

冠攣縮性狭心症の心事故発生率：
攣縮形態と攣縮部位は冠攣縮性狭
心症の長期予後に関連する

Cardiac Events in Vasospastic
Angina: Site and Morphology of
Coronary Artery Spasm is Related
to the Long-term Prognosis of
Vasospastic Angina

森 文章*
内田 達郎
辺 泰樹
谷野 俊輔
今村 仁治
大森 久子
長嶋 道貴
遠田 賢治
田中 美佳
笠原 信弥
広沢弘七郎

Fumiaki MORI, MD*
Tatsuro UCHIDA, MD
Taesoo BYUN, MD
Shunsuke TANINO, MD
Kimiharu IMAMURA, MD
Hisako OOMORI, MD
Michitaka NAGASHIMA, MD
Kenji ENTA, MD
Mika TANAKA, MD
Shinya KASAHARA, MD
Koshichiro HIROSAWA, MD

Abstract

To determine whether the site and morphology of coronary artery spasm provoked with acetylcholine can predict the long-term prognosis of vasospastic angina, coronary artery spasm (more than 90% narrowing) provoked with acetylcholine was studied in 66 consecutive patients (56 males, 10 females, mean age 56 ± 9 years) with vasospastic angina.

All patients were followed for 6.7 ± 0.9 years and the incidence of cardiac events such as sudden death, myocardial infarction or worsened unstable angina was compared with the site and morphology of provoked spasm. The site of spasm was regarded as proximal when spasm occurred in the proximal site of 3 major coronary arteries which was designated as segment 1, 6 or 11, according to the classification of the American Heart Association, and distal in other segments. The morphology of spasm was classified into 3 types, focal (12 cases, localized more than 90% narrowing with adjoining parts constricting less than 25%), diffuse (17 cases, diffuse more than 90% narrowing), and intermediate (37 cases, localized more than 90% narrowing with adjoining parts constricting 25-90%). The site of spasm was classified into 2 types, the proximal group (24 cases) and the distal group (42 cases).

Cardiac events occurred in 7 patients during the follow-up period: sudden death in 2, myocardial infarction in 2, and worsened unstable angina in 3. As to the site of spasm, the incidence of cardiac events was 21% (5/24 patients) in the proximal group, significantly higher than 5% (2/42) in the distal group ($p < 0.05$). As to the site of spasm, the incidence of cardiac events was 41% (5/12) in the focal group, significantly higher than 3% (1/37) in the intermediate group and 6% (1/17) in the diffuse group ($p < 0.001$).

The presence of proximal and focal coronary artery spasm was associated with a significantly higher incidence of cardiac events. The site and morphology of coronary artery spasm provoked with acetylcholine is related to the long-term prognosis of vasospastic angina.

J Cardiol 1999; 33(4): 191-199

仙台循環器病センター 循環器内科：〒981-3107 宮城県仙台市泉区本田町21-1；*（現）東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所 循環器内科：〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Division of Cardiology, Sendai Cardiovascular Center, Sendai；*（present）Division of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

Address for reprints: MORI F, MD, Division of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Kawada-cho 8-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666

Manuscript received March 13, 1998；revised July 27, 1998 and February 17, 1999；accepted February 18, 1999

Key Words

■ Coronary vasospasm

■ Prognosis

■ Acetylcholine

■ Angiography

はじめに

冠攣縮性狭心症の予後は良好で¹⁻³⁾、Ca拮抗薬の内服により、狭心症発作が消失する症例が多数あるが、薬を内服しているにもかかわらず、狭心症発作が頻発したり、心筋梗塞や突然死を起こす症例を経験する^{4,5)}。冠攣縮性狭心症の予後に影響を与える因子として、器質的狭窄の有無、多枝攣縮、Ca拮抗薬の使用、左心機能、喫煙、飲酒などが挙げられているが^{1,2,5-10)}、器質的狭窄がなく、正常左心機能の症例においては、予後の推察が難しい。

Yasueら¹¹⁾、Okumuraら¹²⁾の報告以来、アセチルコリンを使用した誘発テストが、冠攣縮性狭心症の診断に有用とされてきた。しかし、アセチルコリン負荷試験により予後の推察を行った報告は、これまでにない。そこで我々は本研究で、アセチルコリン負荷試験での造影上の攣縮形態、攣縮部位、攣縮枝数から、冠攣縮性狭心症の心事故発生を予測しうるか否かを検討した。

対象と方法

1. 対 象

1988-1990年に仙台循環器病センターで、病歴もしくは発作時の心電図変化から冠攣縮性狭心症が疑われた症例のうち、アセチルコリン負荷冠動脈造影を行い、American Heart Association(AHA)分類¹³⁾で90%収縮以上の冠攣縮と虚血性心電図変化および胸痛が出現した冠攣縮性狭心症連続66例を対象とした。性別は男性56例、女性10例、平均年齢は56±9歳であった。

2. 方 法

1) アセチルコリン負荷冠動脈造影

アセチルコリン負荷冠動脈造影は、抗狭心症薬の投与を検査前最低24時間以上中止してから行った。大腿動脈を穿刺後、Judkins法にて造影を施行した。対照造影後、アセチルコリンを左冠動脈には20, 50, 100 μ gまで、右冠動脈には20, 50 μ gまで段階的に注入した。アセチルコリンを約30秒間かけて冠動脈内に注入し、注入開始から90秒後もしくは胸痛および

虚血性心電図変化が出現した際に、冠動脈造影を行った。負荷試験中は右室にペースングカテーテルを留置した。AHA分類で90%以上の収縮が出現した部位を攣縮部位とした。負荷試験後、硝酸イソソルビド2.5mgを冠動脈内に投与し、器質的病変の評価を行った。

誘発された攣縮を、形態、部位、枝数から分類し、遠隔期の心事故発生率との関連を検討した。攣縮枝数分類による心事故発生率の検討は、右冠動脈にアセチルコリン負荷を施行しなかった7例を除く59例で検討した。

アセチルコリン負荷冠動脈造影前に患者本人に検査の説明を行い、文書による同意を得た。

2) 攣縮形態の分類

誘発された攣縮は、造影形態別に以下のように3群に分類した。収縮度はAHA分類に準じた。多枝攣縮の症例で各冠動脈枝が異なる攣縮形態を示した場合は、局所性の強い攣縮部位に分類した。

1. 局所型: 90%以上の攣縮部位が局所性で、その近傍が25%未満の収縮(Fig. 1-上)
2. 中間型: 90%以上の攣縮部位は局所性で、その近傍が25-90%の収縮(Fig. 1-中)
3. び漫型: 90%以上のび漫性攣縮(Fig. 1-下)

3) 攣縮部位の分類

攣縮部位は以下の2群に分類した。多枝攣縮の症例において各冠動脈枝で攣縮部位が異なった場合は、近位部型に分類した。

1. 近位部型: 90%以上の攣縮部位がAHA分類の分節1, 6, 11
2. 遠位部型: 90%以上の攣縮部位がAHA分類の分節1, 6, 11以外の場合

4) 攣縮枝数の分類

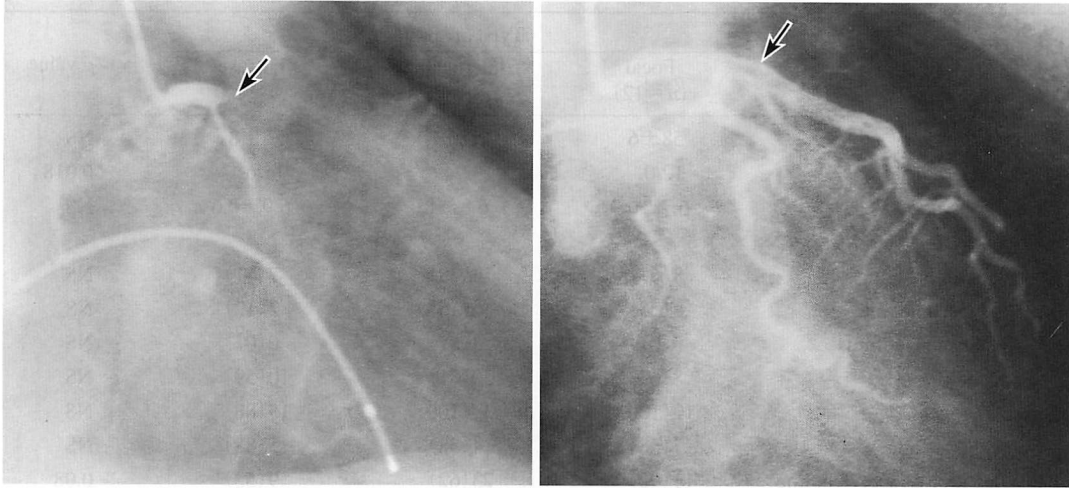
攣縮枝数は以下の2群に分類した。

1. 多枝攣縮型: 90%以上の攣縮が2枝以上
2. 一枝攣縮型: 90%以上の攣縮が1枝のみ

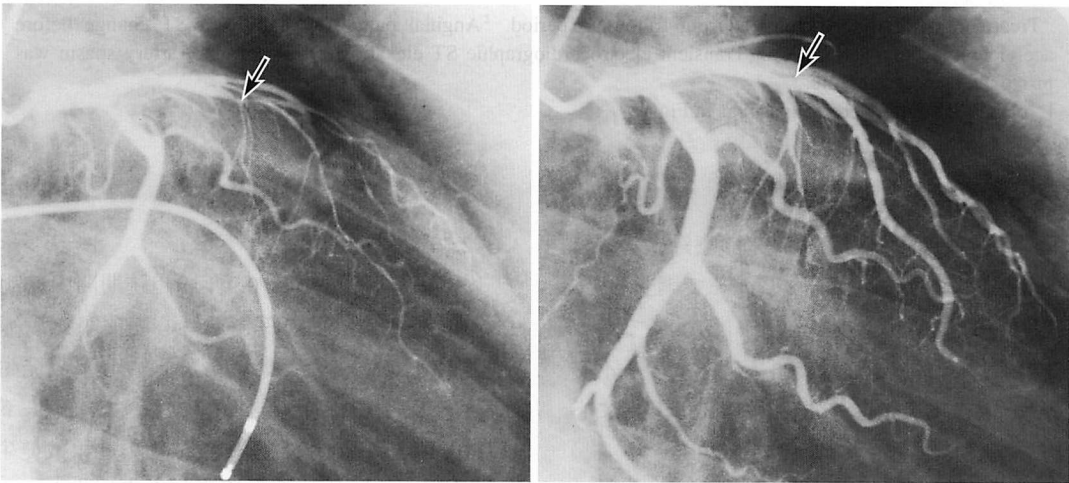
5) 患者追跡および心事故

アセチルコリン負荷試験後、Ca拮抗薬か硝酸薬、もしくは両方の投与を行い、全例発作が消失した状態

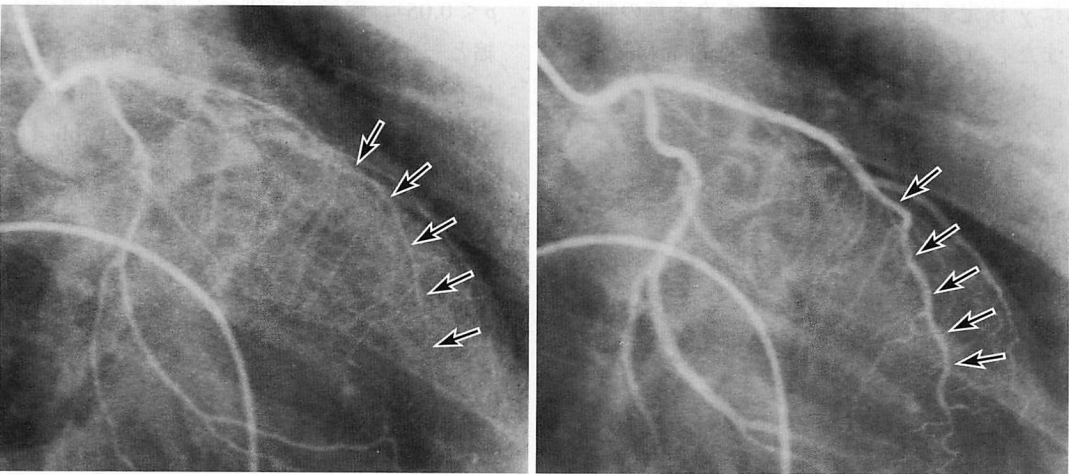
Focal type



Intermediate type



Diffuse type



After acetylcholine

After isosorbide dinitrate

Fig. 1 Morphological types of spasm

Focal: Provoked coronary spasm caused localized more than 90% narrowing with adjoining parts constricting less than 25%.
 Intermediate: Provoked coronary spasm was localized more than 90% narrowing with adjoining parts constricting 25–90%.
 Diffuse: Provoked coronary spasm caused diffuse more than 90% narrowing. Arrows indicate provoked spasm site.

Table 1 Clinical characteristics and type of spasm

	Type of spasm			p value
	Focal (n=12)	Intermediate (n=37)	Diffuse (n=17)	
Age (yr)	58±6	57±8	56±8	NS
Sex (male/female)	12/0	33/4	11/6	0.018
Follow-up period (yr)	6.7±0.9	6.8±1.0	6.9±0.6	NS
Coronary risk factor				
Hypertension	8 (67)	14 (38)	7 (41)	NS
Hyperlipidemia	3 (25)	6 (16)	2 (12)	NS
Diabetes mellitus	0 (0)	3 (8)	0 (0)	NS
Smoking	8 (67)	30 (81)	10 (59)	NS
Ca antagonist [†]	12 (100)	37 (100)	15 (88)	NS
Spontaneous attack [‡]	7 (58)	14 (38)	15 (88)	NS
ST elevation at acetylcholine [§]	11 (92)	23 (62)	9 (53)	0.08

(): %

[†]Treatment with Ca antagonist during follow-up period. [‡]Anginal pain with significant ST change before acetylcholine provocation test. [§]Transient electrocardiographic ST elevation, when coronary artery spasm was provoked by acetylcholine.

Explanation of the types of spasm as in Fig. 1.

で退院した。退院後の予後調査は外来診療録に基づいた。他院へ通院した例は電話インタビューで調査した。追跡期間は平均6.7±0.9年で、追跡率は100%であった。心事故は突然死、心筋梗塞、再入院を要する不安定狭心症とし、攣縮の形態、部位、枝数の分類別に心事故発生率を検討した。

6) 統計解析

検定には χ^2 検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。また心事故回避曲線描出は、Kaplan-Meier法を使用し、検定には、Logrank法を用いた。

結 果

1. 攣縮態様と患者背景

攣縮形態は局所型12例、中間型37例、び漫型17例であった。攣縮部位は近位部型24例、遠位部型42例であった。攣縮枝数は多枝攣縮型38例、一枝攣縮型21例であった。

Tables 1-3にそれぞれの分類別に患者背景を示した。攣縮形態別では局所型はすべて男性で、ST上昇発作が多かったが、それ以外の指標では各分類において患者背景に差が認められなかった。

2. 心事故発生率

心事故は平均6.7±0.9年の追跡期間中7例に発生した。内訳は突然死2例、急性心筋梗塞2例、不安定狭心症3例であった。攣縮形態別の心事故発生率では、局所型が中間型とび漫型に比べて有意に高かった (Fig. 2, $p < 0.001$)。攣縮部位別の心事故発生率では、近位部型が遠位部型に比べて有意に高かった (Fig. 2, $p < 0.05$)。攣縮枝数別の心事故発生率では、多枝攣縮と一枝攣縮とに有意差は認められなかった。Fig. 3に心事故回避曲線を示す。攣縮態様別の心事故発生率の異なりはFig. 2と同様であった。Table 4に心事故を起こした7症例の詳細を示した。7例はいずれも通院は規則的で、服薬状況も良好であった。

硝酸イソソルビド投与後、50%以上の狭窄病変を有する症例は2例であったが、2例とも追跡期間中に心事故は発生しなかった。

考 察

冠攣縮性狭心症についてのこれまでの報告によると、予後を規定する因子として器質的狭窄病変、左心機能の低下、多枝攣縮、Ca拮抗薬の内服、喫煙、飲酒の有無などが挙げられている^{1,2,6-10}。欧米人よりも日本人の予後が良好である理由は、欧米人の報告に器質

Table 2 Clinical characteristics and site of spasm

	Site of spasm		p value
	Proximal* (n=24)	Distal** (n=42)	
Age (yr)	56±7	57±8	NS
Sex (male/female)	23/1	33/9	NS
Follow-up period (yr)	6.5±1.1	6.9±0.8	NS
Coronary risk factor			
Hypertension	15(63)	14(33)	NS
Hyperlipidemia	2(8)	14(33)	NS
Diabetes mellitus	1(4)	2(5)	NS
Smoking	16(67)	30(71)	NS
Ca antagonist†	12(50)	29(69)	NS
Spontaneous attack‡	24(100)	40(95)	NS

(): %

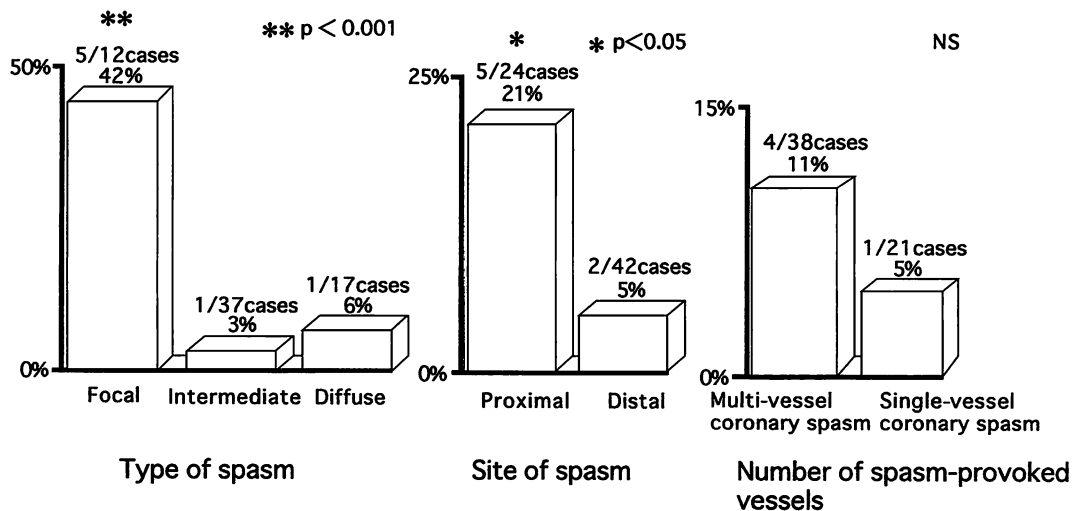
*Coronary spasm was provoked in segment 1, 6 or 11, according to the classification of the American Heart Association. **Coronary spasm was provoked in distal segments other than in segment 1, 6 or 11. † and ‡ as in Table 1.

Table 3 Clinical characteristics and number of spasm-provoked vessels

	Multi-vessel coronary spasm (n=38)*	Single-vessel coronary spasm (n=21)**	p value
	Age (yr)	57±7	
Sex (male/female)	35/3	16/5	NS
Follow-up period (yr)	6.7±0.8	7.0±0.6	NS
Coronary risk factor			
Hypertension	18(47)	7(33)	NS
Hyperlipidemia	8(21)	3(14)	NS
Diabetes mellitus	3(8)	0(0)	NS
Smoking	29(76)	11(52)	NS
Ca antagonist†	38(100)	19(90)	NS
Spontaneous attack‡	18(47)	5(24)	NS

(): %

*Spasm was provoked in more than 2 coronary arteries. **Spasm was provoked in one coronary artery. † and ‡ as in Table 1.

**Fig. 2 Incidence of cardiac events**

Left: Incidence of cardiac events was significantly higher in the focal group than in the intermediate and the diffuse groups (41%, 3%, 6%, respectively; $p < 0.001$).

Middle: Incidence of cardiac events was significantly higher in the proximal group than in the distal group (21%, 5%, respectively; $p < 0.05$).

Right: There was no difference in the incidence of cardiac events between the multi-vessel and the single-vessel coronary spasm groups (11%, 5%, respectively; NS).

Explanation of the type of spasm, the site of spasm and the number of spasm-provoked vessels as in Fig. 1, Tables 2, 3.

的狭窄病変と低左心機能が多く含まれているためである¹⁴⁾。両因子を除いた例の予後は欧米でも良好で、47ヵ月の追跡期間で2%の死亡率との報告もある³⁾。本研

究では、対象の66例は心筋梗塞の既往がなく、6.7年の平均観察期間で、死亡率は3%と低率であった。この結果は、器質的狭窄と心機能低下のない冠攣縮性狭

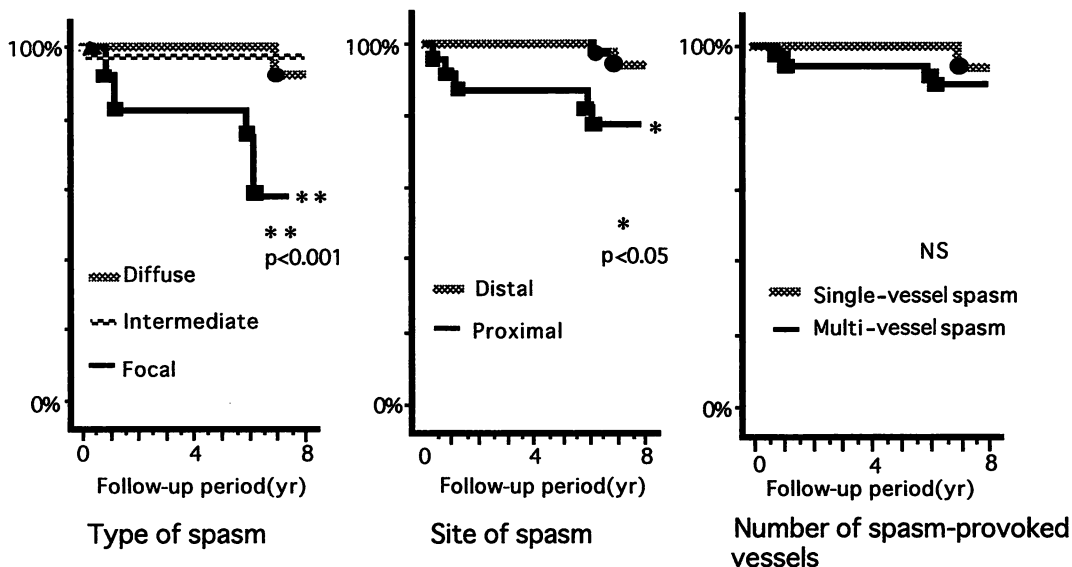


Fig. 3 Percentage of event-free patients throughout the follow-up period according to the type of spasm (left), the site of spasm (middle) and the number of spasm-provoked vessels (right)

Left: Event-free rate was significantly lower in the focal group than in the intermediate group and the diffuse group (58%, 97%, 94%, respectively; $p < 0.001$).

Middle: Event-free rate was significantly lower in the proximal group than in the distal group (79%, 95%, respectively; $p < 0.05$).

Right: There was no difference in the event-free rate between the multi-vessel and the single-vessel spasm groups (89%, 95%, respectively; NS).

Explanation of the type of spasm, the site of spasm and the number of spasm-provoked vessels as in Fig. 1, Tables 2, 3.

Table 4 Patients with cardiac events

Patient No.	Age (yr)	Sex	Ca antagonist [†]	Nitrate [*]	Morphology	Site	Multi-vessel spasm	Spontaneous attack [‡]	ST elevation at acetylcholine [§]	Cardiac event
1	61	Male	+	+	Focal	Proximal	+	-	+	UAP
2	68	Male	+	+	Focal	Proximal	+	+	+	AMI
3	45	Male	+	+	Focal	Proximal	+	+	+	UAP
4	57	Male	+	+	Focal	Proximal	+	-	+	SD
5	61	Male	+	+	Diffuse	Distal	-	-	+	SD
6	54	Male	+	+	Intermediate	Distal	+	-	+	AMI
7	54	Male	+	+	Focal	Proximal	+	+	+	UAP

^{*}Treatment with nitrate during follow-up period.

[†], [‡] and [§] as in Table 1.

UAP=worsened unstable angina; AMI=acute myocardial infarction; SD=sudden death.

心症の予後としては、これまでの報告と一致し妥当といえる。したがって、器質的狭窄がなく、左心機能も良好な冠攣縮性狭心症の予後は一般に良好といえる。しかしこのような低リスク群でも、突然死と心筋梗塞を発症する症例がある。その予知は非常に困難であっ

た。アセチルコリン負荷試験は、冠攣縮性狭心症の診断に有用であることは知られているが、本試験の結果から予後を推察した報告はない。本研究では、アセチルコリン負荷試験の結果から、冠攣縮性狭心症の心事故発生を推察できるかどうかを検討した。

攣縮形態については、局所型は12例中5例に心事故が発生し、中間型とび漫型に比べ心事故発生率は有意に高率であった。攣縮の形態はこれまで一般的に、局所型とび漫型に2分されて検討されてきたが、本研究の特徴は、これまで局所型に分類されていた形態をさらに局所型と中間型に分けたところにある。すなわち、より局所性が強いという意味で、近傍の収縮が少ない局所性の攣縮を局所型とし、近傍が25-90%の攣縮を示しながら、さらに一部が局所的に高度に攣縮する形態を中間型として分類した。造影上、局所型と中間型との相違は明らかで、分類は容易であった。び漫型はアセチルコリン負荷により冠動脈全体がび漫性に攣縮する形態で、中間型と心事故発生率に差はなかった。攣縮形態別に発作誘発時の心電図変化を検討したところ、局所型は12例中11例(92%)にST上昇発作を伴ったのに対し、中間型は37例中23例(62%)に、び漫型は17例中9例(53%)にST上昇発作を示した($p=0.08$)。すなわち、局所型の攣縮が誘発されると貫壁性のより強い心筋虚血が発生し、そのことが局所型での高い心事故発生率に関与していると思われた。また、心事故を起こした7例全例が発作誘発時にST上昇を伴っており、ST低下を示した23例中に心事故を起こした症例はなかった。

攣縮部位については、冠動脈の近位(AHA分類の分節1,6,11)で攣縮が誘発された近位部型24例中5例に心事故が発生し、遠位部型に比べ有意差を認めた。近位部型で心事故発生率が高い理由は、冠動脈の近位部での攣縮による虚血範囲が遠位部での攣縮による虚血範囲より広いと思われる。

多枝攣縮と一枝攣縮と比較した場合、心事故発生率は両者に有意差がなかった。これはYasueら²⁾、Okumuraら¹⁵⁾の報告と異なるが、今回の研究はアセチルコリン誘発試験による分類であり、自然発作のST変化から多枝攣縮の診断を行ったYasueらの報告と同じように考えることはできない。Okumuraら¹⁵⁾は、アセチルコリン誘発試験では多枝攣縮誘発の発生頻度が高くなると報告している。また、本研究では左右冠動脈に攣縮誘発試験を行った症例が59例と少なく、そのため有意差が出なかったことも考えられる。

以上より、アセチルコリンによる誘発発作であっても虚血の範囲の広さや虚血の程度の強さが、その後の心事故発生に関与していることが示唆され、アセチルコリンにより誘発された攣縮が自然発作での攣縮と相似している可能性が考えられた。

これまでの冠攣縮性狭心症の予後についての報告で、薬物負荷から予後の推察を行った報告はなく、本研究が初めてである。本研究の対象で心事故が発生した7症例は、いずれも器質的狭窄を有さず、正常左心機能で、Ca拮抗薬が投与されていた。退院後の通院と服薬も規則正しく行われていた。入院期間中に発作が出現したのは7症例中3例のみで、心電図所見からは多枝攣縮の有無は不明であった。7例はこれまでに言われていた危険因子を有しておらず、予後推察は非常に難しかったといえる。したがって、本研究で示したアセチルコリン負荷に対する冠動脈の攣縮形態と攣縮部位は、冠攣縮性狭心症の予後推察の一つの手段になると考えられた。

これまで述べてきたように、アセチルコリン負荷試験は冠攣縮性狭心症の診断のみならず、予後推察に有用である。しかしながら、冠攣縮性狭心症の中には、経過中に攣縮の活動性が変化する例が知られている。エルゴノビン負荷で時間経過とともに攣縮度と攣縮部位が異なっていたとの報告もある¹⁶⁻¹⁹⁾。そのため攣縮の活動期と非活動期でアセチルコリン負荷の結果が異なることは、十分に考えられる。そのことを十分理解したうえでの評価が予後推察に必要なと思われる。

また、本研究は対象が66例と少なく、今後さらに症例数を増やした検討が必要である。

結 語

1)冠攣縮性狭心症の心事故発生率は、アセチルコリン負荷試験での冠攣縮が局所的で冠動脈の近位部で誘発される例に高率であった。

2)アセチルコリン負荷試験で誘発された冠動脈の攣縮形態および攣縮部位は、冠攣縮性狭心症の心事故発生率と関連が認められた。

要 約

本研究は、冠攣縮性狭心症の長期予後を、アセチルコリン負荷試験により誘発された冠動脈の攣縮形態と攣縮部位より予測できるか否かを検討することを目的とした。

対象は、当院で施行したアセチルコリン負荷冠動脈造影により、American Heart Association (AHA)分類で90%狭窄以上の攣縮および胸痛発作が発現した冠攣縮性狭心症連続66例(男性56例, 女性10例, 平均年齢 56 ± 9 歳)である。アセチルコリン負荷で誘発された冠攣縮の形態と部位別に心事故発生率を比較した。攣縮形態は、90%以上の攣縮が局所性に発生し攣縮部位の近傍の収縮が25%未満の例を局所型, 90%以上の攣縮がび漫性に発生した例をび漫型, 90%以上の局所性攣縮とその近傍にも25-90%の収縮が発生した例を中間型の3群に分類した。攣縮部位は、AHA分類の分節1, 6, 11(主要冠動脈近位部)に誘発された例を近位部型, それ以外に誘発された例を遠位部型の2群に分類した。攣縮形態は局所型12例, 中間型37例, び漫型17例, 攣縮部位は近位部型24例, 遠位部型42例に分類された。

平均 6.7 ± 0.9 年の追跡期間中, 66例中7例に心事故(突然死2例, 急性心筋梗塞2例, 入院を要する不安定狭心症3例)が発生した。攣縮形態別にみると, 局所型12例中5例(41%), 中間型37例中1例(3%), び漫型17例中1例(6%)に心事故が発生し, 局所型で有意に心事故発生率が高かった($p < 0.001$)。攣縮部位別にみると, 近位部型24例中5例(21%), 遠位部型42例中2例(5%)に心事故が発生し, 近位部型で有意に心事故発生率が高かった($p < 0.05$)。

冠攣縮性狭心症の心事故発生率は、アセチルコリン負荷試験での冠動脈の攣縮形態が局所性で、かつ近位部誘発型が高く、アセチルコリン負荷は冠攣縮性狭心症の診断のみならず、長期予後を推察するうえでも有用であると考えられた。

J Cardiol 1999; 33(4): 191-199

文 献

- 1) 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
- 2) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omoto S, Takaoka K, Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; **78**: 1-9
- 3) Scholl JM, Veau P, Benacerraf A, Brau J, Henriet 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
- 4) Miller DD, Waters DD, Szychcic J, Theroux P: Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation* 1982; **66**: 588-592
- 5) Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A Jr, Castellanos A: Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1451-1455
- 6) Severi S, Davies G, Maseri A, Marzullo P, L'Abate A: Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. *Am J Cardiol* 1980; **46**: 226-232
- 7) Mark DB, Califf RM, Morris KG, Harrell FE Jr, Pryor DB, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA: Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* 1984; **69**: 880-888
- 8) Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Theroux P: Long-term prognosis with patients with variant angina. *Circulation* 1987; **76**: 990-997
- 9) Waters DD, Miller DD, Szychcic 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
- 10) Freedman SB, Richmond DR, Kelly DT: Long-term follow-up of verapamil and nitrate treatment for coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1982; **50**: 711-715
- 11) 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* 1986; **74**: 955-963
- 12) 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* 1988; **12**: 883-888
- 13) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LSC, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: AHA Committee Report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1975; **51**: 7-40
- 14) 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
- 15) 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
 - 16) Ozaki Y, Takatsu F, Osugi J, Sugiishi M, Watarai M, Anno T, Toyama J: Long-term study of recurrent vasospastic angina using coronary angiogram during ergonovine provocation tests. *Am Heart J* 1992; **123**: 1191–1198
 - 17) Previtali M, Panciroli C, De Ponti R, Chimienti M, Motemartini C, Salerno JA: Time-related decrease in sensitivity to ergonovine in patients with variant angina. *Am Heart J* 1989; **117**: 92–99
 - 18) Waters DD, Bouchard A, Theroux P: Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2**: 195–199
 - 19) 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