負荷試験にて血管内径で90%以上の攣縮が誘発された部位とした. 攣縮形態の再現性については, 初回, 再造影時ともに90-99%の攣縮が認められた(100%攣縮は形態不明とした)12部位について, 造影形態を局所性攣縮と瀰漫性攣縮に分け検討した. なお, 本研究は全ての患者に対して十分な説明

Table 2 Angiographic characteristics

Patient No.	Age (yr)	Sex	Follow-up (mo)	Initial angiogram		Follow-up angiogram	
				Organic stenosis*	Spasticity	Organic stenosis*	Spasticity
1	63	M	67		#4PD(90%), #4AV(90%)	#14:25%	#4PD(0%), #4AV(0%)
2	49	M	48		#11(100%)		#11(75%)
3	50	M	54	#2:33%	#2(99%), #7(25%), #8(25%), #9(25%)	#2:37%	#2(99%), #7(90%), #8(90%), #9(90%)
4	61	F	80		#7(99%)		#7(99%)
5	67	M	67	#3:42%	#8(90%)	#3:27%	#8(75%)
6	59	M	76		#2(99%), #3(99%), #4AV(100%), #11(100%)		#2(25%), #3(25%), #4AV(25%), #11(90%)
7	49	M	75		#6(90%), #7(90%), #9(90%), #14(100%)		#6(50%), #7(100%), #9(50%), #14(100%)
8	62	M	75		#2(100%), #6(90%), #7(90%)		#2(0%), #6(0%), #7(50%)
9	69	M	69	#2:37%, #4AV:28%	#6(90%), #7(90%), #8(90%), #9(90%)	#2:10%, #4AV:8%	#6(50%), #7(90%), #8(90%), #9(90%)

\*Organic stenosis was assessed using a quantitative computer based analysis system CCIP-310, Cathex Co., Tokyo, Japan. Coronary segments were defined according to the AHA classification. Severity of spasm was graded according to the AHA classification. PD=posterior descending artery; AV=atrioventricular node artery; M=male; F=female; yr=years; mo=month.

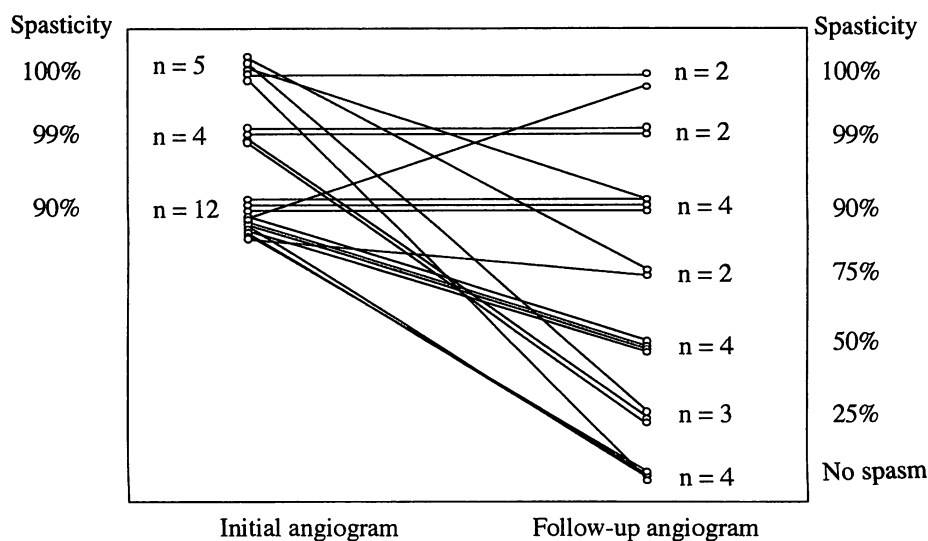


Fig. 1 Comparison of spasticity between initial and follow-up angiogram

を行い、同意を得た上で施行した。

統計学的解析は paired *t* 検定, unpaired *t* 検定,  $\chi^2$  検定を使用し,  $p < 0.05$  をもって有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

対象とした9例の患者背景を Table 1 に示した。年齢, 性別, 治療期間, 冠危険因子, 治療中の血清コレステロール値, 血清 HDL 値は Table の通りである。攣縮部位は1症例当たり平均2.3部位あり, 多枝攣縮を3例(33%)に認めた。治療薬に関しては Ca 拮抗薬は全例(100%)に使用されており, 他に硝酸薬は6例(67%), nicorandil は2例(22%)に使用されていた。ま

た単剤での治療が2例(22%), 多剤での治療が7例(78%)であった。

### 2. 冠動脈造影所見

Table 2 には2回の造影検査における器質的狭窄病変の狭窄度と, acetylcholine 負荷試験での攣縮度を示した。症例3では初回に高度の攣縮が誘発されなかった冠動脈内の分節7, 8, 9の部位において, 再造影時に新たに90%の攣縮が誘発された。

### 3. 攣縮度の再現性

Fig. 1 には全9症例の初回攣縮部21部位の攣縮度の変化を示した。再造影時の攣縮度は100%が2部位,

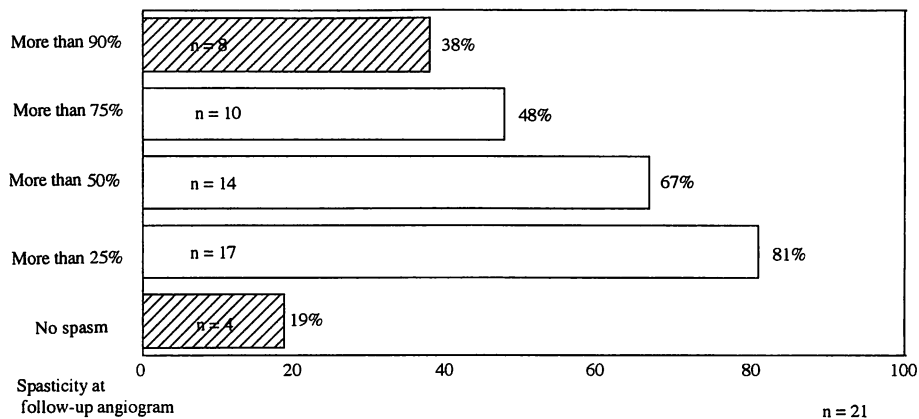


Fig. 2 Reproducibility of vasospasm in spastic segments

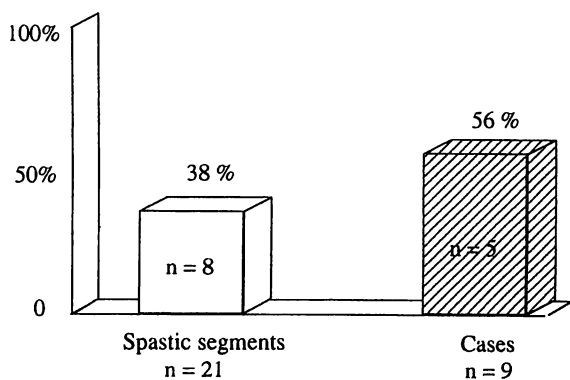


Fig. 3 Reproducibility of spasm more than 90%

99% が 2 部位, 90% が 4 部位, 75% が 2 部位, 50% が 4 部位, 25% が 3 部位で, 4 部位では攣縮性が消失していた。

Fig. 2 には再造影時の攣縮再現性の割合を示した。再造影時にも 90% 以上の攣縮性を示した部位は, 全 21 部位中 8 部位 (38%) であった。更に再造影時の攣縮度を 75% で再現性ありとすると 10 部位 (48%) で, 以下同様に 50% では 14 部位 (67%) で, 25% では 17 部位 (81%) で攣縮の再現性を認めた。4 部位 (19%) では再造影時に攣縮性が消失していた。

Fig. 3 に初回攣縮部位の攣縮の再現性を攣縮部位別と症例別にして示した。再造影時にも 90% 以上という高度の攣縮が再現した攣縮部位は 21 部位中 8 部位 (38%) であった。症例により再現性をみると, 再造影時に 1 症例において最低 1 カ所に 90% 以上という高度の攣縮が再現した割合は, 9 例中 5 例 (56%) であった。

#### 4. 初回攣縮部の狭窄度と血管内径の変化

Fig. 4 には初回攣縮部の狭窄度と血管内径の変化を示した。攣縮部の狭窄度は初回造影時  $9.1 \pm 7.2\%$  に対し再造影時  $10.3 \pm 8.0\%$  と, 両者に有意な差は認めなかった。攣縮部の血管内径は初回造影時  $2.52 \pm 0.83$  mm に対し, 再造影時  $2.26 \pm 0.62$  mm と有意に狭小化していたが ( $p=0.01$ ), 対照血管径もまた, 初回造影時  $2.79 \pm 0.94$  mm に対し再造影時  $2.55 \pm 0.84$  mm と有意に狭小化していた ( $p=0.02$ )。

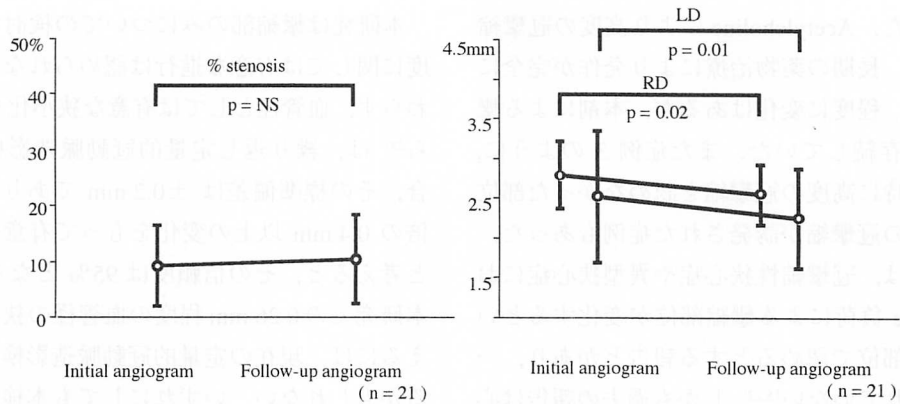
#### 5. 攣縮形態の再現性

Fig. 5 には瀰漫性攣縮と局所性攣縮の典型的な造影像を示した。瀰漫性攣縮は冠動脈全体が同程度に収縮した場合, 局所性攣縮は冠動脈内の一部分に限局して高度の収縮が生じ, その近傍は軽度の収縮を呈した場合とし, 肉眼的に両者を分類した。

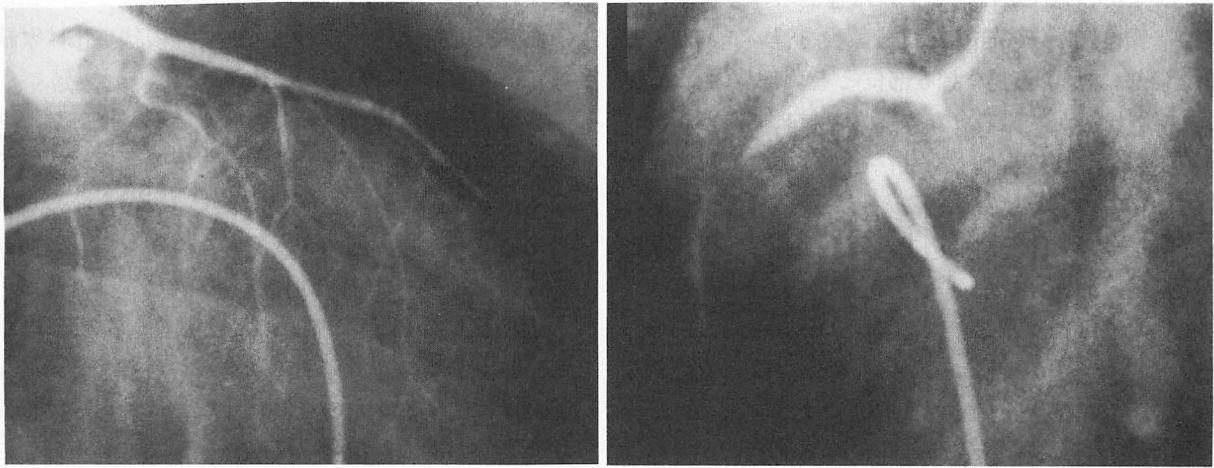
Table 3 には初回, 再造影時ともに 90–99% の攣縮が認められた 12 部位に関して, 攣縮形態の再現性を示した (100% 攣縮は形態不明とした)。初回の造影検査で局所性の攣縮を認めた 3 部位は, 再造影時には 2 部位は同様に局所性攣縮を認め, 1 部位は瀰漫性に変化していた。また初回瀰漫性の攣縮を認めた 9 部位は, 再造影時には 8 部位では同様に瀰漫性攣縮を認め, 1 部位は局所性に変化していた。攣縮形態の再現性は全体では 12 部位中 10 部位 (83%) と良好であった。

### 考 察

冠攣縮性狭心症の自然寛解は, 一般的には 6–12 ヶ月に生じることが多いといわれている<sup>8–10,13</sup>。しかしその



**Fig. 4** Change of % stenosis (*left*) and luminal diameter (*right*) in spastic segments  
LD=luminal diameter, RD=reference diameter.



**Fig. 5** Angiograms of spasm  
*Left*: Diffuse type. *Right*: Focal type.

一方で、長期間の自然寛解後に再び狭心発作が再発したり<sup>20)</sup>、また薬物治療により消失していた狭心発作が、薬物減量により再発してくる症例などを経験する<sup>21)</sup>。Kimuraら<sup>13)</sup>は、冠攣縮性狭心症の冠攣縮の活動性は退院後1年前後で低下するとし、退院後1.5年以上経過した症例は、狭心症発作の再発時ただちに強力に治療が行える条件があれば、投与薬物の減量、中止は可能と述べている。しかし、また逆に発作が増悪する例もあり、安易な薬剤の中止は危険であるとも述べている。このように、攣縮の活動性が変化する冠攣縮性狭心症の患者においては、投与薬物の減量、中止の是非については一定の見解がない。我々は平均5.6年という長期間、完全に発作の消失した症例を対象に、acetylcholine 負荷試験による攣縮部の攣縮度と攣縮形態の再現性の検討を行った。

**Table 3** Reproducibility of spastic type (n=12)

Initial angiogram		Follow-up angiogram		
Focal	3	Diffuse	1	} 10 (83%)
		Focal	2	
Diffuse	9	Diffuse	8	
		Focal	1	

攣縮再現性については、90%以上という高度の攣縮が誘発された攣縮部位における攣縮の再現性は、初回と同様に90%以上の攣縮を陽性とする、38%に減少していた。しかし、症例別でみると、少なくとも1カ所で高度の攣縮性が再現された割合は56%であった。更に2回目の負荷試験で攣縮の誘発されなかった部位は19%のみで、81%は何らかの程度の攣縮が再

現して認められた。Acetylcholine により高度の冠攣縮が認められた部位は、長期の薬物治療により発作が完全に消失していても、程度に変化はあるが、本剤による攣縮性が約半数に存続していた。また症例 3 のように、初回の負荷試験時に高度の冠攣縮を認めなかった部位で、新たに高度の冠攣縮が誘発された症例もあった。

過去の報告では、冠攣縮性狭心症や異型狭心症において、ergonovine 負荷による攣縮部位が変化するという報告と、同一部位で認めるとする報告とがあり、一定の結論が得られていない<sup>15,22)</sup>。しかも過去の報告は心電図のみから攣縮部を評価したものが多く、正確にその部の攣縮再現性を論じるには問題がある。Ozaki ら<sup>23)</sup>は、狭心発作が持続している症例のみを対象に、2回の造影検査と ergonovine 負荷試験を行い、初回の攣縮誘発部には再現性のある部位とない部位とがあり、また初回攣縮が誘発されなかった部位において新たに攣縮が誘発される症例もあり、したがって攣縮性は部位により変動するものであるとした。本研究では狭心発作が完全に消失した症例である点が異なるが、攣縮性は存続、消失、また新たな部位での発現というように変動することが示された。また Ozaki ら<sup>23)</sup>は別の報告で、狭心発作が持続している症例と消失した症例を比較し、発作が持続している症例では平均 45 ヶ月後も ergonovine による血管収縮は同程度であったが、発作が消失した症例では血管収縮反応は消失していたと報告している。しかし、我々の過去の報告では<sup>24)</sup>、発作の持続している症例では 100% に攣縮再現性を認めており、この点では Ozaki らの報告と合致しているが、発作が完全に消失した症例でも、高度の冠攣縮が約半数に存続して認められていた。Ozaki らの報告は攣縮の誘発に ergonovine を使用している点が我々の研究とは異なる。これら両剤による冠攣縮誘発機序の相違から考えると、両者の負荷試験での再現性を同一に論じることはできない。

一般的に冠攣縮はあらゆる時相の動脈硬化病変との関連で論じられることが多く<sup>25,26)</sup>、最近では冠動脈造影上正常と思われる冠攣縮部位でも、潜在性に動脈硬化病変を認めることが報告されている<sup>27)</sup>。また一方では、冠攣縮の自然寛解がむしろ有意狭窄病変を持つ症例に多いとの報告もある<sup>18)</sup>。このように長期の攣縮再現性を検討する上では、冠動脈の器質的狭窄病変の経年変化にも着目する必要がある。

本研究は攣縮部のみについての検討であるが、狭窄度に関しては有意な進行は認められなかったにもかかわらず、血管径としては有意な狭小化を認めた。Foley ら<sup>28)</sup>は、繰り返し定量的冠動脈造影検査を行った場合、その標準偏差は  $\pm 0.2$  mm であり、標準偏差の 2 倍の 0.4 mm 以上の変化をもって有意な血管径の変化と考えると、その信頼度は 95% となると述べている。本研究での 0.26 mm 程度の血管径の狭小化を有意と考えるには、現在の定量的冠動脈造影検査では限界があるかもしれない。いずれにしても本検討での血管径の変化は非常に軽度であり、冠攣縮の長期の再現性に器質的狭窄病変の進行が強く影響を及ぼしたとは考えられない結果であった。また攣縮部の血管径と同様に对照血管径も狭小化しており、血管径の狭小化は攣縮部に特徴的なものではない。

また、冠攣縮時の血管造影像を詳細に検討してみると、冠攣縮には冠動脈全体が同程度の収縮を呈している場合と、冠動脈の一部分に高度に収縮を認める場合とがある。攣縮形態が瀰漫性となるか局所性となるかの違いに対しては、冠動脈内の高度な攣縮部位と、その近傍部位の血管収縮度における差が重要と思われる。しかしこの造影形態の相違についての臨床的な意味付けに関する一定の見解はない。竹中ら<sup>29)</sup>は器質的狭窄病変のある部位での局所性の攣縮は動脈硬化の促進因子となると報告し、攣縮部の攣縮形態の重要性を述べている。本研究では、攣縮形態を瀰漫性と局所性の 2 つに分類して検討したが、長期の治療期間を経過しても、acetylcholine に対する攣縮形態の再現性は高率であった。局所性の部位については、3 部位全てにおいて高度の器質的狭窄病変への進行は認められなかった。

これまでの冠攣縮の再現性に関する報告の中では、本研究が最も長期の治療期間を経て冠動脈造影を再施行し検討している。今回の検討からは、狭心発作が長期間認められなくても、冠動脈内の同一部位で高度の攣縮が約半数の症例に再現しており、またその攣縮形態の再現性も高率であることが明らかとなった。以上より、冠攣縮性狭心症の患者の治療においては、薬物治療で長期間狭心発作が消失していても、薬物の減量には厳重な注意が必要であると思われた。

## 結 論

1. Acetylcholine 負荷試験による 90% 以上の攣縮は、部位別でみた場合には 38% に、症例別でみた場合には 56% に認められた。

2. 平均治療期間 5.7±0.9 年の経過で攣縮部の血管内径、対照血管径ともに狭小化した。高度の狭窄性病変への進行は認められなかった。

3. Acetylcholine 負荷試験での攣縮形態の再現性は 83% と高率であった。

4. 初回到冠攣縮が誘発されなかった部位で、新たに高度の冠攣縮が誘発される症例を認めた。

5. 長期の治療期間中、完全に狭心症発作が消失していても、高度の冠攣縮性が存続する症例を半数に認めており、抗狭心症薬の減量、中止には注意を要すると思われた。

## 要 約

冠攣縮性狭心症の患者のうち、薬物治療により長期間完全に狭心発作が消失した 9 症例を対象として、冠攣縮の再現性について検討を行った。最低 4 年以上の治療期間 (平均 5.7±0.9 年) をおいて 2 回の冠動脈造影検査と acetylcholine 負荷試験を行い、初回の攣縮部の攣縮度、攣縮形態および血管内径と狭窄度をそれぞれ比較検討した。

初回の冠動脈造影検査にて、American Heart Association 分類で 90% 以上の攣縮が誘発された部位 (21 部位) を攣縮部と定義した。これら 21 の攣縮部位のうち、治療後の再造影時、90% 以上の攣縮が 8 部位 (38%)、25% 以上の攣縮は 17 部位 (81%) で誘発され、4 部位 (19%) では攣縮性が消失していた。この 21 部位のうち、初回、再造影時ともに 90-99% の攣縮が認められた 12 部位に関して、局所性攣縮と瀰漫性攣縮に分け、攣縮形態の再現性を検討したところ、12 部位中 10 部位 (83%) と良好であった。2 回の造影検査における攣縮部の血管内径の変化は、定量的冠動脈造影では 2.52±0.83 から 2.26±0.62 mm ( $p=0.01$ ) と有意に狭小化を認めたが、狭窄度は 9.1±7.2% から 10.3±8.0% と有意な差は認めなかった。

薬物治療で長期間発作が消失した症例でも、攣縮性、攣縮形態の再現性は高く、薬物の減量、中止には注意を要する。

*J Cardiol* 1997; 29: 243-250

## 文 献

- 1) Waters DD, Miller DD, Szlachcic J, Bouchard A, Methe M, Kreeft J, Thérout P: Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* 1983; **68**: 258-265
- 2) Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Thérout P: Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987; **76**: 990-997
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y: Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; **75**: 1110-

1116

- 6) Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N: A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; **27**: 375-388
- 7) Girotti AL, Rutitzky B, Schmidberg J, Crosatto J, Rosenbaum MB: Spontaneous remission in variant angina. *Br Heart J* 1981; **45**: 517-521
- 8) Bott-Silverman C, Heupler FA: Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2**: 200-205
- 9) Previtali M, Panciroli C, Ardissino D, Chimienti M, Angoli L, Salerno JA: Spontaneous remission of variant angina documented by Holter monitoring and ergonovine testing in patients treated with calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 235-240
- 10) Waters DD, Bouchard A, Thérout P: Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2**: 195-199
- 11) Freedman SB, Richmond DR, Alwyn M, Kelly DT: Late follow-up (41 to 102 months) of medically treated patients with coronary artery spasm and minor atherosclerotic coronary obstructions. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 1261-1263

- 12) Scholl J-M, Veau P, Benacerraf A, Brau J, Hennetier G, Achard F : Long-term prognosis of medically treated patients with vasospastic angina and no fixed significant coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1988; **115** : 559-564
- 13) Kimura K, Haze K, Miyajima E, Kobayashi K, Fukami K, Sumiyoshi T, Saitoh M, Hiramori K, Ishii M : Factors influencing the long-term prognosis and the anginal occurrence in patients with vasospastic angina. *Cardioangiography* 1990; **27** : 367-375 (in Jpn with Eng abstr)
- 14) Previtalli M, Panciroli C, De Ponti R, Chimienti M, Montemartini C, Salerno JA : Time-related decrease in sensitivity to ergonovine in patients with variant angina. *Am Heart J* 1989; **117** : 92-99
- 15) 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
- 16) Ozaki Y, Takatsu F, Osugi J, Sugiishi M, Watarai M, Anno T, Toyama J : Long-term study of recurrent vasospastic angina using coronary angiograms during ergonovine provocation tests. *Am Heart J* 1992; **123** : 1191-1198
- 17) 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
- 18) Tashiro H, Shimokawa H, Koyanagi S, Takeshita A : Clinical characteristics of patients with spontaneous remission of variant angina. *Jpn Circ J* 1993; **57** : 117-122
- 19) AHA Committee Report : A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1975; **51** : 7-40
- 20) Takenaga M, Ishiyama Y, Niina H, Koiwaya Y, Eto T : Recurrent vasospastic angina of more than thirteen years' duration. *Am Heart J* 1993; **125** : 245-247
- 21) Schick EC Jr, Liang C, Heupler FA Jr, Kahl FR, Kent KM, Kerin NZ, Noble RJ, Rubenfire M, Tabatznik B, Terry RW : Randomized withdrawal from nifedipine : Placebo-controlled study in patients with coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982; **104** : 690-697
- 22) 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
- 23) 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
- 24) Byun T : Long-term reproducibility of acetylcholine provocation test in patients with vasospastic angina. *Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi* 1996; **66** : 25-31 (in Jpn with Eng abstr)
- 25) MacAlpin RN : Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. *Am J Cardiol* 1980; **46** : 143-153
- 26) Freedman B, Richmond DR, Kelly DT : Pathophysiology of coronary artery spasm. *Circulation* 1982; **66** : 705-709
- 27) Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE : Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23** : 352-357
- 28) Foley DP, Deckers JW, van den Bos AA, Hendrickx GR, Laarman GJ, Suryapranata H, Zijlstra F, Serruys PW : Usefulness of repeat coronary angiography 24 hours after successful balloon angioplasty to evaluate early luminal deterioration and facilitate quantitative analysis. *Am J Cardiol* 1993; **72** : 1341-1347
- 29) 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)