

冠攣縮性狭心症に対するキナプリルの効果の検討: 易攣縮は改善するか

Does Quinapril Improve Coronary Vasoconstriction in Vasospastic Angina?

安 齊 均^{*1}
西 条 公 勝
中 島 林 太 郎
手 塚 尚 紀^{*2}
高 木 拓 郎^{*2}
角 田 太 郎^{*2}
小 林 延 行
中 村 茂^{*3}
山 口 徹^{*2}

Hitoshi ANZAI, MD^{*1}
Tomokatsu SAIJO, MD
Rintaro NAKAJIMA, MD
Naoki TEZUKA, MD^{*2}
Takuro TAKAGI, MD^{*2}
Taro TSUNODA, MD^{*2}
Nobuyuki KOBAYASHI, MD
Shigeru NAKAMURA, MD^{*3}
Tetsu YAMAGUCHI, MD, FJCC^{*2}

Abstract

Objectives. Endothelial dysfunction is one of the important mechanisms of coronary spasm. Recently, the angiotensin converting enzyme(ACE)inhibitor quinapril, which has a high affinity for vascular ACE, has improved endothelial dysfunction in coronary artery disease. This study investigated whether quinapril improves coronary vasoconstriction induced by acetylcholine in vasospastic angina.

Methods. Twenty-four patients with vasospastic angina without significant organic stenosis diagnosed by the acetylcholine provocation test(vessel with spasm defined as $\geq 90\%$ stenosis provoked with chest pain and/or ischemic ST change)were enrolled in this study. Patients were randomly assigned to 2 groups: the quinapril group(receiving quinapril 20mg/day, $n = 12$) and the non-quinapril group(not receiving quinapril, $n = 12$). All patients received calcium antagonist. Six months later, coronary angiography was repeated and changes in coronary spasm were compared between the groups. Seven patients were withdrawn from this study, so 17 patients were evaluated(the quinapril group: 8 patients, the non-quinapril group: 9).

Results. Angina symptoms were completely or almost suppressed in all patients during the study period. Angiographically, the number of patients with improvement of spasm, patients with deterioration of spasm and patients with stability of spasm were 1, 0, 7 in the quinapril group versus 0, 1, 8 in the non-quinapril group, respectively. There was no significant change between the 2 groups. Quantitative angiographic analysis showed that the coronary spasm rate(percentage of minimal lumen diameter at the site of spasm after administration of acetylcholine to minimal lumen diameter after administration of isosorbide dinitrate)at the first and second angiography were $71 \pm 10\%$ and $62 \pm 21\%$ in the quinapril group versus $73 \pm 14\%$ and $67 \pm 15\%$ in the non-quinapril group, respectively. There were no significant interval changes between the 2 groups($p = 0.60$).

Conclusions. Our results did not indicate that quinapril had improved coronary vasoconstriction induced by acetylcholine in patients with vasospastic angina.

J Cardiol 2000; 36(6): 379 - 386

Key Words

ACE inhibitor Acetylcholine Coronary vasospasm Endothelium
Coronary heart disease

富士重工業健康保険組合総合太田病院 循環器内科: 〒373 - 8585 群馬県太田市八幡町29 - 5; *1(現)^{*2}東邦大学医学部附属大橋病院 第三内科: 〒153 - 8515 東京都目黒区大橋2 - 17 - 6; ^{*3}京都桂病院 心臓血管センター, 京都

Department of Cardiology, General Ohta Hospital, Gunma; *1(present)^{*2}The Third Department of Internal Medicine, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine, Tokyo; ^{*3}Cardiovascular Center, Kyoto-Katsura Hospital, Kyoto

Address for reprints: ANZAI H, MD, The Third Department of Internal Medicine, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine, Ohashi 2 - 17 - 6, Meguro-ku, Tokyo 153 - 8515

Manuscript received March 23, 2000; revised June 1 and August 2, 2000; accepted August 3, 2000

はじめに

冠攣縮性狭心症はCa拮抗薬を中心とした適切な薬物治療を行うことで、その予後は良好であることが知られており^{1,2)}、長期経過の中で自然寛解する例が認められるという報告もある³⁻⁶⁾。しかしながら、適切な薬物投与下でも狭心症が再発したり、数年にわたり狭心症が消失していても冠攣縮性自体の改善は認められないという報告も多い⁷⁻¹¹⁾。このため臨床の現場において内服薬の減量や中止の決定に関して困難を感じる場合が多い。

冠攣縮の発生機序の一つに血管内皮機能障害が想定されているが、近年、高い組織親和性を有するアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬であるキナプリルが^{12,13)}、冠動脈疾患患者の冠動脈血管内皮機能障害を改善する可能性が示され注目された¹⁴⁾。

本研究の目的は、キナプリルが冠攣縮性狭心症患者の冠動脈易攣縮性を改善するか否かを検討することである。

対象と方法

1. 対象

当院において1998年4月 - 1999年8月に、安静あるいは労作性の胸痛の訴えにより狭心症が疑われ冠動脈造影を施行するも、器質的な有意狭窄病変を認めなかったため、アセチルコリンの冠動脈内注入による冠攣縮誘発検査を施行した症例は118例であった。このうち、明らかな胸痛または虚血性ST変化を伴う90%以上の狭窄が冠動脈本幹動脈に誘発され冠攣縮陽性と診断されたのは41例で、このうち24例において本研究に対する協力が得られた。この24例を封筒法により無作為にキナプリル投与群(12例)とキナプリル非投与群(12例)の2群に割り付け、投与群にはキナプリル20mg/dayを経口投与した。また、全例にCa拮抗薬(原則としてジルチアゼム徐放薬100mgを1日2回)を併用投与した。約6ヵ月後にフォローアップ冠攣縮誘発検査を施行し、経時的な冠攣縮の変化を両群間で比較検討した。この間は内服薬の変更は行わないように努めた。

Fig. 1に示すように、当初、本研究への協力が得られた24例のうち、フォローアップ検査を施行しえた

のはキナプリル投与群12例中の8例、キナプリル非投与群12例中の9例の合計17例(追跡率71%)であった。施行できなかった理由は、投与群では外国への転居が1例、内服薬の自己判断による中断が1例、痴呆の出現が1例、器質的狭窄による労作性狭心症発症が1例の計4例であった。また、非投与群では冠動脈造影の拒否が1例、内服薬の自己判断による中断が1例、行方不明が1例の計3例であった。

また、この17例において初回およびフォローアップ検査の双方にてアセチルコリン注入を行うことができた冠動脈枝は、投与群では22枝、非投与群では26枝であった。

2. 方法

初回冠攣縮誘発検査は、抗狭心症薬を最低24時間投与を中止したのちに施行された。フォローアップ冠攣縮誘発検査に際して患者は検査予定日の前々日に入院し、入院後はCa拮抗薬を含めた抗狭心症薬とキナプリルの投与を中止し、代わりに経皮吸収型亜硝酸薬を貼付した。検査当日早朝に経皮吸収型亜硝酸薬を除去し検査を施行した。

1) アセチルコリン冠攣縮誘発検査法

冠動脈造影検査は右大腿動脈アプローチによる6Fカテーテルを用いたJudkins法により施行した。視覚的に冠動脈に50%以上の狭窄病変を認めなかった場合に、右大腿静脈より右室内に6Fのペーシングカテーテルを留置し、アセチルコリン冠攣縮誘発法を施行した。アセチルコリンは約20秒間かけて冠動脈内にゆっくり注入され、注入開始1分後あるいは典型的胸痛や明らかな心電図上のST変化が出現した時点で冠動脈造影を行い、冠攣縮の状態を評価した。アセチルコリン注入量は、左冠動脈に対しては20, 50, 100 μg, 右冠動脈に対しては20, 50 μgと段階的に増量し、冠動脈本幹に造影遅延を伴う99%以上の狭窄が出現したとき、あるいは90%の狭窄でも胸痛の自覚症状が強く遷延したときには、それ以上の増量を中止した。誘発試験終了後、硝酸イソソルビド(isosorbide dinitrate: ISDN)1.0 - 2.5 mgを冠動脈内に注入し冠攣縮を解除したのち、再び多方向より造影を行い器質的病変の有無、程度を再評価した。なお、アセチルコリンの注入は左冠動脈、右冠動脈の順に行い、左冠動脈に冠攣縮が誘発され、攣縮解除のためにISDNが使用され

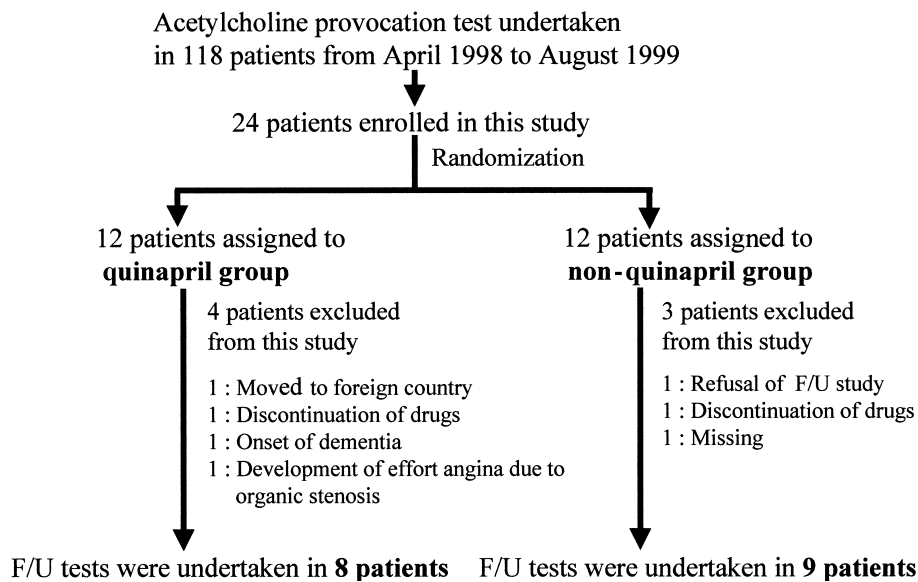


Fig. 1 Schema of trial design
F/U = follow-up.

た場合は右冠動脈へのアセチルコリン注入は行わなかった。

2) 定量的冠動脈造影

定量的冠動脈造影はMEDIS製CMS(Cardiovascular Measurement System)を使用し、造影剤を満たしたカテーテルを基準とし自動辺縁描出法により拡張末期時に計測を行った。冠攣縮を生じた冠動脈本幹の最狭小部位の血管内径を、アセチルコリン注入後、ISDN注入後のそれぞれにおいて計測し、下記の数式により算出した値を“攣縮部位での冠攣縮率”と定義した。

$$\left(\frac{\text{ISDN注入後最小血管内径 (mm)} - \text{アセチルコリン注入後最小血管内径 (mm)}}{\text{ISDN注入後最小血管内径 (mm)}} \right) \times 100(\%)$$

また、同一症例において、冠攣縮を生じなかった冠動脈枝、あるいは3枝ともに冠攣縮を生じた症例の場合は、冠攣縮を生じた血管の近位で比較的冠攣縮の軽度であった部位を1カ所選択して同様な計測を行い、“非攣縮部位での冠攣縮率”と定義した。

3) 改善、悪化の定義

- 1) 改善枝: 冠攣縮陽性枝が陰性となるか、あるいは亜完全閉塞以上が90%狭窄となった場合
- 2) 悪化枝: 冠攣縮陰性枝が陽性となるか、あるいは90%狭窄が亜完全閉塞以上となった場合
- 3) 不変枝: 上記以外の場合
- 4) 改善症例: 少なくとも1枝以上の改善枝があり、悪化枝が存在しない場合

- 5) 悪化症例: 悪化枝が1枝でも存在した場合
- 6) 不変症例: 上記以外の場合

なお、本研究への参加に際しては、研究の意義や検査の危険性について十分な説明を行ったのちに、文書あるいは口頭による承諾を得た。

4) 統計解析

各数値は平均±標準偏差で表記した。連続変数の対応のない2群間の比較にはunpaired t検定を、対応のある2群間の比較にはpaired t検定を、連続変数の2群間の経時的変化の比較にはtwo way repeated measures ANOVAを使用した。比率の比較には²検定かFisherの直接確率法を使用した。p < 0.05を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

Table 1に示すように、年齢、性別、狭心症の発症状況(安静あるいは労作)、冠危険因子は両群間で有意差は認められなかった。投与群で初回検査前にCa拮抗薬や亜硝酸薬を内服している例が多かったが、非投与群との間に差は認められなかった。また、1枝および多枝攣縮の頻度にも両群間で有意差は認められなかった。

Table 1 Patient characteristics

	Quinapril group (n = 8)	Non-quinapril group (n = 9)	p value
Age(yr, mean \pm SD)	60 \pm 9	63 \pm 9	NS
Male/female	8/0	6/3	NS
Clinical symptom(R/E/R&E)	4/0/4	5/1/3	NS
Coronary risk factors			
Hypertension	6(75)	5(56)	NS
Diabetes mellitus	1(13)	1(11)	NS
Hyperlipidemia	2(25)	2(22)	NS
Current smoker	6(75)	6(67)	NS
Medication			
Calcium antagonist	3(38)	1(11)	NS
Nitrate	4(50)	2(22)	
ACE inhibitor	0	0	
Nicorandil	0	0	
HMG-CoA reductase inhibitor	0	0	
Single-/multivessel spasm	3/5	2/7	NS

() %.

R = rest angina; E = effort angina; ACE = angiotensin converting enzyme; HMG-CoA = hydroxymethylglutaryl-CoA.

Table 2 Serial changes in patient characteristics

	Quinapril group		Non-quinapril group		p value
	Initial	Follow-up	Initial	Follow-up	
Clinical symptom(improved/disappeared)		2/6		1/8	
Mean blood pressure(mmHg)	100 \pm 21	87 \pm 10	93 \pm 10	90 \pm 10	NS
Hemoglobin A _{1c} (%)	5.1 \pm 0.3	5.5 \pm 0.5	5.7 \pm 0.7	5.6 \pm 0.5	NS
Total cholesterol(mg/dl)	190 \pm 39	178 \pm 2.9	191 \pm 32	195 \pm 30	NS
Current smoker	6(75)	3(38)	6(67)	4(44)	NS
Body weight(kg)	67 \pm 16	67 \pm 16	65 \pm 11	64 \pm 12	NS
Study interval(days)		199 \pm 35		199 \pm 46	NS
Medication					
Calcium antagonist	4(50)	8(100)	1(11)	9(100)	NS
Nitrate	3(38)	1(13)	2(22)	2(22)	
ACE inhibitor	0	8(100)	0	0	
Nicorandil	0	1(13)	0	1(11)	
HMG-CoA reductase inhibitor	0	0	0	0	

Continuous values are mean \pm SD.() %.

Abbreviations as in Table 1.

2. 背景因子の経時的変化

Table 2に示すように、フォローアップ検査時には狭心症状は全例において改善しており、投与群では6例(75%)、非投与群では8例(89%)で狭心症状が完全に消失していた。初回からフォローアップ検査の間における血圧、ヘモグロビン A_{1c}値、全コレステロール

値、喫煙の頻度、体重の経時的変化の程度は2群間において有意差を認めなかった。初回からフォローアップ検査までの間隔も両群間で有意差を認めなかった。内服薬は全例にCa拮抗薬が併用投与されており、投与群ではジルチアゼム徐放薬 200mg/day 7例、ニフェジピン徐放薬 40mg/day 1例、非投与群ではジル

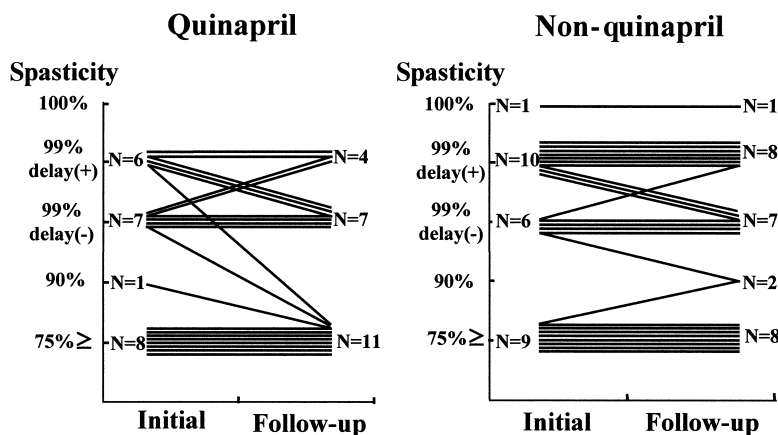


Fig. 2 Comparison of changes in spasm between initial and follow-up angiograms by visual estimate
Left: Quinapril group(n = 22). Right: Non-quinapril group(n = 26).

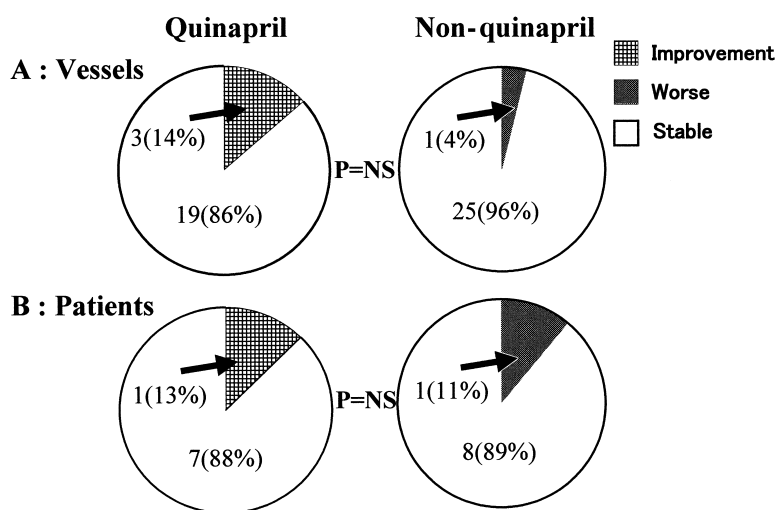


Fig. 3 Comparisons of frequency of vessel (A) and patient (B) improvement, worsening and stable spasm between the quinapril and non-quinapril groups
Definition of improvement, worsening and stable spasm as in the text.

チアゼム徐放薬 200 mg/day 8 例，ニフェジピン徐放薬 40 mg/day 1 例で，両群間に Ca 拮抗薬の種類および量に差は認められなかった．そのほかに亜硝酸薬とニコランジルが投与群にそれぞれ 1 例ずつ，非投与群にそれぞれ 2 例，1 例ずつ併用投与されていた．

3. 易攣縮性の経時的変化

Fig. 2 に造影上の冠攣縮の程度の経時的変化を視覚的に評価した結果を示す．投与群 8 例の中に，初回検査時には 3 枝すべてに冠攣縮が誘発されたが，フォローアップ検査時には 3 枝すべての冠攣縮が改善していた症例が 1 例認められた．しかし，それ以外の 7 例においては冠攣縮の程度に著明な変化は認められなかった．一方，非投与群 9 例の中に，初回検査時には 2 枝に冠攣縮が誘発されたが，フォローアップ検査時

には 3 枝ともに冠攣縮が誘発されるようになった症例が 1 例認められた．しかし，それ以外の 8 例においては冠攣縮の程度に著明な変化は認められなかった．

前述した改善，悪化，不変の定義に基づき検討してみると，Fig. 3 に示すように，改善枝，悪化枝，不変枝の頻度は，投与群ではそれぞれ 3 枝，0 枝，19 枝，非投与群ではそれぞれ 0 枝，1 枝，25 枝であり，両群間に有意差は認められなかった．改善症例，悪化症例，不変症例の頻度は，投与群ではそれぞれ 1 例，0 例，7 例，非投与群ではそれぞれ 0 例，1 例，8 例であり，両群間に有意差は認められなかった．

Fig. 4 に定量的冠動脈造影による検討結果を示す．冠攣縮部位の冠攣縮度は，投与群では初回検査時，フォローアップ検査時にはそれぞれ $71 \pm 10\%$ ， $62 \pm 21\%$ ，非投与群ではそれぞれ $73 \pm 14\%$ ， $67 \pm 15\%$ で

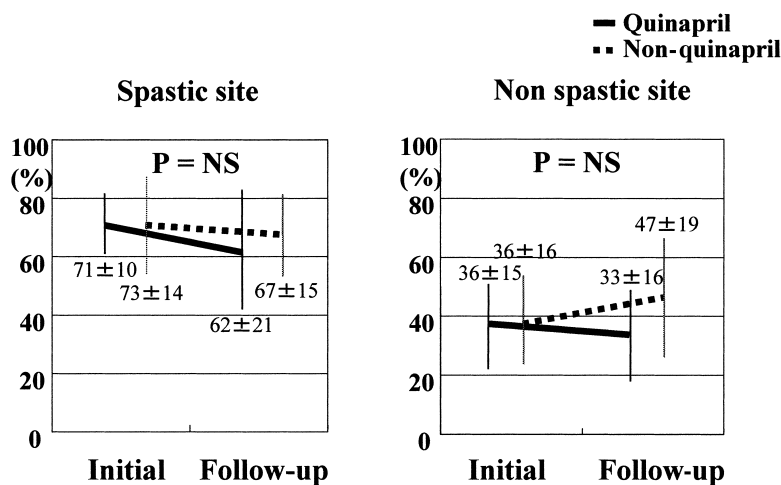


Fig. 4 Comparison of "coronary spasm rate" at spastic and non spastic sites between the quinapril and non-quinapril groups
Definition of "coronary spasm rate" as in the text.

あり，両群間で冠攣縮度の経時的変化の程度に有意差は認められなかった($p = 0.60$)。一方，非攣縮部位の冠攣縮度は，投与群では初回検査時，フォローアップ検査時にはそれぞれ $36 \pm 15\%$ ， $33 \pm 16\%$ ，非投与群ではそれぞれ $36 \pm 16\%$ ， $47 \pm 19\%$ であり，両群間で冠攣縮度の経時的変化の程度に有意差は認められなかった($p = 0.23$)。

考 案

血管内皮はさまざまな血管作動性物質を産生・放出することにより抗動脈硬化作用に寄与しており，この血管内皮機能の保護が動脈硬化性疾患の治療戦略を考えるうえで重要な対象となってきた。これまでもヒドロキシメチルグルタリル CoA 還元酵素阻害薬¹⁵⁻¹⁷⁾，魚油の主成分であるエイコサペンタエン酸¹⁸⁾，ビタミン C¹⁹⁾，運動療法²⁰⁾などが内皮機能障害を改善させることが報告されている。Manciniら¹⁴⁾は正常血圧で心不全，心筋症，著明な脂質異常を合併しない冠動脈疾患患者に，ACE阻害薬の中でも組織親和性の高いキナプリルを 40mg/day ，6ヵ月間投与し，冠動脈の血管内皮機能が改善することを示した。一方，冠攣縮性狭心症患者の冠攣縮発生機序の一つとして，血管内皮機能障害による基礎的な一酸化窒素の産生・放出が低下している可能性が以前より指摘されている^{21,22)}。このため，キナプリルが冠攣縮性狭心症患者の易攣縮性を改善する可能性があるのではないかと推察された。

これまでも冠攣縮発生機序と血管内皮機能の改善

との関連を検討した報告は散見される。Motoyamaら²³⁾は，アセチルコリン冠攣縮検査により診断された冠攣縮性狭心症60例に抗酸化作用を持つビタミンE(酢酸トコフェロール)とプラセボを用いた無作為二重盲検比較試験を行い，ビタミンE 300mg/day を1ヵ月投与した群の前腕動脈の血流依存性血管拡張反応(前腕動脈の反応性充血前後の血管内径の変化を超音波で観察)がプラセボ群に比較して改善したことから，酸化ストレスが冠攣縮性狭心症患者の血管内皮機能障害に関与しており，ビタミンEがこの機能障害を改善する可能性を示唆している。また，Yamamotoら²⁴⁾は，アセチルコリン冠攣縮検査により診断された冠攣縮性狭心症例で冠危険因子を持たない22例を，エイコサペンタエン酸 1.8g/day 投与群と対照群に無作為に振り分け，4ヵ月後に冠攣縮誘発検査を再度行い定量的冠動脈造影を用いて冠攣縮の変化を検討している。これによるとエイコサペンタエン酸投与によって非攣縮部位のアセチルコリンに対する反応は収縮から拡張傾向へと変化した，冠攣縮部位におけるアセチルコリンに対する反応には変化を及ぼさなかった。Yamamotoらはこの結果から，エイコサペンタエン酸の投与により血管内皮依存性の血管拡張反応は改善したものの，この血管内皮機能の改善効果は冠攣縮の発生を予防しえなかったと結論している。

本研究は，ACE阻害薬の冠攣縮性狭心症に対する効果を冠動脈造影上で検討した初めての報告と思われる。今回の検討では，キナプリル投与群の1例・3枝において冠攣縮の消失が認められた一方で，キナプリ

ル非投与群の1例・1枝に新たな冠攣縮の発生が認められた。しかしながら、全体としてはキナプリルが易攣縮を改善するという明らかな結果は得られなかった。さらに、定量的冠動脈造影により冠攣縮率を検討した結果でも、キナプリル投与群と非投与群の間に、冠攣縮部位と非冠攣縮部位の双方において冠攣縮率の経時的变化に有意差は認められず、キナプリルが冠攣縮性狭心症例の易攣縮性を改善するという結果は得られなかった。

現在、冠攣縮の発生機序に関しては、基礎的な一酸化窒素の産生・放出が低下しており血管の緊張性が高まっているという報告^{21,22)}がある一方で、血管内皮機能障害は必須ではなく平滑筋の過剰収縮が重要であるとの報告もあり^{25,26)}、意見の一致をみていないのが現状である。今回の検討結果から考えると、血管内皮のみを対象とした治療では冠攣縮性狭心症患者の易攣縮性は改善しない可能性が示唆された。しかしながら、前述したYamamotoら²⁴⁾の報告と異なり、今回の検討では非攣縮部位においてもアセチルコリンに対する収縮反応は改善しておらず、内皮機能が十分に改善していたかという点については疑問が残る。さらなる内皮

機能の改善を期待して、キナプリルの投与量を増やしたり投与期間を延長させることで、易攣縮性を改善できる可能性はあるのではないかと考えられた。

本研究の限界

第1に、検討した症例数が少なく統計学的な有意差が導き出されなかった可能性がある。

第2に、本研究は前向き無作為比較試験ではあったが、当初参加した24例のうち7例の脱落例が発生し、この脱落例が非脱落例17例と同質であったかは明らかではなく、検討結果に影響を与えた可能性がある。

第3に、冠攣縮性狭心症は臨床経過の中で疾患活動性が変化し、これに伴い易攣縮性が変化することがあり、冠攣縮性狭心症の自然経過自体が検討結果に影響を与えた可能性も否定できない。

結 論

冠攣縮性狭心症患者の冠動脈易攣縮性は改善するか否かをキナプリル20mg/dayの6ヵ月投与により検討したが、明らかな改善効果は認められなかった。

要 約

目 的: 冠攣縮の成因の一つに内皮機能障害の関与が示唆されている。一方、組織親和性の高いアンジオテンシン変換酵素阻害薬キナプリルが冠動脈疾患の内皮機能を改善することが報告されている。キナプリルが冠攣縮性狭心症患者の易攣縮性を改善するか否かを検討した。

方 法: 臨床的に胸痛症状を認めるが、冠動脈造影により器質的狭窄病変を認めなかった患者のうち、アセチルコリン冠攣縮誘発試験を施行し、陽性(冠主幹動脈に90%以上の狭窄が誘発され、胸痛または虚血性ST変化を伴う)と診断された24例を、無作為にキナプリル投与群(12例)と非投与群(12例)に分け、6ヵ月後に2回目の誘発試験を行い、経時的な冠攣縮変化を両群間で比較した。キナプリル投与量は20mg/dayで、全例にCa拮抗薬を投与した。経過中に7例が脱落したため、最終的に17例(投与群8例、非投与群9例)が本研究の対象となった。

結 果: 17例全例において狭心症の消失、改善が認められた。造影上冠攣縮が改善した症例、悪化した症例、不変であった症例の頻度は投与群ではそれぞれ1例、0例、7例、非投与群ではそれぞれ0例、1例、8例であり、両群間に有意差はなかった。定量的冠動脈造影による冠攣縮部位の冠攣縮率(冠攣縮部位における硝酸イソソルビド注入後の血管内径に対するアセチルコリン注入後の最小血管内径の割合)は、投与群では初回検査時、フォローアップ検査時にはそれぞれ71 ± 10%、62 ± 21%、非投与群ではそれぞれ73 ± 14%、67 ± 15%であり、両群間で冠攣縮度の経時的变化の程度に有意差はなかった($p = 0.60$)。

結 論: 冠攣縮性狭心症に対するキナプリル20mg/dayの6ヵ月投与では、明らかな易攣縮性の改善効果は認められなかった。

J Cardiol 2000; 36(6): 379 - 386

文 献

- 1) 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
- 2) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka, Okumura K: Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; **78**: 1 - 9
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Waters DD, Bouchard A, Theroux P: Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2**: 195 - 199
- 6) Bott-Silverman, Heupler FA Jr: Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically. *J Am Coll Cardiol* 1983; **2**: 200 - 205
- 7) Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G, Isaaq K, Denis B, Touboul P: Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: Long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 57 - 61
- 8) Miller DD, Waters DD, Szlachcic J, Theroux P: Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation* 1982; **66**: 588 - 592
- 9) 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
- 10) 末田章三, 越智直登, 川田浩之, 浦岡忠夫: 冠攣縮性狭心症における冠攣縮はCa拮抗薬・硝酸薬の内服により消失するか? *冠疾患誌* 1997; **3**: 103 - 107
- 11) Byun T, Uchida T, Hirokawa K, Mori F, Oomori H, Nagashima M, Enta K, Kodama S, Kasahara S, Iwade K, Hosoda S: Reproducibility of spasm in patients with long-term remission of vasospastic angina by medical treatment. *J Cardiol* 1997; **29**: 243 - 250 (in Jpn with Eng abstr)
- 12) Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H: Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; **98**: 2842 - 2848
- 13) Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F: Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 60 - 66
- 14) Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard ACG, Pepine CJ, Pitt B: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND Trial on Reversing Endothelial Dysfunction Study. *Circulation* 1996; **94**: 258 - 265
- 15) Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; **332**: 481 - 487
- 16) Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; **332**: 488 - 493
- 17) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A: Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; **89**: 2519 - 2524
- 18) Fleischhauer FJ, Yan WD, Fischell TA: Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 982 - 989
- 19) Heitzer T, Just H, Munzel T: Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; **94**: 6 - 9
- 20) Hornig B, Maier V, Drexler H: Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; **93**: 210 - 214
- 21) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, Yoshimura M, Motoyama T, Inobe Y, Kawano H: Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; **94**: 266 - 271
- 22) Kugiyama K, Ohgushi M, Motoyama T, Sugiyama S, Ogawa H, Yoshimura M, Inobe Y, Hirashima O, Kawano H, Soejima H, Yasue H: Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 920 - 926
- 23) Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Tsunoda R, Moriyama Y, Miyao Y, Yoshimura M, Ogawa H, Yasue H: Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1672 - 1679
- 24) Yamamoto H, Yoshimura H, Noma M, Suzuki S, Kai H, Tajimi T, Sugihara M, Kikuchi Y: Improvement of coronary vasomotion with eicosapentaenoic acid does not inhibit acetylcholine-induced coronary vasospasm in patients with variant angina. *Jpn Circ J* 1995; **59**: 608 - 616
- 25) Egashira K, Katsuda Y, Mohri M, Kuga T, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A: Basal release of endothelium-derived nitric oxide at site of spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1444 - 1449
- 26) Miyata K, Shimokawa H, Yamawaki T, Kunihiro I, Zhou X, Higo T, Tanaka E, Katsumata N, Egashira K, Takeshita A: Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/inflammatory coronary lesions in pigs. *Circulation* 1999; **100**: 1432 - 1437