冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版）

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS2013)

合同研究班参加学会

日本循環器学会　日本冠疾患学会　日本胸部外科学会　日本心血管インターベンション治療学会
日本心臓血管外科学会　日本心臓血管内視鏡学会　日本心臓病学会

班長

小川 久雄
熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学
国立循環器病研究センター

班員

赤阪 隆史
和歌山県立医科大学
医学部循環器内科

井上 晃男
獨協医科大学
心臓・血管内科

奥村 謙
弘前大学大学院医学研究科
循環呼吸腎臓内科学講座

川嶋 成乃亮
大阪府済生会中津病院

川筋 道雄
熊本大学大学院生命科学研究部
心臓血管外科学

木村 一雄
横浜市立大学
附属市民総合医療センター
心臓血管センター内科

下川 宏明
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

末田 章三
愛媛県立新居浜病院
循環器科

嶽山 陽一
伊豆長岡第一クリニック

田辺 恭彦
新潟県立新発田病院
循環器内科

土橋 和文
札幌医科大学附属病院
第二内科

野出 孝一
佐賀大学医学部循環器内科

服部 隆一
市立島田市民病院

水野 杏一
日本医科大学内科学講座
（循環器・肝臓・老年総合病態部門）

三羽 邦久
ミワ内科クリニック内科

室原 豊明
名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科学

毛利 正博
九州厚生年金病院
循環器科

安田 聡
国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門

山岸 正和
金沢大学医薬保健研究域医学系
臓器機能制御学・循環器内科

吉村 道博
東京慈恵会医科大学内科学
講座循環器内科

協力員

阿部 七郎
獨協医科大学
心臓・血管内科

石橋 耕平
国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門

雪吹 周生
日本医科大学千葉北総病院
循環器内科

小川 崇之
東京慈恵会医科大学内科学講座
循環器内科

尾山 純一
佐賀大学医学部
先端心臓病学講座

海北 幸一
熊本大学大学院
生命科学研究部
循環器内科学

川尻 剛照
金沢大学医薬保健研究域医学系
臓器機能制御学・循環器内科

河野 宏明
熊本大学医学部保健学科

小島 淳
熊本大学医学部附属病院
心不全先端医療寄附講座

小菅 雅美
横浜市立大学
附属市民総合医療センター
心臓血管センター内科

鈴木 洋
昭和大学藤が丘病院
循環器内科

副島 弘文
熊本大学保健センター

高橋 潤
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

中山 雅文
中山内科・循環器内科クリニック

野口 輝夫
国立循環器病研究センター
心臓血管内科部門

外部評価委員

友池 仁暢
榊原記念病院

土師 一夫
市立柏原病院

平山 篤志
日本大学医学部附属板橋病院
循環器内科

宮崎 俊一
近畿大学医学部循環器内科学

横山 光宏
兵庫県立姫路循環器病センター

（五十音順，構成員の所属は2013年12月現在）

目次

（無断転載を禁ずる）

序

1. はじめに

冠攣縮とは，心臓の表面を走行する比較的太い冠動脈が一過性に異常に収縮した状態と定義され，狭心症発作時のST上昇を特徴とする異型狭心症も冠攣縮性狭心症の一病型と考えられる．冠攣縮は異型狭心症だけでなく，安静狭心症や労作狭心症および急性心筋梗塞などの発症にも重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた[1]．急性冠症候群の発症に冠攣縮が関与する機序の一端も解明されつつある[2-4]．

虚血性心疾患の発症率には地域差，人種差が明らかに存在する．一般に虚血性心疾患の発症頻度は欧米人で高く，日本人を含むアジア人では比較的少ないとされている[5]．しかし，虚血性心疾患のなかでも冠動脈が攣縮する，いわゆる冠攣縮性狭心症となると，欧米人に比べて日本人の発症率が高い[6]．ただ，近年になり，欧州でも急性冠症候群の発症病態に冠攣縮が少なからず関与していることが報告されている[7,8]．冠攣縮の発症に関わる重要な環境因子は喫煙であることがすでに報告されているが[9]，こうした生活習慣に加えて遺伝的な背景が関与することにより[10,11]，発症の地域差，人種差が生じたと考えられる．

冠攣縮性狭心症の生命予後は一般によいとされているが，冠動脈の器質的狭窄に冠攣縮を合併した場合や，冠攣縮が不安定化した場合には，急性心筋梗塞や突然死を起こすことも知られている[12,13]．治療は，禁煙などの生活習慣の是正や，Ca 拮抗薬，硝酸薬などが有効であるが，まれにこれらの治療を十分に行っても発作を抑制できない難治例がある[12-14]．これらの症例に対しては Rho キナーゼ阻害薬などの新薬も期待される治療薬である[15]．経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）後に起こる冠攣縮も重要であり[16]，最近頻用されるようになった薬剤溶出ステント（drug eluting stent：DES）では内皮機能障害が生じやすく，冠攣縮が起こりやすくなるという新知見[17,18]も報告されており，今後の冠攣縮性狭心症の診療に関する重要なテーマ

の一つになると思われる.

また，院外心停止における冠攣縮の関与や，冠攣縮に起因する致死性不整脈に対する植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator：ICD）の適応についても解決すべき課題である. 以上のような点を踏まえ，2012 年 4 月，『冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン』は改訂作業に移行することとなった.

2. ガイドラインの改訂にあたって

2008 年，日本循環器学会は『冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン』を発表し，2010 年にはダイジェスト版の英訳版を出版した[19]. このガイドラインは世界で唯一のものであり，世界で広く引用されるガイドラインとなった[20]. 初版から早 5 年が経過し，2013 年改訂版を作成することとなった. 初版ガイドライン作成では，日本循環器学会を始めとする 6 学会（日本循環器学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本心血管インターベンション治療学会，日本心臓病学会，日本心臓血管外科学会）から推薦された班員で研究班を組織しガイドラインを作成した. 今回の改訂版では，班員の一部を変更追加し，また，参加学会として日本心臓血管内視鏡学会からも班員が推薦され，研究班が再編されることとなった.

2012 年 4 月から開始した改訂作業には，上記循環器関連学会から学術的にも臨床的にも，冠攣縮性狭心症の診断，治療分野において第一線で活躍している 21 名の班員に，15 名の協力員が加わり，1 年間にわたってガイドライン改訂作業を行った. この 5 年間で，冠攣縮性狭心症の病態，診断，治療に関する重要なエビデンスが数多く報告されているが，とくに日本全国の循環器専門施設から冠攣縮性狭心症例を登録し，日本人の冠攣縮性狭心症の特徴を明らかにすべく発足した冠攣縮研究会（Japanese Coronary Spasm Association）の功績は大きいと考えている. 今回のガイドライン改訂版にも，冠攣縮研究会から報告されたエビデンスが取り入れられ，とくに，冠攣縮薬物誘発試験とその安全性，合併症，予後に関する報告[21]や，冠攣縮に起因する突然死，院外心停止における知見[22]は，当疾患の診断や治療指針に大きく貢献するものとなった. エビデンスが十分でない領域に関しては，現時点で考えられうる最良の見解を研究班会議での議論に基づいて記載している. なお，前回のガイドライン同様，今回のガイドラインでもエビデンスレベルは設定せず，クラス分類だけを表記することとした.

クラス分類

- クラス I：評価法，治療が有用，有効であることについて証明されているか，あるいは見解が広く一致している.
- クラス II：評価法，治療の有用性，有効性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある.
- クラス IIa：データ，見解から有用，有効である可能性が高い.
- クラス IIb：見解により有用性，有効性がそれほど確立されていない.
- クラス III：評価法，治療が有用でなく，ときに有害となる可能性が証明されているか，あるいは有害との見解が広く一致している.

今回のガイドラインでも，なるべく実臨床に即し，また多くのエビデンスに基づいて標準的診断，治療を記載した. ただ，個々の症例においては特殊性もあるので，それも考慮に入れて使っていただきたい. また，本ガイドラインは医師が実地診療において冠攣縮性狭心症を診断，治療するうえでの指針であり，最終的判断は各症例の病態を個別に把握したうえで主治医が下すべきである. 仮にガイドラインに従わない診断，治療法が行われたとしても，個々の症例での特別な事情を考慮した主治医の判断が優先されるべきであり，決して訴追されるべき論拠をガイドラインが提供するものではないことを追記しておく.

今回のガイドライン改訂版も，循環器専門医だけでなく，すべての医師の冠攣縮性狭心症における診断と治療に有用となれば幸いである.

I.　総論

1.
概念および病態

1.1
虚血性心疾患における冠攣縮の位置づけ

1.1.1
狭心症の成因からみた冠攣縮の位置づけ

冠攣縮は，安静狭心症や労作狭心症および急性心筋梗塞など，虚血性心疾患全般の発症上，重要な役割を果たしている [1)]．Prinzmetal らによって報告された異型狭心症は冠攣縮性狭心症の一つと考えられ，安静狭心症のなかで，発作時の心電図における ST 上昇を特徴とする [23)]．異型狭心症のおもな発症機序は，冠攣縮による冠動脈の完全または亜完全閉塞から生じる貫壁性虚血によるものと考えられている．

冠攣縮は，冠動脈の過収縮により一過性に冠血流を低下させ，心筋虚血をひき起こす（supply ischemia/primary angina）．主として，心表面を走る太い冠動脈に生じるが，心筋内の微小冠動脈にも生じることが知られている．また，この両者が併存する症例があることも知られている [24)]．多くの場合，先行する血圧や心拍数の上昇，すなわち心筋酸素消費量の増大を必ずしも伴わず，この点で労作狭心症に代表される demand ischemia/secondary angina とは明確に区別される病態である．

冠攣縮は種々の程度の冠動脈硬化部位に発生する．たとえ冠動脈造影検査で狭窄病変がないようにみえても，血管内超音波法（intravascular ultrasound：IVUS）では冠攣縮部位に一致して明らかな動脈硬化巣が認められる [25)]．バルーンによる内膜の傷害と高コレステロール食負荷により形成された冠攣縮動物モデルでも，冠攣縮部位と初期冠動脈硬化病変部位は一致していた [26)]．冠攣縮による血流低下は血小板・血液凝固系を活性化し [27)]，血管平滑筋細胞増殖を促進し [28)]，また，冠動脈プラークの破綻を惹起する可能性がある [29)]．実際，冠攣縮が誘発された血管部位では冠動脈硬化・狭窄がより進行しやすいことが，定量的冠動脈造影法を用いた評価により明らかにされている [30,31)]．

冠攣縮は動脈硬化進展との関連ばかりではなく，虚血性心疾患全般の病態にも深く関与している．冠攣縮が心筋梗塞発症の重要な寄与因子であることが 239 例の多変量解析の結果で明らかにされている [31)]．また，急性心筋梗塞後の患者を対象に冠攣縮薬物誘発試験を実施した国際共同研究では，欧米人の陽性率が 37 %であったのに対し，日本人では 80 %が冠攣縮陽性であった [6)]．この人種差は他の研究でも指摘されており [32)]，冠攣縮が日本人の虚血性心疾患発症に大きく関与していることが強く示唆される．また，日本人では夜間の突然死の頻度も高く，これにも冠攣縮の関与が示唆されている [33)]．

1.1.2
急性冠症候群における冠攣縮の位置づけ

冠攣縮は，狭心症だけでなく，心筋梗塞の誘因になることが，すでに 1970 年代から報告されている．今日でも急性心筋梗塞発症後の冠動脈造影で器質的狭窄がきわめて軽微な症例，あるいは完全閉塞した冠動脈が，硝酸薬だけで再開通する症例を経験することがある．近年では不安定狭心症，急性心筋梗塞，虚血性心臓突然死は統括され，急性冠症候群と定義されるようになった．その背景には，これらの疾患が冠動脈病変の急激な進展，すなわち冠動脈粥腫（プラーク）の破綻と，その結果生ずる血栓形成という共通の病理所見を有するという事実がある [34)]．

冠動脈プラークは内膜の局所的肥厚として認められ，泡沫化したマクロファージの集積を核（lipid core）にして，その周縁が結合組織や平滑筋細胞からなる線維性被膜に覆われた構造を持つ．この被膜に亀裂を生ずると，血栓原性の高いプラーク内容物が血流に露出して急速に血栓を形成し，血管内腔を閉塞すると考えられる．とくに易破綻性のプラークは不安定プラーク（vulnerable plaque）と呼ばれ，脂質含有量が多く，線維性被膜が菲薄化していることが多い．では，不安定プラークは何を契機として破裂に至るのか？　ここに多くの因子の一つとして冠攣縮が関与することが示唆される．

プラーク構造のうち破裂しやすい部位として，剖検例の

冠動脈プラークの構造力学的解析では，プラーク表層部，すなわち線維性被膜（とくにその辺縁）に応力が集中し，そのストレス分布の不均衡がプラーク破裂の要因になりうることが報告されている[35]．また，一過性の交感神経緊張やプラーク内の活発な炎症細胞（マクロファージ，T リンパ球など）の浸潤によってもプラーク破裂は惹起される可能性がある．しかし，冠攣縮がプラークに機械的ストレスを負荷し，これが実際に線維性被膜の断裂を招くことを前向きに証明した臨床研究はない．この点に関し，冠攣縮によって冠動脈内血栓が生じ，心筋梗塞発症に至った経過を詳細に述べた報告はあるが，この報告は冠動脈造影だけによる検討であったため，血栓の要因についてプラーク破裂が関与したか否かは不明である[36]．剖検例の冠動脈病変部位の検討では，攣縮により内皮細胞の配列が乱れて線維性被膜が断裂し，さらにプラーク内容物が血管内腔に突出して血栓が生じていることが証明されている[29]．また，プラーク内にはしばしば栄養血管が発達しているため，プラーク破裂を生じなくても，新生血管破綻によるプラーク内出血がプラークサイズを急激に増大させ，急性冠症候群を発症させる可能性もある．

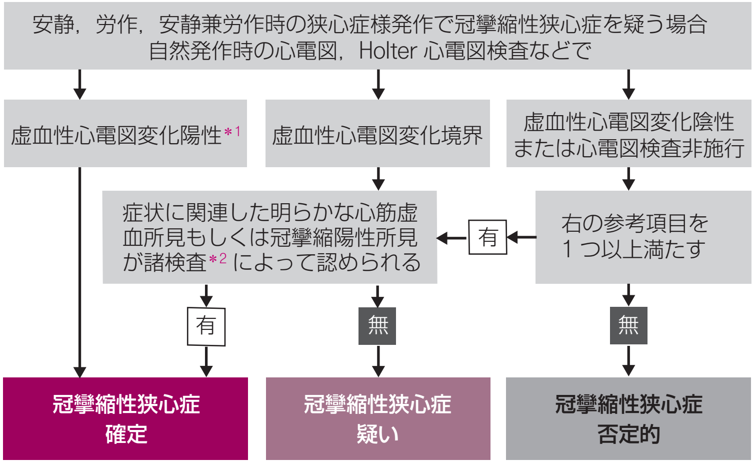
冠攣縮の要因として内皮機能異常，すなわち内皮細胞からの一酸化窒素（nitric oxide：NO）産生の低下が関与することは，従来から指摘されている[37]．一方，内皮機能障害は動脈硬化の初期段階，すなわち単球の接着や血管壁侵入にも関与する．したがって，動脈硬化病変の進展と冠攣縮は，内皮機能障害という共通の病態を有すると解釈される．また，動脈硬化病変部位は，本来，攣縮の好発部位とも考えられる．実際，冠攣縮性狭心症例の冠動脈を IVUS で観察した研究でも，冠攣縮部位には高率にプラークが存在しており，このことからも冠動脈硬化と攣縮の密接な関係が示唆される[25]．一方，炎症が冠攣縮を惹起することも動物実験で証明されており，その機序として血管平滑筋細胞の Rho キナーゼ系の亢進に基づく過収縮が関与することが示唆されている[38]．実験的にはマクロファージを主体とする冠動脈病変が Rho キナーゼ阻害薬であるファスジルにより退縮することが示されており[39]，このことから冠動脈硬化部位は Rho キナーゼ系亢進を介して冠攣縮ないし急激な血管トーヌスの上昇を惹起するものと思われる．また，器質的狭窄を有する狭心症例に対してファスジルを用いた臨床研究でも，冠動脈硬化部位は Rho キナーゼ系亢進を介して血管の過緊張が生じている可能性が示唆されている．しかし，Rho キナーゼ系亢進が，急性冠症候群を惹起するか否かについては今後の検討が待たれる[40]．

急性冠症候群では，責任病変以外にも無症候性のプラーク破綻が存在することが IVUS や血管内視鏡などによる観察で認められている．この事実は，プラーク破綻が生じても内腔閉塞血栓が生じなければ，必ずしも臨床的には顕在化しないこと，すなわち血栓形成が最終的に急性冠症候群に至るか否かの決定因子であることを示している．この点に関し，生体内トロンビン生成の最も鋭敏な指標であるフィブリノペプチド A の冠循環内での産生が冠攣縮時に増加すること[41]，線溶系マーカーであるプラスミノーゲン活性化因子インヒビターの活性が冠攣縮発作時に亢進することや[42]，冠攣縮によるトロンビン生成が活性化血小板からの P- セレクチンなどの接着分子の放出を促進すること[43]などが示されている．以上から，冠攣縮時には凝固系亢進，線溶活性低下，血小板および接着分子の活性化が生じ，急性冠症候群の易血栓状態が構築される．さらに，血栓形成により活性化血小板から血小板由来成長因子などが分泌され，動脈硬化が進展し，血管収縮性も促進するものと考えられる．

臨床的観点からは冠攣縮性狭心症の薬物誘発負荷試験時，あるいは経過観察中に急性冠症候群を発症することは少ない．わが国での報告では，冠攣縮性狭心症 349 例を平均 3.4 年観察した結果，5％の患者で心筋梗塞が発症したことが示されている[12]．冠攣縮性狭心症という疾患単位でとらえると，予後は比較的良好であることから，薬物療法による発作の予防と，生活の質（quality of life：QOL）の改善に治療の主眼が置かれるべきである．

1.2
診断基準

冠攣縮性狭心症の診断基準に関しては，施設ごとの独自の判断基準で行われているのがわが国の現状であったが[44]，本ガイドラインでは，過去の報告などを参考にして診断基準の統一を図った．冠攣縮性狭心症の診断に関して，泰江らは，ニトログリセリンによりすみやかに消失する狭心症発作で，①安静時（とくに夜間から早朝にかけて）に出現する，②運動耐容能の著明な日内変動（早朝の運動能の著明な低下）が認められる，③心電図上の ST 上昇を伴う，④過換気（呼吸）により誘発される，⑤ Ca 拮抗薬によって抑制されるが β 遮断薬によっては抑制されない，などの 5 つの条件のどれか 1 つが満たされれば，冠動脈造影検査を施行しなくても診断が可能であると述べている[45]．本ガイドラインでは，この見解に基づき，診断基準のなかに参考項目を設定し，「冠攣縮性狭心症確定」，「冠攣縮性狭心症疑い」，「冠攣縮性狭心症否定的」の 3 段階で診断基準を作成した．以下に冠攣縮性狭心症の診断基準を示す．また，診断アルゴリズムに関しては**図 1** に提示した．



参考項目
硝酸薬により，すみやかに消失する狭心症様発作で，
以下の 4 つの項目のどれか 1 つが満たされれば
冠攣縮疑いとする．
① とくに夜間から早朝にかけて，安静時に出現する．
② 運動耐容能の著明な日内変動が認められる
（早朝の運動能の低下）．
③ 過換気（呼吸）により誘発される．
④ Ca 拮抗薬により発作が抑制されるが
β遮断薬では抑制されない．

図 1　冠攣縮性狭心症の診断アルゴリズム

＊1：明らかな虚血性変化とは，12 誘導心電図で，関連する 2 誘導以上における一過性の 0.1mV 以上の ST 上昇または 0.1mV 以上の ST 下降か陰性 U 波の新規出現が記録された場合とする．虚血性心電図変化が遷延する場合は急性冠症候群のガイドライン[45a, 45b)] に準じ対処する．
＊2：心臓カテーテル検査における冠攣縮薬物誘発試験，過換気負荷試験などをさす．なお，アセチルコリンやエルゴノビンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における冠動脈造影上の冠攣縮陽性所見を「心筋虚血の徴候（狭心痛および虚血性心電図変化）を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞（>90% 狭窄）」と定義する．

1.2.1
冠攣縮性狭心症「確定・疑い」の診断基準

下記のいずれかの条件と要件を満たす例を冠攣縮性狭心症「確定・疑い」と定義し，これらに該当しない例は冠攣縮性狭心症「否定的」と定義する．臨床的には，冠攣縮性狭心症確定例と疑い例を冠攣縮性狭心症と診断する．

a. 条件

以下の ①～③のいずれか．
①自然発作．
②冠攣縮非薬物誘発試験（過換気負荷試験，運動負荷試験など）．
③冠攣縮薬物誘発試験（アセチルコリン，エルゴノビンなど）．

b. 要件

冠攣縮性狭心症確定：発作時の心電図所見上，明らかな虚血性変化が認められた場合＊1．その心電図所見が境界域の場合は，病歴，発作時の症状に加え，明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が諸検査＊2 によって認められた場合とする．発作時の心電図変化が陰性もしくは心電図検査非施行の場合でも，下記の参考項目を 1 つ以上満たし，明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が諸検査＊2 によって認められる場合は冠攣縮性狭心症確定とする．

冠攣縮性狭心症疑い：発作時の心電図上虚血性変化が境界域で，明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が諸検査＊2 により認められない場合，また，発作時の心電図変化が陰性もしくは心電図検査非施行の場合でも，下記の参考項目を 1 つ以上満たし，諸検査＊2 により，明らかな心筋虚血所見もしくは冠攣縮陽性所見が証明できない場合．

＊1：明らかな虚血性変化とは，12 誘導心電図で関連する2 誘導以上における一過性の0.1mV 以上のST 上昇または0.1mV 以上のST 下降か陰性U 波の新規出現が記録された場合とする．虚血性心電図変化が遷延する場合は急性冠症候群のガイドライン[45a, 45b)] に準じ対処する．
＊2：心臓カテーテル検査における冠攣縮薬物誘発試験，過換気負荷試験などをさす．なお，アセチルコリンやエルゴノビンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における冠動脈造影上の冠攣縮陽性所見は，「心筋虚血の徴候（狭心痛および虚血性心電図変化）を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞（>90％狭窄）」と定義する[46-49)]．ただ，日本人の冠攣縮の特徴としては，局所的な冠攣縮だけではなくびまん性冠攣縮も多く認められることより，今後，びまん性冠攣縮についても診断基準を設定する必要がある．

c. 参考項目

硝酸薬により，すみやかに消失する狭心症様発作で，以下の 4 つの項目のどれか 1 つ以上を満たす．
①とくに夜間から早朝にかけて，安静時に出現する．
②運動耐容能の著明な日内変動が認められる（とくに早朝の運動能の低下）．
③過換気（呼吸）により誘発される．
④ Ca 拮抗薬により発作が抑制されるが β 遮断薬では抑制されない．

2.
成因，疫学

2.1
病因

2.1.1
環境要因

a. 喫煙

高血圧，脂質異常，喫煙，糖尿病，肥満など数多くの冠危険因子が器質的狭窄を伴う動脈硬化性冠動脈疾患の発症，進展に重要な役割を果たしていることは，すでに確立された見解であるが，それらのうち，冠動脈攣縮の危険因子として認知されているのは喫煙である[9,13,50,51]．実際，多くの報告のいずれも一致して，わが国の冠攣縮性狭心症例では喫煙者が高率であることが示されている．近年，わが国においては，高齢化が進行し，食生活の西欧化とともに肥満やメタボリック症候群の頻度が増加しているが，最近の調査[22]でも，冠危険因子として喫煙だけを有する男性が，冠攣縮性狭心症患者に多く認められる．タバコ煙は種々のフリーラジカルを含有する．これらのフリーラジカルはNOを不活化し，血管内皮細胞を直接障害する[52,53]．タバコ煙由来の酸化ストレスの増加は各種細胞の炎症反応を活性化させる．このような理由により喫煙は冠攣縮の発生を促すと考えられる．冠攣縮性狭心症の治療に禁煙は必須であり，禁煙指導は欠かせない[54]．

b. 飲酒

わが国の冠攣縮性狭心症例では常習飲酒習慣が多く認められている[13]．アルコールはMg（マグネシウム）の尿排泄を促進し，組織でのMg欠乏につながりやすい．MgはCa^{2+}の細胞内流入に対して拮抗作用を有する．Mg静脈内負荷試験の結果から，冠攣縮性狭心症例の多くにMg欠乏があることが示されており[55]，Mgの静脈内投与は，過呼吸による冠攣縮発作を防止することも報告されている[56]．これらの結果から，Mg欠乏が冠攣縮の成因に関与している可能性が示唆される．実際，飲酒後に冠攣縮発作のある例ではMg欠乏の程度が高く[57]，冠攣縮性狭心症例の突然死は深酒の翌朝に起きやすい[58]．したがって，冠攣縮性狭心症例ではアルコール制限が必要である．制限を守れない場合は禁酒を指導せざるをえない．なお，Mg製剤の内服による冠攣縮発作予防効果については，有効である可能性はあるが証明はされていない．

c. 脂質異常，糖代謝異常

冠攣縮性狭心症例は，脂質代謝異常や糖代謝異常を合併しやすいことが報告されている．中性脂肪代謝の異常，HDLコレステロール値の低下や耐糖能異常などと酸化ストレスとの関連が示唆されている[59-61]．定常状態グルコースクランプ法により評価されたインスリン抵抗性および75g経口糖負荷試験による耐糖能異常が，冠攣縮性狭心症例では高頻度に検出される．活動期の冠攣縮性狭心症例では血中LDLコレステロール値の上昇はないが，HDLコレステロール値が低下するとの報告もある[62]．また，血中およびLDL中のビタミンE濃度は低下しており，酸化ストレスの増加が存在すると考えられている[63-65]．血中のレムナントリポ蛋白の増加，“ミッドバンド”リポ蛋白の検出や小粒子LDLの増加などの報告もあり，いずれも酸化ストレスとの関連が深い[66-68]．高レムナント血症では血管内皮機能異常を伴いやすい[69]．また，血清リポ蛋白（a）値は冠攣縮による心筋梗塞の発症に関係するとの報告もある[70]．

d. ストレス（自律神経機能の異常）

冠攣縮発作は冠動脈平滑筋受容体に作動するさまざまな刺激によって誘発されるが，自律神経機能の異常による刺激もそれに含まれる[71]．ノルアドレナリンなどの血管収縮性神経伝達物質の遊離という直接作用のほか，交感神経系を介する血小板活性化によって，強力な冠動脈収縮作用を有するセロトニンの遊離も生じる．

冠攣縮性狭心症例では，アセチルコリンの冠動脈内注入により冠攣縮が誘発される[46,72]．したがって，副交感神経系の刺激が冠攣縮の原因となりうる可能性がある．しかし，夜間に生じる冠攣縮発作の原因が副交感神経系の興奮によってもたらされているか否かについては結論が出ていない[73-75]．心拍変動を用いた解析からは，一般に冠攣縮性狭心症例では他の虚血性心疾患例と同様に副交感神経機能が低下することにより，交感・副交感神経のバランスが崩れ，むしろ交感神経系活動優位になるとの報告が多い[74,75]．

2.1.2
遺伝的要因

冠動脈疾患には家族内発症が比較的多く認められ，生活習慣に問題がなくても発症する例もあることから，発症に“遺伝要因”も関与することが示唆されている．近年，分子生物学の進歩により，疾患の病態に関わる遺伝子が次々とクローニングされ，ゲノム多型や変異も同定されるようになり，生活習慣病などの多因子疾患の分子疫学的研究が盛んに行われるようになった．とくに一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）は，ゲノム上で数多く存

在する多型で，その遺伝子多型によりコードされる蛋白分子の発現量や機能が変化し，疾患の易罹患性に関わっていると考えられている．これらの SNP と疾患との関連を解析することで，疾患の遺伝要因を解明し，個々の遺伝情報に基づいたオーダーメード医療により一次予防に寄与する可能性がある．冠攣縮の発症頻度は欧米人より日本人に多く，この人種差には，以前から遺伝要因の関与が示唆されていた．以下に代表的な遺伝要因と冠攣縮について記す．

a. 内皮型一酸化窒素合成酵素（endothelial nitric oxide synthase：eNOS）遺伝子

i. Glu298Asp 多型

血管内皮由来の NO は，血管のトーヌス調整に大きな役割を果たしており，L- アルギニンから eNOS によって合成される．攣縮を起こす冠動脈では内皮由来の NO 活性が低下しており，これが冠攣縮の原因の一つになっていることが報告された[37]．eNOS 遺伝子に対し遺伝子多型が検索され，その結果，第 7 エクソンにある 298 番目のグルタミン酸（Glu）がアスパラギン酸（Asp）に置換されるミスセンス変異（Glu298Asp 変異）が見いだされ，冠攣縮性狭心症との有意な関連が示されている（冠攣縮性狭心症群 21.2%，対照群 9.0%，オッズ比=3.380）[10]．この変異については，その機能評価として変異蛋白（298Asp）が細胞内での安定性に欠け分解が生じやすいことが報告された[76]． つまり 894G/T（Glu298Asp）変異は単なるマーカーだけでなく，eNOS 機能異常をひき起こす遺伝子変異である可能性が報告されたが，これに関しては異論を唱えているグループもある[77]．

ii. -786T/C 多型

eNOS 遺伝子の発現調節に関与する 5´ 側非翻訳領域においても -786T/C 多型が見いだされ，冠攣縮性狭心症との有意な関連が示された（冠攣縮性狭心症群 30 %，対照群 7 %，オッズ比=5.69）[11]．とくに，冠攣縮によると思われる心筋梗塞例の 72 %にこの多型が存在し，冠攣縮の重症度との関連性も示唆されている[78]．この多型の機能解析により，-786C アリルに対し複製蛋白 A1 が転写抑制因子として働き，eNOS 転写活性を低下させることが報告された[79]．冠動脈に有意な狭窄を有さず，胸部症状の精査のためにアセチルコリン負荷試験が施行された連続 447 例の検討では，非喫煙者で -786T/C 多型を有さない例で 35 %（83/235）に冠攣縮が誘発された．一方，喫煙者でこの多型を有した例では 92 %（33/36）に冠攣縮が誘発され，喫煙との相互作用により冠攣縮の危険性が増大することが示された[80]．冠攣縮の予後に関する検討では，eNOS-786T/C 多型は心臓死には影響を及ぼさなかったが，冠攣縮の再発による再入院については，-786C アリルを有する例が有さない例よりも有意に多かった[81]．以上から eNOS-786C アリルを有する症例では禁煙を強く促すとともに，厳重な加療が必要である．また最近の米国での検討で，-786T/C 多型を有する患者の約 53%において，L- アルギニン投与で症状が緩和することが報告された[82]．

iii. その他の多型

その他の eNOS 遺伝子の多型として，イントロン 4b/a 多型があり，この多型が喫煙者の虚血性心疾患と関連していることが報告されている[83]．その後，日本人でイントロン 4b/a 多型が冠攣縮と有意に関連していることが報告された[84]．日本人ではイントロン 4b/a 多型は -786T/C 多型と有意に連鎖していることが明らかとなったが[85]，アフリカ系アメリカ人では連鎖していないことも報告されている．

以上の 3 つの eNOS 遺伝子多型の頻度は人種によってもそれぞれ違うことも解明されている[86]．このように同じ遺伝子でも変異の頻度が人種によって異なっていることは，虚血性心疾患の発症のメカニズムが人種によっても違うことを示唆しており興味深い．

b. ホスホリパーゼ C-δ1（phospholipase C-δ1:PLC-δ1）蛋白と冠攣縮性狭心症

冠攣縮に関連した遺伝子変異として，PLC- δ 1 蛋白のエクソン領域に塩基配列の 864 番目のグアニン（G）がアデニン（A）に変異し，それに伴いアミノ酸配列の 257 番目のアルギニン（R）がヒスチジン（H）に置換するミスセンス変異（R257H）が証明され，そのホモ接合体（864A/A）が冠攣縮例に有意に多いことが報告されている（冠攣縮性狭心症群 9.2 %，対照群 4.2 %）[87]．PLC- δ 1 蛋白活性は変異型蛋白が野生型蛋白に比べて有意に高く，アセチルコリンによる細胞内 Ca 濃度の上昇率も変異型蛋白導入細胞で有意に高いことが示されている．また，冠攣縮例では PLC 活性が亢進していることも報告されており，興味深い[88]．最近の報告では，PLC- δ 1 変異型蛋白の過剰発現マウスにおいて，エルゴノビン負荷により心電図上の ST 上昇や冠動脈の狭小化が高頻度に認められることが証明されている[89]．

c. オルニチントランスカルバミラーゼ（ornithine transcarbamylase：OTC）と冠動脈収縮

OTC 遺伝子の転写領域 -389 G/A（rs5963409）のマイナーアレルにおいて，高血圧とエルゴノビンに対する冠動脈の収縮性が有意に高いことが示された[90]．OTC は尿素サイクル中の主たる酵素であり，血管内皮機能にも影響を与えるため注目されている．

d. 非翻訳領域の遺伝子多型

近年，非翻訳領域から形成される microRNA などが，細胞機能や疾患にまで影響を与えることが明らかにされている．喫煙の影響が比較的少ない女性の冠攣縮の症例から，ゲノムワイドに冠攣縮に関連する SNPs 解析を行った結果，14q21.1 に存在する rs10498345 の SNP が冠攣縮と有意に関係するマーカーであることが報告された．その部位には poly A が存在せず，非翻訳領域であることが示された．この部位の RNA の意義は現時点では不明だが，機能的 RNA である可能性もあり，今後の検討が必要である．rs10498345 SNP は男性の冠攣縮症例では有意な関連が認められず，女性特有の冠攣縮に関与する SNP であることが判明した[91]．

2.2 疫学：頻度および人種差（日本人の特徴）

2.2.1 冠攣縮性狭心症の頻度

冠攣縮性狭心症の頻度に関しては，全国のおもな 15 循環器研究施設において，1998 年に入院した連続 2251 例の狭心症（平均 65.2 歳）を対象に検討された[92]．**図 2** は狭心症患者の年齢分布である．わが国でも男性が女性よりも狭心症患者は多く，その患者数は加齢に従い増加している．一方，女性では平均的な閉経年齢である 50 歳を超えたあたりから増加しており，80 歳を超えると性差がなくなる．女性では閉経が心疾患発症の分岐点であり，女性ホルモンの減退が深く関与していると推測される．冠攣縮性狭心症の頻度は施設間で差があるが，全狭心症例の約 40 %が冠攣縮性狭心症であった（**図 3**）．冠攣縮性狭心症の年齢分布を調べると，高齢者に比べ，比較的若い人に多い傾向が認められた（**図 4**）．

2.2.2 人種差

a. 冠攣縮誘発試験

わが国と欧州で例数の多い冠攣縮薬物誘発試験結果を示す（**表 1**）[49,93-95]．数字は冠攣縮陽性率（%）を示す．攣縮誘発薬の投与経路や投与量に差があるが，欧州に比べて日本では冠攣縮の誘発頻度が高い．

b. 冠攣縮性狭心症

日本[12-14]と欧米[96-99]での報告をまとめて比較した（**表 2**）．

女性の比率は両群ともに高くはないが，それでも日本のほうが欧米より低い．心筋梗塞の既往例，器質的冠動脈狭窄を有する例，多枝疾患例は，欧米人に多い．これを反映して，左室機能低下例は欧米人で頻度が高い．予後をみると，日本人の死亡率が低い．欧米人では日本人に比べ，心筋梗塞の発症率が高いため，死亡率が高いと考えられる．日本人の死亡例を検討すると，欧米に比べて器質的狭窄の存在しない例が多い（52 %対 16 %）．これらの症例では，不整脈による突然死の頻度が高いと考えられる[93,96]．実際，比較的正常な内径の冠動脈が高度な攣縮によって閉塞し

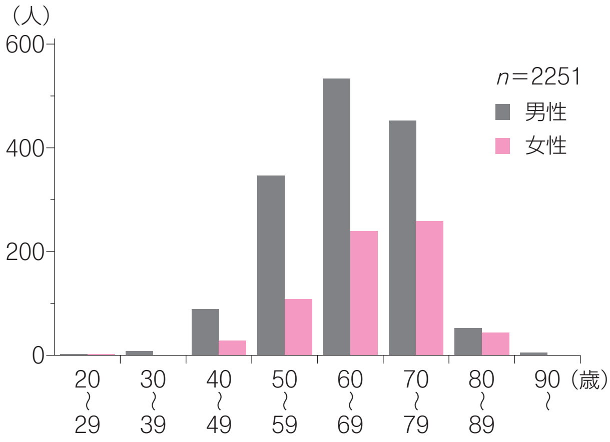


図 2　狭心症の年齢分布（日本人）

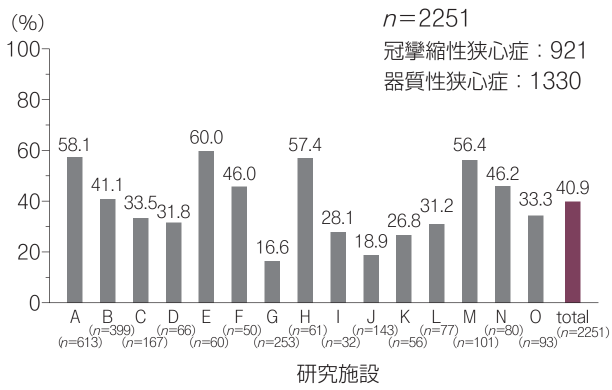


図 3　冠攣縮性狭心症の頻度

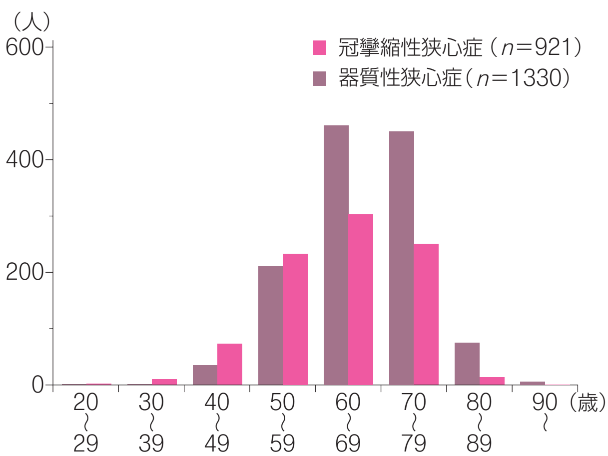


図 4　器質性狭心症と冠攣縮性狭心症の患者数（年代別）

表 1　日本と欧州での冠攣縮薬物誘発試験陽性率の相違

		Bertrand ら[93]	野坂ら[94]	Sueda ら[95]	Sueda ら[49]
攣縮誘発薬		エルゴノビン	エルゴノビン	エルゴノビン	アセチルコリン
投薬経路		大腿静脈	大動脈内	冠動脈	冠動脈
投与量		0.4 mg	0.05 〜 0.4 mg	右 40 μg，左 64 μg	右 80 μg，左 100 μg
狭心症	労作性（%）	4.3	18.3	27.7	33.8
	安静（%）	38	21	55.5	49
	労作兼安静（%）	13.8	28.6	46.3	49
心筋梗塞	早期（%）	20.0（＜ 6 週）	−	36.7（3 〜 4 週）	37.5
	陳旧性（%）	6.2	22.9	34.1（＞ 1 月）	37.8

表 2　日本と欧米での冠攣縮の特徴

		日本	欧米	p
症例総数		752	586	
女性の比率（%）		13	22	＜0.0001
心筋梗塞の既往（%）		7	24	＜0.0001
器質的冠動脈狭窄（%）		41	66	＜0.0001
多枝疾患（%）		24	44	＜0.0001
左室機能低下（%）		6	34	＜0.0001
3 年間の予後	心筋梗塞発生率（%）	9	25	＜0.0001
	死亡率（%）	3	11	＜0.0001

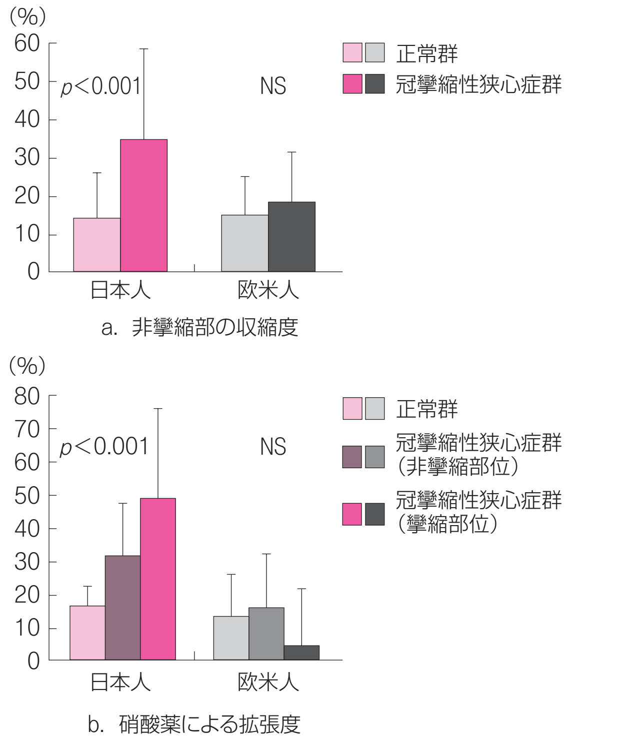


図 5　冠動脈の緊張度

たあと再灌流すると，心室細動が起こりやすいことが報告されている[97]．

日本人では欧米人に比べ，多枝冠攣縮例が多いことが示されている．過去の報告[12-14]では，日本人での多枝冠攣縮例は 8 %と報告されているが，最近の冠攣縮研究会からの報告[21]では，アセチルコリン，エルゴノビンによる冠攣縮誘発試験にて多枝冠攣縮が 32 %に認められている．また，単一施設からの報告[100]でも，アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験にて 42 %に多枝冠攣縮が認められている．今後，欧米の文献も含めて，さらなるデータの集積が必要である．

c. 冠動脈の緊張度

図 5a は冠攣縮誘発試験（エルゴノビンまたはアセチルコリン）上，陰性と判定された部位で，実際にどれほど血管径が細くなったかを，正常人と冠攣縮性狭心症例とで比較した結果である．欧米人[101-103]では，非攣縮部位における冠動脈径の狭小化の程度に，両群間で差がなかったが，日本人[37, 104-106]の冠攣縮性狭心症例では，非攣縮部位でも高度の冠動脈径の狭小化を示した．

平常時の冠動脈緊張度についてまとめたのが**図 5**b である．対照造影時に対する硝酸薬投与後の冠拡張度を表している．正常群，冠攣縮性狭心症群の攣縮部位，非攣縮部位を比較すると，欧米人[102,103,107]では冠攣縮性狭心症群と正常群のあいだに緊張度の差は認められなかった．一方，日本人[37,104-106,108]では，正常群，冠攣縮性狭心症群の非攣縮部位，攣縮部位の順に緊張度が亢進していることが示された．

d. 急性心筋梗塞例における冠攣縮の頻度

欧米人では，心筋梗塞発症早期の冠攣縮誘発陽性率は 11 〜 21 %[109,110]であるのに対し，日本人では 69 %[111]という報告がある．心筋梗塞の責任血管が急性期に完全閉塞している率は報告例をまとめると，日本人 64 %（296/465），

欧米人 82 %（1539/1884）で，後者で有意に高かった[32]．日本人では，閉塞性血栓の自然溶解が起こりやすいという解釈もできるが，冠攣縮が心筋梗塞発症に関与している例が多いことも示唆される．

人種間における差を明確にするため，日本人とイタリア人を対象にして，同一プロトコールに基づいて，心筋梗塞発症 7 〜 14 日後に，アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験が行われた[6]．その結果，①患者別の冠攣縮発生頻度（80 % 対 37 %），②梗塞責任病変における冠攣縮陽性率（50 % 対 14 %），③多枝攣縮の頻度（64 % 対 17 %），④びまん性冠攣縮の頻度（20 % 対 7 %）はいずれも日本人のほうがイタリア人より高値であった．この結果により，心筋梗塞例では，欧米人より日本人の冠攣縮が多いことが立証されたといえよう．

急性心筋梗塞症における冠攣縮の持続期間は論点の一つである．経時的に冠攣縮の推移を調べた研究はないが，冠攣縮誘発試験陽性率は日本人では 2 週で 80 %[6]，3 〜 4 週で 37 %前後[49, 95]，1 か月以降で 22 〜 37 %[49, 95] である．一方，欧米人では，2 週で 37 %[6]，6 週以内で 20 %[93]，6 週以降で 6.2 %[93] である．日本，欧米とも，心筋梗塞発症から時間が経つとともに，冠攣縮の易誘発性が低下していくと推測される．この機序に関しては，不明であり，今後の研究が待たれる．

e. 院外心停止と冠攣縮

院外で心停止に陥り，心肺蘇生された 365 名の日本人患者中，22 名（6 %）で冠攣縮が証明され，この頻度はフランス人（3 %）の 2 倍であった[22]．

冠攣縮研究会による多施設登録において，2007 年 9 月〜 2008 年 12 月のあいだに 1429 名の冠攣縮性狭心症が登録された[22]．このうち，35 名が院外心停止からの生存者であった．これらの患者は，非院外心停止の患者に比べ，①有意に年齢が若く（58 歳 対 66 歳），②左前下行枝の攣縮頻度が高く（72 % 対 53 %），③ 5 年間の心事故発症率が高かった（28 % 対 8 %）．多変量解析で，院外心停止の既往はその後の心事故発症と有意な関連（ハザード比＝3.25）が認められた．

3. 病態生理

3.1 血管内皮細胞の関与

冠攣縮性狭心症例では，冠攣縮はアセチルコリンを冠動脈内に直接注入することにより，全身の血行動態を変動させることなしに高率に誘発される[46]．アセチルコリンに対する冠動脈の反応を正常者と冠攣縮性狭心症例で比較すると，冠攣縮性狭心症の冠動脈は正常者よりも著明に収縮する[112]．この反応は，アトロピンにより遮断されるので，アセチルコリンはムスカリン受容体を介して直接冠攣縮を誘発させると考えられる．アセチルコリンは血管内皮が正常であれば血管を拡張させるが，内皮の剥離や傷害があると血管を収縮させる．これは，血管の内皮が正常であればアセチルコリンによるムスカリン受容体の刺激により，内皮細胞から平滑筋を強力に弛緩する内皮由来血管弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor：EDRF）が分泌されるためである[113]．この EDRF がその後の研究により NO であることが薬理学的に証明された[114,115]．

内皮では，NO は eNOS により生成される．eNOS はさまざまなシグナルにより活性化されて NO を放出する（**図 6**）．eNOS は，ずり応力などの機械的刺激により細胞内 Ca^{2+} が上昇することにより，カルモジュリンを介して活性化される．アセチルコリン，ブラジキニン，セロトニンなどによる受容体を介した血管拡張反応は，血管内皮で，受容体，G 蛋白，ホスホリパーゼ C（phospholipase C：PLC）を活性化してイノシトール三リン酸（inositol triphosphate：IP3）を生成し，細胞内の貯蔵 Ca^{2+} を遊離させる．また，この受容体刺激はイオンチャンネルを通過する Ca^{2+} の流入を促進する．また，アセチルコリン，ブラジキニン，インスリンなどの生理活性物質による刺激や，ずり応力などの機械的刺激はセリン/スレオニンキナーゼ（Ser/Thr kinase）である Akt を介して 1179 番目のセリンのリン酸化により eNOS 活性を上昇させる[116]．

硝酸薬は生体内で NO に変換され，これが血管平滑筋の可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激して環状グアノシン一リン酸（cyclic guanosine monophosphate：cGMP）を増加させて血管を拡張させる[117]．正常の血管内皮からは NO が生成および放出されるので，冠攣縮をきたす動脈が硝酸薬に対して過敏に反応するのは，これらの動脈で内皮からの NO 生成が低下しているためであろう[106]．eNOS による NO 産生を阻害する NG モノメチル -L- アルギニン（NG-monomethyl-L-arginine：L-NMMA）の冠動脈内投与を行った研究において，対照例では，L-NMMA の注入により冠動脈内径が短縮したのに対し，冠攣縮例では，内径の変化は認められなかった（**図 7**）[37]．この結果から，冠攣縮例の冠動脈では，基礎的な NO の産生，放出が不足し，血管の収縮性を高めていることが示された．

NO はエンドセリンなどの血管収縮物質の生成を抑制し，またエンドセリンは血管収縮物質に対する反応を増強

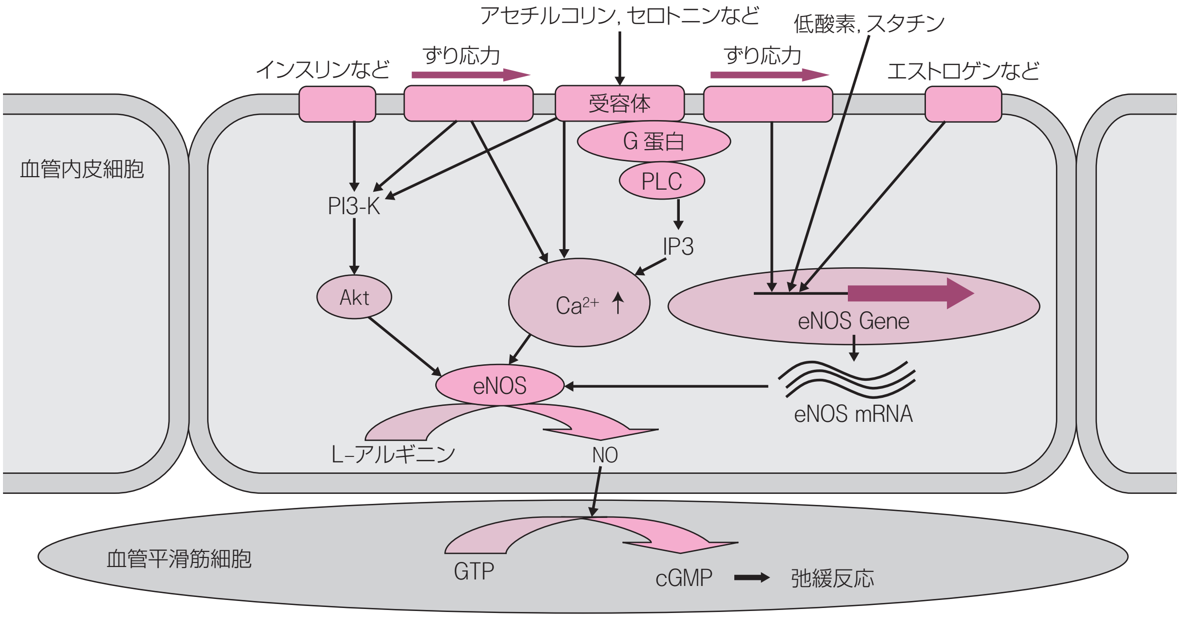


図 6　血管内皮における一酸化窒素（NO）産生機構
PLC：phospholipase C, PI3-K：phosphoinositide 3-kinase, NO：nitric oxide, eNOS：endothelial nitric oxide synthase, GTP：guanosine triphosphate, cGMP：cyclic guanosine monophosphate.

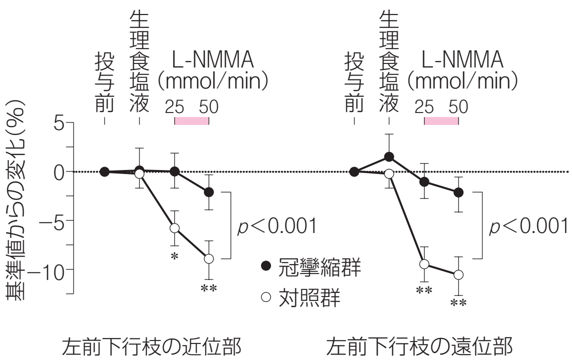


図 7　冠攣縮の発症に関与する血管内皮機能の低下
冠動脈に L-NMMA を投与して冠動脈径の変化を検討したところ，攣縮を有する冠動脈では内径の変化が少ない．つまり，攣縮冠動脈内皮での基礎的 NO 合成能の低下が示唆される．
＊ $p<0.05$, ＊＊ $p<0.01$ vs 生理食塩液
L-NMMA：N(G)-monomethyl-L-arginine.
（Kugiyama K, et al. 1996[37] より）

することが知られているので，NO 産生放出の障害はエンドセリンの生成を増加させ，また種々の血管収縮物質に対する血管平滑筋の反応性を高めて血管収縮を亢進させる可能性がある．

また，eNOS 遺伝子多型との関連を検討した結果，第 7 エクソンのミスセンス変異（Glu298Asp）と 5´ 隣接領域の -786T/C 多型が冠攣縮と関連していることが見いだされた[10,11]．とくに -786T/C 多型を有する症例は，アセチルコリン負荷による冠動脈の血管収縮率が喫煙によっていっそう増強し，さらに NO の代謝産物である一酸化窒素種濃度の血清レベルでの低下も認められている．今後もさらに，NO を中心とした冠攣縮の病態メカニズムの解明が期待される[80, 118]．

血管内皮機能障害は，動脈硬化全般に認められることであり，冠攣縮の病態でそれがどこまで特化されているのか，詳細は不明である．血管内皮機能障害は動脈硬化の初期段階で起こることを考えれば，年齢的に器質性狭心症より冠攣縮性狭心症が早期に生じることは説明できる．しかし一方で，すべての動脈硬化部位に冠攣縮が生じるわけではなく，動脈硬化の自然経過だけですべてを説明することは困難である．おそらく，動脈硬化形成過程とは別に血管内皮機能障害をより直接的にもたらす遺伝素因群（eNOS 遺伝子多型など）や血管平滑筋の過収縮を特異的にもたらす遺伝素因群が存在し，それらが重なり合って冠攣縮の病態基盤を形成していると思われる．動脈硬化がほとんどない閉経前の若い女性でも，ごくまれに強い冠攣縮が認められることがあり，そのように考えるのが自然であろう．

3.2
血管平滑筋の関与

冠攣縮は冠動脈局所の収縮能の亢進が原因であり，これには，血管平滑筋の過収縮と血管内皮機能不全の両方が関与していると考えられている[119,120]．最近，光干渉断層法（optical coherence tomography：OCT）で詳細にヒト冠動

脈の攣縮部位を観察した報告によると，冠攣縮前後で内膜面積に変化は生じないものの，中膜の面積と厚さに有意な増加が認められた[121]．このことは冠攣縮時の血管構造変化の首座は血管平滑筋からなる中膜であり，血管平滑筋の過収縮が重要な役割を担っていることを示唆している．

血管平滑筋の収縮機構は，過去の一連の研究により明らかにされている．すなわち，カテコラミンやセロトニンなどの収縮性血管作動物質の刺激に応答して，血管平滑筋細胞膜の L 型 Ca^{2+} チャンネルが開口し，引き続いて細胞外から Ca^{2+} が流入する．一方，細胞内の PLC の作用により IP3 が生成され, IP3 は細胞内の Ca^{2+} 貯蔵部位（筋小胞体）の Ca^{2+} チャンネルを開口して Ca^{2+} 放出を惹起し細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる．細胞外と細胞内からの Ca^{2+} 流入により細胞内 Ca^{2+} は上昇し，カルモジュリンと結合して複合体を形成し，ミオシン軽鎖キナーゼ（myosin light-chain kinase：MLCK）を活性化させてミオシン軽鎖（myosin light-chain：MLC）をリン酸化する．リン酸化 MLC はもう一つの収縮蛋白であるアクチンとのあいだで相互反応を起こして血管平滑筋は収縮する．その後，細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下すると，Ca^{2+} はカルモジュリンから解離して MLCK は不活性化され，その結果，MLC 脱リン酸化酵素（MLC phosphatase：MLCPh）が優位になり，MLC は脱リン酸化されて血管平滑筋は弛緩する[122]（**図 8**）．

MLC のリン酸化は，MLCK と MLCPh により，それぞれ促進的および抑制的に調節されている．さらに MLCPh は，Rho キナーゼにより抑制されることが明らかにされている．Rho キナーゼは，細胞内 Ca^{2+} 濃度非依存的に血管平滑筋の収縮弛緩を制御する重要な分子スイッチである．収縮性血管作動物質の刺激により，G 蛋白に共役した受容体を介して低分子量 G 蛋白である Rho が活性化され，その標的蛋白の一つである Rho キナーゼが活性化される．活性化された Rho キナーゼは, MLCPh のミオシン結合サブユニット（myosin-binding subunit：MBS）をリン酸化することにより，その活性を阻害する．その結果, MLCK/MLCPh 活性のバランスが MLCK 優位になり, MLC のリン酸化が促進されることで血管平滑筋は過収縮する[123,124]．

炎症性ブタ冠攣縮モデルでは，生体内の冠攣縮反応は Rho キナーゼ阻害薬ヒドロキシファスジル[38]や Y-27632[125]により用量依存性に抑制された．また，摘出冠動脈を用いた試験管内での検討でも，冠動脈過収縮と MLC リン酸化亢進が Rho キナーゼ阻害薬により用量依存性に抑制された[38]．冠動脈攣縮部位では Rho キナーゼのメッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid：mRNA）発現や Rho キナーゼ活性が亢進し，この活性亢進

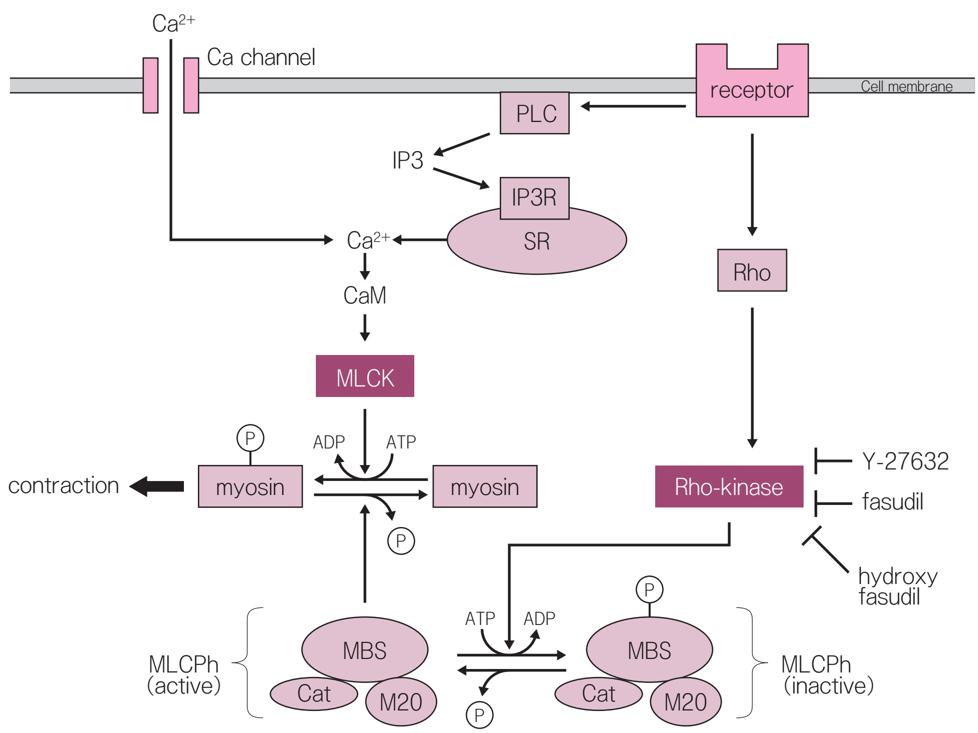


図 8　血管平滑筋の収縮機構

PLC：phospholipase C, IP3：inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3R：inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, SR：sarcoplasmic reticulum, CaM：calmodulin, MLCK：myosin light chain kinase, MLCPh：myosin light chain phosphatase, MBS：myosin-binding subunit, Cat：catalytic subunit, M20：20kDa-regulatory subunit.

がRhoキナーゼ阻害薬の前投与により抑制された[125]．また，冠攣縮性狭心症患者でも，Rhoキナーゼ阻害薬ファスジルが冠攣縮の発生を著明に抑制することが示された[15]．

以上から，冠攣縮の成因における血管平滑筋の過収縮やその分子機序において，Rhoキナーゼが重要な役割を果たしていることが明らかにされた[126]．

II. 診断

1. 自覚症状，身体所見

1.1 自覚症状

①前胸部，とくに胸骨下の中央部の圧迫感，絞めつけられるような感じ，つまるような感じで，1本指で指すことのできない漠然とした痛みが特徴である．ときに上腹部に症状を呈することがある．無症状のことも多い[127]．
②おもに安静時に出現し，痛みの持続時間は数分から15分程度で，痛みはしばしば頸，顎や左肩などに放散し，左肩から上腕がしびれ，力が抜けるなどの訴えを伴うことがある．しかし，症状および症状の持続時間は，患者によりさまざまである．
③冠攣縮による狭心症発作は，器質的狭窄病変を基盤とする労作性狭心症発作に比べて，症状の持続時間が長いことが多く，冷汗や意識障害（意識消失など）を伴うことがある．
④過呼吸や飲酒により誘発されることがある．
⑤冠攣縮発作には速効性硝酸薬が著効する．
⑥ Ca 拮抗薬により冠攣縮発作が抑制される．
⑦発作に伴ってしばしば不整脈が出現するが，完全房室ブロック，心室頻拍や心室細動を合併する場合は意識障害や意識消失がみられる．
⑧冠攣縮発作は，とくに夜間から早朝にかけての安静時に出現し，通常は日中の運動によって誘発されず，夜間から早朝にかけてピークを有する明らかな日内変動がみられ，その発作の67 %は自覚症状のない，いわゆる無症候性の心筋虚血発作である（**図9**）[127]．通常，冠攣縮性狭心症の発作は早朝には軽度の労作によっても誘発されるが，午後からは激しい労作によっても誘発されない．つまり冠攣縮性狭心症例においては運動耐容能に明らかな日内変動が認められる．
⑨冠攣縮発作は毎日数回頻発することもあれば，数か月～数年生じないこともある．

1.2 身体所見

発作中の聴診では，奔馬調律や収縮期雑音が聴取されることがある．虚血から生じる壁運動の低下や僧帽弁の逆流などが原因であり，速効性硝酸薬の投与などで症状が消失すれば，これらも消失することがある．発作中に血圧低下をきたすことがあり，また，発作に伴って出現する不整脈には完全房室ブロック，心室頻拍や心室細動などがあるため，注意が必要である．

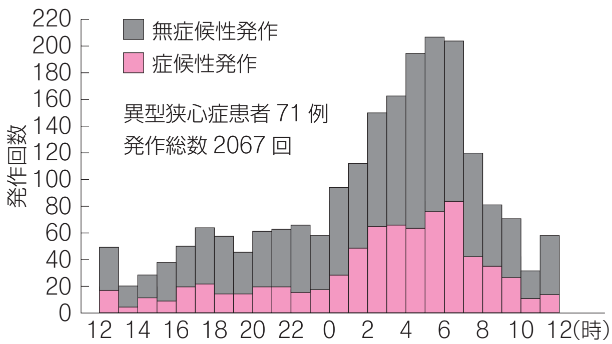


図9 冠攣縮発作の日内変動
（Yasue H, et al. 1997[127] より）

2.
評価法

2.1
非侵襲的評価

2.1.1
心電図，Holter 心電図

クラス I

・自覚症状に基づいて冠攣縮性狭心症を強く疑う場合の，発作時および速効性硝酸薬投与後あるいは症状安定直後に記録した 2 つの心電図記録.

・自覚症状に基づいて冠攣縮性狭心症を強く疑い，失神や動悸の症状を伴い，その原因を特定できていない場合の，24 ～ 48 時間の長期間 Holter 心電図記録（マルチチャンネル記録も可）.

クラス IIa

・発作時の心電図を記録することが困難な場合の 24 ～ 48 時間 Holter 心電図記録.

クラス IIb

・年齢，自覚症状，患者背景から冠攣縮性狭心症の確率が低い例.

・発作が多い時間帯だけを標的とした 12 誘導心電図記録（過換気，運動負荷が不可能な場合）.

クラス III　なし.

a. 標準 12 誘導心電図

基本的に非発作時の心電図は正常所見を呈する場合が多いため，症状が頻繁に生じる場合は，発作時と非発作時の 12 誘導心電図を記録することで確定診断*がつく場合がある．冠攣縮性狭心症の発作時の典型的な心電図変化としては，冠攣縮の責任領域に対応した誘導に ST 上昇と対側誘導の ST 下降が認められる．これらの所見は速効性硝酸薬の投与により，すみやかに正常化することで診断が可能である．冠攣縮性狭心症では中程度の冠動脈の器質的狭窄を伴う例が多いが，ST 上昇のない冠動脈支配領域に応じた ST 下降例も存在し，冠攣縮や虚血の程度で異なると考えられる[128]．また虚血回復時には責任領域の陰性 T 波や，攣縮時の陰性 U 波が新規に出現することもある[12]．

*：**陽性判定基準**

発作時 12 誘導心電図の陽性判定基準は，12 誘導心電図上に関連する 2 誘導以上で，0.1mV 以上の ST 上昇または 0.1mV 以上の ST 下降か，陰性 U 波の新規出現が記録された場合とする．

冠攣縮性狭心症の発作時には，動悸や結滞，失神など，不整脈に起因する症状が多くの症例で認められ，場合によっては致死性不整脈が発症する[129]．これらには冠攣縮によって発生した心筋再分極異常，洞結節や房室結節動脈の虚血，自律神経の関与が機序として考えられる．具体的には心室性期外収縮の頻発から持続型心室頻拍，多形性心室頻拍，心室細動，洞停止，完全房室ブロックなどがある．このように重篤な不整脈を伴う場合，QT の分散（dispersion）が有意に大きくなるとの報告がみられるが[130]，特異度が低いため，それだけでは確定診断には至らない．

b. Holter 心電図

冠攣縮性狭心症で胸痛を伴う ST 変化が確認される頻度は 20 ～ 30 %程度であり，無症候性冠攣縮が多く存在する．発作は夜間や朝方の安静時に多いことから，入院中以外は発作時の ST 変化を 12 誘導心電図で記録できない場合も多い．そのような場合は Holter 心電図が最も有用な検査となる[131]．虚血の持続が 5 分以上の発作は胸痛を伴いやすく，症状記載時の ST レベルのトレンドや不整脈発症について詳細な判読が必要である．無症候性 ST-T 変化に留意し，また，可能ならば 2 チャンネルよりもマルチチャンネルあるいは 12 誘導 Holter 心電図を記録する．さらに 24 時間よりも 48 時間の記録のほうが発作時心電図を確認できる可能性が高くなる．また，発作時の重症不整脈の存在は予後に関連するため，循環器専門医への紹介が望ましい．

2.1.2
運動負荷試験

クラス I　なし.

クラス IIa

・運動耐容能に日内変動が認められる症例への早朝*および日中の運動負荷試験.

クラス IIb

・状態が安定した冠攣縮性狭心症が疑われる症例への運動負荷試験.

クラス III

・状態が不安定で急性冠症候群を否定できない症例への運動負荷試験.

運動負荷試験は多くの場合，冠動脈内の器質的狭窄による心筋虚血の有無を検出する目的で行われる．近年では CT や磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）

などの画像診断法により，多くの冠動脈内の器質的狭窄が検出可能であるが，狭心症症状を心電図変化とともに検出できるということは，運動負荷試験の優れた点の一つである．抗狭心症薬を服用中であれば当初は内服をさせた状態で運動負荷試験を行い，心筋虚血の有無を確認する．これで虚血性変化がなければその後，内服薬を漸減中止して負荷試験を行うことにより，運動誘発性の冠攣縮を診断できる場合がある．運動負荷試験は，冠攣縮性狭心症の病態把握のために行われる．運動負荷試験で冠攣縮が誘発されても，その発作の程度は自然発作より軽いことが多く，一般的に自然発作時やアセチルコリン負荷時にみられる重篤な不整脈を伴うことは少ないが，完全房室ブロックや心室性頻拍が発症することもある．また，通常の労作性狭心症で ST 下降が誘発されたときと異なり，発作が誘発されれば ST 上昇や狭心痛の持続時間が遷延する傾向があるので，速効性硝酸薬の投与を必要とすることが多い．

運動負荷を行う時間帯によっても結果が異なる．冠攣縮性狭心症の自然発作の頻度は変動が大きく，自然発作の多い時期や早朝に運動負荷試験＊を行うと，少なからぬ頻度で発作が誘発される [132]．運動負荷試験による冠攣縮の誘発は冠動脈の狭窄の有無と関係なく，Ca 拮抗薬投与後には陰性になることが多い [132]．

冠攣縮性狭心症例に対して運動負荷試験を行うと，ST 上昇を呈した誘導は自然発作時に上昇する誘導と一致するが，ST 下降誘導は一致しないことがある [133]．ST 上昇と ST 下降のほか，ST 不変または微小変化などもあるが，ST 下降例には有意な器質的狭窄がある場合が多い [134,135]．Prinzmetal の原著によれば，冠攣縮性狭心症の自然発作時には ST 上昇とともに，標準誘導で対側性の ST 下降を伴うと記載されている [23]．これを対側部に及ぶ虚血とみるか，ST 上昇の鏡像とみるか，意見は一致していない．一部の例では ST 下降の冠攣縮発作が誘発されたり，ST 下降が ST 上昇に先行したり，あるいは ST 上昇のあとに ST 下降に移行したりすることがある．ST 上昇か ST 下降かは，攣縮の程度の差や，側副血行路などで説明されている [136]．すなわち，冠動脈が攣縮により分節的に完全閉塞した場合には ST 上昇が生じ，冠動脈にびまん性に攣縮が生じ，血流が少ないながら保たれているときは ST 下降が生じると思われる [136]．

冠攣縮性狭心症の運動負荷試験では，器質的狭窄の関与する労作性狭心症例とは異なる運動負荷の心電図経過を示すことが多い．また，再現性がないことも特徴である．おそらく，冠動脈の攣縮の程度が刻一刻と変化し，運動負荷による心筋酸素需要の上昇よりは心筋への酸素供給の低下のほうが，心筋虚血に与える影響が強いものと思われる．また，通常の労作性狭心症の運動負荷試験と異なる心電図の経過としては，運動負荷終了後から ST 上昇発作が誘発される症例があり，これは冠攣縮性狭心症に特異な現象である [137]．さらに，運動負荷中に生じた ST 上昇と狭心痛が運動継続とともに一時消失し，再び出現するような現象がみられることがある [138]．冠攣縮性狭心症の自然発作は繰り返し生じる特徴があるが，これが運動負荷中にも起こりうる．

＊：早朝の運動負荷試験

以下の項目の少なくとも 1 つ以上が認められ，日中の運動負荷試験と比較し以下の心電図変化や運動耐容能の日内変動が認められる場合は，冠攣縮性狭心症が示唆される．

①運動負荷試験中もしくは試験後に，少なくとも 2 つの関連した誘導で 0.1mV 以上の ST 上昇の出現．
②運動負荷試験中もしくは試験後に，少なくとも 2 つの関連した誘導で 0.1mV 以上の ST 下降の出現．
③運動負荷試験中もしくは試験後に，安静時に認められなかった陰性 U 波の出現．

2.1.3 過換気負荷試験

クラス I なし．

クラス IIa

・活動性の低い冠攣縮性狭心症が疑われる症例への過換気負荷試験．

クラス IIb

・活動性の高い冠攣縮性狭心症が疑われる症例への過換気負荷試験．

クラス III

・急性冠症候群が疑われる症例への過換気負荷試験．

冠攣縮はいくつかの方法により誘発されることが知られており，その一つが過換気負荷試験である．これまでの過換気負荷試験の報告をもとに，過換気負荷試験の方法，意義について解説する．

a. 方法

①血管作動薬の投与を負荷試験前少なくとも 48 時間中止し，早朝安静時に行うことが望ましい．
②過換気負荷試験中，および負荷後 10 分間は 12 誘導心電図をつねに観察する．
③ 1 分ごとに血圧を測定する．
④患者を仰臥位にし，安静時の 12 誘導心電図と血圧を測定したのち過換気の説明をする．その後，患者のできる範囲内で，活発に過換気（25 回 /min 以上を目安とする）

を 6 分間促す.

⑤過換気負荷中に狭心症発作の出現や心電図上，有意な ST-T 変化が認められた場合は過換気負荷をすみやかに中止する.

⑥狭心症発作が出現した場合はすみやかに速効性硝酸薬を投与する.

⑦ST レベルの評価は心電図上の J ポイントから 80 msec 後のポイントで行う.

過換気負荷試験の心電図陽性判定

以下の項目の少なくとも 1 つ以上が認められた場合は，陽性と判定する.

①過換気負荷試験中もしくは試験後に，少なくとも 2 つの関連した誘導で 0.1mV 以上の ST 上昇の出現.

②過換気負荷試験中もしくは試験後に，少なくとも 2 つの関連した誘導で 0.1mV 以上の ST 下降の出現.

③過換気負荷試験中もしくは試験後に，安静時に認められなかった陰性 U 波の出現.

b. 機序，感度と特異度

過換気負荷試験では，冠攣縮は過換気によってひき起こされた呼吸性アルカローシスにより誘発されると考えられている [139-141]. その詳細はいまだ明らかではないが，以下のような機序が考えられている.

過換気によってひき起こされた呼吸性アルカローシスを補正するために，イオン交換系である Na^+-H^+ 交換系が働き，細胞内（内皮および平滑筋細胞）H^+ を汲み出す. 引き続いて細胞内 Na^+ を汲み出すために，Na^+-Ca^{2+} 交換系が働き，細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇し，冠攣縮がひき起こされると考えられている [127]. 最終的に内皮および平滑筋細胞の Ca^{2+} 濃度が上昇することはアセチルコリンによる作用と同様であり，その誘発機序に共通点があることが推測される.

過換気負荷試験の感度と特異度について多くの検討がある. 上述した過換気負荷試験の方法をとり，389 例の過換気負荷試験とアセチルコリンの冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験を比較検討した研究では，冠攣縮活動性の高い，週に 5 回以上の自然発作のある例では，84 %の冠攣縮例で過換気負荷試験は陽性であった [141]. 一方，冠攣縮活動性の低い，週に 5 回未満の自然発作のある例や週に 1 回未満の例では，それぞれ 39 %と 29 %の冠攣縮症例で過換気負荷試験は陽性であった. 試験例全体で，感度は 61.7 %，特異度は 100 %であった. 特異度についてはそれまでの報告からも 100 %であり，この検査の特異度の高さが複数の報告によって証明されている [142-144]. 感度については，54 %から 100 %までの報告がある [142-144]. 合計すると 68 例中 50 例（74 %）で陽性であった.

活動性の低い冠攣縮性狭心症例では，過換気負荷試験は感度，特異度ともに，高い有用な負荷試験であると判断される. しかし，過換気で誘発された冠攣縮により心筋梗塞が発症したり，危険な不整脈が出現することもあるため [141,145]，活動性の高い冠攣縮例には，自然発作による診断が優先される.

最近，過換気負荷試験に運動負荷を加えたほうが，過換気負荷試験単独よりもより感度の高い方法であると報告されている [146,147]. また，過換気負荷試験に超音波診断法や核医学を組み合わせた方法も報告されている [148-150]. 今後，これらの臨床的評価を重ね，より感度の高い，非侵襲的で安全な冠攣縮誘発試験が確立されることを期待する.

2.1.4
血管内皮機能検査

クラス I　なし.

クラス IIa　なし.

クラス IIb

・冠攣縮性狭心症が疑われる症例への血管内皮機能検査.

クラス III　なし.

血管内皮は，血管内腔を流れている血液からさまざまな刺激や情報伝達を受け，内皮由来拡張物質と収縮物質を放出することで血管トーヌスを制御している. 動脈硬化の進展過程において血管内皮障害は最も早期に出現し，将来の心血管系事故と密接に関係している [150,151]. 血管内皮障害が出現した時点で加療を行えば回復の可能性があり，内皮機能を評価することは臨床上，非常に重要である. 現在，臨床で用いられている機器では内皮依存性収縮反応を評価することは困難であるため，内皮依存性拡張反応を測定することで血管内皮機能を評価するのが一般的である. おもに行われている 3 つの非侵襲的な血管内皮機能評価法について述べる.

a. 内皮依存性拡張反応（flow-mediated endothelium-dependent vasodilation）の評価

血管内皮は血液中から刺激を受け，さまざまな生理活性物質を放出している. その代表的なものの一つに NO がある. ずり応力は血管内皮からの NO の産生や放出を増加させ，平滑筋の cGMP の増加を介して血管を拡張させる，この現象を応用して血管内皮機能を評価する [116]. この方法は，おもに導管血管（conduit artery）レベルの血管機能を測定するため，後述するストレインゲージ脈波記録法とは異なることを認識しておくべきである.

検査方法とその評価

前腕の駆血を解除すると反応性充血（reactive hyperemia）が生じ，上腕動脈血流速が増加する．この血流の増加がずり応力となり，血管が拡張する．この拡張率が内皮依存性拡張反応である[65,152]．この方法で得られた結果はNO 依存性であることが報告されている[153]．また，この結果は，冠動脈内皮機能と正相関しており，冠動脈内皮機能を推定するうえで有用な方法であると思われる[65]．一方，血管内皮機能は改善可能であるため，外来で治療効果を評価するのにこの方法を用いることもできる．

冠攣縮性狭心症発作は朝方に多く日中に少ないなど，日内変動のあることが知られている．内皮依存性拡張反応も朝方には小さく，日中には大きくなる変化が生じるため，検査時間にも注意する必要がある[154]．したがって，検査時の条件によっては冠攣縮性狭心症でも内皮依存性拡張反応に異常が出ないこともある[155]．閉経前女性の場合も月経周期で血管内皮機能も狭心症発作も変動しているため，適切な測定時期を認識する必要がある[156]．本検査結果に影響を及ぼす項目は多く，条件を一定にして測定することが必要である．

正常値は 8～10 %である．5 %未満の拡張しか得られない場合には，内皮機能障害が存在する可能性が高い．しかし，すべての動脈硬化危険因子は内皮機能障害をひき起こす．内皮依存性拡張反応が低下していることだけで，冠攣縮性狭心症と診断することはできない．したがって，本検査は冠攣縮性狭心症を含めた動脈硬化の評価法の一つとして使用されることが多い．

b. ストレインゲージ脈波記録法（strain gauge plethysmography：SGP）

SGP とは，四肢の任意の部位において心拍動に伴う容積変化を調べることで，その目的は四肢の血管の状態や血流量の変化を推測することである．SGP では水銀やインジウムガリウムを満たした細いシリコーンチューブを四肢に巻き，動脈拍動に伴う四肢周径の変化を測定する．四肢の容積は血液の流入および流出により規定されるが，容積と周径が比例することから，周径変化を調べることにより血流量の変化を知ることが可能である．この方法では動脈血流量の定量的評価が可能であり，おもに抵抗血管レベルの血管機能を評価する．

この方法を応用して，上腕動脈を穿刺し，メサコリン，アセチルコリン（内皮依存性血管拡張物質）やニトログリセリン，ニトロプルシド（内皮非依存性血管拡張物質）などの血管作動性物質を投与し，薬理学的な血管反応を測定することも可能である[157]．

本法は，駆血解除後の反応性充血によって血管内皮機能を評価することも可能であるが，データのばらつきが大きいという短所がある．上腕動脈に針を刺せば侵襲的な検査となる．アセチルコリンなどの薬剤に対する効果を評価するには，そのつど血流量が回復するのを待たなければならず，全体の検査時間としては数時間に及ぶこともまれではない．医師も，患者も負担が大きいというのが欠点でもある．本検査は抵抗血管に主眼をおいた評価法であるが，冠攣縮性狭心症でも反応性血流が低下していることはすでに報告されている[158]．

c. 反応性充血末梢動脈圧測定（reactive hyperemia peripheral arterial tonometry：RH-PAT）

虚血解除後の反応性充血時の血流増加を指先の微小循環で評価する方法で，これにより血管内皮機能を測定することが可能である．この方法は，指先の血流を駆血した上肢と駆血しない上肢（対照）とで比較し，反応性充血時の血流量増加を評価する．したがって，導管血管というよりは微小血管の状況を評価していることになる．冠動脈に有意狭窄がある患者群と冠攣縮性狭心症患者群は，ともに対照群に比べて有意に血流増加率が低下していた[159]．この方法でも非侵襲的に冠動脈疾患のスクリーニングができる可能性を示唆している．しかし，同様の報告はまだ少なく，今後の研究結果が待たれる．

2.1.5 心筋シンチグラム

クラス I　なし．

クラス IIa　なし．

クラス IIb

- ^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィ．
- 過換気負荷試験もしくは運動負荷試験と組み合わせた ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ．
- ^{123}I-BMIPP 心筋シンチグラフィ．

クラス III

- 急性冠症候群が疑われる例への負荷心筋シンチグラフィ．

心筋シンチグラフィは，心筋の血流量や代謝を視覚的に確認できることから，心臓病全般で用いられている検査であり，非侵襲的検査として最もよく施行される検査の一つである．冠攣縮性狭心症例でも，心筋シンチグラフィを用いた数多くの研究が報告されている．心筋シンチグラフィは用いられる核種によって特徴が異なるため，ここでは，核種の別により検討する．

a. ^{201}Tl

^{201}Tl は K^+ と同様の動態を示し，血流に従い全身に分布し，細胞膜の Na^+-K^+ ATPase により能動的に細胞内に取り込まれる．冠血流によって心筋に運ばれた ^{201}Tl は，1 回の通過で約 88 %が心筋細胞に摂取される．したがって，正

常な細胞膜機能を有する心筋細胞への ^{201}Tl の取り込みを規定するのはおもに冠血流量である．一度，心筋細胞に取り込まれた ^{201}Tl はしばらく細胞内にとどまるので，初期分布は静脈注射時の局所心筋血流分布を反映する．

冠攣縮性狭心症例に対して，^{201}Tl を用いた心筋シンチグラフィ検査 32 例の検討により，心電図モニターだけよりも冠攣縮診断に正確性が増すことが報告された [160]．その後の研究により，有意な冠動脈狭窄のない冠攣縮性狭心症例でも，およそ 50（44 ～ 54）％の症例で，^{201}Tl 運動負荷心筋シンチグラフィで心筋虚血が陽性になることが報告された [161-163]．さらに，過換気負荷試験に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを組み合わせることにより，心電図変化に乏しい冠攣縮も見逃すことなく検出できる可能性のあることが報告された [164]．一方，過換気負荷試験よりも運動負荷試験に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを組み合わせたほうが，より感度の高い結果が得られるとの報告もある [165]．

b. ^{123}I メタヨードベンジルグアニジン（^{123}I metaiodobenzylguanidine：^{123}I-MIBG）

^{123}I-MIBG はノルエピネフリンと同様に，神経内終末摂取により交感神経末端の小胞に摂取される．^{123}I-MIBG の主たる放出機構は細胞外排出（エキソサイトーシス）であり，放出された ^{123}I-MIBG の一部は再吸収される．

心筋の虚血時間が長くなると交感神経の細胞膜が障害され，ノルエピネフリンが放出される．さらに長時間の虚血が続けば交感神経が壊死に陥る．一過性心筋虚血後で虚血から回復した時期にも心筋ノルエピネフリン含量の低下が生じ，虚血が一過性であっても，虚血領域の交感神経機能異常の回復には時間を要することが示唆されている．

冠攣縮性狭心症例に心臓交感神経機能異常が存在することは以前から示唆されていたが，^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィによる冠攣縮の検出についての検討では，その感度は 92 %，特異度は 88 %であると報告された [166]．その後の研究でも，冠攣縮例における ^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィ検査の有用性が報告されている [167-171]．冠攣縮例 44 例と対照群 27 例の検討では，^{123}I- MIBG 心筋シンチグラフィによる冠攣縮の検出感度は 75 %，特異度は 93 %であった．さらに，2 か月経過したあと，抗冠攣縮薬治療にもかかわらず，85 %の症例で ^{123}I-MIBG の分布異常が存在することが報告された [168]．

c. ^{123}I β メチル -p- ヨードフェニルペンタデカン酸（^{123}I β -methy-p-iodophenyl-pentadecanoic acid：^{123}I-BMIPP）

心筋のエネルギー代謝の約 2/3 は脂肪酸の β 酸化に依存しており，この脂肪酸の β 酸化は心筋虚血により抑制される．最近，^{123}I-BMIPP を用いた心筋脂肪酸代謝の画像化により，心筋虚血が細胞レベルで評価可能となった．静脈注射された ^{123}I-BMIPP は生体内に存在する脂肪酸と同様に心筋細胞内へ取り込まれる．^{123}I-BMIPP-CoA はおもに細胞内脂質プールに取り込まれ，一部がカルニチンシャトルを介してミトコンドリアに移行し，α 酸化を受けたあと，徐々に β 酸化される．^{123}I-BMIPP の心筋集積は心筋中性脂肪含有量，ATP 濃度，ミトコンドリア機能などと良好に相関することが示されている．

以前の報告で，冠攣縮性狭心症 32 例中 25 例（78 %）に ^{123}I-BMIPP の分布異常が存在し，そのなかの 23 例（73 %）は冠攣縮動脈領域と一致していたことが報告された [171]．その後の研究で，^{123}I-BMIPP の分布異常による冠攣縮の検出感度は 71 %，特異度 88 %との報告があり，^{123}I-BMIPP 心筋シンチグラフィの冠攣縮例における有用性が示されている [172,173]．

2.1.6
多列検出器コンピュータ断層撮影（multi detector-row computed tomography：MDCT）

クラス I　なし．

クラス IIa　なし．

クラス IIb

・冠攣縮性狭心症が疑われる例への MDCT．

クラス III　なし．

冠動脈 CT 検査の精度は MDCT により飛躍的に向上し，器質的冠動脈狭窄の診断には非常に有用である．しかし，一般的に器質的冠動脈狭窄部位と冠攣縮発生部位が必ずしも一致しないことを考慮すると，MDCT には冠攣縮性狭心症の診断的価値はないといってよい．むしろ，冠攣縮狭心症を疑っていない症例で MDCT で有意な所見がない場合に，冠攣縮を含めて狭心症全体を否定してしまうことが危惧される．MDCT によって有意な器質的狭窄がない場合は，症状や他の検査を参考にして，むしろ冠攣縮性狭心症や微小血管性狭心症などを疑うことが必要となる．

一方，MDCT によって有意な器質的狭窄病変が疑われた症例で，冠攣縮が偶発的に検出されたという報告がある [174,175]．一般的に冠動脈 CT 検査施行時には硝酸薬（ニトログリセリンなど）が使用されるため，冠動脈は拡張していると考えがちであるが，硝酸薬使用下でも冠攣縮の活動性が高い場合はそれが十分に抑制されていないことがある．MDCT によって有意な器質的狭窄が疑われても，その後の冠動脈造影検査では有意狭窄がない例が少なくないが，その場合，MDCT の所見を偽陽性とすることなく，冠攣縮の存在も考えるべきである．

最新の CT 機器では，検出器数を増やした CT や 2 管球 CT 装置など，時間分解能が向上し，高心拍数でも冠動脈

の撮像が可能になりつつあるが，MDCT 施行時に心拍数を抑えて描出能を向上させるため，β 遮断薬を使用することがある．しかし，冠攣縮性狭心症が疑われる症例ではβ 遮断薬の使用は慎重になるべきであり，検査施行前の注意深い問診や検査施行の時間帯など，検査状況への配慮も重要である．MDCT 施行時は，硝酸薬，Ca 拮抗薬，β 遮断薬などの使用状況をつねに確認する必要がある．

2.1.7 その他

クラス I　なし．

クラス IIa　なし．

クラス IIb

・状態が安定した冠攣縮性狭心症が疑われる例への寒冷昇圧試験やメンタルストレステスト．

クラス III

・急性冠症候群が疑われる例への寒冷昇圧試験やメンタルストレステスト．

a. 寒冷昇圧試験（cold pressor test）

寒冷昇圧試験とは，本来，安静時に右手を手首まで氷水に 2 分間浸して血圧, 心拍数の変動を評価する検査である．寒冷昇圧試験により，エピネフリンやノルエピネフリンが放出されて心拍数や血圧が上昇し，心筋酸素需要が増加する[176-178]．健常人では，内皮細胞にある α 受容体の刺激に引き続き，NO の放出によって冠血管が拡張し，冠血流が増加する[179-181]．しかし，寒冷昇圧試験で冠拡張が起こりにくい場合は内皮機能異常の存在が示唆される[177]．

これまでの報告によると，心電図を用いた過換気負荷試験による冠攣縮性狭心症の誘発感度は 54 〜 100 %である[142-144,182,183]．これに対し，寒冷昇圧試験による感度は 9 〜 33 %である[143,183,184]．また，過換気負荷試験と寒冷昇圧試験を組み合わせて行うと，心電図による診断感度は 82 %，心臓超音波による診断感度は 90 %まで上昇することが報告されている[150,185]．

冠攣縮性狭心症の誘発試験として寒冷昇圧試験は容易に施行できる検査の一つであるが，誘発率が低いため過換気負荷試験と組み合わせることにより，有用度が高まる．

b. メンタルストレステスト（mental stress test）

メンタルストレスによる冠攣縮の原因は，内皮機能異常と交感神経 α_1 受容体作動性の血管収縮反応と考えられる[186]．メンタルストレステストの施行方法は一律ではないが，一般的には早朝安静時に被検者に暗算をさせるものが多い．たとえば，5 分間で 6 桁の数字を暗記させて逆から述べさせ，5 分間で引き続き 1000 から 17 を繰り返し引き算させる[187]．

冠動脈に有意狭窄がなく，アセチルコリン負荷で冠攣縮が誘発された例にメンタルストレステストを行ったところ，心電図による診断感度は 28 %であったと報告されている[187]．

メンタルストレステストは簡便に施行できる誘発試験の一つとして理解される．

2.2 侵襲的評価（心臓カテーテル検査）

冠攣縮薬物誘発試験は，アセチルコリンあるいはエルゴノビンの冠動脈内投与により施行されるが，試験の診断精度を向上させるため，服薬中の Ca 拮抗薬，長時間作用型硝酸薬は, 可能であれば 2 日間以上休薬することが望ましい．

なお，本検査を実施する前に十分な説明と同意を得る必要がある．

2.2.1 アセチルコリン負荷試験

クラス I

・症候から冠攣縮性狭心症が疑われるが，非侵襲的評価法により病態としての冠攣縮が診断されない例に実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験．

クラス IIa

・非侵襲的評価法により，病態としての冠攣縮が診断された患者で，薬剤による治療の効果が確認されていないか，または効果が十分でない例に実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験．

クラス IIb

・非侵襲的評価法により病態としての冠攣縮が診断され，かつ薬剤による治療効果が有効であることが判明している例に実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験．

クラス III

・冠攣縮性狭心症を疑わせる症候のない例に実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験．
・誘発された冠攣縮により致死的となりうる重症の合併症が強く予測される例（左冠動脈主幹部病変例，閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例，高度心機能低下例，未治療のうっ血性心不全例など）に実施される冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験（ただし，高度心機能低下例，うっ血性心不全例の原因として冠攣縮の関与が考慮される場合はクラス IIbに準じる）．
・急性冠症候群例の緊急冠動脈造影検査時のアセチルコリン負荷試験．

アセチルコリンは内皮から NO を放出させて血管を拡

張する作用を有するが，同時に強力な血管平滑筋収縮作用も示す．異型狭心症を対象とした臨床研究により，選択的冠動脈内アセチルコリン注入が高感度かつ高特異度で冠攣縮を誘発することが示された[46-48]．同様の結果がとくにわが国の多くの施設から報告され[49]，本試験は狭心症の病態としての冠攣縮を診断する負荷試験（誘発試験）として確立されている．しかし，冠攣縮活動性が高い例や多枝冠攣縮例では，高度かつ広範な冠攣縮が誘発されたり，誘発された冠攣縮が遷延することがあり，血圧低下や心原性ショック，重症不整脈，心停止など，危険な状態が起こりうる．このような場合，硝酸薬（ニトログリセンリンまたは硝酸イソソルビド）の冠動脈内注入により攣縮を解除する必要がある．また血圧低下に対しては昇圧薬（ノルアドレナリン）の投与も必要となる．重篤な不整脈にも電気的除細動など，ただちに対応しなければならない．

アセチルコリンやエルゴノビンを用いた冠攣縮誘発試験で，冠攣縮は「心筋虚血の徴候（狭心痛および虚血性 ST 変化）を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞（> 90 %狭窄）」と定義される[46-49]．

a. 標準的負荷試験法[46-49, 188, 189]

①右室内への一時的ペーシング電極の挿入：アセチルコリンの投与により，とくに右冠動脈内投与により，一時的に高度徐脈が出現するため，バックアップペーシング（40 ～ 50 拍 /min）を行う．

②左右の冠動脈のコントロール造影：各冠動脈の分枝が最も分離される方向から造影し，アセチルコリン注入後も同じ方向から造影する．

③左冠動脈内アセチルコリン注入：37℃の生理食塩液に溶解したアセチルコリン 20，50，100 μg（それぞれ 5 mL 溶液となるように濃度を調整する）の各量を左冠動脈内に 20 秒間で注入する．各量の注入開始 1 分後に冠動脈造影を行う．心電図の虚血性変化や胸痛が出現した場合は，その時点で造影を行う．各量のアセチルコリン投与は 5 分間隔で行う．

④右冠動脈内アセチルコリン注入：20，50 μg（それぞれ 5 mL 溶液）の各量を右冠動脈内に 20 秒間で注入する．造影のタイミングは左冠動脈と同様である．

⑤硝酸薬投与後の左右の冠動脈造影：硝酸薬を冠動脈内に投与し，冠動脈が最大に拡張した状態で造影する．

なおアセチルコリン投与量に関しては，自然発作回数が多く，活動性が高いと考えられる例では少量（20 μg）で冠攣縮が誘発されることが多い．自然発作時に血圧低下や高度の徐脈が認められ，広範囲かつ高度に虚血の発生が予測される例では，さらに少量（10 μg）から投与開始することが奨められる．

アセチルコリンの半減期はきわめて短いため，エルゴノビンによる攣縮とは異なり，誘発された冠攣縮は約 2/3 の症例で自然寛解する．すなわち，一側の冠動脈内注入により冠攣縮が誘発されても硝酸薬投与を必要としないことが多く，他側の冠動脈の誘発試験に影響しないため，多枝冠攣縮の診断に有用である[48]．多枝冠攣縮発作はしばしば重篤で，異型狭心症例の予後規定因子の一つでもあり[13]，正確に診断，治療することは患者の予後改善のうえで重要と考えられる．

b. 感度と特異度[47, 49, 111, 190]

異型狭心症を対象とした検討では[47, 189]，121 例中 112 例（93 %）において，発作時の心電図から冠攣縮の発生が予測された 162 枝の冠動脈中 144 枝（89 %）でアセチルコリン投与により冠攣縮が誘発された（感度 89 ～ 93 %）．誘発発作の 66 %で ST 上昇を，31 %で ST 下降を，3 %で陰性 U 波の新規出現が認められた．冠攣縮誘発には左右冠動脈とも 2/3 以上の例で 50 μg 以上のアセチルコリンを要した．一方，有意狭窄病変のない非定型的胸痛例を対象とした検討では[47]，86 例中アセチルコリンにより冠攣縮が誘発された例はなく（特異度 100 %），軽度～中等度の血管収縮が，一部では血管拡張が認められた．90 %以上の高度狭窄病変を有する例を対象とした検討では[111]，安定労作狭心症 16 例中 4 例で，心筋梗塞の既往を有する 16 例中 11 例で狭窄部に一致して完全または亜完全閉塞が誘発された．有意狭窄のない例では診断的意義が高いが，高度狭窄を有する例では特異度は低く，診断的意義も少なくなると考えられる．

また，日本人の冠攣縮の特徴としては，局所的な冠攣縮だけではなく，びまん性冠攣縮も多く認められることから，今後びまん性冠攣縮についても診断基準を設定する必要がある．

2.2.2 エルゴノビン負荷試験

クラス I

・症候から冠攣縮性狭心症が疑われるが，非侵襲的評価法により病態として冠攣縮が診断されていない例に実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験．

クラス IIa

・非侵襲的評価法により，病態として冠攣縮が診断された例で，薬剤による治療効果が確認されていないか，または効果が十分でない例において実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験．

クラス IIb

・非侵襲的・侵襲的評価法により，病態として冠攣縮が

診断され，かつ薬剤による治療効果が有効であることが判明している例に実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験.

クラス III

・冠攣縮性狭心症を疑わせる症候のない例に実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験.
・誘発された冠攣縮により致死的となりうる重篤な合併症併発が予測される例（左冠動脈主幹部病変例，閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例，高度心機能低下例，未治療のうっ血性心不全例）に実施される冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験（ただし，高度心機能低下例，うっ血性心不全例の原因として冠攣縮の関与が考慮される場合はクラス IIbに準じる）.
・急性冠症候群の緊急冠動脈造影検査時のエルゴノビン負荷試験.

エルゴノビンは，セロトニン受容体と α 受容体を刺激する強力な血管平滑筋収縮作用を有する. 異型狭心症例では，自然発作時の冠攣縮と経静脈投与エルゴノビン誘発負荷試験時の冠攣縮がほぼ同じであることが明らかとなり[191]，臨床使用が開始された. 負荷試験開始当初は，高用量のエルゴノビン経静脈投与により死亡例も報告されているが[192]，その後，冠動脈内投与エルゴノビン負荷試験の有用性が報告され，選択的でより投与量が少なくてすむ冠動脈内投与エルゴノビン負荷試験が従来の経静脈投与エルゴノビン負荷試験に替わり普及した[102,193]. わが国の多くの施設からエルゴノビン負荷試験に関する研究が報告され，アセチルコリン負荷試験と同様に冠攣縮薬物誘発試験として確立された. 異型狭心症における経静脈投与エルゴノビンの冠攣縮誘発頻度は 48～85 %であるが，冠動脈内投与エルゴノビンの診断率に関する報告は少ない. 負荷試験実施にあたり注意すべき点は，活動性が高い症例や多枝冠攣縮例では重篤な冠攣縮が誘発され，また誘発された冠攣縮が遷延し，血圧低下や心原性ショック，重症不整脈，心停止などの危険な状態が起こりうることである. このような場合，硝酸薬（ニトログリセリンまたは硝酸イソソルビド）の冠動脈内注入により，すみやかに冠攣縮を解除する必要がある. また，血圧低下に対しては，昇圧薬（ノルアドレナリン）の投与も必要となる. 持続性心室頻拍や心室細動などの重篤な不整脈には，心臓マッサージと同時に電気的除細動でただちに対応しなければならない.

エルゴノビン負荷試験時における冠攣縮は，アセチルコリン負荷試験と同様に，「心筋虚血の徴候（狭心痛および虚血性 ST 変化）を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞（＞ 90 %狭窄）」と定義する. 本ガイドラインでは，安全性の面から経静脈投与よりも冠動脈内投与エルゴノビン負荷試験を推奨する.

標準的負荷試験法[93-95, 102, 191-194]（冠動脈内投与法）

①左右冠動脈のコントロール造影：各冠動脈の分枝が最も分離される方向から造影し，エルゴノビン注入後も同じ方向から造影する.

②左冠動脈内エルゴノビン注入：生理食塩液に溶解したエルゴノビン 20～60 μg を数分間（約 2～5 分間）で左冠動脈内に注入する. 注入終了後 1～2 分後に冠動脈造影を行う. 心電図の虚血性変化や胸部症状出現時には，その時点で造影を行う. 負荷試験陰性の場合は，5 分後に右冠動脈負荷試験に移る.

③右冠動脈内エルゴノビン注入：生理食塩液に溶解したエルゴノビン 20～60 μg を数分間（約 2～5 分間）で右冠動脈内に注入する. 造影のタイミングは左冠動脈と同様である.

④硝酸薬投与後の左右冠動脈造影：十分量の硝酸薬を冠動脈内に投与し，冠動脈が最大に拡張した状態で造影する.

左右いずれの冠動脈から負荷試験を開始してもよい. エルゴノビン負荷試験で誘発された冠攣縮は，アセチルコリンに比べて自然寛解する可能性が低く，冠攣縮解除に硝酸薬の投与を必要とする場合が多い[195]. 硝酸薬で解除後に対側の負荷試験を実施することで多枝冠攣縮を診断可能な場合もあり，血行動態が安定している状態であれば，対側のエルゴノビン負荷試験は実施可能である. 多枝冠攣縮は，冠攣縮性狭心症の予後規定因子の一つであり，正確に診断することは予後改善のうえで重要と考えられる[13]. エルゴノビン持続投与の際には，投与中に造影を行い，冠攣縮の有無を確認する.

冠動脈内投与法におけるエルゴノビン投与量は，施設ごとで異なる量を用いており，現在のところ一定の基準はない[44,189]. 過去の報告から投与量は少なくとも左右冠動脈ともに 20 ～ 60 μg を用いる施設が多く，安全性を考慮すれば，単回投与をなるべく避け，持続投与法を推奨する. 持続投与法は投与量も少量ですみ，合併症をより減少させる可能性がある. 異型狭心症例に重症度判定目的でエルゴノビン負荷試験を施行する場合には，少量から開始すべきである.

また，冠攣縮性狭心症患者に対し，エルゴノビン，セロトニン，アセチルコリンを用いて冠攣縮誘発試験を施行した検討では，各薬剤によって冠攣縮誘発部位が異なる可能性も示唆されている[196]. したがって，エルゴノビン負荷試験で誘発冠攣縮陰性の場合でも，冠攣縮陰性と最終診断はできない. エルゴノビン負荷試験後にアセチルコリン負荷試験を追加施行することで診断可能な例がある. 負荷試験前の投薬中止期間，狭心症の活動性なども考慮し，臨床症

状から誘発冠攣縮陰性であっても冠攣縮性狭心症を強く疑う場合には, Ca 拮抗薬を含めた治療を開始すべきである.

2.2.3 冠血流速測定

クラス I　なし.

クラス IIa　なし.

クラス IIb

・冠攣縮性狭心症が疑われる例の冠攣縮薬物誘発試験の際に補助的診断として使用.

クラス III

・高度な器質的狭窄を有する例に対して冠攣縮薬物誘発試験の際に補助的診断として使用.

Doppler ガイドワイヤーを用いた冠血流速測定は, 器質的冠動脈狭窄が認められる例の虚血判定や PCI 時の評価などに用いられており, 心筋虚血を生理学的に判定する方法として確立されている.

冠攣縮性狭心症の侵襲的評価法である冠攣縮薬物誘発試験は, 冠動脈造影を用いて負荷後の血管径の変化を評価する誘発試験である. 通常, Doppler ガイドワイヤーを留置した冠動脈に, 薬物負荷で有意な冠攣縮が生じると, 一過性に冠血流速の上昇が認められたあと, 最終的には冠血流速の低下が確認される. 冠攣縮性狭心症が疑われる患者のなかには, 薬物負荷試験により胸痛が誘発され, 虚血性心電図変化を伴うにもかかわらず, 冠動脈造影上有意な冠攣縮が認められない例がある. これらの例に対して冠血流速を同時に測定すると, 冠攣縮誘発直後の冠血流速が低下していることがある. これは, 薬物負荷によって生じた冠微小血管抵抗の増大, すなわち冠微小血管攣縮を示唆する所見である [197]. また, 冠攣縮薬物誘発試験により胸痛および冠動脈造影上で有意な冠攣縮が認められるにもかかわらず, 虚血性心電図変化を呈さない例がある. このような例に対して冠血流速を測定すると, 側副血行路の存在を示唆する逆行性血流速波形を呈することがある. 冠攣縮を解除すると, 冠血流速波形も正常波形に戻り, 有意な冠攣縮であったと証明することができる [198].

本法は比較的安全に施行できる検査であるが [199], 冠動脈内に Doppler ガイドワイヤーを挿入して冠攣縮薬物誘発試験を施行するため, 冠動脈の解離や穿孔, 冠動脈内血栓形成などの合併症を起こす可能性がある. また, 1 %と低い確率ではあるが, Doppler ガイドワイヤー操作により医原性の冠攣縮が誘発されてしまう [199]. したがって, 冠攣縮薬物誘発試験に熟練している施設で慎重に施行することが望ましい.

2.2.4 冠静脈洞乳酸値測定

クラス I　なし.

クラス IIa　なし.

クラス IIb

・冠攣縮薬物誘発試験時の冠静脈洞乳酸値測定.

クラス III　なし.

冠静脈洞にカテーテルを留置し, アセチルコリンなどにより冠攣縮を誘発し, その前後で, 冠静脈血, ならびに大動脈基部あるいは冠動脈での動脈血の採血を行い, 心筋での乳酸代謝を検討する. 虚血の出現により心筋乳酸消費は減少し, 虚血が高度になると乳酸産生へと変化する [200,201]. 冠攣縮の出現時に乳酸消費は減少するが, 産生となるかどうかは, 虚血の程度, 虚血出現部位などによる. また, 心筋虚血出現のマーカーとして冠微小血管攣縮の診断にも有用と考えられる [202].

2.2.5 冠血管内視鏡検査

血管内視鏡により, 冠動脈内腔を詳細に色調のある画像として観察できるため, 肉眼的病理診断が可能である. とくに血管内腔面の観察に優れており, 内膜障害の有無や血栓の診断に優れている [203,204]. 冠攣縮性狭心症患者に対する冠血管内視鏡検査は, 主として診断のためではなく, 冠攣縮性狭心症の病態, あるいは機序を研究する目的で行われることが多い. 以下に現在までの冠血管内視鏡に関する知見について言及する.

a. 内視鏡所見の分類

冠動脈内膜の色調, 表面の凹凸, 内腔への突出, 内膜側への陥入, 可動性などにより, 冠動脈内膜所見が内視鏡により分類される. 肉眼的に正常と考えられる冠動脈内膜面は白色で表面が平滑である. 血管内視鏡上の内膜障害には, 潰瘍, 内膜剥離, 亀裂, および血栓などがある. 血栓は色調により, 赤色血栓および白色血栓, 赤色と白色の混合血栓がある. また, プラークは白色と黄色に分類される. 黄色プラークは泡沫細胞内外の脂質成分が多いプラークであり, 白色プラークは線維性被膜が厚い内膜肥厚を呈したプラークである.

b. 冠攣縮性狭心症の血管内視鏡所見

冠攣縮が確認された部位を血管内視鏡で観察すると, 10 例中 4 例に出血, フラップ, 血栓, 潰瘍などの内膜障害が認められたとする報告や [205], 13 病変中 5 病変（38 %）に内膜不整, 内膜出血, 壁在血栓, 複雑黄色プラークが観察されたとする報告がある [206]. 冠攣縮部の内膜障害の頻度は, アセチルコリン負荷試験が陰性の非攣縮部の 8 %に比

べて有意に高率であった.

c. 内膜障害の意義

冠攣縮の要因は内皮機能障害（内膜障害）または血管平滑筋の過剰収縮といわれている. 一方, プラーク内出血, プラーク破綻, 血栓症などの内膜障害が冠攣縮により生じるとの報告もあり, 冠攣縮は不安定狭心症や急性心筋梗塞など, 急性冠症候群の一発症要因といわれている.

病理検査や血管内視鏡による観察研究は冠攣縮後の冠動脈を解析しているため, 内膜障害が冠攣縮の発生要因か冠攣縮後に生じた結果であるかを確定することはできない. ただ, ミニブタの冠動脈内膜をバルーンカテーテルで剥離し, 数か月後にセロトニンやヒスタミンを冠動脈内に投与すると, 剥離部に一致して冠攣縮が生じることから[26], セロトニン, ヒスタミンによる血管弛緩反応は内膜障害部位で低下することが示唆された.

動物実験だけでなく, 冠動脈造影上の狭窄や壁の不整がみられる例と, 造影上は正常でしかも心筋虚血が認められない例にアセチルコリンを注入し, 冠動脈内径を調べると, 正常例では冠動脈の収縮はみられないが, 非正常例では, 冠動脈の収縮が認められる[207]. 以上の事実から, 冠動脈攣縮の発生は内膜障害の存在が重要であると思われる.

一方, 冠攣縮部の約60％は平滑な白色内膜を呈しており, これらの部位は肉眼的に内膜障害が確認できない. この攣縮部にも内皮機能障害を含む微細な内膜障害が発生している可能性がある. この診断には内膜障害をより詳細に診断できるエバンスブルーのような生体染色が役立つと思われる.

2.2.6 血管内超音波（intravascular ultrasound：IVUS）検査

「冠攣縮」という現象は「一過性の血管内腔の狭小化」として描出可能であるため, その診断は冠動脈造影法で十分である. したがって, 冠攣縮性狭心症診断におけるIVUSの果たす役割は, おもに形態学的（一部機能的）特徴からその病態, 成因を究明することにあるといえる（**図10**）.

以下に現在までの知見について言及する. 攣縮をきたす冠動脈はしばしば血管造影で有意な狭窄病変が認められないが, 軽度の, しかし有意な粥状動脈硬化が存在することが明らかにされた[25,208]. 攣縮部は末梢の対照血管径よりも径が縮小した負のリモデリング（negative remodeling）を高頻度に呈しており[209-211], 局所性攣縮をきたす冠動脈プラーク面積率やプラークが占有する角度などの粥状動脈硬化病変の重症度は, 対照冠動脈と有意差が認められないものの, 石灰化病変は少ないという特徴がある[209,212]. 冠攣縮の形態には限局性攣縮とびまん性攣縮が知られるが, 前者の内膜中膜複合体厚は後者のそれに比べて有意に厚く[213], したがって比較的進行した粥状動脈硬化を背景に限局性冠攣縮が誘発されうることが明らかにされた[213,214].

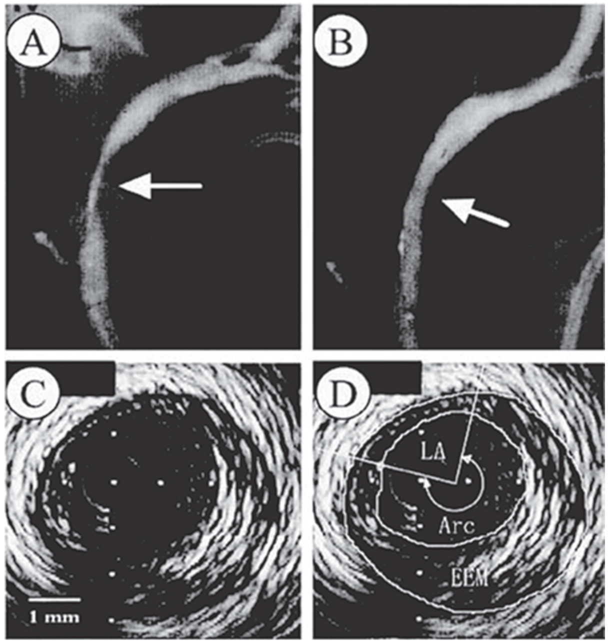


図10 右冠動脈近位部に生じた局所性冠攣縮の血管造影像（A, B）とIVUS像（C, D）

A：エルゴノビン冠動脈内注入により誘発された局所性冠攣縮（矢印）.
B：ニトログリセリンの冠動脈内投与により, すみやかに攣縮は解除され, 局所性冠攣縮をきたした部に一致し, 軽度の狭窄病変が認められる（矢印）.
C：冠攣縮部位に一致し, 有意な粥状動脈硬化プラークが存在する.
D：EEM（外弾性膜）, LA（血管内腔）.
（Saito S, et al. 2003[212] より）

III. 治療

1. 日常生活の管理（危険因子の是正）

クラス I
・禁煙.
・血圧管理.
・適正体重の維持.
・耐糖能障害の是正.
・脂質異常症の是正.
・過労，精神ストレスの回避.
・節酒.

クラス IIa　なし.

クラス IIb　なし.

クラス III　なし.

血管内皮障害は動脈硬化進展の初期の変化である．冠攣縮性狭心症の病因として冠動脈内皮障害が指摘されていることに加えて，冠動脈造影ではプラークが認められなくても IVUS（血管内超音波）検査では攣縮部位に一致してプラークが存在する[215]．このことから，冠攣縮性狭心症の危険因子も動脈硬化性疾患とほぼ同様と考えられる．わが国の虚血性心疾患の危険因子は，高血圧，糖尿病，喫煙，脂質異常症，肥満などがあげられるが[216]，冠攣縮性狭心症に特徴的な危険因子は，喫煙のリスクが突出していることと，アルコール多飲による発作の誘発が認められることである[50,217,218]．そのほか，ストレスや寒冷で狭心症発作が発生しやすくなる[177,219]．ストレスの回避に加え，寒い早朝に狭心症発作が出現しやすいため，冬にはとくに寒冷を避けることも重要である．

1.1 禁煙

喫煙により冠攣縮性狭心症が誘発されるエビデンスは確立されており，喫煙だけが冠攣縮性狭心症のリスクであるとする報告も多い[50,217,218]．また，わが国では冠攣縮性狭心症の頻度が高いことが報告されているが[6]，喫煙率がいまだに高いこともその一因と考えられる．喫煙習慣の長さよりも，1 日に吸う喫煙本数が虚血性心疾患の発症と密接に関連し，20 本/day 以上では心筋梗塞発症が 3 倍以上に，心血管死が約 2 倍に増加する[220]．また，喫煙本数に比例して異型狭心症の発現率が上昇することが報告されている[221]．

さらに受動喫煙によって，非喫煙者の冠動脈疾患死が増加し[222]，またその影響も受動喫煙のほうが高い感受性を有する[223]．禁煙により虚血性心疾患の罹患率や死亡率も低下する[224,225]ことから，禁煙指導は徹底されるべきである．とくに，受動喫煙については，本人だけでなく家族も指導していく必要がある．しかし，喫煙は薬物依存の一例であり，禁煙は非常に困難である．一時的な禁煙は難しくはないが，喫煙習慣は再発しやすく，確実な禁煙法はいまだ開発されていない．喫煙者の喫煙に対する認識や動機付けに留意して，根気よく禁煙指導を行う必要がある．禁煙指導は冠攣縮性狭心症の予防において不可欠である．

1.2 血圧管理

高血圧は虚血性心疾患のリスクではあるが[216]，冠攣縮性狭心症との関連は明らかではない．しかし，虚血性心疾患の予防には最も重要な危険因子の一つである．食塩摂取量と血圧値とは正相関する[226]．わが国の平均食塩摂取量は 13g/day であるが，その半分以下の 6g/day が推奨されている[227]．塩分制限に加えて，適度な運動および体重管理が重要である．生活習慣の改善が基本であり，それでも血圧管理が難しい場合には薬物療法を考慮する必要がある．

アンジオテンシン転換酵素（angiotensin converting enzyme：ACE）阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB）などは，血管内皮機能の改善効果のエビデンスが多く，冠攣縮性狭心症に対しても有効である可能性がある．すでに冠攣縮性狭心症を発症している場合には，狭心症発作の予防も考慮して Ca 拮抗薬は有効である．β 遮断薬は，冠攣縮発作を誘発する可能性があり，その使用には注意が必要である．

1.3 適正体重の維持

肥満症とは，脂肪組織の過剰沈着と脂肪分布の異常に由来して健康障害をきたすもので，多くの場合，高血圧，糖尿病，脂質異常症などを随伴する．肥満は肥満指数（body mass index：BMI），ウエスト / ヒップ比（上半身肥満の指標），臍部レベルでみた CT による内臓脂肪 / 皮下脂肪などで評価する．米国では BMI 21 ～ 25，ウエスト / ヒップ比は男性＜ 0.9，女性＜ 0.8 が虚血性心疾患予防の観点から望ましいとされている．

わが国でのメタボリック症候群の診断基準では，腹囲が男性では 85 cm，女性では 90 cm 以上と記載されている．肥満症の治療は，エネルギー摂取と消費のバランスを是正することであり，食事療法とあわせて運動療法を行うと減量効果を持続しやすい．減量の目標としては，1 か月に 1 kg 程度が現実的であると考えられる．さらに，肥満の増悪因子として，食関連行動における自覚の欠如が指摘されており，患者の意識改革を含めた生活指導が重要である．食事量を制限するとともに，適正体重を認識する，よく咀嚼して食べる，バランスよく食べる，1 日 3 回規則正しく食べる，などの細かい指導が必要である．

1.4 耐糖能障害の是正

耐糖能障害は，いくつかの遺伝因子と環境因子が相互作用して起こる多因子病である．糖尿病の多くを占める 2 型糖尿病では，インスリン分泌低下およびインスリン抵抗性に関するいくつかの遺伝子多型が同定されている．これら遺伝因子に，過食，運動不足などの環境因子が加わると糖尿病を発症しやすくなる．冠攣縮性狭心症例では耐糖能障害の併存率が高いことが報告されている [228]．耐糖能障害の食事療法に加えて運動療法を行うことは発症予防に有効である．最大酸素摂取量の 50 %程度で中等度以下の有酸素運動を 30 分以上，週 3 回以上（できれば毎日）続ける [229]．早足歩行，ジョギング，水泳などの全身運動を 1 週間に 140 ～ 180 分程度継続して行うことが望ましい．もし，耐糖能障害を発症している場合には食事療法，運動療法を行いながら，糖尿病の治療を行い，適正な血糖管理を行う．

1.5 脂質異常症の是正

器質的冠動脈狭窄例に比較すると，冠攣縮性狭心症では総コレステロール値および LDL コレステロール値は低値であり，胸痛症候群症例と同等であることが報告されている [50]．近年，スタチン系薬剤（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）の投与が冠攣縮性狭心症発作予防に有効であることが報告されているが，このメカニズムには脂質低下作用に加えて，血管内皮機能改善効果が寄与している可能性がある [230, 231]．脂質異常症に関しては，通常の虚血性心疾患に準じた是正が必要であると思われる．

1.6 過労，精神ストレスの回避

精神的ストレスが虚血性心疾患例の脂質代謝や糖代謝，血液凝固活性などに影響するが [232]，冠攣縮性狭心症に対しては，とくに大きく関与している [233]．実際，非侵襲的検査であるメンタルストレステストにより冠攣縮発作が誘発されることが報告されており，これからもストレスの回避が冠攣縮予防にとって重要であることが示唆される [187]．ストレスが契機となって，冠攣縮性狭心症発作の重積をきたす例は多い．最近では，身体的および精神的苦痛や緊張を契機に，とくに高齢女性に好発し，突然の胸痛，胸部症状と心電図変化（ST 上昇，異常 Q 波，陰性 T 波など）を示すたこつぼ型心筋症の原因の一部として，冠攣縮の関与が報告されており [234-239]，自然発作および慢性期の薬物誘発試験により冠攣縮が観察されている．

過換気により冠攣縮が生じることは知られているが [141]，ストレスは過換気状態を作りやすいため，注意が必要である．運動や趣味など，患者各自に合ったストレス発散やリラクセーションの場を持つことが推奨される．しかし，運動，とくに早朝の運動により冠攣縮が誘発されることもあるため [132]，個々の症例に応じた指導が必要である．

1.7 節酒

アルコールの多飲は血圧を上昇させるとともに，降圧薬の効果を減弱する．1997 年の米国高血圧合同委員会第 6 次報告では，エタノール換算で摂取量を 30 mL/day（女性では 15 mL/day）に制限している．アルコール多飲者では節酒後 2 ～ 3 週間で降圧効果がみられ，節酒を継続すれば降圧効果も持続する [227]．また，冠攣縮発作は飲酒中よりも飲酒後数時間を経て起きることが多いという特徴がある [58]．その機序はマグネシウムイオンの低下との関連が示唆されているが [54]，同イオン製剤の服用による予防効果のエビデンスはない．飲酒者には，飲酒前に抗狭心症薬の内服をするよう指導する必要がある．飲酒後では内服を忘れやすく，内服していないと強い狭心症発作が出現しやすくなる．

近年，わが国でも高齢化，食生活の欧米化や運動不足な

どにより動脈硬化性疾患の病態は変化し，肥満，耐糖能障害，脂質代謝異常などのメタボリック症候群が虚血性心疾患の危険因子として台頭している．生活習慣の改善は，冠攣縮性狭心症の有無にかかわらず，男女を問わずすべての人に推奨されるべきである．その結果，冠攣縮性狭心症を含む生活習慣病の発症を抑制することができ，社会全体に与える影響も大きくなる．

2. 薬物療法

2.1 硝酸薬

クラス I
・発作時の舌下投与，またはスプレーの口腔内噴霧，または静脈内投与．

クラス IIa
・冠攣縮予防のための長時間作用型硝酸薬の投与．

クラス IIb　なし．

クラス III
・勃起不全治療薬服用後 24 時間以内の硝酸薬の投与．

硝酸薬は冠攣縮性狭心症例の冠動脈内皮機能の障害による NO 活性の低下を補う[37]．血管内皮はアセチルコリンなどの血管作動性物質や血流などの化学的，物理的刺激により EDRF（内皮由来血管弛緩因子）を産生，放出し，血管トーヌスを調節している[113]．この EDRF の本体が NO であり，アミノ酸の一種である L- アルギニンから一酸化窒素合成酵素（nitric oxide synthase：NOS）により合成される[240]．NO には，このほかにも血小板凝集抑制，血管平滑筋細胞増殖抑制など，多様な作用が報告されている．硝酸薬は生体内で NO に変換され，これがグアニル酸シクラーゼを活性化し，cGMP が増加することにより血管平滑筋を弛緩させる．攣縮をきたす冠動脈が硝酸薬に著明に反応するのは，冠攣縮性狭心症例の冠動脈内皮からの NO の産生，放出が低下し，血管トーヌスが亢進しているためと考えられる[241]．

内皮依存性血管弛緩物質であるアセチルコリンにより冠攣縮が惹起されるのは，この物質による内皮からの NO の放出障害と血管平滑筋の過収縮との関連が考えられている．また，硝酸薬は NO を介して Rho キナーゼの活性を抑制する可能性があり[242]，MLCPh（MLC 脱リン酸化酵素）の不活性化が抑制され MLC（ミオシン軽鎖）のリン酸化が抑制されることで平滑筋が弛緩する．この硝酸薬の NO を介した Rho キナーゼの抑制による平滑筋弛緩作用は Ca 拮抗薬には認められない．また，攣縮が誘発される冠動脈では，硝酸薬のほうが Ca 拮抗薬よりも血管拡張作用が大きいことが報告されており[241]，硝酸薬は Ca 拮抗薬とは異なる作用機序で冠攣縮治療に有効であり，Ca 拮抗薬との併用や症例により使い分けることが望ましい．

2.1.1 発作時の使用

発作の解除には，ニトログリセリンや速効性硝酸イソソルビドなどの硝酸薬が第一選択薬であり，舌下またはスプレーの口腔内噴霧を行う．とくに，後者は口腔内が乾燥している場合や意識レベルの低下した状況においても投与可能である．硝酸イソソルビドの噴霧投与は，舌下投与に比べて血中濃度の立ち上がりが早いことが報告されている[243]．通常 1 〜 3 分で発作は消失するが，5 分経過しても効果がみられない場合はさらに 1 錠（噴霧）を追加する．ときに経口投与では冠攣縮を解除できないことがあり，このような場合は静脈内投与を行う．

2.1.2 発作の予防

発作の予防には長時間作用型硝酸薬が有効である．しかし硝酸薬の血中濃度が一定であると耐性が生じやすいとされている．硝酸薬耐性の機序は複雑であり，いまだ明らかにはなっていないが，耐性を避けるためには休薬時間を置くことが重要である[244]．冠攣縮性狭心症の発作は，とくに夜間から早朝にかけて出現することが多い．発作の出現状況を詳細に聴取し，冠攣縮の活動性が最も高い時間帯に，硝酸薬の十分な血中濃度が維持できるように投与時刻や投与量を決定し，個々の症例に応じた処方を行うようにする[245]．

2.2 Ca 拮抗薬

クラス I
・冠攣縮性狭心症への Ca 拮抗薬投与．

クラス IIa　なし．

クラス IIb　なし．

クラス III　なし．

血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 流入を抑制する Ca 拮抗薬は冠攣縮予防にきわめて有効であり，冠攣縮性狭心症治療の第一選択薬と考えられる[246,247]．数十例の比較対照試験の結果では，Ca 拮抗薬は，その種類や作用時間に関わらず，狭心症発作の予防において有効であり[248-253]，通常量では副

作用の発現も少なく安全に使用できる薬剤である．さらに，Ca 拮抗薬には Rho キナーゼを抑制する効果や [254]，Ca 拮抗薬のなかでも予後改善効果に差異がある可能性が示唆されている [255,256]．一方で，複数の Ca 拮抗薬の組み合わせ投与や，硝酸薬との併用が試みられる場合があるが，治療効果に関する客観的なエビデンスはない．また，長期間 Ca 拮抗薬の投与を中止した場合，症状が増悪すること（リバウンド現象）がまれならず報告されており，減量，中止の場合は，段階的に減量して，その度ごとに Holter 心電図などで冠攣縮の悪化がないことを確認するなどの注意を要する [250]．冠攣縮性狭心症には，一定期間経過したのちに Ca 拮抗薬を中止しても発作が生じない，いわゆる自然寛解が一部の例に生じることが知られている [257,258]．

2.3 ニコランジル

クラス I なし．

クラス IIa

・冠攣縮性狭心症へのニコランジルの投与．

クラス IIb なし．

クラス III

・勃起不全治療薬服用後 24 時間以内のニコランジルの投与．

ニコランジルは，わが国で開発されたニコチン酸アミドの誘導体であり，選択的な冠動脈拡張作用と抗冠攣縮作用を有する [259,260]．その作用機序として [259]，血管平滑筋細胞膜の K^+ 透過性亢進（過分極）を介する細胞外から細胞内への Ca^{2+} の流入抑制 [260]，血管平滑筋細胞内筋小胞体からの Ca^{2+} 放出抑制 [261]，血管平滑筋細胞内 cGMP 増加に由来する細胞内から細胞外への Ca^{2+} の汲み出し促進作用などが報告されており [261-263]，従来からの抗狭心症薬である硝酸薬作用に加え，Ca 拮抗薬とも異なる薬理作用を有する．このため，Ca 拮抗薬に抵抗性の冠攣縮性狭心症例に併用することにより，その効果が期待できる [245, 264-267]．またニコランジルは，血圧，心拍数，心機能に対する影響が少なく，徐脈や血圧の低い場合にも投与が可能であり，また併用投与されることも多い [267,268-270]．さらにニコランジルは高用量投与した場合にも血行動態には影響が少ないことが報告されている [264,265]．

2.4 β 遮断薬

クラス I なし．

クラス IIa

・冠動脈に有意狭窄のある冠攣縮性狭心症への β 遮断薬の併用．

クラス IIb

・冠動脈に有意狭窄のない冠攣縮性狭心症への β 遮断薬の併用．

クラス III

・冠動脈に有意狭窄のない冠攣縮性狭心症への β 遮断薬の単独投与．

β 遮断薬は，血圧や心拍数を抑制し心筋酸素消費量を低下させることで抗狭心効果を発揮する．したがって，多くの場合，酸素需要の増大による心筋虚血を呈する病態に対してよい適応となる．従来の非選択的 β 遮断薬は，相対的に α 受容体優位となり，血管収縮を助長して冠攣縮性狭心症を増悪させ [1]，予後を悪化させる [271] ことが知られている．冠狭窄病変が併存するために β 遮断薬を使う必要がある場合は，長時間型 Ca 拮抗薬を必ず併用することが推奨される [255]．

2.5 そのほかの冠攣縮抑制に有効な可能性のある薬剤

2.5.1 ビタミン，抗酸化薬

クラス I なし．

クラス IIa なし．

クラス IIb

・冠攣縮性狭心症へのビタミン E 製剤の投与．

クラス III なし．

異型狭心症を含めた冠攣縮性狭心症例では酸化ストレスが亢進し [68]，血中および LDL 中の抗酸化ビタミン，ビタミン E 濃度が低下していることが報告されており [63-65]，ビタミン E 製剤の経口投与が冠攣縮発作の抑制に有効である可能性がある [64,65]．Ca 拮抗薬投与後も発作の抑制が不十分な 6 例に対し，酢酸トコフェロール 300 mg を追加投与することにより，発作回数の減少が認められたことが報告されている [64]．また，30 例の冠攣縮性狭心症ではジルチアゼム 200 mg/day に酢酸トコフェロール 300 mg を追加投与することにより，上腕動脈の内皮依存性血管弛緩能

が改善するとともに発作回数が減少し，かつ，酢酸トコフェロール非投与群より発作回数が少なかったことも示されている[65]．

ただし，発作回数の減少度はプラセボ群と有意差が認められなかったことと，いずれも少数例での検討であり，本薬の有効性が確立されているわけではない．また，ビタミン C 投与では冠攣縮発作の抑制に直接有効というわけではないが，血管内皮機能改善とそれに伴ってアセチルコリンによる冠動脈収縮の緩和効果があることは示されており[272]，冠攣縮の治療効果が期待できる可能性もある．一般に，抗酸化薬による冠攣縮抑制効果には十分なエビデンスがあるとはいえない．有効例でも Ca 拮抗薬ほどの切れ味はない．Ca 拮抗薬や硝酸薬で十分な治療効果が得られない場合や，副作用などでこれらの薬が使えない場合の補助薬として投与を試みてもよいかもしれない．

2.5.2 エストロゲン

クラス I なし．

クラス IIa なし．

クラス IIb

・閉経後女性の冠攣縮性狭心症に対するエストロゲン製剤の投与．

クラス III なし．

健常人では，年齢とアセチルコリンに対する冠動脈の反応は負の相関を示し，加齢とともに血管は収縮し，その程度も強くなる[207]．加齢と血管内皮の関係について男女別に行った検討では[273]，男性では加齢とともに内皮依存性拡張反応は低下したが，女性では 50 歳ごろまで内皮機能は低下せず，その後，加齢とともに直線的に低下することが報告されている．このことは，女性では閉経が血管内皮機能低下出現の分岐点であることを示しており，女性の血管内皮障害の進展に女性ホルモンが深く関与していることを示唆している．心筋梗塞に罹患した閉経前女性の冠動脈エストロゲン受容体数は，健常女性よりも少ないとの報告もあることから[274]，エストロゲンは脂質代謝改善に加えて，血管への直接作用がその抗動脈硬化作用に重要な役割を果たしていると考えられている[275]．

閉経前女性の冠攣縮性狭心症例の狭心症発作は，月経周期内の内因性エストロゲンと密接に関連する[276]．発作頻度は，エストロゲンと内皮依存性拡張反応が下降する黄体末期から月経期にかけて増加し，エストロゲンと内皮依存性拡張反応が上昇する卵胞期にかけて減少する．したがって，閉経前女性で冠攣縮性狭心症が疑われる場合には，心臓カテーテル検査を行う時期を考慮する必要がある．内因性エストロゲンが高い卵胞期にアセチルコリン負荷試験を施行した場合，冠攣縮が誘発されないことも考えられるからである．閉経前健常女性では，月経周期中の内因性エストロゲンの変動とともに内皮依存性拡張反応が変動する[277]．したがって，閉経前の女性は，つねにエストロゲンの抗動脈硬化作用の恩恵にあずかっているわけではないことも理解される．とくに糖尿病や家族性脂質異常症などの動脈硬化危険因子を持つ閉経前女性は，黄体末期から月経期にかけて急性冠症候群に罹患しやすいと考えられる．

冠攣縮性狭心症発作は過換気負荷試験によって誘発される．この検査の感度は 62 % であるが，特異度は 100 % である[127]．閉経後女性にエストロゲンを投与すると，NO の産生，放出の増加とともに内皮依存性拡張反応が改善する[278,156]．そこで，閉経後女性の冠攣縮性狭心症例にエストロゲン投与前，投与中および投与中止後に過換気負荷試験を行い，その有効性を検討した．投与前および投与中止後は狭心症が誘発されたが，投与中は誘発されなかった[156]．このことから，女性の冠攣縮性狭心症発作予防にもエストロゲンが有効である可能性がある．したがって，通常の Ca 拮抗薬や硝酸薬などで発作の予防が困難な閉経後女性の難治性冠攣縮性狭心症例に対して，エストロゲン補充療法が有効である可能性がある．

ホルモン補充療法の心筋梗塞に対する一次・二次予防効果についての前向き研究である Women's Health Initiative（WHI）および Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study（HERS）では，ホルモン補充療法の予防効果がなかったことが報告されている[279,280]．AHA（American Heart Association）も虚血性心疾患予防を目的としたホルモン補充療法は慎重に行うように勧告している．しかし，これらの報告のほとんどは欧米人を対象とした心筋梗塞に対する予防効果を評価したものである．狭心症と心筋梗塞は分けて考える必要があること，わが国の特徴として冠攣縮が多いことなどを考えると，結果をそのままわが国に当てはめることには問題があると思われる．少なくとも，冠動脈に動脈硬化病変が認められない難治性冠攣縮症例にはホルモン補充療法も治療選択肢の一つとして考慮してもよいと思われる．これに関しては，今後，日本におけるホルモン補充療法の大規模研究が必要である．

2.5.3 ステロイド薬

クラス I なし．

クラス IIa なし．

クラス IIb

・冠攣縮性狭心症へのステロイド薬の投与．

クラスIII　なし.

冠攣縮性狭心症の多くは，硝酸薬，Ca拮抗薬，ニコランジル投与により，発作を寛解または予防することが可能である．しかし，一部の例では通常の治療に抵抗性を示すことがある．

甲状腺機能亢進症と冠攣縮性狭心症との合併が報告されている[281,282]．甲状腺ホルモン過剰による交感神経系の賦活化および血中カテコラミン濃度上昇による冠動脈壁のα受容体の活動性の亢進，β受容体の活動性の低下により，冠攣縮が生じやすい状態にあるという機序などが考えられている．また好酸球増多と冠攣縮との関連も報告されており，好酸球の顆粒中に含まれる主要基礎蛋白や好酸球カチオン蛋白による冠動脈血管内皮障害，好酸球から放出されるヒスタミン，セロトニンなどのオータコイドによる血管トーヌスの亢進が，冠攣縮に関与している可能性として考えられている[283,284]．

気管支喘息発作と難治性冠攣縮発作が併存した例にステロイド薬が有効であった症例報告もある[285]．この例では発作増悪時に好酸球が急激に増加しており，慢性甲状腺炎も併存していた．また，大量の硝酸薬，Ca拮抗薬，ニコランジル投与にも抵抗性の難治性冠攣縮に対してステロイド薬の投与が有効であった4例も報告されている[286]．この報告では，4例とも好酸球増多は認められなかったが，1例は慢性甲状腺炎，3例が気管支喘息で，うち2例は冠攣縮発作が喘息発作の増悪と関連していた．いずれの症例もステロイド薬の投与により冠攣縮発作の寛解，予防が可能となっている．通常の治療に抵抗性を示す難治性冠攣縮に対して，とくに気管支喘息などのアレルギー疾患を有する例では，ステロイド薬の投与を考慮する価値はあると思われる．

2.5.4 ファスジル（Rho キナーゼ阻害薬）

クラスI　なし.

クラスIIa

・難治性冠攣縮性狭心症患者の発作寛解のためのファスジル投与.

クラスIIb　なし.

クラスIII　なし.

Rhoキナーゼは血管平滑筋の分子スイッチの役割を果たしているが，冠攣縮部位の血管平滑筋にRhoキナーゼの活性が亢進していることを示す基礎的なエビデンスがある．ファスジルの前投与が，*in vivo* でセロトニン誘発性冠攣縮を用量依存性に抑制し，さらに，*in vitro* でセロトニン誘発性の冠動脈過収縮とMLCリン酸化亢進をともに濃度依存性に抑制した[38]．冠攣縮部位ではRhoキナーゼのmRNA発現やRhoキナーゼ活性が亢進しており，この活性亢進がファスジルの前投与により抑制されることも明らかにされている[125]．

臨床的にもいくつかのエビデンスが得られている．冠攣縮性狭心症例で，冠動脈内ファスジル投与により，アセチルコリン誘発性冠攣縮，虚血性心電図変化および胸痛が抑制されたという報告がある[15]．また，ファスジルは冠攣縮性狭心症患者で硝酸薬投与後に相加的な冠拡張作用を示すことが報告されている[287]．微小血管狭心症例でも，アセチルコリン負荷による乳酸産生，虚血性心電図変化および胸痛がファスジルにより有意に抑制された[202,288]．さらに，冠動脈バイパス術（coronary artery bypass grafting：CABG）直後などに生じた従来の血管拡張薬療法では十分予防できない難治性冠攣縮に対しても，ファスジルは著明な改善効果を示した[289-291]．これらの結果は，ヒトの冠攣縮分子機構にもRhoキナーゼの活性化がその成因に深く関与していることを示す．現在，ファスジルの使用は静脈内投与に限られるが，今後，経口内服薬の開発により，冠攣縮性狭心症の有望な治療薬となる可能性がある．

2.5.5 スタチン系薬剤（スタチン）

クラスI　なし.

クラスIIa　なし.

クラスIIb

・冠攣縮性狭心症へのスタチン投与.

クラスIII　なし.

スタチンには，脂質改善効果を超えた作用があり，多くの病態での有用性が報告されている．冠攣縮性狭心症に対してもスタチンが有効であることはStatin and Coronary Artery Spasm Trial（SCAST）の報告が示している[231]．冠攣縮は，冠動脈の血管内皮障害を根底として冠動脈がリモデリングをきたし，冠動脈平滑筋の過収縮により虚血を生じる疾患であると考えられる．冠攣縮の症例では，内皮由来NOの活性低下，炎症，易血栓形成，内膜肥厚などの内皮障害が認められ，平滑筋のCa^{2+}感受性が上昇して冠動脈平滑筋が過剰収縮をきたしやすくなっている．Ca^{2+}感受性には内皮由来NOの活性低下により活性化されたRho関連蛋白分解酵素経路（Rho-associated proteinkinase：Rho/ROCK pathway）が関わっている[126]．スタチンは脂質低下に加えて内皮機能改善作用，抗炎症作用およびRhoキナーゼ抑制作用も有することが知られており，Ca拮抗薬に加えて冠攣縮の新しい治療薬になることが期待される．

SCAST 研究では，フルバスタチンの冠攣縮抑制効果が検討されている．フルバスタチンは，eNOS 遺伝子，とくに -786T/C 多型を持つ遺伝子の転写活性を増大させることが報告されている[292]．冠動脈造影を施行し，アセチルコリン負荷試験で陽性と診断された有意狭窄のない冠攣縮性狭心症で，標準的な Ca 拮抗薬にフルバスタチン 30 mg/day を追加するスタチン群 31 例と非スタチン群 33 例に無作為に割付を行い，治療開始 6 か月後の冠攣縮陽性率を再評価したところ，スタチン群では，アセチルコリン負荷試験による冠攣縮再陽性率が有意に減少していた．以上の結果から，スタチン（とくにフルバスタチン）は，Ca 拮抗薬とともに冠攣縮の治療薬になると考えられる．

今後，他のスタチンなどのクラス効果の評価や投与量，投与期間などの検討が必要と考えられる．

2.5.6
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system：RAAS）抑制薬

クラス I　なし．
クラス IIa　なし．
クラス IIb
・冠攣縮性狭心症への RAAS 抑制薬投与．
クラス III　なし．

Ca 拮抗薬に ARB を併用することで冠攣縮の発作頻度が減少したという報告がある[293]．また，ACE 阻害薬や ARB がニトログリセリンの耐性を軽減したという報告もある[294,295]．これらのおもな理由として，ACE 阻害薬や ARB がアンジオテンシン II の働きを抑えて冠動脈の収縮を抑制すること，ACE 阻害薬によるブラジキニンの活性化が NO 活性を上げること，ARB がアンジオテンシンタイプ 2（AT_2）受容体を刺激して NO 活性を促進することなどが関与していると思われる．また，ACE 阻害薬や ARB はアンジオテンシン II によって亢進した酸化ストレスの抑制効果が期待されている．さらに，アルドステロンも NO を減少させ，酸化ストレスを上昇させることから，抗アルドステロン薬も冠攣縮を抑制できる可能性がある．しかし現時点では，それぞれの RAAS 抑制薬による冠攣縮の予防効果が十分に証明されたとはいえない．

3.
PCIの併用

クラス I　なし．
クラス IIa
・高度な器質的狭窄を伴う冠攣縮性狭心症への，十分な冠拡張薬を併用して施行する PCI．
クラス IIb　なし．
クラス III
・高度な器質的狭窄を伴わない冠攣縮性狭心症に施行する PCI．

高度狭窄を伴う冠攣縮性狭心症に対する PCI の有用性は，冠攣縮を伴わない通常の狭窄病変に対する PCI と変わりない[16, 296, 297]．しかし，ステントを用いずにバルーンだけで拡張したあとに Ca 拮抗薬を投与しないと，拡張部位に高率に攣縮をきたし狭心症状が持続する．またバルーンだけの治療では Ca 拮抗薬を投与しないと再狭窄率も高くなる[296,297]．

欧米では冠攣縮性狭心症の多くが高度狭窄を有しており[298]，高度狭窄部位だけに攣縮が認められることが多い[299]．したがって，PCI 後に数か月間 Ca 拮抗薬を継続し，再狭窄が生じなければ冠攣縮も認められなくなることが多い[296]．

しかし，日本では冠攣縮性狭心症の多くが冠動脈に軽度の狭窄しか有さず，とくに異型狭心症ではその 2/3 以上が多枝冠攣縮を示す[48]．日本人の高度狭窄を伴う冠攣縮性狭心症でも，高度狭窄を有しない冠攣縮性狭心症と同様に高率に多枝冠攣縮を生じる[16]．したがって欧米人とは異なり，PCI 後に冠攣縮が消失する可能性は低く，PCI 後に再狭窄が生じなくても拡張部以外の部位で攣縮が認められることが多い[16]．ステント治療を行ったあとの慢性期に冠攣縮誘発試験を行うと，ステント部位には攣縮は生じないが，ステントのエッジを含めた拡張した冠動脈の別の部位や他枝に攣縮が誘発されることが多い[16]．欧米では冠攣縮性狭心症の PCI 後には数か月間だけの Ca 拮抗薬内服が推奨されている[296]．しかし，日本人では PCI 後に数か月間の Ca 拮抗薬内服を行っても冠攣縮が消失する可能性は低いので，Ca 拮抗薬の内服中止は冠攣縮が他枝も含めて誘発されなくなったことを確認したあとに行うことが望ましい[16]．

高度狭窄を伴わない薬物抵抗性の冠攣縮に対して，ステントを用いて機械的に攣縮を抑制する症例報告はあるが，

現時点では狭窄を有しない冠攣縮に対する PCI の適応はない．日本人では冠攣縮が局所に限局することが少ないので治癒する可能性は低く，最大限の薬物治療に比べてステントで機械的に冠攣縮を抑制するほうが優れているという報告はない．

IV. 冠攣縮に関する諸問題

1. 難治性冠攣縮性狭心症

冠攣縮性狭心症の発作は，通常，硝酸薬や Ca 拮抗薬などの冠血管拡張薬により寛解または抑制することが可能であるが，これらの薬剤に抵抗性を示し，発作の寛解，抑制がみられない，いわゆる難治性の冠攣縮性狭心症例が存在する．難治性冠攣縮性狭心症の頻度については，厚生労働省研究班による委託事業研究（10 公 -5）により検討されている [92]．当研究では，難治性冠攣縮性狭心症を 2 種類の冠血管拡張薬を投与しても狭心症を予防できない症例と定義している．この報告によると，全国 15 施設から集められた 2251 例の狭心症中，冠攣縮性狭心症が 921 例（40.9 %）存在し，そのうち 126 例（13.7 %）は難治性であった．また，難治性例は，非難治性例に比べて年齢が低く，喫煙および正常血圧者の割合が高いという特徴を有していた．

一方，有意な器質的狭窄のない冠攣縮性狭心症例で，長時間作用型 Ca 拮抗薬を処方して退院となった 71 例を外来加療し，発作の出現頻度を検討した報告がある．この報告によると，外来加療中，発作出現のため 63 %の症例で硝酸イソソルビドやニコランジルの追加投与が必要であり，さらにそれらの症例のなかには心臓カテーテル検査時の冠攣縮誘発試験でびまん性の冠攣縮所見を有する例が高率に認められた [300]．

冠攣縮の発生機序には，喫煙などの生活習慣に関する危険因子に加えて遺伝的な背景が関与することが示唆されている．前述の報告でも，難治性冠攣縮性狭心症例のアセチルコリン負荷時の冠動脈造影所見として，びまん性攣縮例が多く認められることや，冠攣縮性狭心症例は，冠動脈だけでなく上腕動脈の NO 合成能低下が認められることも，難治性冠攣縮例の遺伝的要因の関与を強く示唆する所見である．

冠攣縮に関与する遺伝子変異の一つとされる eNOS 遺伝子変異（-786T/C 多型）の冠攣縮の予後への関与を調べた検討結果では，本遺伝子多型は心臓死をエンドポイントとする予後には影響を及ぼさなかったが，冠攣縮の再発による再入院が高頻度に認められたことが報告されており，当遺伝子多型が難治性冠攣縮の要因の一つであることを実証する結果となった [81]．

冠攣縮の発生機序の複雑性から，Ca 拮抗薬，硝酸薬での冠攣縮を予防できない症例に対しては，他の抑制機序による内服治療が必要になる．「III. 治療」に記してあるように，Ca 拮抗薬や硝酸薬に加え，現在までに冠攣縮治療，予防に関して種々の薬剤が考えられており，冠攣縮予防への新たなアプローチとして期待されている．各薬剤の難治性冠攣縮に対する有効性については，現時点では症例報告の域を越えないが，Rho キナーゼ阻害薬であるファスジルに関してはCABG（冠動脈バイパス術）直後に生じた難治性冠攣縮に対しての改善効果が認められており，今後，難治性冠攣縮に対する有用な治療薬となりうる可能性がある [289]．将来的には，他の薬剤に関しても大規模試験による有効性の検討が必要であり，今後，冠攣縮の機序の解明が進むにつれ，予防薬に関してもさらなる研究が進むことが切望される．

2.
冠攣縮と心臓突然死

自動体外式除細動器（automated external defibrillator：AED）が普及し，院外心停止の救命率は年々向上している．心原性心停止のおもな原因は，冠動脈内プラークの破綻，血栓形成による急性冠症候群であるが，冠動脈造影像で器質的異常を認めない患者群が少なからず存在する．過去の心臓性突然死剖検例の検討でも，日本人では冠動脈に有意病変が明らかではなかった症例の頻度が高い[301]．

冠攣縮研究会による多施設共同研究では，登録された冠攣縮性狭心症 1429 例のうち 35 例（2.5 %）が院外心停止からの蘇生例であった．院外心停止例では非院外心停止に比べて年齢がより若く，誘発試験では左前下行枝攣縮の頻度がより高いという特徴を有していた．院外心停止例と非院外心停止の 5 年間のイベント回避率（死亡，非致死的心筋梗塞，狭心症不安定化ないし心不全入院，重症不整脈）を比較したところ，院外心停止蘇生例では 72 %，非院外心停止例 92 %と，院外心停止例はハイリスク症例であると考えられた[22]．

院外心停止後蘇生例で冠攣縮が誘発された場合，植込み型除細動器（ICD）の適応をどのように考えるべきか，現時点ではエビデンスといえるものはない．少数例を対象にした検討では，自然発作あるいは冠攣縮薬物誘発試験により心室頻拍，心室細動が認められた例に対して ICD が植え込まれ，長期経過観察された報告がある[302-304]．このうち，症例 8 例を平均 3.5 年追跡したイタリアからの報告[302]では，効果と限界の両面が報告されている．すなわち，最大量の Ca 拮抗薬投与下でも 8 例全例に狭心症と心室細動の再発が認められ（中央値：退院 15 か月後），4 例で ICD の適正作動が認められたが，1 例は ICD 植え込み 18 か月後に，ICD の適正作動にもかかわらず無脈性電気活動（pulseless electrical activity：PEA）の状態となり死亡したことが報告されている．『不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011 年改訂版）』では，持続性心室頻拍，心室細動に対する ICD の適応として，急性虚血による頻拍で，十分な薬物治療にもかかわらず，再度その原因に曝露されるリスクが高いと考えられる場合，クラス IIb として位置づけられた[305]．薬物により虚血発作が予防されれば ICD の適応とはならないが，難治性で発作が予防できなければ ICD も考慮されるかもしれない．今後の難治性冠攣縮例の治療を考慮するうえでの課題である．

また，前述したわが国の多施設共同研究において，冠攣縮性狭心症の予後と関連する，「院外心停止の既往」，「喫煙」，「安静時狭心症」，「器質的有意狭窄」，「多枝攣縮」，「発作時 ST 上昇」，「β 遮断薬の使用」の 7 項目にそれぞれ重みづけを行い点数化し合計すると，その合計点が大きくなるほど，将来，心血管イベントを発生する可能性が高くなることが示された（**図 11**）[306]．この新たなリスクスコアは冠攣縮性狭心症診療の有用なツールとして，今後，実地臨床で広く使用されることが期待される．

予後関連因子	スコア
院外心停止の既往	4
喫煙	2
安静時狭心症	2
器質的有意狭窄	2
多枝攣縮	2
発作時 ST 上昇	1
β遮断薬の使用	1

リスクスコア合計点　0〜14 点

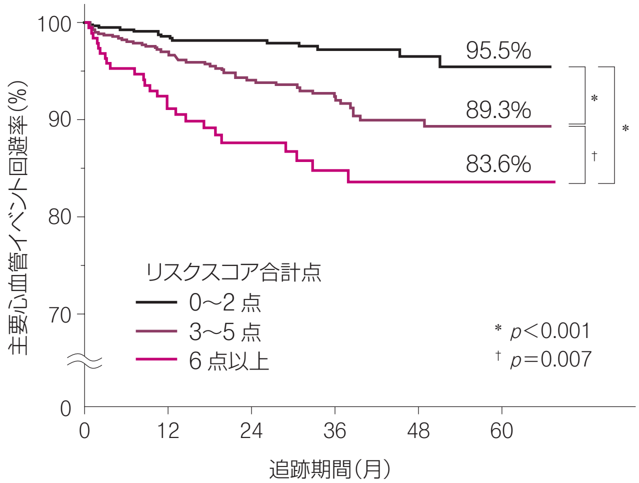


図 11　冠攣縮性狭心症のリスクスコアと心血管イベント回避率
（Takagi Y, et al. 2013[306] より）

3. 冠微小血管攣縮

3.1 微小循環の重要性

有意の動脈硬化性病変がなければ，太い冠動脈は全冠血管抵抗の約 5 %しか関与していない．このことは微小血管が心筋血流調節の中心的な役割を果たしていることを意味しており，その調節機構の破綻は，太い冠動脈の異常（狭窄あるいは攣縮）の有無にかかわらず虚血を惹起させうる．冠微小循環異常に基づく心筋虚血の発生機序に関していくつかの可能性が推定されている．それらは，冠微小血管の拡張能の低下[307]，あるいは左室壁内における不均一な血管拡張に起因する盗血現象，冠微小血管攣縮などである[308]．冠微小血管の拡張能低下例では，心房頻拍ペーシングやハンドグリップ，あるいはアデノシン負荷によって左室局所や心内膜下の血流低下や心筋虚血を生じることが報告されているが，このような冠微小血管の代謝性拡張不全は，運動中の心筋虚血（労作性狭心症）の原因となりうる．

一方，冠微小血管の過収縮（攣縮）が生じれば，心筋酸素需要の増加を伴わない，すなわち安静時における狭心症が生じると考えられる．冠微小血管攣縮により，心電図異常（ST 上昇あるいは下降）を伴う狭心症が起こるという多くの報告がある[307]．

3.2 微小血管狭心症

労作時あるいは安静時の狭心症様症状を訴え，冠動脈造影を施行された症例のなかに，心表面を走行する冠動脈に血流を障害する高度狭窄病変や冠攣縮のいずれも認められない症例が少なからず存在することは以前から知られており，このような症例を微小血管狭心症（microvascular angina）と総称する．微小血管狭心症の臨床像の特徴については，以下のようにまとめられている．すなわち，女性，とくに閉経後の女性に多い[307]，胸痛の性状や ST 下降のパターン（運動負荷，Holter 心電図所見で認められるもの）によって古典的な狭心症と区別することができない[308]，労作以外に安静時にも胸痛を生じることが多い[202]，胸痛の持続時間が 10 分以上のことがまれでない[309]，速効性硝酸薬が有効な症例は 50 %以下[310]，生命予後は良好であるものの，狭心症症状の増悪やそのための再入院がまれでない[24]，などである．わが国における検討でも，微小血管狭心症患者では女性の比率が有意に高いが，欧米と比べて安静時狭心症例の多いことが特徴であり，冠微小血管攣縮が虚血の発生に関与している可能性が指摘されている[308]．

3.3 冠微小血管攣縮による狭心症

1998 年に，微小血管攣縮によると考えられる狭心症の特徴について，多数例での報告がわが国から行われた[202]．すでに述べたように閉経後の女性に多く，生命予後は悪くないものの，Ca 拮抗薬などの抗攣縮薬に治療抵抗性の症例がまれでない[308]．欧米での検討は症例報告にとどまっていたが，2012 年にドイツからの報告によると，冠動脈造影を施行された労作性狭心症例のうち，約 15 %が微小血管攣縮による狭心症であった[309]．やはり女性に多く，労作時だけでなく安静時にも胸部症状のあることが特徴であった．

冠微小血管攣縮は冠動脈造影で確認することはできないので，誘発試験の結果から間接的にその存在を推定する[202,309,310]．冠動脈内へのアセチルコリンもしくはエルゴノビン投与による冠攣縮誘発試験中に，大きな冠動脈に攣縮が認められないにもかかわらず狭心症症状が誘発され，このときに明らかな冠血流速度の低下（造影遅延や Thrombolysis In Myocardial Infarction〈TIMI〉フレーム数の増加），心電図上の虚血性変化の出現，心筋乳酸産生を伴うなどの心筋虚血の直接・間接的所見が出現した場合に冠微小血管攣縮と診断する．

冠微小血管攣縮は単独で狭心症の原因となりうるが，さらに大きな冠動脈の攣縮による冠攣縮性狭心症の少なくとも一部でも，冠微小血管攣縮が症状（心筋虚血）に寄与していることが推測されている[24]．大きな冠動脈の攣縮と微小血管攣縮が同時に合併する例は女性に多く，また病歴上，典型的な狭心症症状に加えて 30 分以上続く胸痛の既往が多く，これらの特徴は上に述べた微小血管狭心症の一般的な臨床像に似ている．そのほか微小血管の過収縮，攣縮は，冠動脈の器質的狭窄病変に起因する不安定狭心症でも虚血の原因となっている可能性があり，虚血性心疾患全般にわたって病態を修飾していると考えられる[311]．

冠微小血管攣縮性狭心症では Ca 拮抗薬の有効性が低い[308,312]．冠微小循環異常による狭心症患者で有用性が報告された薬物としては，ニコランジル，ACE 阻害薬，抗酸化薬，Rho キナーゼ阻害薬などがある．いずれも少数例での検討であり，有効性を確立するほどの十分な証拠はない[288]．治療法が確立されていないことから，狭心症症状の増悪やそのための再入院がまれでなく，患者の QOL の低下だけでなく社会医療経済学的にも問題である．

冠微小血管攣縮は，その定義からわかるように冠動脈造影で確認できない微小血管の異常であり，一般に診断が困難である．アセチルコリンやエルゴノビンを用いた冠攣縮誘発試験で，大きな冠動脈に攣縮が発生していないにもかかわらず胸痛や虚血性心電図変化が生じる例は決してまれではない[202,309]．冠微小血管攣縮による狭心症患者の予後や治療を今後さらに詳細に検討するためには，診断基準を標準化して，多施設で前向きに評価するという系統的アプローチが必要である．

4. CABG 後の冠攣縮

冠攣縮性狭心症に対する CABG の適応は，有意の器質的冠動脈狭窄を伴う場合である[313]．器質的狭窄が有意でない冠動脈に血行再建した場合には，冠動脈とグラフトの血流競合によって早期グラフト閉塞に陥りやすい．また，グラフト吻合部の末梢でびまん性冠動脈攣縮が発生することがある．したがって，有意の器質的冠動脈狭窄を伴わない場合は，CABG の臨床的効果は不良で推奨されない[314]．器質的冠動脈狭窄を伴う冠攣縮性狭心症では，CABG による狭心症発症および生存率の改善効果は，冠攣縮性狭心症を伴わない器質的冠動脈狭窄だけの不安定狭心症例に対する CABG の効果と同等であることが報告されている[315]．

CABG 術中術後は，麻酔，手術侵襲，体外循環による内因性血管収縮性物質の産生，外因性カテコラミンや血管収縮薬の投与，さらに麻酔前の強制過換気などにより冠攣縮が発生しやすい状態にある．さらに，周術期には血行動態が不安定であるため，いったん冠攣縮が発生すると重篤で致死的状態になる場合がある．周術期の冠攣縮は突発的に発生し，さまざまな心筋虚血の徴候を示す．術中術後の冠攣縮は反復性が特徴であり，肺動脈圧の上昇を伴うこともあり，各種モニターによる厳重な管理が必要である．心筋保護不良による心筋障害やグラフト血流不全によっても手術中に心筋虚血徴候を示すため，これらの病態と冠攣縮との鑑別が必要である．

術中術後の冠攣縮には一般にニトログリセリン，長時間作用型硝酸薬，Ca 拮抗薬が有効である[316,317]．K^+ チャンネル開口薬であるニコランジルも冠攣縮の抑制に有効である[318]．さらに，手術近接期の冠攣縮予防として，心筋保護液へのジルチアゼム添加，ニトログリセリンの持続静脈内注入，ニフェジピンの間欠的投与などが報告されている[319]．いったん術中冠攣縮が発生した場合は，ニトログリセリンの静脈内投与は無効なことが多く，攣縮している冠動脈内へのニトログリセリンやベラパミルの直接注入が有効であるとの報告がある．一方，術中術後の冠攣縮に対して Ca 拮抗薬による治療を中止したときのリバウンド現象が報告されている．Rho キナーゼ阻害薬であるファスジルが，CABG 直後に生じた難治性冠攣縮に対して改善効果を有することが報告されており，今後，術後の難治性冠攣縮に対する有用な治療薬となりうる可能性がある[289]．

薬物以外の冠攣縮への対応として，大動脈内バルーンパンピング（intraaortic balloon pumping：IABP）は拡張期冠動脈血流を増加させ，心血管系の反射性緊張を変化させ，冠攣縮を緩和することによって心筋梗塞の発症を減少させることが示唆されている．術中術後の冠攣縮には，単一の冠動脈やグラフトの攣縮と，広範囲の冠動脈やグラフトの攣縮の 2 型が報告されている．前者では血管拡張薬と IABP で治療できるが，後者ではショック，心停止に陥り経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support：PCPS）が必要となる[320]．術中術後の冠攣縮に対する心臓交感神経叢切除術は，除神経が不完全なため臨床効果が不良である[321]．手術時には体外循環，低体温，心筋保護液の使用が冠攣縮の誘因になりうるが，体外循環を用いない CABG でも冠攣縮性狭心症発症の報告がある．冠攣縮性狭心症例に対する CABG を体外循環心停止下に行うのがよいか，心拍動下に行うのがよいかについては定説がない．

CABG 後には冠動脈の攣縮に加えて，グラフト自体の攣縮が問題となる．エルゴノビン負荷試験は大伏在静脈グラフトの径を有意に変化させるが，内胸動脈グラフトの径を変化させない[322]．橈骨動脈，胃大網動脈グラフトは内胸動脈グラフトと比較して攣縮を発生しやすいことなどが報告されている[323]．

5. たこつぼ型心筋症における冠攣縮の関与

たこつぼ型心筋障害ないし心筋症は，急性冠症候群，急性心筋梗塞に類似した症候と心電図変化（ST 上昇，異常 Q 波，陰性 T 波など）を主徴とする急性発症の一過性心筋障害である．医療行為などの身体的および精神的苦痛，緊張を契機に高齢，女性に好発する．軽微な心筋逸脱酵素の上昇にとどまり，有意の冠動脈狭窄病変に関連しない特異な形態（たこつぼ型）の壁運動異常が慢性期には改善するなどの病態上の特徴を有する．

たこつぼ型心筋障害ないし心筋症の成因の詳細は不明

である．わが国の初期報告[234,235]，およびその後の複数の後ろ向きの症例集積[236-239]では，自然発作および慢性期の誘発試験により冠攣縮が観察され，その頻度は0～43 %と各報告[236,238,239,324-326]で異なるが，冠攣縮性狭心症による心筋障害の一形態としての関与が推測される．また壁運動異常に一致しない冠動脈病変は0～40 %に合併する[236,238,239,324-326]．しかし，一般的な冠攣縮による心筋障害とは異なり，また誘因となる病態，背景疾患，病状とも異なる．また，欧米のデータ[324-329]では，冠攣縮の関与は明確ではない．加えて，心尖部主体のたこつぼ型心筋症では心電図変化が虚血とは異なる[330]．

心尖部に限局しない壁運動は15～25 %[331]に認められ，背景などに相違はないが，反復例では背景疾患の十分な検索が必要である．一方，治療においては機能的左室流出路狭窄により遷延する低血圧例では β 遮断薬使用が考慮される[332]．したがって，冠攣縮の関与の診断およびその増悪に留意する．また，たこつぼ型心筋障害ないし心筋症には，再発および突然死があり経過観察が必要であるが，冠攣縮の有無に関わらず長期の薬剤治療の効果は，いまだ明確とはなっていない．

6. PCI後の冠攣縮

1977 年，Gruentzig により開始された PCI は，1990 年代に入りバルーン以外のさまざまな新しいデバイスが導入され，急速に進歩している．そのなかでも，金属ステント（bare metal stent：BMS）は急性冠閉塞を1 %未満とし，再狭窄抑制作用を有することから有用なデバイスとして普及した．さらに2000 年代に入り，薬剤溶出ステント（drug-eluting stent：DES）が開発され，BMS 留置例の20～35 %に認められた新生内膜増殖によるステント再狭窄をほぼ数%まで激減させることに成功した[333]．2004 年に，わが国でも第一世代の DES であるシロリムス溶出ステント（Cypher ™），パクリタクセル溶出ステント（Taxus ™）が相次いで保険償還され，欧米諸国同様，爆発的に使用数が増加した．しかし，DES での使用経験が増えるにつれ，DES は BMS と比較して生命予後をさらには改善させず[334]，慢性期にはむしろ遅発性ステント血栓症や冠攣縮などの BMS では認められなかった新たな器質的・機能的異常をひき起こすことが明らかとなり，DES 使用に対して警鐘が鳴らされることとなった[335-338]．

DES によってひき起こされる重要な冠動脈の機能的異常が，過収縮反応（冠攣縮）の問題である[339, 340]．DES 留置後に生じた多枝攣縮による死亡例も報告された[340]．BMS 時代からアセチルコリン冠動脈注入により，バルーン拡張部と比較して BMS 近傍に過収縮反応が認められることが報告されており[341]，その機序としてステント留置に伴う内皮障害の関与が疑われた．このため DES 留置血管の内皮機能についても運動負荷，ペーシング負荷，アセチルコリン負荷試験などを用いて検討された．一般的に運動負荷やペーシング負荷では，冠血流やずり応力の増加に伴い血管内皮から NO が分泌され，正常血管や BMS 留置血管では血管径の拡張が認められる．しかし，DES 留置冠動脈では DES の両端や遠位部で，逆に血管過収縮反応が観察された[17,342]．また DES 留置血管では BMS 留置部と比較して，アセチルコリン冠動脈内注入によりステント近傍（とくにステント遠位部）の過収縮反応の程度が増大することが報告された[18,343]．2010 年前後からわが国の臨床現場に導入された第二世代 DES（Endeavor ™，Xience ™ /Promus ™，Nobori ™）では，内皮再被覆化は第一世代 DES に比べると改善した[344]．一方で，ステント近傍の異常過収縮反応は第一世代 DES と比較して第二世代 DES では軽減はしたものの，BMS と比較すると有意な過収縮を呈しており[345]，その原因が単なる内皮機能の異常だけでは説明がつかないと考えられた．近年，DES 留置後の血管機能障害発生機序として，血管平滑筋の分子スイッチである Rho キナーゼの活性化が重要な役割を果たしていることがブタ DES モデルと冠動脈疾患例で示され，DES 留置により，内皮機能の異常だけでなく血管平滑筋機能の異常もひき起こされることが明らかとなった[346,347]．

現時点では，DES 留置に伴う血管機能障害が，どの程度まで冠攣縮性狭心症の発症に関与するかは不明であるが，第一世代 DES を留置した連続症例で，慢性期確認冠動脈造影の際にアセチルコリン負荷試験を施行したところ，71.4 %の症例で負荷試験が陽性であったとわが国で報告された[348]．さらに緊急 PCI を施行した急性心筋梗塞症例では，慢性期アセチルコリンに対する血管拡張反応がシロリムス溶出ステント留置群で有意に低下しており，左室壁運動の回復にも障害をきたすことが報告されている[349]．これらの知見は，DES 留置後に生じる血管機能障害が臨床的に重要な治療対象であることを示唆している．近年，ブタ DES モデルにおいてニフェジピン徐放錠の長期投与が DES 留置後の冠動脈収縮反応や微小血栓形成，炎症反応，Rho キナーゼ活性亢進などに対して抑制作用を示すことが示された[350]．また，ヒト DES 留置例で糖尿病治療薬ピオグリタゾン[351]と ARB テルミサルタン[352]が，それぞれステント近傍の異常過収縮反応を抑制したと報告され

たが，いずれも少数例であり，今後，大規模な多施設前向き研究が必要であると考えられる．

7. 非心臓疾患の周術期に発症する冠攣縮

社会の高齢化と生活習慣の変化に伴い，動脈硬化性疾患が増加していることもあり，非心臓疾患でも術前の冠動脈疾患のスクリーニングは重要な検査となっている．現在の方法としては，自覚症状の有無，動脈硬化危険因子のチェック，運動負荷試験，負荷心筋シンチグラムおよび MDCT が主流であるが，詳細な自覚症状を聴取し，冠攣縮発作をスクリーニングすることは，非心臓疾患の周術期を安全に経過させるために重要である．最近の報告では，連続 77745 例の非心臓疾患の手術において，42 症例（心筋梗塞 9 例，致死性不整脈 4 例，不安定狭心症 29 例）の心臓イベントが発症しており，そのうち 18 例は冠攣縮発作であった [353]．周術期に冠攣縮性狭心症が発症することは多くはないが，発症すると重大な問題をひき起こすことも考えられる．循環器内科医だけでなく，各診療科の医師も冠攣縮の存在を意識して術前の十分な病状の聴取や検査を行う必要がある．

付表　冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013 年改訂版）：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位（民間企業）	株主	特許権使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族，または収入・財産を共有する者についての申告
班長： 小川　久雄				アストラゼネカ エーザイ 協和発酵キリン サノフィ 塩野義製薬 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 ファイザー ＭＳＤ		第一三共 バイエル薬品	アストラゼネカ アステラス製薬 エーザイ 大塚製薬 興和創薬 塩野義製薬 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 中外製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム ノバルティス・ファーマ ＭＳＤ		
班員： 赤阪　隆史	セント・ジュード・メディカル テルモ			アステラス製薬 アボット バスキュラージャパン 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 興和創薬 セント・ジュード・メディカル		第一三共 セント・ジュード・メディカル 生産開発科学研究所	セント・ジュード・メディカル アステラス製薬 大塚製薬 アボット バスキュラージャパン 第一三共 テルモ ボストン・サイエンティフィック グッドマン		
班員： 奥村　謙				日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 第一三共 ファイザー 田辺三菱製薬 ジョンソンエンドジョンソン 日本メドトロニック					
班員： 木村　一雄				ＭＳＤ 第一三共		トーアエイヨー 日本イーライリリー 生産開発科学研究所 バイエル薬品	ＭＳＤ アステラス製薬 アストラゼネカ サノフィ・アベンティス シェリング・プラウ ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー 塩野義製薬 興和創薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		
班員： 下川　宏明				第一三共 バイエル薬品 協和発酵キリン 日本ベーリンガーインゲルハイム					
班員： 野出　孝一				日本ベーリンガーインゲルハイム ＭＳＤ 第一三共 武田薬品工業 アストラゼネカ アステラス製薬 ファイザー 興和創薬 ノバルティスファーマ 田辺三菱製薬 バイエル薬品 大日本住友製薬 塩野義製薬			日本ベーリンガーインゲルハイム アステラス製薬 第一三共 フクダ電子		

著者	雇用または指導的地位（民間企業）	株主	特許権使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族，または収入・財産を共有する者についての申告
班員： 水野　杏一				協和発酵キリン サノフィ 第一三共 ノバルティスファーマ		塩野義製薬			
班員： 室原　豊明				ＭＳＤ 興和創薬 サノフィーアベンティス 第一三共 大日本住友 武田薬品工業 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム ノバルティス・ファーマ バイエル薬品 ファイザー			アステラス製薬 ノバルティス・ファーマ 日本ベーリンガーインゲルハイム サノフィーアベンティス 田辺三菱製薬 興和創薬 ＭＳＤ 大塚製薬 第一三共 大日本住友製薬 武田薬品工業 ファイザー		
班員： 安田　聡				武田薬品工業 ノバルティスファーマ 第一三共					
班員： 山岸　正和				アステラス製薬 興和創薬 塩野義製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム			アステラス製薬 大塚製薬		
班員： 吉村　道博				ノバルティスファーマ 協和発酵キリン 第一三共 ファイザー ＭＳＤ 持田製薬 アステラス製薬			日本ベーリンガーインゲルハイム		
協力員： 尾山　純一							フクダ電子		
協力員： 小島　淳							帝人在宅医療		
協力員： 小菅　雅美				第一三共		トーアエイヨー			
協力員： 鈴木　洋							塩野義製薬 興和創薬 日本ベーリンガーインゲルハイム		
協力員： 中山　雅文								ファイザー 協和発酵キリン 日本ベーリンガーインゲルハイム	

法人表記は省略．上記以外の班員・協力員については特に申告なし

申告なし

班員：井上　晃男　なし
班員：川嶋　成乃亮　なし
班員：川筋　道雄　なし
班員：末田　章三　なし
班員：嶽山　陽一　なし
班員：田辺　恭彦　なし
班員：土橋　和文　なし
班員：服部　隆一　なし
班員：三羽　邦久　なし
班員：毛利　正博　なし

協力員：阿部　七郎　なし
協力員：石橋　耕平　なし
協力員：雪吹　周生　なし
協力員：小川　崇之　なし
協力員：海北　幸一　なし
協力員：川尻　剛照　なし
協力員：河野　宏明　なし
協力員：副島　弘文　なし
協力員：髙橋　潤　なし
協力員：野口　輝夫　なし

文献

1. Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. Circ Res 1983; 52: I147-152.
2. Ogawa H, Yasue H, Oshima S, et al. Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. Circulation 1989; 80: 1617-1626.
3. Soejima H, Irie A, Miyamoto S, et al. Preference toward a T-helper type 1 response in patients with coronary spastic angina. Circulation 2003; 107: 2196-2200.
4. Yasue H, Kugiyama K. Coronary artery spasm: Japanese view. Coron Artery Dis 1990; 1: 668-673.
5. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007; 297: 1197-1206.
6. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between japanese and caucasians with recent myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 1102-1108.
7. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 523-527.
8. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. 3-year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 147-152.
9. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. Circulation 1993; 87: 76-79.
10. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. Hum Genet 1998; 103: 65-69.
11. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. Circulation 1999; 99: 2864-2870.
12. 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.
13. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation 1988; 78: 1-9.
14. Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. Int J Cardiol 1988; 18: 331-349.
15. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. Circulation 2002; 105: 1545-1547.
16. Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1120-1126.
17. Togni M, Windecker S, Cocchia R, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxic coronary vasoconstriction. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 231-236.
18. Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K, et al. Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation. Circ J 2007; 71: 220-225.
19. Ogawa H, Akasaka T, Hattori R, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. Circ J 2010; 74: 1745-1762.
20. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. Circulation 2011; 124: 1774-1782.
21. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. Eur Heart J 2013; 34: 258-267.
22. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 295-302.
23. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. Am J Med 1959; 27: 375-388.
24. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, et al. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 847-851.
25. Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, et al. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 352-357.
26. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, et al. Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. Science 1983; 221: 560-562.
27. Vandergoten P, Benit E, Dendale P. Prinzmetal's variant angina: three case reports and a review of the literature. Acta Cardiol 1999; 54: 71-76.
28. Suzuki H, Kawai S, Aizawa T, et al. Histological evaluation of coronary plaque in patients with variant angina: relationship between vasospasm and neointimal hyperplasia in primary coronary lesions. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 198-205.
29. Lin CS, Penha PD, Zak FG, et al. Morphodynamic interpretation of acute coronary thrombosis, with special reference to volcano-like eruption of atheromatous plaque caused by coronary artery spasm. Angiology 1988; 39: 535-547.
30. 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.
31. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? J Am Coll Cardiol 1991; 18: 904-910.
32. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1442-1452.
33. Koyanagi S, Takeshita A, Nakamura M. Clinical characteristics of sudden cardiac death in patients with vasospastic angina. Jpn Circ J 1989; 53: 1541-1545.
34. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. Br Heart J 1983; 50: 127-134.
35. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989; 2: 941-944.
36. Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction. N Engl J Med 1983; 309: 220-223.
37. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. Circulation 1996; 94: 266-271.
38. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, et al. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm. Cardiovasc Res 1999; 43: 1029-1039.
39. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2351-2358.
40. Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al. Vasodilatory effect of subsequent administration of fasudil, a rho-kinase inhibitor, surpasses that of nitroglycerin at the concentric coronary stenosis in patients with stable angina pectoris. Circ J 2006; 70: 402-408.
41. Oshima S, Yasue H, Ogawa H, et al. Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. Circulation 1990; 82: 2222-2225.
42. Misumi I, Ogawa H, Masuda T, et al. Increased plasma plasminogen activator inhibitor activity after coronary spasm. Int J Cardiol 1993; 41: 21-29.
43. Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al. Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm. Circulation 1995; 92: 1726-1730.
44. 末田章三，大下晃，井添洋輔，他. ガイドライン作成前の我が国の冠攣縮の現況：全国冠攣縮アンケート調査結果から. J Cardiol 2006; 48: 333-343.
45. 泰江弘文，水野雄二，原田栄作，他. 冠攣縮性狭心症の臨床，発

生機序ならびに治療：最新の知見を踏まえて. 医事新報 2005; 4258: 12-17.
45a. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf（2013年11月閲覧）
45b. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性心筋梗塞（ST上昇型）の診療に関するガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_takano_h.pdf（2013年11月閲覧）
46. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al. 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.
47. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 883-888.
48. Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al. Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. Circulation 1988; 77: 535-542.
49. Sueda S, Ochi N, Kawada H, et al. Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. Am J Cardiol 1999; 83: 1186-1190.
50. Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, et al. Comparison of the risk factors for coronary artery spasm with those for organic stenosis in a Japanese population: role of cigarette smoking. Int J Cardiol 2000; 72: 121-126.
51. Yasue H, Kugiyama K. Coronary artery spasm - clinical features, pathogenesis and treatment. In: Yasue H, editor. Coronary artery spasm. Axel Springer Japan Publishing Inc., 2000: 9-18.
52. Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, et al. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. Am J Physiol 1994; 266: H874-880.
53. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. N Engl J Med 1995; 332: 1198-1203.
54. Miwa K, Fujita M, Miyagi Y. Beneficial effects of smoking cessation on the short-term prognosis for variant angina--validation of the smoking status by urinary cotinine measurements. Int J Cardiol 1994; 44: 151-156.
55. Goto K, Yasue H, Okumura K, et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. Am J Cardiol 1990; 65: 709-712.
56. Miyagi H, Yasue H, Okumura K, et al. Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. Circulation 1989; 79: 597-602.
57. Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, et al. Importance of magnesium deficiency in alcohol-induced variant angina. Am J Cardiol 1994; 73: 813-816.
58. Takizawa A, Yasue H, Omote S, et al. Variant angina induced by alcohol ingestion. Am Heart J 1984; 107: 25-27.
59. Shimabukuro M, Shinzato T, Higa S, et al. Enhanced insulin response relates to acetylcholine-induced vasoconstriction in vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 356-361.
60. Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, et al. Insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia as an independent risk factor for vasospastic angina. Circulation 1995; 92: 1749-1757.
61. Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, et al. Impaired glucose tolerance with late hypersecretion of insulin during oral glucose tolerance test in patients with vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1458-1463.
62. Miwa K, Fujita M, Miyagi Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol level and smoking modify the prognosis of patients with coronary vasospasm. Clin Cardiol 1995; 18: 267-272.
63. Miwa K, Miyagi Y, Fujita M. Susceptibility of plasma low density lipoprotein to cupric ion-induced peroxidation in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 632-638.
64. Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, et al. Vitamin E deficiency in variant angina. Circulation 1996; 94: 14-18.
65. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary spastic angina. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1672-1679.
66. Miwa K, Makita T, Ishii K, et al. High remnant lipoprotein levels in patients with variant angina. Clin Cardiol 2004; 27: 338-342.
67. Miwa K, Nakagawa K, Suzuki K, et al. Detection of the "midband" lipoprotein in patients with coronary artery spasm. Clin Cardiol 2001; 24: 219-224.
68. Miwa K. Low density lipoprotein particles are small in patients with coronary vasospasm. Int J Cardiol 2003; 87: 193-201.
69. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, et al. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. Circulation 1998; 97: 2519-2526.
70. Miwa K, Nakagawa K, Yoshida N, et al. Lipoprotein(a) is a risk factor for occurrence of acute myocardial infarction in patients with coronary vasospasm. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1200-1205.
71. Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, et al. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. Circulation 1974; 50: 534-539.
72. Miwa K, Goto M, Lee JD, et al. Supersensitivity of coronary arteries in variant angina to spasm induced by intracoronary acetylcholine. Am J Cardiol 1988; 61: 77-82.
73. Yoshio H, Shimizu M, Sugihara N, et al. Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina. Am Heart J 1993; 125: 324-329.
74. Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, et al. Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: sympathetic augmentation with parasympathetic impairment. Am Heart J 1998; 135: 762-771.
75. Ooie T, Takakura T, Shiraiwa H, et al. Change in heart rate variability preceding ST elevation in a patient with vasospastic angina pectoris. Heart Vessels 1998; 13: 40-44.
76. Tesauro M, Thompson WC, Rogliani P, et al. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97: 2832-2835.
77. Fairchild TA, Fulton D, Fontana JT, et al. Acidic hydrolysis as a mechanism for the cleavage of the Glu(298)-->Asp variant of human endothelial nitric-oxide synthase. J Biol Chem 2001; 276: 26674-26679.
78. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. Am J Cardiol 2000; 86: 628-634.
79. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T-->C mutation associated with coronary spastic angina. Hum Mol Genet 2000; 9: 2629-2637.
80. Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T, et al. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm. Pharmacogenetics 2003; 13: 683-688.
81. Nishijima T, Nakayama M, Yoshimura M, et al. The endothelial nitric oxide synthase gene -786T/C polymorphism is a predictive factor for reattacks of coronary spasm. Pharmacogenet Genomics 2007; 17: 581-587.
82. Glueck CJ, Munjal J, Khan A, et al. Endothelial nitric oxide synthase T-786C mutation, a reversible etiology of Prinzmetal's angina pectoris. Am J Cardiol 2010; 105: 792-796.
83. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, et al. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. Nat Med 1996; 2: 41-45.
84. Kaneda H, Taguchi J, Kuwada Y, et al. Coronary artery spasm and the polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene. Circ J 2006; 70: 409-413.
85. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786-->C and missense Glu298Asp variants. J Investig Med 2000; 48: 367-374.
86. Tanus-Santos JE, Desai M, Flockhart DA. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. Pharmacogenetics 2001; 11: 719-725.
87. Nakano T, Osanai T, Tomita H, et al. Enhanced activity of variant phospholipase C-delta1 protein (R257H) detected in patients with coronary artery spasm. Circulation 2002; 105: 2024-2029.
88. Okumura K, Osanai T, Kosugi T, et al. Enhanced phospholipase C activity in the cultured skin fibroblast obtained from patients with coronary spastic angina: possible role for enhanced vasoconstrictor response. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1847-1852.
89. Shibutani S, Osanai T, Ashitate T, et al. Coronary vasospasm induced in transgenic mouse with increased phospholipase C- δ 1 activity. Circulation 2012; 125: 1027-1036.
90. Dumont J, Meroufel D, Bauters C, et al. Association of ornithine transcarbamylase gene polymorphisms with hypertension and coronary artery vasomotion. Am J Hypertens 2009; 22: 993-1000.
91. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. A novel genetic marker for coronary spasm in women from a genome-wide single nucleotide

polymorphism analysis. Pharmacogenet Genomics 2007; 17: 919-930.
92. 虚血性心疾患における冠攣縮の役割に関する研究. 10公-5：平成12年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告書, 2001.
93. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. Circulation 1982; 65: 1299-1306.
94. 野坂秀行, 延吉正清. 諸種心疾患における冠動脈攣縮と自覚症状との関係：ergonovine maleate負荷試験連続3,000例の検討. J Cardiol 1987; 17 (Suppl. XII): 15-47.
95. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. Angiology 2004; 55: 403-411.
96. Severi S, Davies G, Maseri A, et al. Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. Am J Cardiol 1980; 46: 226-232.
97. Waters DD, Miller DD, Szlachcic J, et al. Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. Circulation 1983; 68: 258-265.
98. Mark DB, Califf RM, Morris KG, et al. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. Circulation 1984; 69: 880-888.
99. Walling A, Waters DD, Miller DD, et al. Long-term prognosis of patients with variant angina. Circulation 1987; 76: 990-997.
100. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: Analysis of a single-center study over 20 years. J Am Heart Assoc 2013; 2: e000227.
101. Freedman B, Richmond DR, Kelly DT. Pathophysiology of coronary artery spasm. Circulation 1982; 66: 705-709.
102. Hackett D, Larkin S, Chierchia S, et al. Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. Circulation 1987; 75: 577-582.
103. Kaski JC, Tousoulis D, Gavrielides S, et al. Comparison of epicardial coronary artery tone and reactivity in Prinzmetal's variant angina and chronic stable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1058-1062.
104. Hoshio A, Kotake H, Mashiba H. Significance of coronary artery tone in patients with vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 604-609; discussion 610-602.
105. Kuga T, Egashira K, Inou T, et al. Correlation of basal coronary artery tone with constrictive response to ergonovine in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 144-150.
106. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. 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.
107. Hill JA, Feldman RL, Pepine CJ, et al. Regional coronary artery dilation response in variant angina. Am Heart J 1982; 104: 226-233.
108. Egashira K, Katsuda Y, Mohri M, et al. Basal release of endothelium-derived nitric oxide at site of spasm in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1444-1449.
109. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, et al. The provocation of coronary arterial spasm in patients with recent transmural myocardial infarction. Eur Heart J 1983; 4: 532-535.
110. Mongiardo R, Finocchiaro ML, Beltrame J, et al. Low incidence of serotonin-induced occlusive coronary artery spasm in patients with recent myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 78: 84-87.
111. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Effect of acetylcholine on the highly stenotic coronary artery: difference between the constrictor response of the infarct-related coronary artery and that of the noninfarct-related artery. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 752-758.
112. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1161-1167.
113. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-376.
114. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-526.
115. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84: 9265-9269.
116. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. Nature 1999; 399: 601-605.
117. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109-142.
118. Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T, et al. A -786T>C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene reduces serum nitrite/nitrate levels from the heart due to an intracoronary injection of acetylcholine. Pharmacogenet Genomics 2006; 16: 339-345.
119. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. Jpn Circ J 2000; 64: 1-12.
120. Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, et al. Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1beta. Circulation 1997; 96: 4357-4363.
121. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, et al. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1608-1613.
122. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, et al. Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 1996; 76: 967-1003.
123. Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). Science 1996; 273: 245-248.
124. Amano M, Ito M, Kimura K, et al. Phosphorylation and activation of myosin by Rho-associated kinase (Rho-kinase). J Biol Chem 1996; 271: 20246-20249.
125. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al. Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 2209-2214.
126. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1767-1775.
127. Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. Intern Med 1997; 36: 760-765.
128. 末田章三, 三根生和明, 近藤直志, 他. 異型狭心症と非異型狭心症における臨床上の差異. J Cardiol 1998; 32: 83-88.
129. 林富士男, 神原啓文. 冠攣縮性狭心症と重症不整脈. 日臨 2003; 61: 137-139.
130. Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, et al. Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina. Circulation 1998; 98: 435-440.
131. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). Circulation 1999; 100: 886-893.
132. Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. Circulation 1979; 59: 938-948.
133. Waters DD, Szlachcic J, Bourassa MG, et al. Exercise testing in patients with variant angina: results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. Circulation 1982; 65: 265-274.
134. de Servi S, Falcone C, Gavazzi A, et al. The exercise test in variant angina: results in 114 patients. Circulation 1981; 64: 684-688.
135. Castello R, Alegria E, Merino A, et al. The value of exercise testing in patients with coronary artery spasm. Am Heart J 1990; 119: 259-263.
136. De Servi S, Specchia G, Angoli L. Coronary artery spasm of different degrees as cause of angina at rest with ST segment depression and elevation. Br Heart J 1979; 42: 110-112.
137. Weiner DA, Schick EC, Hood WB, et al. ST-segment elevation during recovery from exercise. A new manifestation of Prinzmetal's variant angina. Chest 1978; 74: 133-138.
138. Scardi S, Pivotti F, Pandullo C, et al. Exercise-induced intermittent angina and ST-segment elevation in Prinzmetal's angina. Eur Heart J 1988; 9: 102-105.
139. Yasue H, Nagao M, Omote S, et al. Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. Circulation 1978; 58: 56-62.
140. Fujii H, Yasue H, Okumura K, et al. Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina: an echocardiographic and arteriographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1184-1192.

141. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. Am J Cardiol 1997; 80: 545-549.
142. Previtali M, Ardissino D, Barberis P, et al. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. Am J Cardiol 1989; 63: 17-20.
143. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. Circulation 1986; 74: 1255-1265.
144. Girotti LA, Crosatto JR, Messuti H, et al. The hyperventilation test as a method for developing successful therapy in Prinzmetal's angina. Am J Cardiol 1982; 49: 834-841.
145. Takaoka K, Yasue H, Horio Y. Possible role of coronary spasm in acute myocardial infarction precipitated by hyperventilation. Br Heart J 1988; 59: 256-258.
146. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. Jpn Circ J 1999; 63: 85-90.
147. Sueda S, Hashimoto H, Ochi N, et al. New protocol to detect coronary spastic angina without fixed stenosis. Jpn Heart J 2002; 43: 307-317.
148. Shanoudy H, Raggi P, Gasperetti C, et al. Detection of coronary vasospasm by posthyperventilation technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography imaging in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 81: 573-577.
149. Hirano Y, Ozasa Y, Yamamoto T, et al. Hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary artery spasm. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 626-633.
150. Hirano Y, Ozasa Y, Yamamoto T, et al. Diagnosis of vasospastic angina by hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography: comparison to I-MIBG myocardial scintigraphy. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 617-623.
151. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899-1906.
152. Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, et al. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. Intern Med 2006; 45: 575-579.
153. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257-265.
154. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995; 91: 1314-1319.
155. Kawano H, Motoyama T, Yasue H, et al. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 266-270.
156. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 735-740.
157. Ito K, Akita H, Kanazawa K, et al. Systemic endothelial function is preserved in men with both active and inactive variant angina pectoris. Am J Cardiol 1999; 84: 1347-1349, A1348.
158. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 102: 1000-1006.
159. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1688-1696.
160. Shanes JG, Pavel D, Blend M, et al. Comparison of electrocardiography and thallium-201 myocardial scintigraphy for the detection of ergonovine-induced coronary artery spasm: angiographic correlation. Am Heart J 1987; 113: 663-671.
161. Aoki M, Koyanagi S, Sakai K, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. Am Heart J 1990; 119: 551-556.
162. Motomura K, Kugiyama K, Yasue H, et al. Influence of exercise-induced coronary artery spasm on thallium-201 initial distribution and washout kinetics in patients with variant and classic angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 73: 661-665.
163. Sakata K, Yoshida H, Sugino H, et al. Assessment of quantitative exercise thallium-201 emission computed tomography in patients with vasospastic angina--value of washout rate analysis. Jpn Circ J 1994; 58: 379-388.
164. Masuoka T, Ajisaka R, Watanabe S, et al. Usefulness of hyperventilation thallium-201 single photon emission computed tomography for the diagnosis of vasospastic angina. Jpn Heart J 1995; 36: 405-420.
165. Minoda K, Yasue H, Kugiyama K, et al. Comparison of the distribution of myocardial blood flow between exercise-induced and hyperventilation-induced attacks of coronary spasm: a study with thallium-201 myocardial scintigraphy. Am Heart J 1994; 127: 1474-1480.
166. Takano H, Nakamura T, Satou T, et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm. Am J Cardiol 1995; 75: 324-329.
167. Sakata K, Miura F, Sugino H, et al. Assessment of regional sympathetic nerve activity in vasospastic angina: analysis of iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Am Heart J 1997; 133: 484-489.
168. Inobe Y, Kugiyama K, Miyagi H, et al. Long-lasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: quantitative analysis with iodine 123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. Am Heart J 1997; 134: 112-118.
169. Taki J, Yasuhara S, Takamatsu T, et al. Value of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with vasospastic angina. Eur J Nucl Med 1998; 25: 229-234.
170. Ha JW, Lee JD, Jang Y, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy as a noninvasive screen for the diagnosis of coronary artery spasm. J Nucl Cardiol 1998; 5: 591-597.
171. Sakata K, Iida K, Kudo M, et al. Prognostic value of I-123 metaiodobenzylguanidine imaging in vasospastic angina without significant coronary stenosis. Circ J 2005; 69: 171-176.
172. Nakajima K, Shimizu K, Taki J, et al. Utility of iodine-123-BMIPP in the diagnosis and follow-up of vasospastic angina. J Nucl Med 1995; 36: 1934-1940.
173. Watanabe K, Ohta Y, Toba K, et al. Abnormal fatty acid metabolism in patients with coronary vasospasm. Ann Nucl Med 1999; 13: 33-41.
174. Ito K, Ogawa T, Yoshimura M. Severe coronary spasm occasionally detected by coronary computed tomography. Eur Heart J 2009; 30: 2768.
175. Ota M, Anan I, Morimoto S, et al. Severe lasting coronary spasm detected by multi-detector row computed tomography. Int J Cardiol 2011; 153: e62-64.
176. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, et al. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. Circulation 1979; 59: 637-643.
177. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, et al. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. Circulation 1988; 77: 43-52.
178. Antony I, Aptecar E, Lerebours G, et al. Coronary artery constriction caused by the cold pressor test in human hypertension. Hypertension 1994; 24: 212-219.
179. Macho P, Hintze TH, Vatner SF. Regulation of large coronary arteries by increases in myocardial metabolic demands in conscious dogs. Circ Res 1981; 49: 594-599.
180. Drexler H, Zeiher AM, Wollschlager H, et al. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. Circulation 1989; 80: 466-474.
181. Cooke JP, Rossitch E, Andon NA, et al. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. J Clin Invest 1991; 88: 1663-1671.
182. Previtali M, Ardissino D, Storti C, et al. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina: comparative sensitivity and relation with the activity of the disease. Eur Heart J 1989; 10 Suppl F: 101-104.
183. Crea F, Davies G, Chierchia S, et al. Different susceptibility to myocardial ischemia provoked by hyperventilation and cold pressor test in exertional and variant angina pectoris. Am J Cardiol 1985; 56: 18-22.
184. Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, et al. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. Hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. Circulation 1980; 62: 925-932.
185. Shimizu H, Lee JD, Yamamoto M, et al. Induction of coronary artery spasm by combined cold pressor and hyperventilation test in patients with variant angina. J Cardiol 1994; 24: 257-261. [in Japanese]
186. Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced

myocardial ischaemia. Eur Heart J 2003; 24: 690-703.
187. Yoshida K, Utsunomiya T, Morooka T, et al. Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test. Int J Cardiol 1999; 70: 155-163.
188. Cannon BC, Feltes TF, Fraley JK, et al. Nitric oxide in the evaluation of congenital heart disease with pulmonary hypertension: factors related to nitric oxide response. Pediatr Cardiol 2005; 26: 565-569.
189. Sueda S, Izoe Y, Kohno H, et al. Need for documentation of guidelines for coronary artery spasm: an investigation by questionnaire in Japan. Circ J 2005; 69: 1333-1337.
190. 奥村謙, 泰江弘文, 森上靖洋, 他. 冠動脈攣縮の誘発法と治療. J Cardiol 1993; 23: 27-34.
191. Curry RC, Pepine CJ, Sabom MB, et al. Similarities of ergonovine-induced and spontaneous attacks of variant angina. Circulation 1979; 59: 307-312.
192. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. Am J Cardiol 1980; 46: 329-334.
193. 石瀬昌三, 文字直, 高桑健, 他. 選択的冠動脈内エルゴノビン投与による冠スパスムの検討. 呼吸と循環 1987; 35: 191-195.
194. Harding MB, Leithe ME, Mark DB, et al. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 107-111.
195. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Induction of coronary artery spasm by two pharmacological agents: comparison between intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine. Coron Artery Dis 2003; 14: 451-457.
196. Kanazawa K, Suematsu M, Ishida T, et al. Disparity between serotonin- and acetylcholine-provoked coronary artery spasm. Clin Cardiol 1997; 20: 146-152.
197. Horimoto M, Igarashi K, Takenaka T, et al. Acetylcholine- and ergonovine-induced coronary microvascular spasm reflected by increased coronary vascular resistance and myocardial lactate production. Clin Cardiol 2000; 23: 221-225.
198. Tasaki N, Okamoto M, Yamada T, et al. Collateral flow detected by a Doppler guide wire in a case of vasospastic angina. Intern Med 1998; 37: 65-68.
199. Qian J, Ge J, Baumgart D, et al. Safety of intracoronary Doppler flow measurement. Am Heart J 2000; 140: 502-510.
200. Matsuyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Increased plasma level of endothelin-1-like immunoreactivity during coronary spasm in patients with coronary spastic angina. Am J Cardiol 1991; 68: 991-995.
201. Goldberg S, Lam W, Mudge G, et al. Coronary hemodynamic and myocardial metabolic alterations accompanying coronary spasm. Am J Cardiol 1979; 43: 481-487.
202. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. Lancet 1998; 351: 1165-1169.
203. Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, et al. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. Lancet 1991; 337: 809-812.
204. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 287-291.
205. Etsuda H, Mizuno K, Arakawa K, et al. Angioscopy in variant angina: coronary artery spasm and intimal injury. Lancet 1993; 342: 1322-1324.
206. 高野雅充，水野杏一. 血管内視鏡による冠動脈攣縮の特徴. 循環器 2001; 50: 333-337.
207. Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, et al. 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.
208. Miyao Y, Kugiyama K, Kawano H, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 432-437.
209. Hong MK, Park SW, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound findings of negative arterial remodeling at sites of focal coronary spasm in patients with vasospastic angina. Am Heart J 2000; 140: 395-401.
210. Yokoyama M, Akita H, Hirata K, et al. Supersensitivity of isolated coronary artery to ergonovine in a patient with variant angina. Am J Med 1990; 89: 507-515.
211. Ishida T, Hirata K, Sakoda T, et al. 5-HT1Dbeta receptor mediates the supersensitivity of isolated coronary artery to serotonin in variant angina. Chest 1998; 113: 243-244.
212. Saito S, Yamagishi M, Takayama T, et al. Plaque morphology at coronary sites with focal spasm in variant angina: study using intravascular ultrasound. Circ J 2003; 67: 1041-1045.
213. Koyama J, Yamagishi M, Tamai J, et al. Comparison of vessel wall morphologic appearance at sites of focal and diffuse coronary vasospasm by intravascular ultrasound. Am Heart J 1995; 130: 440-445.
214. Koizumi T, Yokoyama M, Namikawa S, et al. Location of focal vasospasm provoked by ergonovine maleate within coronary arteries in patients with vasospastic angina pectoris. Am J Cardiol 2006; 97: 1322-1325.
215. Miyao Y, Kugiyama K, Kawano H, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 432-437.
216. Kawano H, Soejima H, Kojima S, et al. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. Circ J 2006; 70: 513-517.
217. Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant. Am Heart J 1992; 124: 32-38.
218. Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, et al. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. Circulation 1992; 85: 905-909.
219. Kawano H, Ogawa H. Endothelial dysfunction and coronary artery spasm. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2004; 4: 23-33.
220. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, et al. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. N Engl J Med 1962; 266: 796-801.
221. 戸嶋裕徳，古賀義則. Coronary spasmの危険因子. 日臨 1983; 41: 321-325.
222. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 546-554.
223. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996; 334: 150-154.
224. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham study. Lancet 1974; 2: 1345-1348.
225. Kannel WB. Prevention of heart disease in the young coronary candidate. Prim Care 1977; 4: 229-243.
226. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996; 275: 1590-1597.
227. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
228. Hirashima O, Kawano H, Motoyama T, et al. Improvement of endothelial function and insulin sensitivity with vitamin C in patients with coronary spastic angina: possible role of reactive oxygen species. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1860-1866.
229. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation 2003; 107: 3109-3116.
230. Mizuno Y, Yasue H, Harada E, et al. Recurrence of coronary spasm after withdrawal of Ca-antagonists -Suppression by an HNG Co-a reductase inhibitor. Circulation 2006; 114: II-599.
231. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, et al. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1742-1748.
232. Sprague HB. Emotional factors in coronary heart disease. Circulation 1961; 23: 648-654.
233. Rosenman RH, Friedman M, Straus R, et al. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. A follow-up experience of 4 and one-half years. J Chronic Dis 1970; 23: 173-190.
234. Satoh H, Tateishi H, Uchida T, et al. Stunned myocardium with specific (tsubo-type) left ventriculographic configuration due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. Clinical aspects of myocardial injury: From ischemia to heart failure. Kagakuhyouronsya Co., 1990: 56-64. [in Japanese]
235. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. J Cardiol 1991; 21: 203-214. [in Japanese]

236. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 11-18.
237. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy ('Takotusbo' cardiomyopathy)--reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. Jpn Circ J 2000; 64: 156-159.
238. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. Am Heart J 2002; 143: 448-455.
239. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 737-742.
240. Ignarro LJ. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res 1989; 65: 1-21.
241. Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, et al. Supersensitive dilator response to nitroglycerin but not to atrial natriuretic peptide in spastic coronary arteries in coronary spastic angina. Am J Cardiol 1997; 79: 606-610.
242. Carter RW, Begaye M, Kanagy NL. Acute and chronic NOS inhibition enhances alpha(2)- adrenoreceptor-stimulated RhoA and Rho kinase in rat aorta. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283: H1361-1369.
243. 深見健一，平盛勝彦，東純一，他. 狭心症発作寛解薬としての硝酸イソソルビドスプレー（E-1000）の有用性―血圧降下作用と生物学的利用性からの検討―. 臨薬理. 1987; 18: 515-522.
244. Munzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. Circulation 2011; 123: 2132-2144.
245. Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, et al. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. J Nippon Med Sch 2011; 78: 4-12.
246. Antman E, Muller J, Goldberg S, et al. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. N Engl J Med 1980; 302: 1269-1273.
247. Kimura E, Kishida H. Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan. Circulation 1981; 63: 844-848.
248. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, et al. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. Am Heart J 1982; 103: 44-49.
249. Mauritson DR, Johnson SM, Winniford MD, et al. Verapamil for unstable angina at rest: a short-term randomized, double-blind study. Am Heart J 1983; 106: 652-658.
250. Pesola A, Lauro A, Gallo R, et al. Efficacy of diltiazem in variant angina. Results of a double-blind crossover study in CCU by Holter monitoring. The possible occurrence of a withdrawal syndrome. G Ital Cardiol 1987; 17: 329-339.
251. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1365-1370.
252. Oikawa Y, Matsuno S, Yajima J, et al. Effects of treatment with once-daily nifedipine CR and twice-daily benidipine on prevention of symptomatic attacks in patients with coronary spastic angina pectoris-Adalat Trial vs Coniel in Tokyo against Coronary Spastic Angina (ATTACK CSA). J Cardiol 2010; 55: 238-247.
253. Higuma T, Oikawa K, Kato T, et al. Comparison of the effects of long-acting nifedipine CR and diltiazem R in patients with vasospastic angina: Aomori coronary spastic angina study. J Cardiol 2010; 56: 354-360.
254. Hata T, Soga J, Hidaka T, et al. Calcium channel blocker and Rho-associated kinase activity in patients with hypertension. J Hypertens 2011; 29: 373-379.
255. Ito A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Changing characteristics of patients with vasospastic angina in the era of new calcium channel blockers. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 44: 480-485.
256. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina--a meta-analysis. Circ J 2010; 74: 1943-1950.
257. Tashiro H, Shimokawa H, Koyanagi S, et al. Clinical characteristics of patients with spontaneous remission of variant angina. Jpn Circ J 1993; 57: 117-122.
258. Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 195-199.
259. Aizawa T, Ogasawara K, Nakamura F, et al. Effect of nicorandil on coronary spasm. Am J Cardiol 1989; 63: 75J-79J.
260. 河合忠一, 神原啓之, 鏑木恒男. Nicorandil製剤(Perisalol(R))の安静狭心症に対する効果ならびに血中濃度との関連性についての検討. 薬理と治療 1985; 13: 3421-3433.
261. Furukawa K, Itoh T, Kajiwara M, et al. Vasodilating actions of 2-nicotinamidoethyl nitrate on porcine and guinea-pig coronary arteries. J Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 248-259.
262. Imai S, Ushijima T, Nakazawa M, et al. Mechanism of relaxant effects of nicorandil on the dog coronary artery. Arch Int Pharmacodyn Ther 1983; 265: 274-282.
263. Itoh T, Furukawa K, Kajiwara M, et al. Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate on smooth muscle cells and on adrenergic transmission in the guinea-pig and porcine mesenteric arteries. J Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 260-270.
264. Araki H, Hayata N, Matsuguchi T, et al. Effects of nicorandil on rest and effort angina unresponsive to combination therapy with a calcium antagonist and oral nitrate. Clin Ther 1987; 9: 174-182.
265. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Usefulness of massive oral nicorandil in a patient with variant angina refractory to conventional treatment. Intern Med 2003; 42: 163-167.
266. Noguchi T, Nonogi H, Yasuda S, et al. Refractory coronary spasm relieved by intracoronary administration of nicorandil. Jpn Circ J 2000; 64: 396-398.
267. Hayashi T, Ichikawa M, Iwata A, et al. Intracoronary nicorandil relieves multiple coronary vasospasm with hemodynamic collapse. Circ J 2008; 72: 327-330.
268. 村尾覚, 木村栄一, 春見建一, 他. SG-75の狭心症に対する臨床的検討. 臨床と研究 1981; 58: 1908-1922.
269. Uchida Y, Yoshimoto N, Murao S. Effect of 2-nicotinamidethyl nitrate (SG 75) on coronary circulation. Jpn Heart J 1978; 19: 112-124.
270. 内田康美. 新しいカテゴリーの抗狭心薬―特に本邦で開発された Nicorandil（SG-75）について―. 医学と薬学 1982; 8: 1705-1716.
271. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. Am J Cardiol 2004; 93: 969-973.
272. Kugiyama K, Motoyama T, Hirashima O, et al. Vitamin C attenuates abnormal vasomotor reactivity in spasm coronary arteries in in patients with coronary spastic angina. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 103-109.
273. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 471-476.
274. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, et al. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. Circulation 1994; 89: 1501-1510.
275. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999; 340: 1801-1811.
276. Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, et al. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. Ann Intern Med 2001; 135: 977-981.
277. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, et al. Menstrual cyclic variation of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery: possible role of estrogen and nitric oxide. Proc Assoc Am Physicians 1996; 108: 473-480.
278. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, et al. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 914-919.
279. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
280. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605-613.
281. Hoch FL. Thyrotoxicosis as a disease of mitochondria. N Engl J Med 1962; 266: 498-505 concl.
282. 日浅芳一, 石田孝敏, 原田道則, 他. 甲状腺剤投与により冠動脈攣縮が原因の心筋梗塞を併発した僧帽弁置換症例. 心臓 1986; 18: 1211-1217.
283. Tai PC, Hayes DJ, Clark JB, et al. Toxic effects of human eosinophil products on isolated rat heart cells in vitro. Biochem J 1982; 204: 75-80.

284. Egashira K, Tomoike H, Yamamoto Y, et al. Histamine-induced coronary spasm in regions of intimal thickening in miniature pigs: roles of serum cholesterol and spontaneous or induced intimal thickening. Circulation 1986; 74: 826-837.
285. Okada H, Koganei H, Yoshioka S, et al. [Multi-vasospastic angina refractory to medical therapy caused by hyperthyroid stage of chronic thyroiditis and hypereosinophilia: a case report]. J Cardiol 2000; 35: 189-196.
286. Takagi S, Goto Y, Hirose E, et al. Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation? Circ J 2004; 68: 17-22.
287. Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al. Administration of the Rho-kinase inhibitor, fasudil, following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina. Coron Artery Dis 2008; 19: 105-110.
288. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 15-19.
289. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, et al. Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 44: 275-277.
290. Takagi T, Okamoto Y, Tomita S, et al. Intraradial administration of fasudil inhibits augmented Rho kinase activity to effectively dilate the spastic radial artery during coronary artery bypass grafting surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142: e59-65.
291. Komiyama K, Tejima T, Tanabe Y, et al. The impact of Rho-kinase inhibitor, ‘‘Fasudil’’, intracoronary bolus administration to improve refractory coronary vasospasm. Cardiovas Interv and Ther 2011; 26: 281-285.
292. Abe K, Nakayama M, Yoshimura M, et al. Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin: a relation with the -786T>C polymorphism. Pharmacogenet Genomics 2005; 15: 329-336.
293. Sakamoto T, Shintomi Y, Yoshimura M, et al. Successful treatment of refractory angina pectoris due to multivessel coronary spasm with valsartan. Intern Med 2007; 46: 1425-1429.
294. Murohara T, Tayama S, Tabuchi T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor alacepril in patients with stable effort angina during chronic isosorbide dinitrate treatment. Am J Cardiol 1996; 77: 1159-1163.
295. Hirai N, Kawano H, Yasue H, et al. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina. Circulation 2003; 108: 1446-1450.
296. Corcos T, David PR, Bourassa MG, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 1046-1054.
297. Bertrand ME, LaBlanche JM, Thieuleux FA, et al. Comparative results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 504-508.
298. Prinzmetal M, Ekmekci A, Kennamer R, et al. Variantform of angina pectoris, previously undelineated syndrome. JAMA 1960; 174: 1794-1800.
299. MacAlpin RN. Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. Am J Cardiol 1980; 46: 143-153.
300. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. Chest 2003; 123: 380-386.
301. Aizaki T, Izumi T, Kurosawa T, et al. Sudden cardiac death in Japanese people aged 20-60 years--an autopsy study of 133 cases. Jpn Circ J 1997; 61: 1004-1010.
302. Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, et al. Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 2002; 89: 1114-1116.
303. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, et al. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 57-61.
304. Matsue Y, Suzuki M, Nishizaki M, et al. Clinical implications of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with vasospastic angina and lethal ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 908-913.
305. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf（2012年12月閲覧）
306. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, et al. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: a comprehensive clinical risk score developed by the Japanese coronary spasm association. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1144-1153.
307. Murakami H, Urabe K, Nishimura M. Inappropriate microvascular constriction produced transient ST-segment elevation in patients with syndrome X. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1287-1294.
308. Masumoto A, Mohri M, Takeshita A. Three-year follow-up of the Japanese patients with microvascular angina attributable to coronary microvascular spasm. Int J Cardiol 2001; 81: 151-156.
309. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). J Am Coll Cardiol 2012; 59: 655-662.
310. Sun H, Fukumoto Y, Ito A, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46: 622-626.
311. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. Circulation 2010; 121: 2317-2325.
312. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. Am J Cardiol 1999; 84: 854-856, A858.
313. Grondin CM, Limet R. Sympathetic denervation in association with coronary artery grafting in patients with Prinzmetals' angina. Ann Thorac Surg 1977; 23: 111-117.
314. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY. Treatment of Prinzmetal's variant angina. Role of medical treatment with nifedipine and surgical coronary revascularization combined with plexectomy. Am J Cardiol 1981; 47: 174-178.
315. Pasternak RC, Hutter AM, DeSanctis RW, et al. Variant angina. Clinical spectrum and results of medical and surgical therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78: 614-622.
316. Opie LH. Calcium channel antagonists in the management of anginal syndromes: changing concepts in relation to the role of coronary vasospasm. Prog Cardiovasc Dis 1996; 38: 291-314.
317. Lombardi M, Morales MA, Michelassi C, et al. Efficacy of isosorbide-5-mononitrate versus nifedipine in preventing spontaneous and ergonovine-induced myocardial ischaemia. A double-blind, placebo-controlled study. Eur Heart J 1993; 14: 845-851.
318. Kaski JC. Management of vasospastic angina--role of nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9 Suppl 2: 221-227.
319. 渡辺直, 林和秀, 山西秀樹, 他. 冠状動脈バイパス術施行時の周術期冠状動脈スパズムに対する対策. 胸部外科 1994; 47: 723-729.
320. Lorusso R, Crudeli E, Luca F, et al. Refractory spasm of coronary arteries and grafted conduits after isolated coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2012; 93: 545-551.
321. Clark DA, Quint RA, Mitchell RL, et al. Coronary artery spasm. medical management, surgical denervation, and autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 73: 332-339.
322. Hanet C, Robert A, Wijns W. Vasomotor response to ergometrine and nitrates of saphenous vein grafts, internal mammary artery grafts, and grafted coronary arteries late after bypass surgery. Circulation 1992; 86: II210-216.
323. He GW. Arterial grafts for coronary surgery: vasospasm and patency rate. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 431-433.
324. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. Heart 1997; 78: 509-511.
325. Sharkey SW, Shear W, Hodges M, et al. Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with an acute noncardiac illness. Chest 1998; 114: 98-105.
326. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. Heart 2003; 89: 1027-1031.
327. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Intern Med 2004; 141: 858-865.
328. Brandspiegel HZ, Marinchak RA, Rials SJ, et al. A broken heart. Circulation 1998; 98: 1349.
329. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005; 352: 539-548.
330. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. J Am Coll

Cardiol 2010; 55: 2514-2516.
331. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. JAMA 2011; 306: 277-286.
332. Yoshioka T, Hashimoto A, Tsuchihashi K, et al. Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy). Am Heart J 2008; 155: 526.e521-527.
333. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003; 349: 1315-1323.
334. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med 2007; 356: 1009-1019.
335. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2584-2591.
336. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. Circulation 2007; 115: 1051-1058.
337. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1500-1510.
338. Awata M, Kotani J, Uematsu M, et al. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. Circulation 2007; 116: 910-916.
339. Maekawa K, Kawamoto K, Fuke S, et al. Images in cardiovascular medicine. Severe endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. Circulation 2006; 113: e850-851.
340. Kim JW, Park CG, Seo HS, et al. Delayed severe multivessel spasm and aborted sudden death after Taxus stent implantation. Heart 2005; 91: e15.
341. Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, et al. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1675-1679.
342. Hamilos M, Sarma J, Ostojic M, et al. Interference of drug-eluting stents with endothelium-dependent coronary vasomotion: evidence for device-specific responses. Circ Cardiovasc Interv 2008; 1: 193-200.
343. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. Eur Heart J 2006; 27: 166-170.
344. Awata M, Nanto S, Uematsu M, et al. Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 789-790.
345. Kim JW, Seo HS, Park JH, et al. A prospective, randomized, 6-month comparison of the coronary vasomotor response associated with a zotarolimus- versus a sirolimus-eluting stent: differential recovery of coronary endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1653-1659.
346. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, et al. Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in pigs in vivo. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2321-2329.
347. Aizawa K, Yasuda S, Takahashi J, et al. Involvement of rho-kinase activation in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in patients with coronary artery disease. Circ J 2012; 76: 2552-2560.
348. Ito S, Nakasuka K, Morimoto K, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with acetylcholine-induced coronary vasospasm on follow-up coronary angiography following drug-eluting stent implantation. J Invasive Cardiol 2011; 23: 57-64.
349. Obata JE, Nakamura T, Kitta Y, et al. Treatment of acute myocardial infarction with sirolimus-eluting stents results in chronic endothelial dysfunction in the infarct-related coronary artery. Circ Cardiovasc Interv 2009; 2: 384-391.
350. Tsuburaya R, Yasuda S, Shiroto T, et al. Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: possible involvement of Rho-kinase pathway. Eur Heart J 2012; 33: 791-799.
351. Kitahara H, Kobayashi Y, Iwata Y, et al. Effect of pioglitazone on endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. Am J Cardiol 2011; 108: 214-219.
352. Terashima M, Kaneda H, Nasu K, et al. Protective effect of telmisartan against endothelial dysfunction after coronary drug-eluting stent implantation in hypertensive patients. JACC Cardiovasc Interv 2012; 5: 182-190.
353. Nagayoshi Y, Kawano H, Kojima S, et al. Significance of coronary vasospasm in the perioperative management of non-cardiac surgery. Circ J 2012; 76: 1965-1971.