

冠攣縮性狭心症における冠
循環動態の特徴：冠動脈
DSA を用いた定量的解析

Coronary hemodynam-
ics in vasospastic angina:
Quantitative analysis by
digital subtraction angio-
graphy

松村憲太郎
久保田 忍
芹沢 敬
中瀬恵美子
川合 一良
齋藤 孝行*

Kentaro MATSUMURA
Shinobu KUBOTA
Takashi SERIZAWA
Emiko NAKASE
Ichiro KAWAI
Takayuki SAITO*

Summary

To evaluate the coronary circulation and myocardial perfusion dynamics, we performed left coronary digital subtraction angiography (DSA) in 35 patients with vasospastic angina. The left coronary circulation time (CCT) measured from the proximal left coronary artery to the coronary sinus was 5.77 ± 0.86 sec, and the left epicardial conducting artery transmission time (CAT) measured from the proximal left coronary artery to the apical area was 2.65 ± 0.82 sec in normal controls. The CCT and CAT were significantly prolonged in patients with vasospastic angina, indicating that the coronary peripheral vascular resistance is probably greater after the cessation of nitrates and Ca^{++} -antagonists.

After the intracoronary injection of ergonovine malate, the CCT was slightly shortened, but the apical $T_{1/2}$ was significantly prolonged in patients with vasospastic angina. This suggested that coronary vasospasm is present not only in the epicardial arteries but also in coronary arteries with peripheral resistance. These phenomena were not observed in normal controls.

We performed left coronary DSA after conventional left coronary cineangiography. When the CCT exceeded 6.7 sec, we considered that the coronary circulation was significantly impaired.

We concluded that the coronary DSA is very useful for evaluating abnormal coronary circulation in patients with vasospastic angina during myocardial perfusion.

Key words

Coronary circulation time Vasospastic angina Ergonovine malate Myocardial perfusion Dig-
ital subtraction angiography (DSA)

京都南病院 内科
*同 放射線科
京都市下京区西七条南中野町 8 (〒600)

Departments of Internal Medicine and *Radiology,
Kyoto Minami Hospital, Nakano-cho 8, Nishi-shichi-
jo, Shimogyo-ku, Kyoto 600

Received for publication February 23, 1990; accepted November 1, 1990 (Ref. No. 37-110)

序 文

冠攣縮性狭心症では, 冠動脈造影施行中, しばしば造影剤の流れが遅れるため冠静脈洞への造影剤出現が遅延することを経験する. 35 mm シネフィルム上に見える冠動脈の造影剤通過時間と心筋での造影剤消失時間を digital subtraction angiography (DSA) により定量的に求め, 正常例, 冠攣縮性狭心症, 労作性狭心症および高血圧症を対比した結果, 冠攣縮性狭心症での特異な冠循環動態が明らかとなったので報告する.

対 象

亜硝酸剤冠動脈内投与後の冠動脈内径に比し, エルゴノビン冠動脈内投与で 75% 以上の内径狭小化を示す 35 例を冠攣縮性狭心症とし, 胸痛, 心電図変化の有無は問わない広義の冠動脈造影上の診断基準を適用した. 冠スパズムと異常収縮の区別¹⁾はしなかった. 対照は正常 16 例, 労作性狭心症 27 例, 高血圧症 21 例である. 正常例とは不整脈, 外科術前評価などの理由で冠動脈造影を施行し, エルゴノビン冠動脈投与にても有意な冠攣縮を認めなかった正常冠動脈例である. 労作性狭心症は左前下行枝近位部に 75% 以上の器質的狭窄を有し, 運動負荷にて胸痛または心電図上虚血性変化を認めるもの, 高血圧症は心エコー図上左室壁肥厚の明らかな高血圧症例とした. 全例, 冠動脈造影開始前 24 時間は, 亜硝酸剤, カルシウム拮抗剤等の投与を中止した. 全症例 99 例の平均年齢は 63 ± 8 歳, 冠攣縮性狭心症群は 58 ± 7 歳であった.

方 法

選択的冠動脈造影検査に際し, 左冠動脈 DSA を種々の時点で実施した. すなわち, 右心カテーテル検査終了後直ちに Judkins カテーテルを左冠動脈口に留置し, 右前斜位 30 度方向で左冠動脈のコントロール造影を DSA にて施行 (以下 control-DSA), 続いて亜硝酸剤 (isosorbide

dinitrate, 以下 ISDN) 2~4 mg を左冠動脈内に注入し, 直後に DSA 施行 (以下 ISDN-DSA), さらに通常のシネアングリオを多方向にて撮影後, 最後に左冠動脈 DSA を施行した (以下 late-DSA). エルゴノビン負荷を実施した場合は, エルゴノビン冠動脈内投与後スパズムが誘発された時点で DSA を施行した (以下 EM-DSA). 撮像方向は, すべて右前斜位 30 度とし, 管球-被写体距離は常に一定とした. 実際の冠動脈 DSA 画像と時間・濃度曲線を Fig. 1 に示す. 全症例での比較は late-DSA のデータに基づいた. 左冠動脈 DSA 施行方法は, 撮像方向を右前斜位 30 度に固定し, 心電図 R 波同期 250~300 ms delay で ioxaglate (Hexabrix 370) 2 ml/秒, 1 秒間注入, 512×512 あるいは 256×256 matrix, 8 bit で 30 フレーム/秒, 17 秒間, 東芝製 DFP-50A によりデータ収集した. Cardiac subtraction 後, DSA 画像上に 3 ヶ所の関心領域 (以下 ROI) を設定し, 2 種類の造影剤伝達時間と心尖部心筋灌流指標としての $T_{1/2}$ を算出した. ROI の設定部位は左冠動脈主幹部, 心尖部および冠静脈洞開口部とした. 心尖部 ROI はできるだけ epicardial artery を外した心筋濃染部とし, また冠静脈洞開口部 ROI は, 心拍動にて冠静脈洞が移動する範囲を囲むよう, 比較的大きく設定した. ROI 内で得られる時間・濃度曲線はオリジナル曲線に 50 回スムージング処理した後表示し, 最高濃度値を自動認識させ, 最高濃度到達時間を算出した. また心尖部 $T_{1/2}$ は, 心尖部 ROI 内の時間・濃度曲線の最高濃度より濃度が半減するまでの時間として自動的に求めた.

冠循環時間 (coronary circulation time, 以下 CCT) は左冠動脈主幹部と冠静脈洞開口部での時間・濃度曲線上のピーク時間の差とした. また心外膜冠動脈伝播時間 (conducting artery transmission time, 以下 CAT) は, 左冠動脈主幹部と心尖部での時間・濃度曲線上のピーク時間の差として算出した. CAT は造影剤の濃度ピークが左冠動脈口から心尖部に移行するまでの時間を,

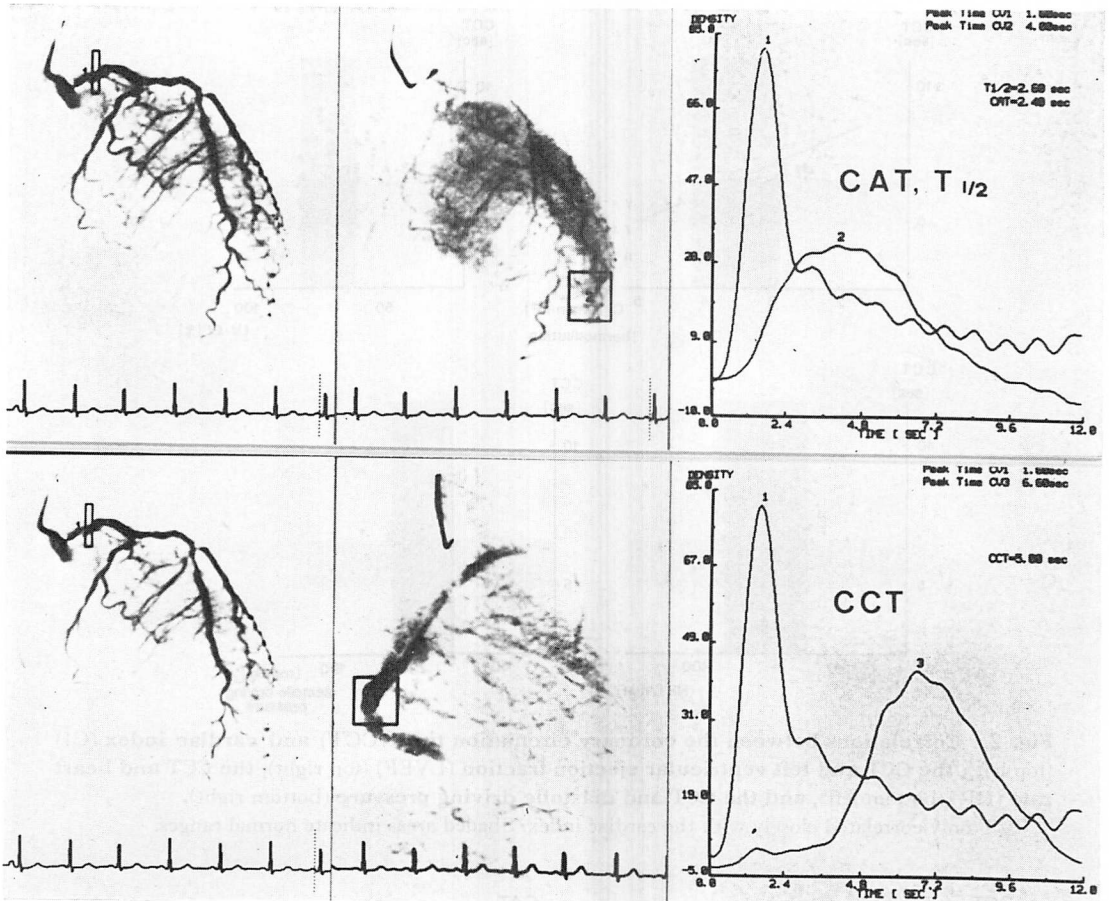


Fig. 1. Coronary digital subtraction angiography (DSA) and time-density curves.

Upper panel: epicardial conducting artery transmission time (CAT) and time to half peak density of the apical time-density curve ($T_{1/2}$). Lower panel: coronary circulation time (CCT).

CCT は左冠動脈口から冠静脈洞開口部に達するまでの時間、すなわち冠循環時間をグローバルに表現している。心尖部 $T_{1/2}$ は心尖部心筋での造影剤の clearance を表わしており、心尖部心筋灌流を反映している。

結 果

熱稀釈法による心係数と CCT との間に弱い負の相関を認めたが、area-length 法で求めた左室駆出率と CCT の間には有意な相関は見られなかった。しかし、冠動脈 DSA 施行時と心拍出量測

定時、および左室造影施行時の時間的なズレや造影剤による影響などのため、真の相関を求めるのは方法論上困難であった。また大動脈拡張期圧と平均右房圧の差、すなわち拡張期駆動圧 (diastolic driving pressure) と CCT との間にも有意な相関は見られず、心拍数と CCT との間にも相関は見られなかった (Fig. 2)。

CCT と $T_{1/2}$ および CAT と $T_{1/2}$ の相関を Fig. 3 に示す。CCT と $T_{1/2}$ は弱い正相関を示したが、CAT と $T_{1/2}$ の間には相関は見られず、心尖部 $T_{1/2}$ は CAT ではなく、CCT により影

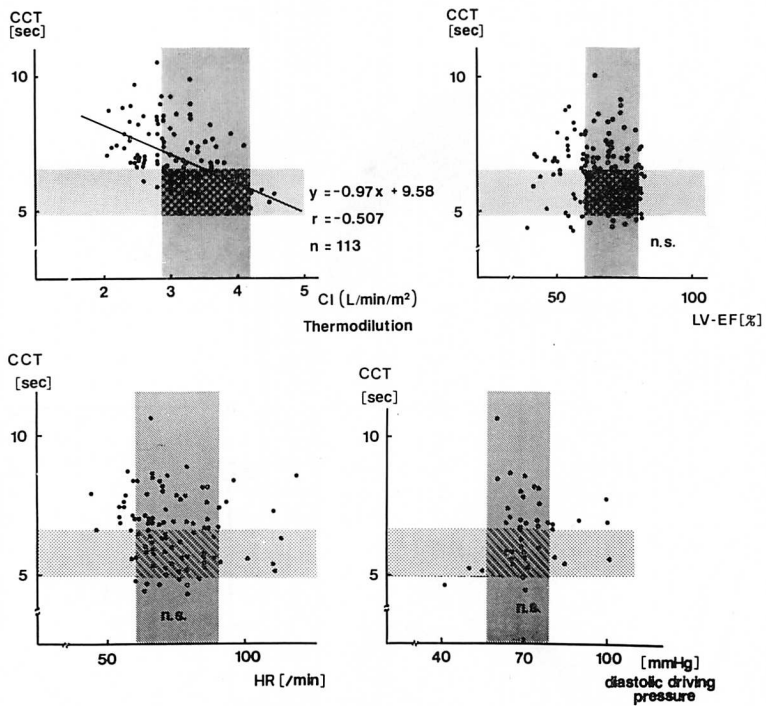


Fig. 2. Correlations between the coronary circulation time (CCT) and cardiac index (CI) (top left), the CCT and left ventricular ejection fraction (LVEF) (top right), the CCT and heart rate (HR) (bottom left), and the CCT and diastolic driving pressure (bottom right).

CCT only correlated closely with the cardiac index. Shaded areas indicate normal ranges.

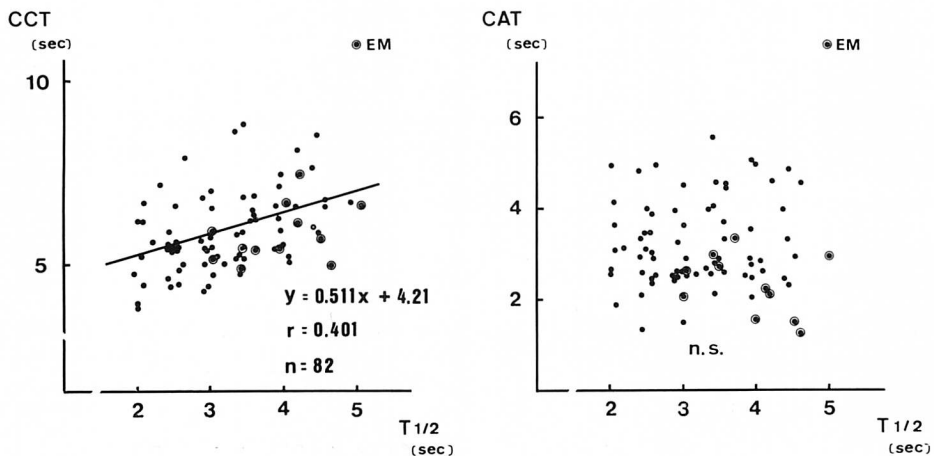


Fig. 3. Correlations between the coronary circulation time (CCT), conducting artery transmission time (CAT) and time to half peak density of the apical time-density curve ($T_{1/2}$).

$T_{1/2}$ correlates closely with CCT, but not with CAT.

EM = ergonovine malate-DSA.

響を受けていることが示された。エルゴノビン負荷では、CAT, CCT があまり変化せず、心尖部 $T_{1/2}$ が延長する傾向が見られた。

Late-DSA で求めた CCT を各疾患群で比較検討した (Fig. 4)。正常例での CCT は 5.77 ± 0.86 秒, CAT は 2.65 ± 0.82 秒であった。冠攣縮性狭心症および高血圧症では、それぞれ CCT は 6.88 ± 1.01 秒 ($p < 0.01$), 6.60 ± 0.91 秒 ($p < 0.01$) と有意に延長していたが、左前下行枝近位部に 75% 以上の器質的狭窄を有する労作性狭心症では、 6.22 ± 1.12 秒と有意差を示さなかった。また CAT は冠攣縮性狭心症で 3.62 ± 1.25 秒 ($p < 0.01$) と有意に延長していたが、高血圧、労作性狭心症では有意差を示さなかった。冠攣縮性狭心症での CCT と CAT の分布を Fig. 5 に示す。正常群の分布に比し、冠攣縮性狭心症では有意に右上方に分布していた。

冠攣縮性狭心症では正常群に比し、control-DSA で CCT は既に延長しており、late-DSA で CCT はさらに延長した。正常群では control-DSA と late-DSA で CCT に有意な変化を示さなかった (Fig. 6)。

エルゴノビン左冠動脈内投与後の CCT, CAT,

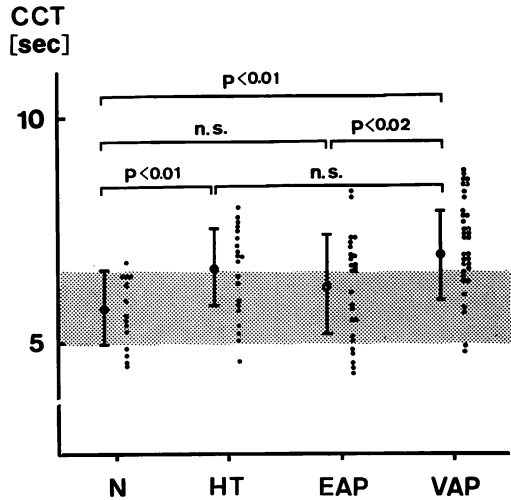


Fig. 4. Coronary circulation time (CCT) in various diseases.

CCT was significantly prolonged in hypertensive patients and in patients with vasospastic angina.

N=normal controls; HT=hypertension; EAP=effort angina pectoris; VAP=vasospastic angina pectoris.

$T_{1/2}$ の変化を正常群と冠攣縮性狭心症で検討した (Fig. 7)。エルゴノビン冠注直後、正常例では ISDN 冠注直後および late-DSA のすべてで有

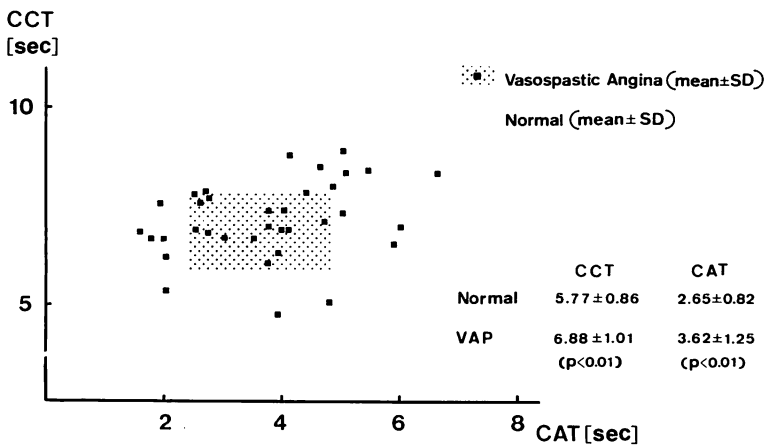


Fig. 5. Distribution of coronary circulation time (CCT) and conducting artery transmission time (CAT) in vasospastic angina pectoris (VAP).

CAT distributes towards the right and CCT distributes upwards in patients with VAP.

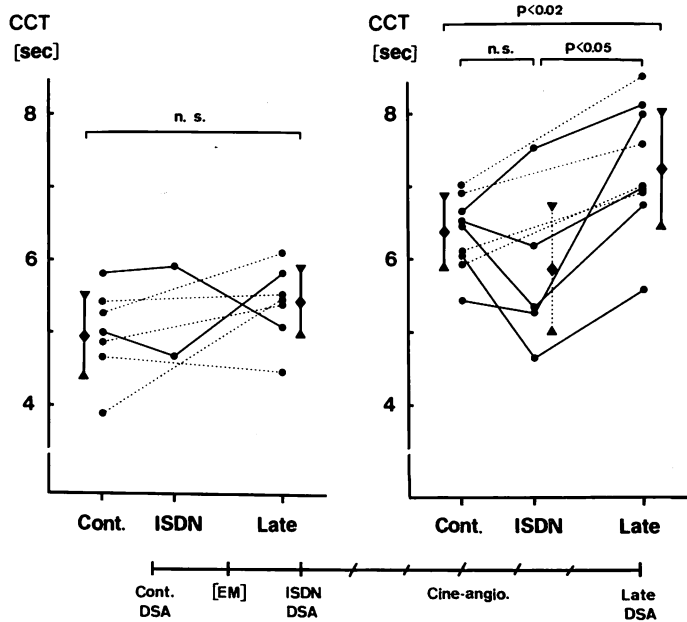


Fig. 6. Changes in coronary circulation time (CCT) from control-DSA to late-DSA in normal controls and in patients with vasospastic angina.

In normal controls (left), CCT did not change in either state; whereas, in vasospastic angina (right), CCT which was longer than that of the controls, was significantly prolonged in control-DSA and was more prolonged in late-DSA. The bar below the figures indicates the DSA procedure.

Cont. = control-DSA; ISDN = isosorbide dinitrate-DSA; Late = late-DSA.

意な変化を示さなかったが、冠攣縮性狭心症では冠注直後、CCT, CAT は不変、心尖部心筋 $T_{1/2}$ は著明に延長した。また late-DSA にて CCT, CAT はともに正常群より有意に延長したが、心尖部 $T_{1/2}$ は逆に短縮する傾向を示した。

冠攣縮性狭心症での心尖部心筋灌流についての検討を Fig. 8 に示す。ISDN 冠注直後、 $T_{1/2}$ は明らかに短縮し、late-DSA でも正常群に比し有意に短縮していたが、エルゴノビン冠注直後では $T_{1/2}$ は有意に延長し、late-DSA ではコントロール値に戻った。

考 察

冠循環を左右する最も大きな因子は冠細動脈の血管抵抗である。そして冠血流は拡張期駆動圧および拡張期時間に比例し、冠末梢血管抵抗に逆比

例すると考えられる。しかしながら今回の検討では拡張期駆動圧と CCT は相関せず、また拡張期時間を規定する心拍数と CCT との間にも有意な相関は見られなかった。ただし、本研究は方法論上の限界に加え、種々の疾患を含む検討であり、同一症例で心拍数を変化させると、CCT と心拍数が負相関を示すことが経験されている。CCT を規定する最大の因子は拡張期冠血管抵抗と考えられ、CCT が延長する病態は冠末梢抵抗血管トーンスの異常な亢進を反映していると思われる。現在、冠動脈血流測定にはドップラー心カテテル法、術中の直接ドップラー法、電磁血流計を用いる方法などがある。また冠動脈造影施行時の DSA を用いた方法²⁻⁵⁾、すなわち心筋領域での造影剤の時間・濃度曲線より冠血流予備能や心筋灌流を見る方法もある。しかし、よりグロー

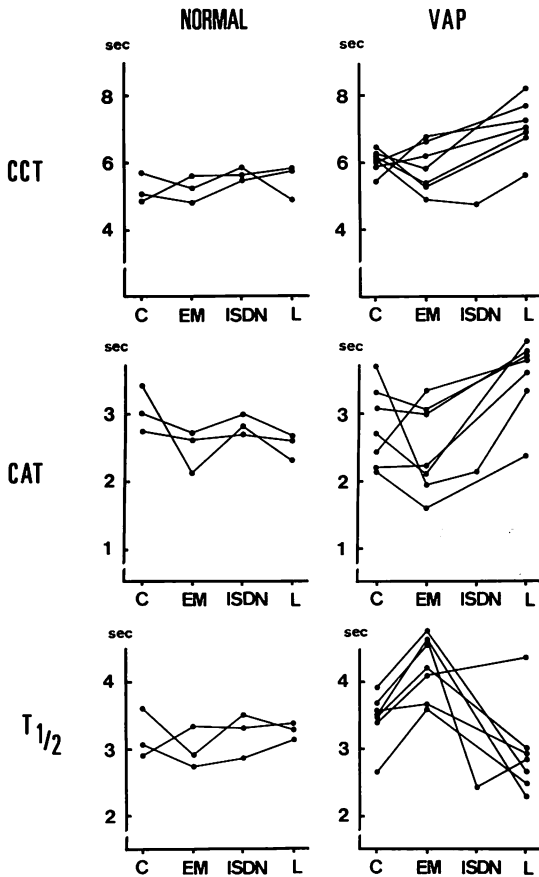


Fig. 7. Coronary circulation time (CCT), conducting artery transmission time (CAT) and time to half peak density of the apical time-density curve ($T_{1/2}$) with the ergonovine provocation test in normal controls and in patients with vasospastic angina pectoris (VAP).

The apical $T_{1/2}$ was markedly prolonged after the intracoronary injection of ergonovine malate in patients with vasospastic angina.

C=control-DSA.

Other abbreviations: see Figs. 3, 6.

バルな冠循環指標としての CCT に関する報告は少ない⁶⁾.

CCT の時間は, epicardial conducting artery の通過を示す CAT, 心筋灌流時相としての $T_{1/2}$, あるいは平均通過時間および静脈還流時間によって構成される. CCT は ISDN 冠動脈内投与直

後では変化しないが, 造影剤投与後の late-DSA では有意に延長していた. 一方, 心尖部心筋 $T_{1/2}$ は ISDN 投与直後で有意に短縮し, late-DSA では ISDN 投与直後と変化がなかったが, 正常群に比し明らかに短縮していた. 冠血流予備能が十分保たれている場合には, 造影剤による反応性充血により CCT は延長, $T_{1/2}$ は短縮すると考えられる. 造影剤による CCT 延長の主な因子は, 造影剤による negative inotropism, 拡張期駆動圧の低下, conducting artery の急激な拡張による血流の stasis などが考えられる.

冠攣縮性狭心症では, コントロール造影時, 既に CAT, CCT はともに延長していたが, このことは ISDN やカルシウム拮抗剤を検査前に中止したことにより冠血管トーンスがかなり亢進し, 冠末梢血管抵抗が高くなっていたためと考えられる.

左前下行枝近位部に 75% 以上の冠狭窄を有する労作性狭心症では, CAT, CCT はともに正常群に比し有意差を示さなかった. 労作性狭心症での心尖部心筋 $T_{1/2}$ は検討していないが, 陳旧性前壁梗塞での CAT の延長, CCT は正常という結果を合せ考えれば, 安静時冠血流が低下している心筋虚血群では CAT は延長し, 一方, 側副血行を介する冠循環のため, CCT は正常値を示すと考えられる. 造影剤の反応性充血による $T_{1/2}$ の変化は, 冠血流予備能がある場合には短縮し, ない場合にはほとんど変化せず, CCT のみ有意に延長していた. 同様の結果は, Marcus ら⁷⁾の造影剤を利用した反応性充血による冠血流予備能評価でも示されている.

心筋領域の時間・濃度曲線より, その時定数, $T_{1/2}$ などの指標を用いて心筋灌流動態を評価する試みは多くなされている⁸⁻¹⁰⁾. 心筋領域の造影剤濃度時定数は心筋血流と逆比例する^{8,9)}と考えられる一方, microsphere を用いた Nishimura ら¹⁰⁾の検討では, 造影剤出現時間 (AT) と $T_{1/2}$ は microsphere での心筋血流と粗な相関しか示さなかったと報告されている. 造影剤を用いる

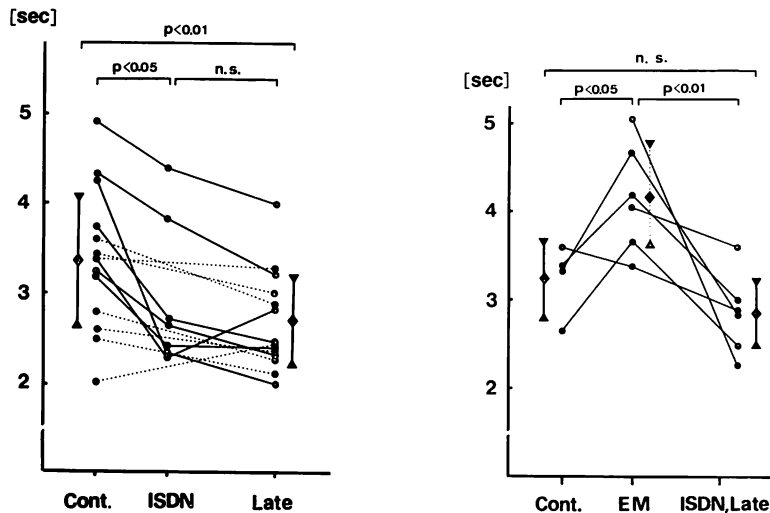


Fig. 8. Comparisons of times to half peak density of the apical time-density curve ($T_{1/2}$) between the intracoronary injection of ISDN (left) and EM (right).

The apical $T_{1/2}$ was significantly prolonged after the intracoronary injection of ergonovine maleate in the vasospastic angina group.

Abbreviations: see Figs. 3, 6.

DSA の問題点として, 造影剤が冠血流に与える直接的影響, 冠静脈洞を介する造影剤の流入および関心領域決定上の心筋灌流領域の重なりなどが問題となり, 心筋灌流評価のための DSA の限界が考えられる。

エルゴノビン負荷時の冠循環, 心筋灌流の報告は少ない¹¹⁾。今回の検討では, エルゴノビン冠動脈内投与後スパズム出現時に, CCT はコントロール値と変らなかったが, 心尖部心筋 $T_{1/2}$ は有意に延長していた。また ISDN および造影剤投与後に CCT は有意に延長し, 一方, $T_{1/2}$ はエルゴノビン負荷後に比し有意に短縮し, コントロール値に戻った。冠攣縮性狭心症ではエルゴノビン投与にて CCT は変化せず, また CAT はやや短縮傾向にありながら, 心筋内血流はかなり遅延し, 心筋灌流が悪化していると考えられる。冠末梢血管のスパズム (microvascular angina) の結果, $T_{1/2}$ が延長し, 一方, スパズムの発生により collateral を介する血流 (一種の pre-capillary shunt) が出現し, 結果的に CCT は変化しない

と推測される。一方, 正常例ではエルゴノビン負荷後も CCT, $T_{1/2}$ は有意な変化を示さず, 冠攣縮性狭心症での CCT, $T_{1/2}$ の変化は特異的と思われる。冠攣縮性狭心症では epicardial artery のスパズム出現時に, 同時に冠末梢血管でも強いスパズムが起こっていることが推測され, 従来からの冠末梢ではスパズムは起こらないという定説は再検討を要する。

今回の検討では epicardial artery に強いスパズムが起こり, 高度の心筋虚血が出現した症例, また心筋虚血が明らかとならなかった症例も混在しており, 今後はこの両者を区別して考える必要がある。すなわち epicardial artery の血流量が著明に低下すれば当然心尖部心筋 $T_{1/2}$ は延長するが, 血流を低下させない程度のスパズムでも心尖部心筋 $T_{1/2}$ は明らかに延長しており, 同時に CCT, CAT が変らないことを考えれば, やはりいずれの場合にも冠末梢血管でのスパズムが同時に起こっていると推測される。

DSA を用いた冠循環動態の評価は, 今後胸痛

症候群, syndrome X, 糖尿病心などの心筋内 small vessel disease¹²⁾ の診断に用いられる可能性がある。心筋内微小動脈の血管トーン異常によって起こる心筋虚血を Cannon ら¹³⁾ は microvascular angina と命名したが, dipyridamole 負荷での冠循環を DSA を用いて解析することにより, これらの病態に迫ることが可能となるかもしれない。冠細動脈に選択的に作用する dipyridamole により, 冠攣縮性狭心症ではコントロール造影時の CCT の延長が正常化し, 心尖部心筋 $T_{1/2}$ が改善されることが予測され, この点からも冠攣縮性狭心症での細動脈レベルの障害を知ることが可能かもしれない。

結 論

DSA を用いて冠循環時間 (CCT), 心外膜冠動脈伝播時間 (CAT) および心尖部心筋灌流指標 $T_{1/2}$ を求め, 冠攣縮性狭心症での冠循環の特徴を検討した。冠攣縮性狭心症では, コントロール造影時に既に CCT, CAT は有意に延長しており, ISDN, 造影剤投与後 CCT はさらに延長した。一方, 正常例では薬剤投与前後で CCT の有意な変化は見られなかった。このことより冠攣縮性狭心症では, ISDN, カルシウム拮抗剤などの冠拡張剤を中止した状態での冠末梢血管抵抗は亢進し, ISDN や造影剤に対する血管反応性も異常であることが示唆される。冠攣縮性狭心症ではエルゴノビン冠動脈内投与にて CCT および CAT はやや短縮傾向を示すが, $T_{1/2}$ は有意に延長し, ISDN 投与により $T_{1/2}$ はコントロール値に戻った。このことより冠スパズム発生時に CCT はあまり変化せず, 心筋灌流障害が強く起こっていることが示唆され, 冠スパズムは epicardial artery のみでなく, 冠血管末梢でも強く起こっていることが推測された。正常例のエルゴノビン負荷ではこのような傾向は見られなかった。

通常の 35 mm シネフィルムによる左冠動脈造影終了後, 左冠動脈 DSA を施行し, CCT が 6.7 秒以上を示す場合は明らかな冠循環遅延といえ

る。

要 約

Digital subtraction angiography (DSA) を用いて, 左冠動脈での冠循環時間 (coronary circulation time: CCT), 心外膜冠動脈伝播時間 (conducting artery transmission time: CAT), および心尖部心筋 $T_{1/2}$ を求め, 冠攣縮性狭心症における特徴を検討した。

左冠動脈口より冠静脈洞までの造影剤の伝達を peak to peak 法を用いて求め, 冠循環時間とした。また同様にして左冠動脈口より心尖部までの伝達を心外膜冠動脈伝播時間とした。正常値はそれぞれ 5.77 ± 0.86 秒および 2.65 ± 0.82 秒であった。冠攣縮性狭心症では冠循環時間 6.88 ± 1.01 秒, 心外膜冠動脈伝播時間 3.62 ± 1.25 秒と, ともに有意に延長し, 冠循環遅延を示していた。冠循環を左右する最も大きな因子が冠末梢血管抵抗であるとすれば, 冠攣縮性狭心症での冠循環遅延は, 同症での冠末梢血管抵抗の異常な増加を反映していると考えられた。

冠攣縮性狭心症ではエルゴノビン左冠動脈投与にて冠循環時間および心外膜冠動脈伝播時間はやや短縮傾向を示したが, 心尖部心筋 $T_{1/2}$ は有意に延長した。このことより, 冠攣縮発生時に precapillary shunt などの存在で冠循環時間はあまり変化せず, 一方, 心筋灌流障害が強く生じていることが推測された。正常例でのエルゴノビン負荷では, このような傾向は見られなかった。

左冠動脈造影終了後, 左冠動脈 DSA を施行し, 冠循環時間が 6.7 秒以上を示す場合は明らかな冠循環遅延と考えられた。

以上から, 冠攣縮性狭心症における冠循環動態の特徴を知る上に, 冠動脈 DSA 法は有用であると考えられた。

文 献

- 1) Yasue H, Horio Y, Nakamura 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 nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* **74**: 955-963, 1986
- 2) Vogel R, LeFree M, Bates E, O'Neill W, Foster R, Kirlin P, Smith D, Pitt B: Application of digital techniques to selective coronary arteriography: Use of myocardial contrast appearance time to measure coronary flow reserve. *Am Heart J* **107**: 153-164, 1984
 - 3) Ikeda H, Koga Y, Utsu F, Toshima H: Quantitative evaluation of regional myocardial blood flow by videodensitometric analysis of digital subtraction coronary arteriography in humans. *J Am Coll Cardiol* **8**: 809-816, 1986
 - 4) Bates ER, Aueron FM, Legrand V, LeFree MT, Mancini GBJ, Hodgson JM, Vogel RA: Comparative long-term effects of coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty on regional coronary flow reserve. *Circulation* **72**: 833-839, 1985
 - 5) Kotoku S, Matsuzaki M, Otani N, Miura T, Ozaki M, Ogawa H, Toma Y, Katayama K, Kono M, Fujii T, Matsuda Y, Kusukawa R: Analysis of digital subtraction angiography for estimating flow reserve in critical coronary artery stenosis. *J Cardiol* **18**: 899-912, 1988 (in Japanese)
 - 6) Ishikawa K, Haneda T, Ikeda S, Tsuiki K, Miyazawa K, Katori R: Coronary circulation time in man. *Tohoku J Exp Med* **114**: 253-261, 1974
 - 7) Marcus M, Wright C, Doty D, Eastham C, Laughlin D, Krumm P, Fastenow C, Brody M: Measurements of coronary velocity and relative hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ Res* **49**: 877-891, 1981
 - 8) Nissen SE, Elion JL, Booth DC, Evans J, DeMaria AN: Value and limitations of computer analysis of digital subtraction angiography in the assessment of coronary flow reserve. *Circulation* **73**: 562-571, 1986
 - 9) Whiting JS, Drury JK, Pfaff JM, Chang BL, Eigler NL, Meerbaum S, Corday E, Nivatpumin T, Forrester JS, Swan HJC: Digital angiographic measurement of radiographic contrast material kinetics for estimation of myocardial perfusion. *Circulation* **73**: 789-798, 1986
 - 10) Nishimura RA, Rogers PJ, Holmes DR Jr, Gehring DG, Bove AA: Assessment of myocardial perfusion by videodensitometry in the canine model. *J Am Coll Cardiol* **9**: 891-897, 1987
 - 11) Cannon RO III, Schenke WH, Leon MB, Rosing DR, Urqhart J, Epstein SE: Limited coronary flow reserve after dipyridamole in patients with ergonovine-induced coronary vasoconstriction. *Circulation* **75**: 163-174, 1987
 - 12) Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y: Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* **74**: 964-972, 1986
 - 13) Cannon RO III, Epstein SE: "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* **61**: 1338-1343, 1988