

# 冠攣縮性狭心症における病態の活動性と血清C反応性蛋白値に関する検討

# Disease Activities and Serum C-Reactive Protein Levels in Patients With Vasospastic Angina Pectoris

片山 直之  
中尾 浩一  
堀内 賢二  
笠 貫 宏\*  
本 田 喬

Naoyuki KATAYAMA, MD  
Koichi NAKAO, MD  
Kenji HORIUCHI, MD  
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC\*  
Takashi HONDA, MD, FJCC

### Abstract

**Objectives.** To evaluate the relationship between serum C-reactive protein(CRP) levels and disease activities of vasospastic angina pectoris.

**Methods.** We reviewed 284 consecutive patients who underwent the coronary artery vasospasm provocation test with intracoronary administration of acetylcholine. No patient had significant organic stenosis in the coronary artery on control angiography. No patient was given nitrates, calcium channel blockers, aspirin or statins before the provocation test. Serum CRP levels were measured on the day before the provocation test.

**Results.** Significant transient coronary artery stenoses associated with chest symptoms and ST-T changes in electrocardiogram was found in 132 patients( positive group ), but the remaining 152 showed no spasm( negative group ). Serum CRP levels were significantly higher in the positive group than in the negative group(  $0.29 \pm 0.12$  vs  $0.08 \pm 0.06$  mg/dl,  $p < 0.01$  ). Furthermore, high frequency of angina pectoris (  $\geq 3$  times/week ), low dose of acetylcholine required to induce vasospasm, provocation of total occlusion and provocation of multivessel spasm were associated with significantly higher serum CRP levels in the positive group. Multivariate logistic regression analysis showed low dose of acetylcholine required to induce vasospasm as the strongest predictor of elevated levels of serum CRP(  $p < 0.001$ , odds ratio 4.52, 95% confidence interval 2.00 - 10.44 ).

**Conclusions.** Serum CRP levels were related to the inductivity of coronary artery spasm in patients clinically suspected of having vasospastic angina pectoris. Inflammation may be important in the disease activity through the endothelial dysfunction of coronary artery trees.

J Cardiol 2005 Aug; 46(2): 63 - 70

### Key Words

- Coronary vasospasm
- Acetylcholine
- Angina pectoris (C-reactive protein)
- Endothelium

### はじめに

冠攣縮性狭心症の病態・機序はいまだ完全には解明されていないが、動脈硬化を基礎とした血管内皮機能障害が重大な影響を及ぼしていると考えられている<sup>1-5)</sup>。一方、C反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)

は局所的な炎症によって全身性に惹起されるサイトカインに活性化された肝細胞で合成される急性期反応物質の一つで、非特異的ではあるが、鋭敏な炎症の指標とされている<sup>6,7)</sup>。器質的動脈硬化病変を有する狭心症例においては、その病態の活動性を反映しうることが報告されているが<sup>8)</sup>、冠攣縮性狭心症例における病

済生会熊本病院 心臓血管センター: 〒861-4193 熊本県熊本市近見5-3-1; \*東京女子医科大学 循環器内科, 東京 Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto; \*Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

**Address for correspondence:** KATAYAMA N, MD, Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Chikami 5-3-1, Kumamoto, Kumamoto 861-4193; E-mail: naoyuki@estate.ocn.ne.jp

Manuscript received February 7, 2005; revised March 30, 2005; accepted April 1, 2005

勢との関係は明らかでない。

冠攣縮性狭心症の活動性が血清CRP値に関連するか否かを検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

2000年9月 - 2004年9月の4年間に、早朝安静時における胸部症状(胸痛, 胸部圧迫感, 胸部絞扼感)の複数回の自覚から冠攣縮性狭心症を疑われて済生会熊本病院心臓血管センターに入院し, アセチルコリン(acetylcholine: Ach)負荷冠攣縮誘発試験を施行された295例のうち, 284例が以下の除外基準に該当しなかった。1) 心筋梗塞の既往, 2) 経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術の既往, 3) 対照冠動脈造影における器質的有意狭窄[ American Heart Association (AHA)分類75%<sup>9)</sup>以上]の存在, 4) 感染症, 自己免疫性疾患などの炎症性疾患の併存, 5) 肝・腎機能障害, 悪性疾患の併存, 6) Ca拮抗薬, 硝酸薬, アスピリン, スタチンの服用歴。

この284例を後ろ向きに検討した。

### 2. 方法

Ach負荷冠攣縮誘発試験の前日に血液検査を施行して, 血清CRP値をN-アッセイLA CRP-S D-type(ニットーポーメディカル製)によるラテックス凝集比濁法で測定した。

Ach負荷冠攣縮誘発試験では, Judkins法を用いて対照冠動脈造影を施行したのち, 左冠動脈から生理食塩水5mlに希釈したAch 20, 50, 100 µgを漸増的に冠注した。それぞれのAch負荷は20秒間で行い, 冠注開始1分後に冠動脈造影を行った。冠注後3分間以上の経過を待ってから, つぎの用量のAchを負荷した。左冠動脈に対する誘発試験終了後, 右冠動脈に対しても同様の方法でAch 20, 50 µgを負荷した。誘発陽性は, 冠動脈造影上AHA分類90%以上の狭窄または完全閉塞を惹起して, かつ特異的胸部症状の再現と心電図上で明らかなST-T変化とを随伴した場合と定義した。Ach負荷により冠攣縮を誘発して5分間以上経過しても造影所見, 症状が自然寛解しなかった際は, その時点で硝酸イソソルビド2.5 - 5mgを冠注して, 以降のAch負荷は中止した。対象すべてについて, 検査の前日に冠動脈造影に関して, 本人と家族とに説明を行い

実施の同意を得た。さらに, 対照冠動脈造影において器質的有意狭窄が認められなかった場合には, 続けてAch負荷冠攣縮誘発試験を実施する旨も説明して同意を取得した。

統計的解析にはStatView J-5.0を用いた。連続変数は平均±標準偏差で示し, 2群間の比較には対応のないStudentの*t*検定を用いた。3群間の比較には一元配置分散分析法を用いたのち, Tukey-Kramer法によるpost-hoc testを行った。非連続変数の出現頻度の比較は<sup>2</sup>検定またはFisherの直接確率計算法で行った。いずれの場合も $p < 0.05$ を有意差の判定とした。多変量解析は単変量解析で有意であった因子に関して, ロジスティック回帰モデルを用いて行った。

## 結果

対象284例中, 132例は冠攣縮誘発が陽性, 残りの152例は陰性と判定された。陽性群132例中, 11例は左冠動脈に対するAch負荷のみで攣縮を誘発して造影所見, 症状が自然寛解せずに遷延して硝酸イソソルビドを投与されたため, 右冠動脈に対するAch負荷は行われなかった。

### 1. 患者背景

年齢, 性, 冠危険因子, 腎機能などのいずれに関しても冠攣縮誘発陽性群と陰性群との間に有意差は認められなかった( Table 1)。

### 2. 冠攣縮誘発の有無と血清CRP値

血漿CRP値は冠攣縮誘発陽性群で陰性群よりも有意に高値だった( $0.29 \pm 0.12$  vs  $0.08 \pm 0.06$  mg/dl,  $p < 0.01$ ; Fig. 1)。

### 3. 症状の出現頻度と血清CRP値

冠攣縮誘発陽性132例中, 23例は検査前の特異的胸部症状(安静時胸痛, 圧迫感, 絞扼感)の出現頻度が週3回以上, 64例は週1回または2回, 45例は週1回未満だった。血清CRP値は週3回以上群で最も高値を示し, 週1回未満群との間に有意差を認めた( $0.36 \pm 0.09$  vs  $0.30 \pm 0.11$  vs  $0.24 \pm 0.14$  mg/dl,  $p < 0.05$ ; Fig. 2)。

Table 1 Patient characteristics

	Positive group (n = 132)	Negative group (n = 152)	p value
Age( yr, mean $\pm$ SD )	61 $\pm$ 8	63 $\pm$ 7	0.21
Male/female	76/56	84/68	0.70
Diabetes mellitus	24( 18 )	23( 15 )	0.49
Hypertension	28( 21 )	35( 23 )	0.71
Hyperlipidemia	15( 11 )	14( 9 )	0.55
Cigarette smoking	49( 37 )	48( 32 )	0.33
Family history of ischemic heart disease	5( 4 )	4( 3 )	0.58
Serum creatinine( mg/dl, mean $\pm$ SD )	0.9 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.5	0.26
Prior myocardial infarction	0	0	
Prior percutaneous coronary intervention	0	0	
Prior coronary artery bypass grafting	0	0	

( ) : %.

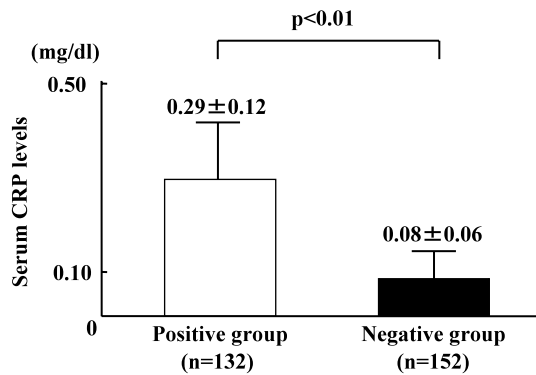


Fig. 1 Provocation of coronary artery vasospasm and serum CRP levels

CRP = C-reactive protein.

#### 4. 冠攣縮誘発に要したAch用量と血清CRP値

冠攣縮誘発陽性132例中、56例は陽性所見の出現に左冠動脈に対する50  $\mu$ gまでのAch負荷しか要さなかった(低用量群)が、残りの76例は左冠動脈に対する100  $\mu$ gまたは右冠動脈に対するAch負荷を要した(高用量群)。血清CRP値は、低用量群が高用量群に比べて有意に高値だった(0.42  $\pm$  0.10 vs 0.19  $\pm$  0.14 mg/dl,  $p < 0.01$ ; Fig. 3)。

#### 5. 完全閉塞誘発の有無と血清CRP値

冠攣縮誘発陽性132例中、44例は冠動脈造影上で完全閉塞を誘発した(完全閉塞群)が、残りの88例はAHA分類90%または99%狭窄までしか現れなかった(非閉塞群)。血清CRP値は完全閉塞群で非閉塞群と

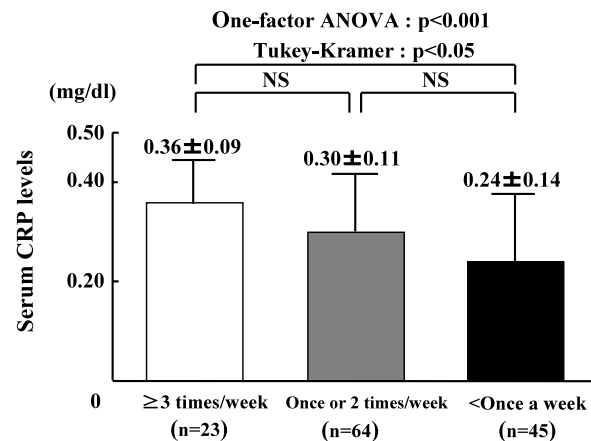


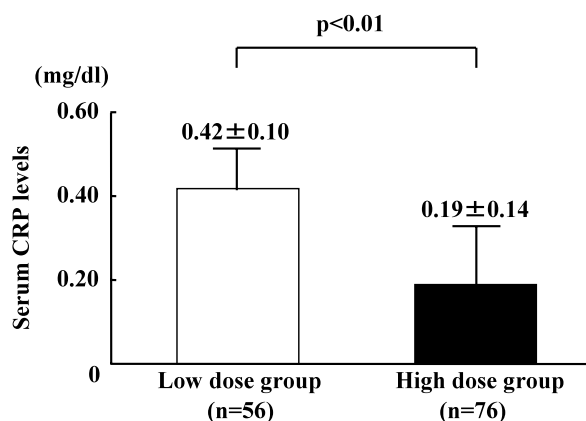
Fig. 2 Frequency of angina and serum CRP levels

$\geq 3$  times/week = frequency of angina pectoris was more than 3 times a week; Once or 2 times/week = frequency of angina pectoris was once or 2 times a week; < Once a week = frequency of angina pectoris was less than once a week. Other abbreviation as in Fig. 1.

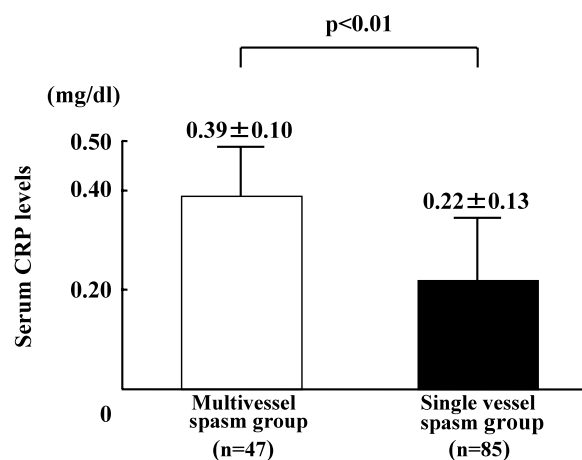
比べて有意に高値だった(0.34  $\pm$  0.09 vs 0.26  $\pm$  0.15 mg/dl,  $p < 0.01$ ; Fig. 4)。

#### 6. 多枝攣縮誘発の有無と血清CRP値

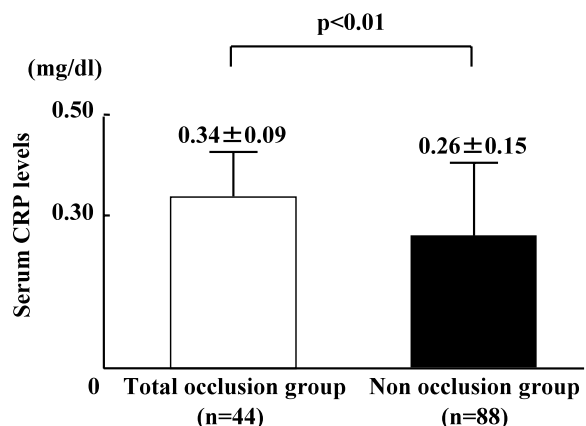
冠攣縮誘発陽性132例中、47例は多枝攣縮を誘発した(多枝攣縮群)が、残りの85例は1枝攣縮を誘発するのみにとどまった(1枝攣縮群)。血清CRP値は多枝攣縮群で1枝攣縮群と比べて有意に高値だった(0.39  $\pm$  0.10 vs 0.22  $\pm$  0.13 mg/dl,  $p < 0.01$ ; Fig. 5)。



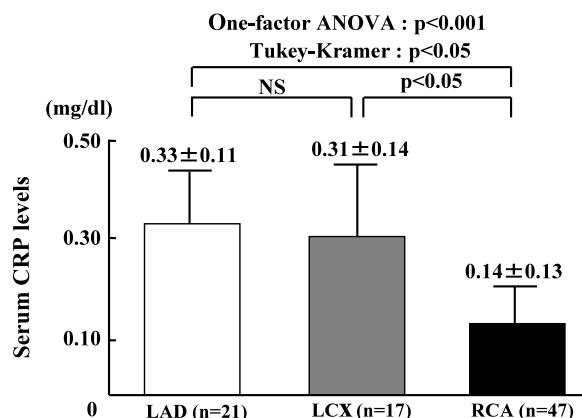
**Fig. 3 Dose of acetylcholine required to induce spasm and serum CRP levels**  
Abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 5 Provocation of multivessel spasm and serum CRP levels**  
Abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 4 Provocation of total occlusion and serum CRP levels**  
Abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 6 Location of single vessel spasm and serum CRP levels**

LAD = provocation of spasm in left anterior descending artery; LCX = provocation of spasm in left circumflex artery; RCA = provocation of spasm in right coronary artery. Other abbreviation as in Fig. 1.

### 7. 1枝攣縮誘発の部位と血清CRP値

1枝攣縮85例中、21例は左前下行枝に、17例は左回旋枝に、47例は右冠動脈に誘発された。血清CRP値は前2者で後者に対して有意に高値を示した(0.33 ± 0.11 vs 0.31 ± 0.14 vs 0.14 ± 0.13 mg/dl;  $p < 0.05$ ; Fig. 6)。

### 8. 血清CRP高値の規定因子

冠攣縮誘発陽性132例に関して、血清CRP高値(≥ 0.30 mg/dl)の規定因子を確定するために単変量解析、多変量解析を行った。単変量解析で血漿CRP高値と有意な相関を示したのは、症状の出現頻度が週3回以上( $p < 0.01$ )、低用量Ach(左冠動脈に対する50 μg以

下)での攣縮誘発( $p < 0.001$ )、完全閉塞誘発( $p < 0.01$ )、多枝攣縮誘発( $p < 0.01$ )だった。これら4因子について多変量解析を行ったところ、いずれも有意な正の規定因子であったが、中でも低用量Achでの攣縮誘発が最も強力だった( $p < 0.001$ , オッズ比4.52, 95%信頼区間2.00 - 10.44; Table 2)。

## 考 察

冠動脈硬化病変における血管内皮由来の血管弛緩因子の放出不全から、動脈硬化に起因する内皮機能障害が冠攣縮の発生に寄与するところが大きいと考えられ

Table 2 Predictors of elevated serum C-reactive protein levels

	p value	Odds ratio	95% confidence interval
Frequency of angina pectoris $\geq$ 3 times/week	< 0.05	2.82	1.02 - 7.83
Vasospasm provocation by low dose acetylcholine	< 0.001	4.52	2.00 - 10.44
Provocation of total occlusion	< 0.01	3.64	1.59 - 8.34
Provocation of multivessel spasm	< 0.01	4.04	1.73 - 9.43

ている<sup>2)</sup>。一方、病理組織学的検討により冠動脈における動脈硬化性プラークのびらんおよび破裂部位には多数の炎症細胞が発現していることが示されており<sup>10)</sup>、動脈硬化性病変の発生、進展には炎症が重要な役割を担っていることが示唆されている<sup>11)</sup>。冠攣縮性狭心症においても、血中好酸球の増多や血清フィブリノゲンの高値<sup>12)</sup>、血中マクロファージ刺激因子の高値<sup>13)</sup>、血清CRPの高値<sup>14)</sup>などが報告されており、炎症の関与が考えられている。本検討は、冠攣縮性狭心症における病態の活動性が血清CRP値によって測られた炎症の程度と相関した可能性を示唆するものである。

Ach 負荷冠攣縮誘発試験は冠攣縮性狭心症に対する感度、特異度ともに90%以上と優れているが、冠攣縮を誘発しうるAch用量は被験者によって異なり、約半数の例で最大用量(左冠動脈に対して100  $\mu$ g、右冠動脈に対して50  $\mu$ g)を要したとの報告がある<sup>15)</sup>。本検討の多変量解析においては、低用量Ach(左冠動脈に対して50  $\mu$ g以下)による易攣縮誘発が血清CRP高値の最も強力な規定因子であり、冠攣縮性狭心症の病態の活動性を強く反映したことを示唆するものである。完全閉塞を誘発した44例についても、最初の負荷である左冠動脈に対するAch 20  $\mu$ gのみで誘発された5例や、最終の負荷である右冠動脈に対する50  $\mu$ gまでを要して誘発された7例などが混在していた。このことから、活動性に差があると考えられ、これらを一つの群として扱ったのは適切ではなかった可能性がある。上記の左冠動脈に対するAch 20  $\mu$ gのみで完全閉塞を誘発した5例と、右冠動脈に対する50  $\mu$ gまでを要した7例との血漿CRP値は同等であったが、有意差を生じるには例数が寡少であったかもしれない。

これまでの報告と同様に<sup>15-17)</sup>、当院でも冠攣縮誘発試験におけるAch負荷を、まず左冠動脈に対して行ったのち、右冠動脈に対して行っている。この順序が本

検討の結果に影響を及ぼしたことが考えられる。1枝攣縮誘発部位別の血清CRP値の比較においては、左冠動脈に攣縮を誘発した38例(左前下行枝21例、左回旋枝17例)で右冠動脈に誘発した47例よりも有意な高値を示した。同じ1枝攣縮誘発例であるならば、血清CRP値も同程度であることが予想される。しかし、左冠動脈誘発例には左冠動脈に対するAch負荷のみで自然寛解しない造影所見、症状を惹起したため硝酸イソソルビドを用いて右冠動脈に対する負荷を続行できなくなった11例を含んでいる。こうした例においても右冠動脈に対する負荷を行って行けば、攣縮を誘発した可能性があると考えられる。動脈硬化性の冠動脈疾患においては血管内皮機能障害がび漫性に存在すること<sup>18,19)</sup>や、冠攣縮性狭心症における冠動脈の収縮性の異常は特定の部位に限局されるものではなくて、心外膜冠動脈全体にび漫性に存在すること<sup>20)</sup>が示されている。冠攣縮性狭心症の活動性が冠動脈床全体で汎発的に高まっているのならば、先に行う左冠動脈に対するAch負荷時に陽性所見が現れたことが考えられる。

また、Ach負荷冠攣縮誘発試験は左右冠動脈に選択的に攣縮を誘発しうることや、Achの作用時間が短く大部分の例で硝酸薬を投与することなく誘発された攣縮が短時間で自然寛解することから、多枝攣縮の証明に適している<sup>16)</sup>。これまでの報告では多枝攣縮は攣縮誘発陽性例中の30-76%を占めるとされている<sup>16,21-23)</sup>。本検討においては132例中、47例(36%)であったが、1枝攣縮誘発のうち11例は左冠動脈に対してのみでAch負荷を中止せざるをえなかったもので、多枝攣縮誘発例数を過少評価しているかもしれない。多枝攣縮誘発群においては1枝攣縮誘発群よりも血清CRPは有意に高値を示した。冠攣縮性狭心症の活動性が左右冠動脈において全汎的に高まって、汎冠動脈床的に攣縮の易誘発性が亢進して、その結果として複

数の部位に攣縮が惹起されたのかもしれない。

ニフェジピン、ジルチアゼムなどのCa拮抗薬による薬物療法で冠攣縮性狭心症の予後は改善したが<sup>24)</sup>、突然死の報告もある<sup>25,26)</sup>。一方、血清CRP値は器質的冠動脈病変を有する安定狭心症、不安定狭心症例における有害心事故発生の予知因子とされているが<sup>27,28)</sup>、それを冠攣縮性狭心症例に関しても敷衍しうるか否かはわからない。冠攣縮性狭心症例に対するCa拮抗薬、硝酸薬投与による血清CRP値の遞減と病態の安定の報告もある<sup>14)</sup>。また、スタチン製剤は血清脂質低下作用とは独立して抗炎症作用も有することが報告されている<sup>29-31)</sup>。冠攣縮性狭心症の活動性が血清CRP値に反映されるのならば、Ca拮抗薬、硝酸薬という従来の抗攣縮薬に加えてスタチンやアスピリンの投与も、病勢の安定という点からは有効かもしれない。

近年、CRPは単に炎症の指標であるのみならず、血管壁局所に発現して動脈硬化の発生・進展に直接関与していることが免疫組織学的な方法で確かめられており、CRPの免疫反応性が冠動脈内膜厚と正の相関を示したこと<sup>32)</sup>、補体系を活性化することによって動脈硬化の形成を促進していること<sup>33)</sup>、内皮細胞における接着分子の発現を惹起していること<sup>34)</sup>、単球の動員に關与していること<sup>35)</sup>、低比重リポ蛋白を貪食して泡沫細胞の形成に關与していること<sup>36)</sup>などが示されている。本研究においても局所でのCRPの働きが結果に影響した可能性はあるかもしれない。血清CRP値の上昇が冠攣縮性狭心症の活動性亢進の原因なのか結果なのか明確に知るのは困難であるが、動脈硬化病変におけるCRPの発現が血清CRP値にいかに関与するのにかんしては検討の余地が残っている。

本検討はいくつかの限界を含んでいる。第1に血清CRP値の測定に高感度測定法を用いなかったことである。ただし、今回のラテックス凝集比濁法に用いた試薬(ニッポー・メディカル製N-アッセイLA CRP-S D-type)は、高感度CRP測定法としてのアメリカ食品医薬品局の認証は受けていないが、検出限界(0.004 mg/dl)、同時再現性(変動係数2%以下)ともに優れている。また、高感度測定法として認可されている試薬(デイド・ベーリング製N-ラテックスCRP II)との間に強い相関性( $X = N$ -ラテックスCRP II,  $Y = N$ -アッセイLA CRP-S D-type,  $Y = 0.9271X + 0.009$ ,  $r = 0.99898$ ,  $n = 97$ )を有することが確認されている<sup>37)</sup>。第2に左冠動脈に対するAch負荷のみで強い陽性所見を誘発したため、右冠動脈に対する負荷を行わなかった11例を1枝攣縮誘発群の一部として扱ったことである。多枝攣縮誘発の可能性もあったかもしれない。除外すべきかとも考えたが、本誘発試験の手順における左冠動脈の先行性が、冠攣縮性狭心症の活動性の反映に対する影響に關しても検討すべきかと思われた。第3に予後に関する検討を行っていない点である。冠攣縮性狭心症例における病態の活動性が、予後にいかに関与するのにかんしては検討の余地が残っている。

## 結 論

血清CRP値は冠攣縮性狭心症例における誘発試験での易攣縮性や特異的症状の頻度などと相関した。このことは、炎症が汎冠動脈床的な血管内皮機能障害により、冠攣縮性狭心症の病態の活動性に重大な役割を担っていることを示唆するものである。

## 要 約

目 的: 血清C反応性蛋白(CRP)値と冠攣縮性狭心症における病態の活動性との相関の有無を検討する。

方 法: 臨床徴候から冠攣縮性狭心症を疑われて、アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験を施行した284例を後ろ向きに検討した。対照冠動脈造影で器質的有意狭窄が認められた例や検査前にCa拮抗薬、硝酸薬、アスピリン、スタチンの服用歴のある例は含まれていない。血清CRP値は検査の前日に測定した。

結 果: 132例では胸部症状と心電図上のST-T変化を伴う一過性の冠動脈有意狭窄を誘発した(陽性群)が、残りの152例では冠攣縮を誘発しなかった(陰性群)。血清CRPは陽性群で陰性群よりも有意に高値だった( $0.29 \pm 0.12$  vs  $0.08 \pm 0.06$  mg/dl,  $p < 0.01$ )。さらに、陽性群においては、高頻度(週3回以上)の症状出現、低用量アセチルコリンでの攣縮誘発、完全閉塞の誘発、多枝攣縮の誘

発が血清CRP高値と有意に相関した。ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析では、低用量アセチルコリンでの攣縮誘発が血清CRP値上昇の最も有力な規定因子だった( $p < 0.001$ , オッズ比 4.52, 95%信頼区間 2.00 - 10.44)。

結 論: 臨床的に冠攣縮性狭心症が疑われた例において、血清CRP値は冠攣縮の易誘発性と相関した。このことは、炎症が汎冠動脈床的な血管内皮機能障害により、冠攣縮性狭心症の病態の活動性に重大な役割を担っていることを示唆するものである。

*J Cardiol* 2005 Aug; 46(2): 63 - 70

## 文 献

- 1) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1046 - 1051
- 2) Chester AH, O Neil GS, Moncada S, Tadjkarimi S, Yacoub MH: Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. *Lancet* 1990; **336**: 897 - 900
- 3) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H: Modulation of coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; **83**: 391 - 401
- 4) Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Bellini O, Ghio S, De Servi S, Martinelli L, Vigano M, Specchia G: Morphologic changes induced by acetylcholine infusion in normal and atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 1382 - 1390
- 5) Reddy KG, Nair RV, Sheehan HM, Hodgson JM: Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 833 - 843
- 6) Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; **340**: 448 - 454
- 7) Caligiuri G, Liuzzo G, Biasucci LM, Maseri A: Immune system activation follows inflammation in unstable angina: Pathogenetic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1295 - 1304
- 8) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 168 - 172
- 9) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; **51**(4 Suppl): 5 - 40
- 10) van der War AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; **89**: 36 - 44
- 11) Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115 - 126
- 12) Umemoto S, Suzuki N, Fujii K, Fujii A, Fujii T, Iwami T, Ogawa H, Matsuzaki M: Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 715 - 719
- 13) Tomimura M, Saitoh T, Kishida H, Kusama Y, Takano T: Clinical significance of plasma concentration of macrophage colony-stimulating factor in patients with vasospastic angina. *J Cardiol* 2002; **39**: 19 - 27 (in Jpn with Eng abstr)
- 14) Hung MJ, Cherng WJ, Cheng CW, Yang NI: Effect of antispastic agents (calcium antagonists and/or isosorbide dinitrates) on high-sensitivity C-reactive protein in patients with coronary vasospastic angina pectoris and no hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 84 - 87
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Ogawa H, Suefuji H, Takazoe K, Soejima H, Sakamoto T, Miyamoto S, Kaikita K, Yoshimura M, Kugiyama K, Yasue H: Difference in fibrinolytic activity between multivessel coronary spasm and one-vessel coronary spasm. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 98 - 101
- 18) Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B: Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; **79**: 287 - 291
- 19) Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H: Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment: Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; **81**: 482 - 490
- 20) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Ogawa H, Kugiyama K, Ishizaka H, Sumida H, Fujii H, Matsunaga T, Tsunoda R: Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina: Hyperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and the dilator effects of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 45 - 52
- 21) Fujii H, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Morikami Y, Miyagi H, Ogawa H: Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant

- angina: An echocardiographic and arteriographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 1184 - 1192
- 22) Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, Suzuki S, Kawamura K: Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: Evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 38 - 44
- 23) Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Suzuki S, Kono T, Suzuki J, Sakai Y, Kawamura K: Prognostic significance of the pattern of multivessel spasm in patients with variant angina. *Jpn Circ J* 1999; **63**: 509 - 513
- 24) 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
- 25) Miller DD, Waters DD, Szychcic J, Theroux P: Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation* 1982; **66**: 588 - 592
- 26) MacAlpin RN: Cardiac arrest and sudden death unexpected death in variant angina: Complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stecosis. *Am Heart J* 1993; **125**: 1011 - 1017
- 27) Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, Gioffre PA: Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 515 - 518
- 28) Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA: Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 92 - 95
- 29) Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; **103**: 1191 - 1193
- 30) Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; **286**: 64 - 70
- 31) Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH: Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; **106**: 1447 - 1452
- 32) Zhang YX, Cliff WJ, Schoelf GI, Higgins G: Coronary C-reactive protein distribution: Its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; **145**: 375 - 379
- 33) Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 1386 - 1392
- 34) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; **102**: 2165 - 2168
- 35) Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein in the arterial intima: Role of C-reactive protein receptor-dependent monocytes recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 2094 - 2099
- 36) Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; **103**: 1194 - 1197
- 37) 中右高信, 瀬合秀昭, 荒木順子: 汎用自動分析装置における微量CRP測定の検討. *医学検査* 2004; **53**: 432