

冠動脈の易攣縮性は不変か：虚血性
心疾患例における Acetylcholine ま
たは Ergonovine を用いた検討

*Is Coronary Spasmodicity Unchange-
able? : A Study With Acetylcholine or
Ergonovine in Patients With Ischemic
Heart Disease*

末田 章三
越智 直登*¹
川田 浩之*²
松田 昌三*²
浦岡 忠夫*²

Shozo SUEDA, MD
Naoto OCHI, MD*¹
Hiroyuki KAWADA, MD*²
Shouzou MATSUDA, MD*²
Tadao URAOKA, MD*²

Abstract

Fluctuations of spasmodicity have been reported in affected vessels in patients with vasospastic angina, but the incidence of spasmodicity induced by pharmacologic agents on both vessels with spasm and vessels without induced spasm has not been investigated.

Repeated spasm provocation tests by acetylcholine or ergonovine were performed at 13.1±9.9 month intervals (3-50 months) in 111 vessels of 50 patients with ischemic heart disease, consisting of 19 old myocardial infarction and 31 angina pectoris, who did not undergo angioplasty or have signs of advancing atherosclerosis. Spasm was defined as present when more than 90 percent stenosis was accompanied by the appearance of usual chest pain or significant electrocardiographic changes. Ninety-six vessels (86.5%), 65 without spasm and 31 with spasm, revealed coincident responses and the remaining 15 vessels contrary reacted. The coincidence rate of spasmodicity in patients at intervals of within 24 months (90.2%) was significantly higher (p<0.05) than that at intervals of over 24 months apart (70.4%). The spasm coincidence rate was 67.3% in the vessels with provoked spasm by either the first or second tests. Only one (0.9%) out of the 111 vessels showed obvious progressive atherosclerosis during this study. The majority of vessels showed identical spasmodicity within 2 years.

In conclusion, coronary spasmodicity might remain unchanged for at least 2 years despite medication with calcium channel blockers and isosorbide dinitrate.

J Cardiol 1997; 30 (4): 171-177

Key Words

Coronary artery disease, Acetylcholine, Ergonovine, Vasoconstriction, Atherosclerosis, Calcium channel blocking drugs, Nitrates

はじめに

冠攣縮の観血的診断方法として、従来より ergonovine^{1,2)}, acetylcholine 負荷法^{3,4)} が臨床的に用いられている。しかし、日内変動や病期の活動性の差により、冠攣縮誘発率に差異が生じるとされている⁵⁾。また同一患者における長期経過後の冠攣縮誘発率に関する報

告は見受けられるが、その多くは冠攣縮性狭心症例の冠攣縮枝を対象とした報告である⁶⁻¹²⁾。また、虚血性心疾患例の治療上、冠攣縮の合併の有無を把握しておくことは、薬物治療の選択に際して重要なことと考えられる。そこで今回我々は、虚血性心疾患例における冠動脈の易攣縮性が短期間に変化しうるか否かを明らかにするために、acetylcholine または ergonovine の冠動

鷹の子病院 循環器科：〒790 愛媛県松山市鷹の子町 525-1; *¹宇和島社会保険病院 循環器科; *²喜多医師会病院 内科
Department of Cardiology, Takanoko Hospital, Ehime; *¹Department of Cardiology, Uwajima Social Insurance Hospital, Ehime; *²Department of Internal Medicine, Kita Medical Association Hospital, Ehime

Address for reprints : SUEDA S, MD, Department of Cardiology, Takanoko Hospital, Takanoko-cho 525-1, Matsuyama, Ehime 790

Manuscript received March 26, 1997; revised May 27, July 23, 1997; accepted July 24, 1997

脈内投与を用いて検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は少なくとも3ヵ月以上の間隔を空けて、前後で同一の薬剤誘発負荷試験が可能であった虚血性心疾患50例である。男性42例、女性8例、平均年齢62.1±8.9歳、平均観察期間は13.1±9.9ヵ月(3-50ヵ月)であった。基礎心疾患として陳旧性心筋梗塞が19例(前壁13例、下壁4例、後壁2例、発症より初回負荷試験までの期間は全例6ヵ月以内)、狭心症が31例(安静時胸痛9例、労作時胸痛13例、安静兼労作時胸痛9例、31例中8例が冠攣縮性狭心症と診断され加療中)である。

再造影の理由は、冠動脈形成術後の経過観察が31例(バルーンによる冠動脈形成術のみ29例、冠動脈硬化切除術2例)、残りの19例は冠動脈硬化進展の有無を確認する目的であった。冠動脈形成術は狭心症に14例と陳旧性心筋梗塞に17例施行、冠動脈別では右冠動脈に6枝、回旋枝に5枝と左前下行枝に23枝の計34枝に施行した。誘発対象となった冠動脈は50%以上の冠狭窄を認めず、視覚上前後で明らかな冠動脈硬化の進展を認めない冠動脈枝とした。また、梗塞責任血管と冠動脈形成術施行枝は対象枝から除外した。これにより対象枝の内訳は右冠動脈が41枝、回旋枝が43枝、左前下行枝が27枝、計111枝であった。経過中、50例全例において長時間作用型Ca拮抗薬と硝酸薬が処方されていた(Table 1)。

2. 方法

少なくとも12時間以上内服薬を中止した上で、心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈の撮影方向として、薬物負荷時に、右冠動脈は左前斜位30°、または左前斜位10°、cranial 20°を用い、左冠動脈では右前斜位30°、caudal 20°、または左前斜位30°、cranial 20°を選択した。誘発後、冠動脈内にisosorbide dinitrate 2.5 mg投与し、右冠動脈では上記2方向に加え右前斜位、左冠動脈では上記2方向に加え正面 caudal 20°、正面 cranial 20°と、左前斜位30°、cranial 20°の3方向を追加した。

誘発方法はacetylcholine負荷では、右冠動脈に対しては20, 50, 80 μg、左冠動脈には20, 50, 100 μgをそれ

Table 1 Patient characteristics

	Number of patients
Number of patients (men)	50 (42)
Mean age (yr)	62.1±8.9
Mean interval (month)	13.1±9.9
(Range)	(3-50)
Underlying disease	
Old myocardial infarction	19
Angina pectoris	31
Post PTCA (POBA)	29
Post atherectomy	2
Follow-up CAG	19
ACh spasm provocation test done	37
ER spasm provocation test done	13
	Number of vessels
PTCA procedure	34
(RCA : LCX : LAD)	(6 : 5 : 23)
New lesion & spasm provocation not done	5
RCA	41
LCX	43
LAD	27

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty; POBA=plain old balloon angioplasty; CAG=coronary angiography; ACh=acetylcholine; ER=ergonovine; RCA=right coronary artery; LCX=left circumflex artery; LAD=left anterior descending artery.

ぞれ約20秒間で注入、1分後または胸部症状あるいは有意の心電図変化が認められた場合に造影を施行した。Ergonovine負荷は右冠動脈に40 μg、左冠動脈に64 μgをそれぞれ約4分間で注入し、2分後または胸部症状あるいは有意の心電図変化の出現が認められた場合に造影を施行した。Acetylcholine負荷は安静時胸痛9例、安静兼労作時胸痛9例、労作時胸痛8例と陳旧性心筋梗塞11例に施行し、ergonovine負荷は労作時胸痛5例と陳旧性心筋梗塞8例に施行した。その際、少なくとも90%以上の冠狭窄の出現と、胸部症状の出現あるいは有意な心電図変化の出現を認めた場合に冠攣縮陽性とした。有意な心電図変化はST低下2 mm, ST上昇2 mmとした。冠攣縮形態として、瀰漫型はAmerican Heart Association機能分類上の少なくとも2分節以上に及ぶ冠攣縮と定義し、限局型は1分節以内の冠攣縮と定義した。冠攣縮の有無、冠動脈硬化進展の有無については、独立した2人の検者により視覚的に判定した。

本研究に対し口頭ないし文書で同意を得た者にの

Table 2 Comparison of spasmodicity in the coronary arteries

	Number of vessels with provoked spasm between 1st and 2nd tests				Coincidence (%)	No coincidence (%)
	(-)→(-)	(+)→(+)	(+)→(-)	(-)→(+)		
RCA	19	15	2	5	34 (82.9)	7 (17.1)
LCX	33	6	3	1	39 (90.7)	4 (9.3)
LAD	13	10	3	1	23 (85.2)	4 (14.8)
Total	65	31	8	7	96 (86.5)	15 (13.5)

Abbreviations as in Table 1.

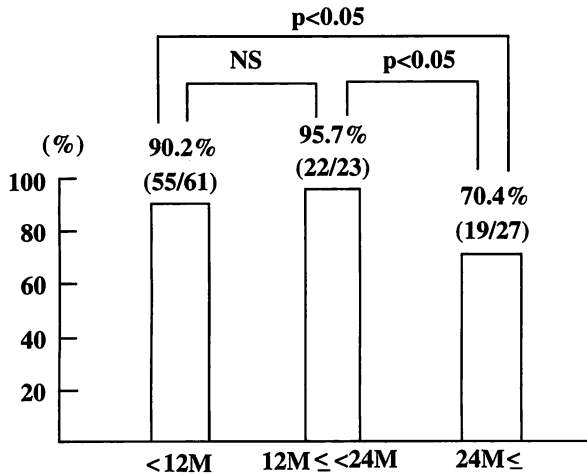


Fig. 1 Comparison of spasmodicity at each test interval
M=months.

82.9%に、回旋枝は90.7%に、左前下行枝は85.2%に一致が認められ、冠動脈枝間では有意な差異は認められなかった。

2. 前後の負荷試験の間隔による冠攣縮誘発一致率の比較 (Fig. 1)

1回目と2回目の負荷試験の間隔が12ヵ月未満の症例は31例、61枝で、12ヵ月以上24ヵ月未満(12-24ヵ月)の症例は9例、23枝、また24ヵ月以上の症例は10例、27枝であった。12ヵ月未満の31例は安静時胸痛3例、労作時胸痛10例、安静兼労作時胸痛4例と陳旧性心筋梗塞14例を含み、12-24ヵ月の9例は安静時胸痛と労作時胸痛をそれぞれ1例、安静兼労作時胸痛3例と陳旧性心筋梗塞4例であった。また24ヵ月以上の10例は安静時胸痛3例、労作時胸痛2例、安静兼労作時胸痛2例と陳旧性心筋梗塞3例であったが、以上の3群ともに、疾患による分布に差異は認められなかった。

冠動脈形成術施行例は12ヵ月未満に29例、12-24ヵ月に2例みられたが、24ヵ月以上の例にはみられなかった。12ヵ月未満の対象枝61枝中、2回とも冠攣縮が出現しなかったのは47枝、2回とも冠攣縮が認められたのは8枝で、計55枝の90.2%が一致を示した。前後での不一致は6枝(9.8%)であった。12-24ヵ月の9例、23枝では、前後で一致が22枝(95.7%; 2回とも冠攣縮陰性であったもの10枝、2回とも冠攣縮陽性であったもの12枝)に、不一致は1枝(4.3%)に認められた。24ヵ月以上期間の離れている対象枝27枝では、前後での一致率は70.4%(19枝)で、不一致率は29.6%(8枝)であった。1回目と2回目の間隔が24ヵ月以上の群では、その他の2群に比し、有意に冠攣縮誘発率が低値であった($p < 0.05$)。

み、acetylcholineあるいはergonovine負荷試験を施行した。

統計はt検定または χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 全冠攣縮における前後での冠血管反応性の一致率について (Table 2)

対象枝111枝中、繰り返す誘発で冠攣縮が認められなかったのは65枝、2回とも冠攣縮が認められたのは31枝で、計96枝(86.5%)に誘発の結果の一致が認められた。2回とも冠攣縮が認められた31枝の冠攣縮形態は、瀰漫型から瀰漫型が13枝、限局型から限局型が11枝、限局型から瀰漫型が4枝、瀰漫型から限局型が3枝にそれぞれ認められ、77.4%(24/31枝)で一致が認められた。新たな冠攣縮の出現は7枝に認められ、逆に2回目に冠攣縮が消失したのは8枝で、不一致は111枝中15枝の13.5%であった。右冠動脈は

3. 冠攣縮が認められた冠動脈枝についての比較 (Fig. 2)

前後で111枝中46枝に冠攣縮が認められた。1回目には39枝、2回目には38枝に冠攣縮が認められ、2回ともに認められたのは31枝(67.4%)であった。残りの15枝は不一致を呈した。12ヵ月未満の例では1回目13枝、2回目に9枝に冠攣縮が生じ、前後での一致は14枝中8枝(57.1%)であった。12-24ヵ月の例では1回目13枝、2回目に12枝に冠攣縮が生じ、2回ともに冠攣縮の陽性は13枝中12枝(92.3%)に認められた。24ヵ月以上の症例では、1回目13枝、2回目に17枝に冠攣縮の出現があり、2回ともに冠攣縮陽性であったのは19枝中11枝(57.9%)であった。12-24ヵ月の症例では、冠攣縮誘発一致率92.3%と高値を示したが、観察期間の差異における一致率に差は認められなかった。

4. 冠攣縮性狭心症例とその他の症例における比較

既往歴より冠攣縮性狭心症と診断されていた8例、21枝では、1回目と2回目ともに冠攣縮陽性を示したのは11枝、ともに陰性は4枝で、計15枝(71.4%)で一致を示した。また残りの6枝(1回目に冠攣縮が認められたが2回目に消失したものの3枝、2回目に新たに冠攣縮の出現をみたもの3枝)で不一致を示した。残りの42例では1回目と2回目に冠攣縮誘発の一致が81枝(90%)に、不一致は9枝(10%)で認められた。冠攣縮性狭心症例では冠攣縮誘発一致率が71.4%であったのに対し、非冠攣縮性狭心症例は90%で、前者で低値ではあったが、有意差は認められなかった。

5. 陳旧性心筋梗塞例とその他の症例における比較

陳旧性心筋梗塞19例、38枝では1回目と2回目における冠攣縮誘発一致は35枝(92.1%)、不一致は3枝(7.9%)であった。陳旧性心筋梗塞以外の狭心症31例、73枝では、前後で一致を示したのは61枝(83.6%)、不一致は12枝(16.4%)で、心筋梗塞の有無による冠攣縮誘発率に差異は認められなかった。

6. 冠動脈形成術施行の有無による比較

冠動脈形成術が施行された31例、48枝では1回目と2回目の冠攣縮誘発一致率は91.7%(44枝)、不一致率は8.3%(4枝)であった。冠動脈形成術未施行の19

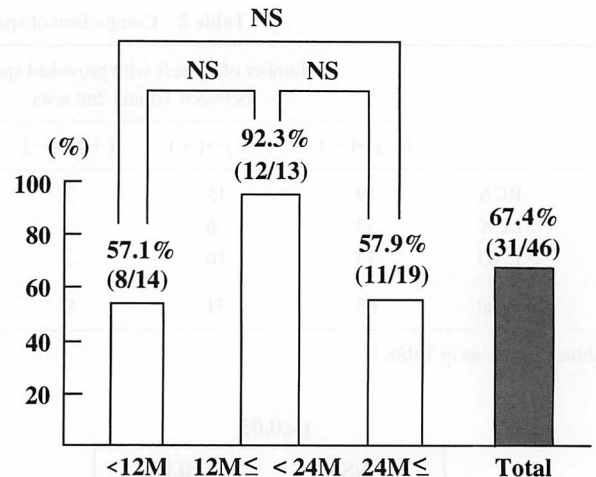


Fig. 2 Comparison of spasm coincidence rate in patients with coronary spasm at each test interval

Abbreviation as in Fig. 1.

例、53枝では一致率は79.2%(42枝)、不一致率は20.8%(11枝)であった。冠動脈形成術施行例では冠攣縮誘発一致率が未施行例に比し高値を呈したが、有意差は認められなかった。

7. 1回目と2回目の冠攣縮誘発に不一致をみた症例の検討

1) 冠攣縮が2回目に消失した症例

1回目に冠攣縮が認められたが2回目に消失したのは7例、8枝であった。陳旧性心筋梗塞は3例(3枝)、労作時胸痛は2例(2枝)、安静時胸痛は2例(3枝)であった。観察期間中に冠危険因子は変化せず、血清総コレステロール値は1回目に166±7 mg/dl、2回目165±22 mg/dlと、前後で差は認められなかった。観察期間は平均17.3±10.6ヵ月(3-37ヵ月)であった。

2) 冠攣縮が新たに出現した症例

1回目に冠攣縮は認められなかったが、2回目に新たに冠攣縮の出現をみた例が5例(7枝)に認められた。陳旧性心筋梗塞は1例(1枝)と安静時胸痛が4例(6枝)であった。症状の増悪は認められなかった。前後で冠危険因子に変化は認められず、血清総コレステロール値も1回目が166±8 mg/dl、2回目が170±14 mg/dlと差異は認められなかった。観察期間は平均31.2±9.4ヵ月(10-50ヵ月)であった。

8. Acetylcholine と ergonovine 投与における比較

Acetylcholine では対象枝が79枝で、平均観察期間は

14.4±11.4ヵ月であった。2回とも冠攣縮陰性であったものは36枝、陽性は28枝で、64枝で一致を示した(一致率81.0%)。Ergonovineでは対象枝32枝で、平均観察期間は9.4±5.2ヵ月であった。2回とも冠攣縮陰性であったものは29枝、陽性は3枝で、不一致例は認められなかった。

9. 新規病変の発生について

視覚上冠動脈硬化がAmerican Heart Association機能分類で1段階以上明らかに進行した冠動脈は111枝中1枝(0.9%)のみであった。37ヵ月間で右冠動脈末梢分節4に25-90%狭窄の進行を認めた。冠攣縮誘発試験では、1,2回目ともに分節2に限局型の冠攣縮を認めたが、冠攣縮部位には冠動脈硬化の進展は認められなかった。その他の冠動脈には視覚上明らかな動脈硬化の進行は認められなかった。

考 案

1. 虚血性心疾患例の薬物負荷による冠攣縮誘発率について

冠攣縮性狭心症例を対象とした冠動脈の易攣縮性の推移を検討した報告⁶⁻¹²⁾は数多く見受けられる。その多くは長期間経過すると冠攣縮の一致率が低下してくるとしている^{6-8,10)}。今回我々は、梗塞非責任血管と冠動脈形成術未施行の冠動脈造影上明らかな動脈硬化の進行が認められない冠動脈枝を対象として、acetylcholineまたはergonovineによる冠攣縮誘発薬物を用い、易攣縮性の推移を検討した。その際、冠攣縮枝と冠攣縮枝をともに対象枝とした。我々の検討では、24ヵ月未満の症例では約90%以上の冠動脈枝で誘発結果に一致が認められたが、24ヵ月以上の長期経過した症例では、冠攣縮誘発の結果の一致率は約70%と有意に低下していた。この結果から、虚血性心疾患例においては2年以内は薬物負荷による冠攣縮誘発に対する反応性は不変である可能性が高いと考えられた。

不一致を呈した12例、15枝における今回の検討からは、冠攣縮の出現・消失と胸部症状の増悪・軽快、血清コレステロール値その他の冠危険因子の間には有意な関連は認められなかった。しかし、冠攣縮が消失した8枝中3枝と冠攣縮が新たに出現した7枝中6枝の計9枝が、冠攣縮性狭心症の冠動脈枝であった点は、冠攣縮性狭心症例における冠攣縮の発生が一定ではな

いことを表しているものと思われた。

またacetylcholineによる冠攣縮誘発率が54.4%(43/79枝)と高値であるにもかかわらず、ergonovineの冠攣縮誘発率が9.4%(3/32枝)と低値を示したのは、多枝冠攣縮を診断する目的で安静時胸痛を有する18症例には、ergonovineではなくacetylcholine負荷試験が選択された結果と考えられた。

今回の対象症例50例中、冠攣縮性狭心症と診断されていた8例の1回目の対象枝21枝中14枝(66.7%)に冠攣縮を、また既往に冠攣縮の合併を考慮しにくい残りの虚血性心疾患42例中、1回目の冠攣縮誘発試験で90枝中24枝(26.7%)に冠攣縮の出現が認められた。全対象枝111枝中38枝(34.2%)に冠攣縮の合併が認められたことより、日本人における虚血性心疾患は、薬剤誘発により約1/4から1/3に冠攣縮の出現が認められる可能性が高いものと思われた。この薬剤誘発により出現する冠攣縮が日常生活の胸部症状と直接関係しているか否かは明らかでないが、虚血性心疾患例の心臓カテーテル検査施行時には冠攣縮誘発試験を施行しておくことは、薬物の選択や継続を考慮する上で有用と思われた。

2. 冠攣縮は冠動脈硬化の促進因子か

既存の報告¹³⁻¹⁷⁾では、冠攣縮は冠動脈硬化の進行を促す一因子とされている。しかし、今回の我々の検討では、血管造影上視覚的に明らかな冠動脈硬化の進展は111枝中1枝(0.9%)にしか認められなかった。Ozakiら¹⁵⁾は“定量的冠動脈解析”を用いた検討で、持続する冠攣縮部位には非攣縮部位に比して明らかに冠動脈径の狭小化を認めるが、冠攣縮が消失した冠動脈部位では冠動脈径の拡大を認めると報告している。我々の今回の結果も、Ozakiらの結果と同様に、日常臨床上血管造影で判断出来るほどの有意狭窄病変の進行が認められる症例は稀であった。

3. 本研究の限界と問題点

今回の研究の限界として、以下の4点が挙げられる。第1に、Ca拮抗薬と硝酸薬の内服を少なくとも検査12時間前より中止したが、冠攣縮誘発時にそれらの効果が残存していた可能性は否定出来ないこと。第2に、冠攣縮誘発薬として用いたacetylcholineを冠攣縮の合併の可能性の高い症例に用いたため、使用した薬物が

結果に影響している可能性を否定出来ないこと。第3に、対象症例が連続の虚血性心疾患例でないこと。繰り返す心臓カテーテル検査が必要になりうる症例として、経過観察を必要とする陳旧性心筋梗塞例と冠動脈形成術施行例が対象とされた。第4に、冠攣縮、冠動脈硬化進展の有無を定量的冠動脈解析を用いて解析していないことである。今後、無作為の連続症例を対象とした大規模臨床試験が施行されれば、これらの問題も解決されるものと思われた。

結 論

虚血性心疾患例を対象として、冠動脈造影上明らかな動脈硬化の進展が認められず、梗塞非責任血管と冠動脈形成術未施行の冠動脈枝において、薬物を用いた冠攣縮誘発の一致率について検討し、以下の結果を得た。

1. 2回の薬剤誘発試験における冠攣縮誘発一致率

は86.5% (96/111枝)であった。12ヵ月未満の冠動脈枝で90.2% (55/61枝)に、12-24ヵ月の枝で95.7% (22/23枝)に、また24ヵ月以上の枝では70.4% (19/27枝)に一致が認められた。2年以内の冠攣縮誘発一致率は90%以上と高値であったが、2年以降では一致率は有意に低下 ($p < 0.05$) した。

2. 既往における冠攣縮性狭心症、陳旧性心筋梗塞、冠動脈形成術施行の有無による冠攣縮誘発の一致率に差異は認められなかった。

3. 冠攣縮が認められた冠動脈枝のみの検討でも、67.4% (31/46枝)に冠攣縮の出現の一致が認められた。

4. 平均観察期間 13.1 ± 9.9 ヵ月の検討では、明らかな冠動脈硬化の進展は111枝中1枝(0.9%)のみであった。

以上より、虚血性心疾患例における易攣縮性は2年間は不変であるが、2年以降に低下してくる可能性が高いものと思われた。

要 約

冠攣縮性狭心症例の冠攣縮枝を対象とした易攣縮性の変化に関する報告は散見されるが、非冠攣縮枝も含めた薬物負荷による冠攣縮誘発率の長期にわたる一致率について検討した報告はこれまでにない。今回我々は、少なくとも3ヵ月以上(平均 13.1 ± 9.9 ヵ月)の期間を空けて、同一の acetylcholine または ergonovine 負荷試験を繰り返し施行しえた虚血性心疾患50例(陳旧性心筋梗塞19例、狭心症31例)中、血管形成術を行っておらず冠動脈造影上明らかな動脈硬化の進展を認めない冠動脈枝111枝を対象に、薬物負荷による冠攣縮誘発一致率について検討した。冠攣縮陽性の判定を90%以上狭窄、胸部症状、心電図変化の出現を認めた場合とした。

その結果、以下の結論を得た。

1. 1回目と2回目の冠攣縮誘発一致率は86.5% (96/111枝)であった。
2. 12ヵ月未満の冠動脈枝で90.2% (55/61枝)、12-24ヵ月の枝で95.7% (22/23枝)、24ヵ月以上の枝で70.4% (19/27枝)の一致率であり、24ヵ月以降における一致率が低率であった ($p < 0.05$)。
3. 既往における冠攣縮性狭心症、陳旧性心筋梗塞、冠動脈形成術施行の有無により冠攣縮誘発率に有意な差異は認められなかった。
4. 冠攣縮が認められた冠動脈枝のみにあつての検討でも、67.3%に冠攣縮出現の一致を認めた。
5. 平均観察期間 13.1 ± 8.9 ヵ月(3-50ヵ月)で、111枝中1枝(0.9%)のみに明らかな動脈硬化の進行を認めた。

虚血性心疾患例における冠動脈の易攣縮性は、2年以内は不変である可能性の高いことが示された。

文 献

- 1) Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Kaski JC, Maseri A : Induction of coronary spasm by a direct local action of ergonovine. *Circulation* 1987; **75** : 577-582
- 2) Schroeder JS, Bolen JL, Quint RA, Clark DA, Hayden WG, Higgins CB, Wexler L : Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate : New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1977; **40** : 487-491
- 3) Yasue H, Horio Y, Nakayama N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T : Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina : Possible role of the parasympathetic nerve system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; **74** : 955-963
- 4) Okumura K, Yasue H, Horio Y, Takaoka K, Matsuyama K, Kugiyama K, Fujii H, Morikami Y : Multivessel coronary spasm in patients with variant angina : A study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation* 1988; **77** : 535-542
- 5) 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* 1979; **59** : 938-948
- 6) Waters DD, Szlachcic J, Theroux P, Dauwe F, Mizgala HF : Ergonovine testing to detect spontaneous remission of variant angina during long-term treatment with calcium antagonist drugs. *Am J Cardiol* 1981; **47** : 179-184
- 7) 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
- 8) Waters DD, Bouchard A, Theroux P : Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2** : 195-199
- 9) 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 tests. *Am Heart J* 1992; **123** : 1191-1198
- 10) 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
- 11) Bott-Silverman C, Heupler FA : Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2** : 200-205
- 12) Cipriano PR, Koch FH, Rosenthal SJ, Schroeder JS : Clinical course of patients following the demonstration of coronary artery spasm by angiography. *Am Heart J* 1981; **101** : 127-134
- 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) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Ishii Y, Tanaka K, Nakamura M : Coronary artery spasm induced in miniature swine : Angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1985; **110** : 300-310
- 17) Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A : Some clinical consideration regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis : A hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol* 1980; **45** : 882-886