

The Usefulness of Cold Stimulation as a Provocation Test for Coronary Arterial Spasm in Patients with Angina Pectoris at Rest

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/7760 |

安静時狭心症患者における冠動脈攣縮誘発法 としての寒冷刺激試験の意義

金沢大学医学部第1内科学教室 (主任: 服部 信教授)

井 内 和 幸

(昭和59年12月24日受付)

冠動脈攣縮誘発法としての寒冷刺激試験の評価は一定していない。本研究はこの点を明確にするためおこなった。37例の安静時狭心症(19例の労作兼安静時狭心症を含む)に寒冷刺激、過呼吸、運動負荷試験を行ない、そのうち17例にはergonovine試験を施行した。対照群は10例とした。心電図変化より判定した誘発陽性率は寒冷刺激で35%、過呼吸で8%、ergonovine試験で94%であった。正常冠動脈の狭心症例での運動負荷試験陽性率は38%であった。寒冷刺激とergonovine試験の双方にさいして冠動脈造影を行なった例について、冠動脈径の変化から判定すると、陽性率は寒冷刺激で47%、ergonovineで94%であり、冠動脈造影を施行しても陽性率に大きな差はなかった。寒冷刺激陰性の狭心症群では寒冷刺激時の冠動脈径は対照群と差は認められず、寒冷刺激に対する冠動脈の反応性亢進は全く認められなかった。寒冷刺激試験は陰性群中の4例で冠拡張性に作用した。寒冷刺激陰性群と陽性群では、年齢・性・冠動脈硬化度および寒冷刺激時の血行動態変化に差は認められなかった。自然発作頻度は寒冷刺激試験陽性群で大であった。病歴上、寒冷時の狭心痛と寒冷刺激試験の結果とは関連が認められた。以上より、寒冷刺激は冠攣縮誘発刺激として強力なものではないが、その陽性所見は冠動脈の易攣縮性が高まり、狭心症が不安定状態にあることを意味し、手軽で、かつ生理的な刺激試験である点、有用な冠攣縮の誘発試験たりうると考えられた。

Key words angina pectoris, coronary arterial spasm, cold stimulation test, ergonovine.

安静時狭心症の病態は、冠動脈の攣縮が主なものと考えられており、現在診断のため冠攣縮の誘発試験としてergonovine¹¹⁻⁸⁾などの薬物負荷、寒冷刺激⁹⁾¹⁰⁾、過呼吸¹¹⁾¹²⁾そして運動負荷試験¹³⁾⁻¹⁷⁾が行なわれている。それらの中ではergonovine試験による誘発法の陽性率をもっとも高いと考えられている。しかし、ergonovine試験にさいしては発生した冠攣縮を解除できず心筋梗塞になったという報告もあり¹⁸⁾⁻²⁰⁾、どの施設でも手軽に施行できる誘発法ではない。一方、寒冷刺激試験は生理的な刺激試験であり、手軽にできる方法であるが、その陽性率には問題があるとされる。Raiznerら⁹⁾は6例中4例に冠攣縮を認め、その有用性が注目されたが、その後Watersら²¹⁾は、34例中3例にのみ陽性であったと報告している。寒冷刺激試験の

陽性率がこのように報告者により異なっているのは、前者が少数例での検討であり、後者は心電図のみによる効果の判定であることによると考えられる。そこで、今回著者は例数をまし、冠動脈造影所見と対比させて、誘発法としての寒冷刺激の有用性について検討した。

対象および方法

1. 対象は自然発作時の心電図記録により診断を確定した37例の安静時狭心症である。うち19例は労作兼安静時狭心症で、心筋梗塞の3例を含む。男33例、女4例、年齢は53±9才(33~74才)。対照は非定型的胸痛を有する10例(男6例、女4例)、平均年齢50±9才(31~61才)とした。
2. 方法

Abbreviations: AHA, American heart association; ISDN, isosorbide dinitrate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RPP, rate pressure products; HR, heart rate; CS, cold stimulation; EM, ergonovine maleate

Table 1. Results of provocation tests and coronary angiography

| No. | Age | Sex | Spontaneous attack | Cold stimulation | Hyper-ventilation | Ergonovine | Exercise | Coronary angiography | |
|-----|-----|-----|-------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--|
| | | | | | | | | site of spasm | organic stenosis |
| 1 | 49 | M | 4,5 ↓ or CM 5 ↑ | NG | IL 4-6 ↑ | NE | NG | NE | NE |
| 2 | 47 | M | II III F 4-6 ↓ | NG | NG | NE | II III F 4-6 ↓ | NE | No. 4, 7, 8: 75% |
| 3 | 48 | F | II III F ↓ 1-3 ↑ | NG | NG | NE | II III F 5, 6 ↓ | NE | Normal |
| 4 | 45 | M | II III F ↓ 1-4 ↑ | NG | NG | NE | II III F ↓ 1-4 ↑ | NE | No. 1: 100% No. 6, 7, 8: 90% |
| 5 | 56 | M | II III F ↑ or IL 2-5 ↓ | NG | NG | NE | I II III LF ↑ 2-5 ↓ | NE | No. 9: 75% |
| 6 | 43 | F | IL 4-6 ↑ II III F ↓ | NG | 1-5 ↑ | NE | NG | NE | Normal |
| 7 | 48 | M | CM 5 ↑ | NG | NG | NE | NG | NE | Normal |
| 8 | 59 | M | 1-6 ↑ II III F ↓ | NG | NG | NE | II III F ↓ | NE | No. 6, 7: 75% No. 9, 10, 12: 90% |
| 9 | 47 | M | 2-5 ↑ | NG | NG | NE | 5, 6 ↓ | NE | No. 2, 3, 7: 75% No. 11: 90% No. 12, 13: 99% |
| 10 | 65 | M | 1, 2 ↑ II III F 5, 6 ↓ | NG | NG | NE | II III F 3-5 ↓ | NE | No. 6: 90% |
| 11 | 51 | F | II III F 5, 6 ↓ or NASA ↑ | NG | NG | NE | II III F 5, 6 ↓ | NE | Normal |
| 12 | 64 | M | II III F ↑, IL 6 ↓ | NG | NG | NE | II III F 2-6 ↓ | NE | No. 4: 99% |
| 13 | 54 | M | II III F ↑ IL 5, 6 ↓ | NG | NG | NE | II III F 5, 6 ↓ | No. 2* | Normal |
| 14 | 53 | M | IL 5, 6 ↑ | NG | NG | IL 5, 6 ↑ | NG | No. 9 | Normal |
| 15 | 55 | M | CM 5 ↑ | NG | NG | II III F ↓ | NG | No. 2 | Normal |
| 16 | 55 | M | II III F ↑ | NG | NG | II III F ↑ | NG | No. 2 | Normal |
| 17 | 62 | M | 3-5 ↓ | NG | NG | 3-5 ↓ | NG | No. 6, 11, 13* | No. 14: 75% |
| 18 | 55 | M | II III F ↑ (at AMI) | NG | NG | II III F ↓ | NG | No. 1, 2, 4, 9* | No. 2, 4: 100% No. 3: 75% |
| 19 | 37 | M | 1-6 ↑ | NG | NG | 2-4 ↑ | NG | No. 7 | Normal |
| 20 | 63 | M | 4-6 ↓ II III F: Negative T | NG | NG | III F ↑ 3-6 ↓ | II III F ↓ | No. 2 | No. 6: 75% |
| 21 | 49 | M | II III F 3-5 ↑ | NG | NG | II III F 3-5 ↑ | 2-4 ↑ | No. 7 | No. 7: 75% |
| 22 | 48 | M | II III F 4, 5 ↓ | NG | NG | 3-6 ↑ | II III F 4, 5 ↓ | No. 8* | No. 7: 75% |
| 23 | 66 | M | CM 5 ↑ or 4-6 ↓ | NG | NG | 5, 6 ↓ | 4, 5 ↓ | No. 2, 3, 7 | No. 1, 7: 99% No. 10: 90% |
| 24 | 60 | M | II III F 5, 6 ↓ | NG | NG | II III F ↓ | II III F 4-6 ↓ | No. 9, 13 | No. 12: 90% |
| 25 | 74 | M | CM 5 ↑ | 3, 4 ↑ | NG | NE | NG | NE | NE |
| 26 | 48 | M | II F 5, 6 ↓ | 1, 2 ↑ II F 5, 6 ↓ | NG | NE | 1 ↑ | NE | No. 6: 75% |
| 27 | 33 | M | CM 5 ↑ | II III F ↑ | NG | NE | NG | NE | Normal |
| 28 | 62 | M | CM 5 ↓ | 4, 5 ↓ | 4, 5 ↓ | NE | II III F 4, 5 ↓ | NE | No. 2, 4, 5, 12: 75% |
| 29 | 70 | M | II III F ↑ | II III F ↑ | NG | NE | II III F 4, 5 ↓ | No. 2 | No. 2: 90% No. 7, 13: 75% |
| 30 | 46 | M | 3-6 ↑ | 2-6 ↑ | NG | NE | II III F 3-6 ↑ or ↓ | No. 6 | Normal |
| 31 | 50 | M | 1-4 ↑ or II III F 5, 6 ↓ | 5, 6 ↓ | NG | NE | NG | No. 6 | No. 6: 75% No. 9: 90% |
| 32 | 48 | F | 4-6 ↓ | 4-6 ↓ | NG | 4-6 ↓ | II III F 5, 6 ↓ | No. 7 | No. 3, 7: 75% |
| 33 | 54 | M | II III F ↑ (at AMI) | II III F 5, 6 ↑ | NG | II III F 5, 6 ↑ | NG | No. 13 | Normal |
| 34 | 66 | M | II III F ↑ | 5, 6 ↓ | NG | II III F ↑ IL 5, 6 ↓ | II III F 5, 6 ↓ | No. 2 | Normal |
| 35 | 49 | M | II III F ↓ | II III F ↓ | NG | II III F 5, 6 ↓ | II III F 5, 6 ↓ | No. 3 | No. 3: 99% No. 4: 100% No. 6: 75% |
| 36 | 48 | M | II III F ↑ (at AMI) | II III F ↑ | NG | NG | 2-4 ↓ | No. 13 | No. 7: 75% No. 13: 90% |
| 37 | 44 | M | I L 4-6 ↓ | IL, 2-4 ↓** | NG | 2-6 ↓ | II III F 3-5 ↓ | No. 7 | No. 7: 75% & 100% |

* Spontaneous coronary vasospasm was observed, and coronary vasodilatation was induced by cold stimulation.

** Coronary angiography during cold stimulation test was not done, but coronary spasm was provoked in left anterior descending artery (No. 7) by ergonovine maleate.
NG, negative; NE, not examined; M, male; F, female; ↑, ST elevation; ↓, ST depression; AMI, acute myocardial infarction; 1-6, V₁₋₆; L, aVL; F, aVF

各種誘発試験は午前中に施行し¹³⁾、抗狭心症薬、鎮静剤は15時間以上前から中止した。寒冷刺激試験では冷水中に1側の手を3分間つけ、1分おきに心電図と血圧を測定した。過呼吸試験としては1分間60回の過呼吸を2分間つづかせた。ergonovine試験は心臓カテーテル検査時にのみおこない、初回0.05又は0.1mgから投与し、最高0.3mgまで大動脈弁直上にて注入した。運動負荷試験はトレッドミル多段階負荷漸増法にて行ない、垂最大心拍数を目標心拍数とした。いずれの試験も心電図上0.1mV以上のST上昇および下降をみたときを陽性とし、心電図陽性時点、又は胸痛発作出現時に中止した。

冠動脈造影はJudkins法²²⁾又はSones法²³⁾にておこなった。有意狭窄の判定は亜硝酸剤投与後の造影像にもとづき、American Heart Association (AHA)の基準²⁴⁾に従って75%以上とした。各冠動脈の区分もAHA²⁴⁾の基準に準じた。37例中21例にて冠動脈造影検査時に寒冷刺激試験、又はergonovine試験を施行し、冠動脈造影はコントロール、誘発試験後およびisosorbide dinitrate (ISDN) 3mg動注後に行なった。それぞれの冠動脈造影の間隔は最低10分間以上とし、心電図、血圧および心拍数が安定した後に次の造影を施行した。冠動脈径の変化は左冠動脈については右前斜位30度、右冠動脈については左前斜位60度の造影で、拡張終期径について、シネフィルムをVanguard projector systemにて投影したものを目盛りつき接眼レンズで0.1mmまで測定した。なお、多枝に冠攣縮をきたした場合には、心電図変化の責任冠動脈と思われるものを選んだ。冠動脈造影上の冠攣縮陽性の判定基準は高山ら²⁵⁾の方法を使用し、ISDN投与後に対して50%以上の狭窄を示したものを攣縮陽性とした。各負

荷時の対照の冠動脈径についてはAHAの区分によるNo.2, 7, 13を前述の如く測定した。

又、病歴上の発作頻度や発作様式と各誘発試験との関連も検討した。

なお、推計学的処理はpairedおよびunpaired Student t検定とFisherの直接確率法およびYatesの補正により χ^2 検定をおこなった。

成 績

1. 各種誘発法の陽性率

1) 心電図陽性率

寒冷刺激、過呼吸、ergonovine、運動負荷の4種の試験の結果は表1に示す如くである。寒冷刺激試験陰性群は症例1~24(65%)で男21例、女3例、平均年齢53±8才(37~66才)、寒冷刺激試験陽性群は症例25~37の13例(35%)で、男12例、女1例、平均年齢53±12才(33~74才)で、両群間で年齢、性に差は認められなかった。

ergonovine試験は17例に施行され、1例(症例36)で陰性であったのみで、16例で陽性(94%)であった。過呼吸試験は、37例に施行され、3例で陽性(8%)であった。

運動負荷試験は37例に施行され、24例に陽性(65%)であった。うち正常冠動脈狭心症例は13例で5例に陽性(38%)であった。4つの試験とも陽性の症例は1例もなかった。

2) 冠動脈造影所見上の陽性率

17例に冠動脈造影時寒冷刺激試験を施行し8例で冠動脈造影と心電図で陽性であった。症例34では、寒冷刺激試験で V_5 でST低下と、冠動脈造影でNo.2に54%の攣縮を認め、ergonovine 0.05mg投与によ

Table 2. Hemodynamic changes induced by cold stimulation test in control and patients with angina pectoris

| | Control (n=10) | Cold stimulation test | |
|--|----------------|-----------------------|-----------------|
| | | negative (n=24) | positive (n=13) |
| Baseline | | | |
| Blood pressure (mmHg) | | | |
| systole | 147.1±20.8 | 132.0±24.1 | 146.8±27.0 |
| diastole | 83.8±8.6 | 89.9±20.9 | 77.6±9.1 |
| Heart rate (beats/min) | 76.7±12.5 | 67.5±10.9 | 63.2±14.5 |
| Rate pressure products (mmHg/min) | 10290±2761 | 10108±2475 | 8377±2574 |
| Changes induced by cold stimulation test | | | |
| ΔBlood pressure (mmHg) | | | |
| systole | 22.2±11.2 | 33.9±19.5 | 28.9±16.0 |
| diastole | 9.4±9.0 | 14.9±10.3 | 13.2±10.3 |
| ΔHeart rate (beats/min) | 2.1±4.4 | 5.5±8.6 | 5.6±5.2 |
| ΔRate pressure products (mmHg/min) | 1096±1068 | 3369±2439 | 2594±1880 |

Table 3. Hemodynamics at the end of cold stimulation and treadmill tests

| | Cold stimulation test | Treadmill test |
|----------------|-----------------------|----------------|
| SBP (mmHg) | 173.7±21.2 | 157.7±25.6 |
| | NS | |
| DBP (mmHg) | 96.5±17.6 | 78.3±14.7 |
| | NS | |
| HR (beats/min) | 67.0±9.5 | 115.2±16.5 |
| | p<0.005 | |
| RPP (mmHg/min) | 11580±1937 | 18283±4469 |
| | p<0.005 | |

n=6, mean±SD

Both tests were positive in these six patients with significant coronary stenosis.

Table 4. Hemodynamic changes from control in cold stimulation and ergonovine tests

| | Cold stimulation positive group (n=13) | Ergonovine positive group (n=16) |
|-----------------|--|----------------------------------|
| ΔSBP (mmHg) | 28.9±16.0 | 11.0±14.9 |
| | p<0.01 | |
| ΔDBP (mmHg) | 13.2±10.3 | 5.3±8.2 |
| | p<0.05 | |
| ΔHR (beats/min) | 5.6±5.2 | 2.5±4.9 |
| | NS | |
| ΔRPP (mmHg/min) | 2594±1880 | 1166±1487 |
| | p<0.05 | |

mean±SD

り胸痛と同時にII III_a V_FにST上昇, I_a V₁ V_{5,6}にST低下とNo.2に69%の攣縮を誘発した。以上, 冠動脈造影による寒冷刺激陽性は17例中8例(47%)だった。ergonovine試験陽性群では全例, 冠動脈造影で攣縮を示し同時に心電図変化を認めた。

以上の結果からみて冠動脈造影所見を考慮することによって寒冷刺激試験の陽性率が著しく高まるということとはなかった。

2. 各種刺激試験時の血行動態の変化

1) 寒冷刺激試験

対照, 寒冷刺激試験陰性群, 寒冷刺激試験陽性群の3群について比較した(表2)。各群での寒冷刺激試験前の血行動態には特に統計的有意差は認められなかった。寒冷刺激により3群とも収縮期血圧, rate pressure products (RPP)は著明に上昇したが3群間での統計的有意差は認められなかった。

2) 寒冷刺激試験と運動負荷試験との対比

寒冷刺激試験によりRPPは上昇し, したがって心筋酸素消費量が増加した。冠動脈に有意攣縮をもち,

かつ寒冷刺激試験と運動負荷試験の双方で陽性であった6例(症例28, 29, 32, 35, 36, 37)について, 試験終了時の血行動態を比較した。その結果, 表3の如く運動負荷時の方が心拍数, RPPの上昇は大きく, 冠動脈狭窄例においても寒冷刺激での虚血発現機序は心筋酸素需要の増大のみによるものとは異なると思われた。

3) 寒冷刺激試験と ergonovine 試験の比較

寒冷刺激試験と ergonovine 試験の両試験とも陽性であった例が5例と少数であったため, 寒冷刺激試験陽性13例と ergonovine 試験陽性16例について陽性所見発現までの血行動態の対照との変化を比較した。表4の如く, 寒冷刺激試験陽性の方が収縮期血圧, 拡張期血圧およびRPP増加が大きく, 寒冷刺激試験陽性者と ergonovine 試験陽性者の血行動態に明らかな差が認められた。

3. 冠動脈造影所見についての検討

1) 器質的冠動脈病変との関係

冠動脈造影でのISDN投与後の有意な器質的攣縮

Table 5. Relationship between the presence of coronary stenosis and the result of cold stimulation test

| | | Cold stimulation test | |
|--------------------------|---------|-----------------------|----------|
| | | positive | negative |
| Coronary artery stenosis | present | 8 | 14 |
| | none | 4 | 9 |

p>0.05

Table 6. Relationship between the presence of coronary stenosis and the results of ergonovine test

| | | Ergonovine test | |
|--------------------------|---------|-----------------|----------|
| | | positive | negative |
| Coronary artery stenosis | present | 10 | 0 |
| | none | 6 | 1 |

p>0.05

の有無と寒冷刺激試験の結果との関連を検討したところ、表5の如く冠動脈狭窄例で寒冷刺激試験が陽性になりやすいということとはなかった。更に、冠動脈の重症度との比較では寒冷刺激試験陽性群で1枝病変3例、多枝病変5例、寒冷刺激試験陰性群で1枝病変9例、多枝病変5例でYatesの補正式により $\chi^2=0.59$, $p>0.05$ で寒冷刺激試験と冠動脈病変の重症度とも関係が認められなかった。

同様の関係を ergonovine 試験についても検討したが、表6の如く、陽性所見と冠動脈狭窄の有無との間に関連は認められなかった。

2) 試験時の冠動脈径の変化

寒冷刺激試験時の冠動脈径の変化を ergonovine 試験時のそれと比較した(図1)。症例は対照、寒冷刺激試験陰性群および陽性群に分けた。冠動脈径の変化を ISDN 投与後からの変化率でみると、対照では寒冷刺激試験で $-20.7 \pm 12.1\%$ 、ergonovine 試験で $-25.8 \pm 10.6\%$ 、寒冷刺激試験陰性群では寒冷刺激試験で-

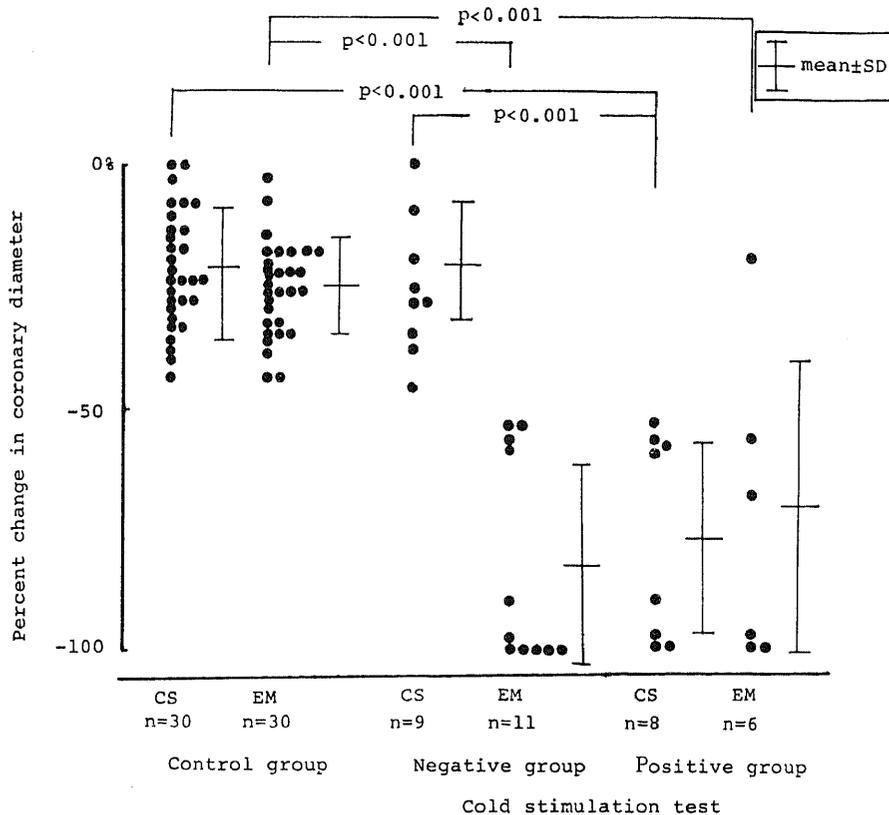


Fig. 1. Changes in the size of coronary artery induced by cold stimulation and ergonovine injection.

20.9±12.3%, ergonovine 試験で-84.9±21.3%, 寒冷刺激試験陽性群では, 寒冷刺激試験で-78.5±20.8%, ergonovine 試験-71.6±30.5%であった. 寒冷刺激試験陽性群で寒冷刺激に対する攣縮の程度が高度であり, 他2群に比べ有意に強かったのは当然の結果である. しかし, 寒冷刺激試験陰性群での寒冷刺激に対する反応は対照群と差がなく, 寒冷刺激試験陰性群では冠動脈は寒冷刺激に対して反応亢進を示さなかった. 一方, ergonovine については, 寒冷刺激試験の結果の如何に拘らず, 1例を除いて全例心電図陽性であり, 冠動脈径の変化も寒冷刺激試験陽性および陰性両群とも同程度の縮小反応を示した.

負荷ならびに ISDN 投与前のコントロール造影像をもとにして計測した冠動脈径の変化も ISDN 投与

後とほぼ同様の結果であった. ただし寒冷刺激試験陰性群中4例(症例13, 17, 18, 22)では寒冷刺激に対して20%以上の冠動脈の拡張がおき, 症例13を除いて3例は ergonovine に対しては強い攣縮を示した. これらの4例での寒冷刺激試験時の血行動態の変化は Δ SBP=35.0±24.0 mmHg, Δ DBP=14.0±12.0 mmHg, Δ HR=6.8±5.0 beats/min, Δ RPP=3480±2473 mmHg/min であり, 表4で示した寒冷刺激試験陽性群での変化と比べ特に差はなかった. 症例17の冠動脈造影を図2に呈示する. コントロール造影(図2a)でNo.6, 13, 14に強い狭窄が認められるが, 自覚症状はなく, 心電図変化も認めなかった. 寒冷刺激試験(図2b)にてNo.14以外の狭窄部は消失し, ergonovine 0.05 mg 投与(図2c)により胸痛と

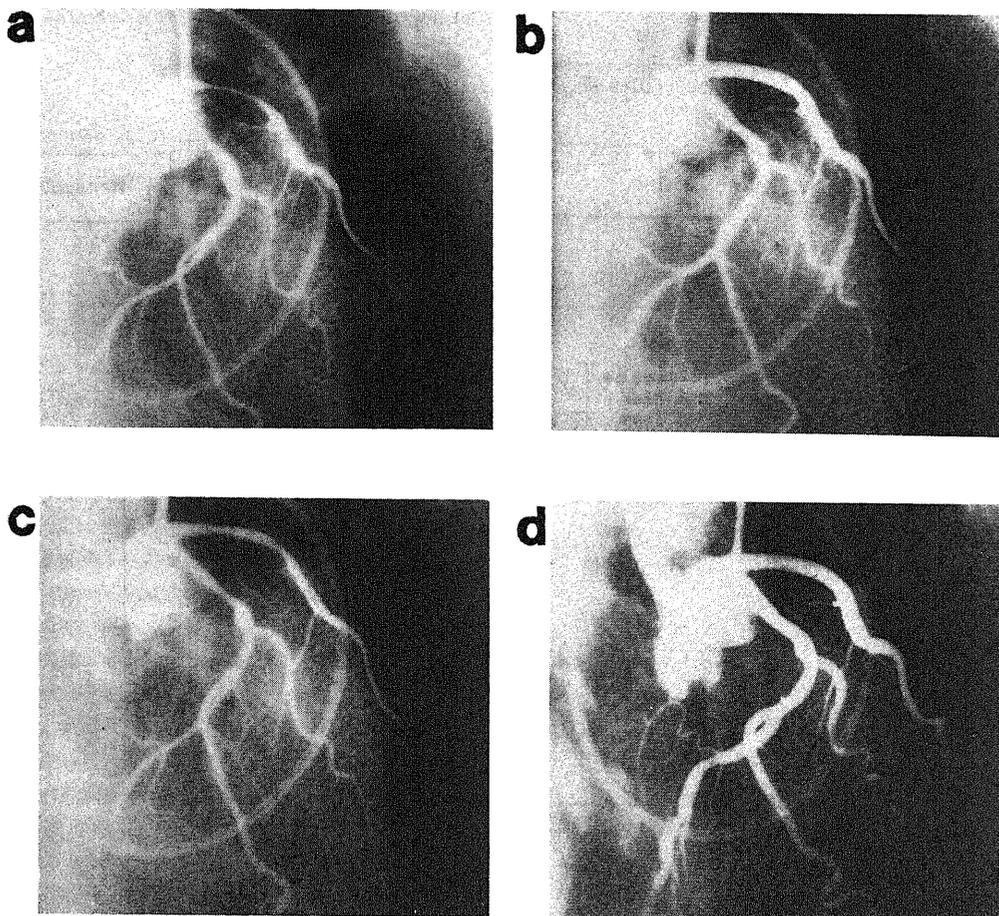


Fig. 2. Coronary vasodilatation induced by cold stimulation test in case No.17. Left coronary angiogram in control (a), during cold stimulation (b), during ergonovine test (c) and after isosorbide dinitrate (d).

同時に心電図上 V_3-s に ST 低下を認め、冠動脈は No. 6, 11, 13 に再び攣縮を生じた。更に ISDN 3 mg 投与 (図 2 d) により No.14 に 75% の器質的狭窄を残して攣縮は解除された。

4. 発作頻度および発作様式と寒冷刺激試験の関係

寒冷刺激試験の結果と試験前 2 週間の発作頻度を比較すると、図 3 の如く、陽性群は 1 日平均 1.63 ± 2.27 回で、陰性群は 0.34 ± 0.44 回で $p < 0.02$ で陽性群で明らかに発作頻度が多かった。すなわち、2 日に 1 回以上の発作がおきる群では 12 例中 8 例とそれ以下の群では 25 例中 5 例の陽性率であり、寒冷刺激試験は発作頻度が高いほどその陽性率が高かった ($\Sigma \chi^2 = 5.84$, $p < 0.02$)。寒冷刺激試験陰性であって ergonovine 陽性であった 11 例は全例発作頻度は 1 日 0.4 回以下であり、発作頻度が少ないときでも ergonovine 試験は発作を誘発しうるものと考えられた。

次に、寒冷刺激試験陽性群と陰性群とについて病歴上の発作様式をみた (表 7)。病歴上、早朝の軽い労作、日中の労作、夜間就寝、寒冷、日中の安静、食後の発作とに分けてみたが、寒冷時狭心症以外は寒冷刺激試験の結果との関連はみられなかった。また、寒冷時狭心症は寒冷刺激試験陽性 13 例中 6 例であった。

5. 誘発試験の合併症

今回の 4 つの誘発試験時に重篤な合併症は生じなかった。しかし症例 29 が寒冷刺激試験終了 3 時間後に、狭心痛と II, III, aV_F , V_1-s での ST 上昇を示し、更に electromechanical dissociation となりショック状態になった。発作は nitroglycerin, nifedipine 舌下にて寛解した。

考 察

1. 狭心症における冠攣縮の関与

ST 上昇を示す異型狭心症の病態は冠攣縮により生じることは現在確かなことである。ST 低下型の安静時狭心症の原因としては、冠動脈に高度の器質的狭窄があり、軽度の血圧上昇や心拍数の増加により心筋虚血がおこるのではないかと考えられた。しかし、Figueras ら²⁶⁾や Chierchia ら²⁷⁾の示した如く ST 上昇型のみならず ST 下降型の安静時狭心症発現にも心筋酸素消費量の増大は関与せず、むしろ狭心症の結果として心拍数や血圧が上昇するものと考えられ、今日 ST 下降型の安静時狭心症の原因も冠攣縮によると考えられている。冠攣縮時に ST 上昇のみならず、下降もみられることについては多くの報告^{28)~32)}があり、今回の著者の成績でも症例 1, 5, 11, 23, 31 の 5 例で日により ST が上昇したり下降したりすることが認められた。安静時狭心症における ST 上昇型と下降型の違

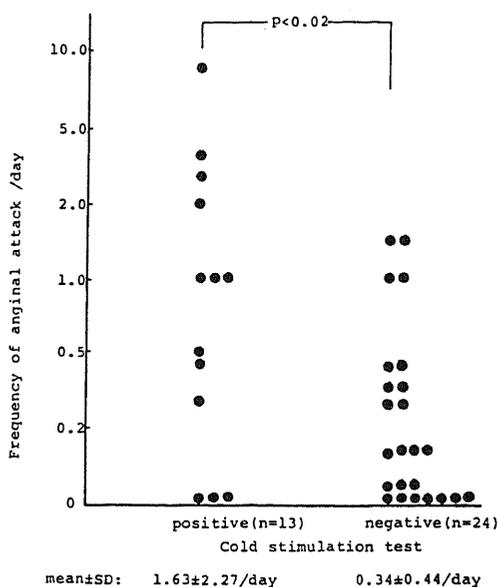


Fig. 3. Relationship between the frequency of anginal attack and the results of cold stimulation test.

Table 7. Relationship between the mode of spontaneous angina attack and results of cold stimulation test

| Mode of spontaneous angina attack | Cold stimulation test | |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------|
| | positive group | negative group |
| Exercise in the early morning | 9 | 13 |
| Exercise in the day time | 8 | 11 |
| Sleep at night | 7 | 13 |
| Exposure to cold* | 6 | 1 |
| At rest in the day time | 6 | 12 |
| After the meal | 1 | 3 |

* $p < 0.01$

いは虚血巣の広がりとの差であり、上昇型は局所的で貫壁性であり、下降型は心内膜下又は広い虚血巣の出現によると考えられている²⁶⁾³²⁾。また、今回の寒冷刺激試験時の血行動態変化を運動負荷時のそれと比較し、有意の冠動脈病変をもつ例での陽性所見が前者では後者におけるほどの血圧上昇ないしは RPP の上昇を伴うことなく認められた。このことから有意の冠動脈病変をもつ例においても、その安静時狭心症は心筋酸

素消費量の増加によりおきるものではなく冠攣縮が関与するものと考えられた。

2. 冠攣縮誘発試験としての寒冷刺激試験

今日、冠動脈が易攣縮性かどうかを確認しておくことは内科的治療のみならず外科のA-Cバイパス術時の攣縮予防を考える上にも重要なことである。そのため、種々の攣縮誘発法が試みられているが、現在一般的なものは、ergonovineなどの薬物、寒冷刺激、過呼吸、運動負荷などである。

冠攣縮の原因としては、1) 太い冠動脈に多く分布している α 受容体の易刺激性の亢進^{33)~37)}、2) 冠動脈狭窄に続発する強い心筋虚血が虚血組織傷害を起こし、その組織傷害が抵抗血管の攣縮を惹起させるという傷害・攣縮説³⁸⁾、3) 内因性血管作動物質であるトロンボキサン A_2 の遊離による冠攣縮と血小板凝固³⁹⁾⁴⁰⁾、その他の諸説がある。

寒冷刺激試験は反射性のものでspinothalamic tractを求心路とし、遠心路は交感神経を介して血管の α 受容体に作用すると考えられており、末梢血管⁴¹⁾⁴²⁾とともに冠血管抵抗も上昇させる。このことは寒冷刺激時に冠血管抵抗を測定し、 α 遮断薬であるphenolamineを投与したところ、冠血管抵抗が減少したというMudgeら⁴³⁾の報告からも明らかである。また、寒冷刺激をくりかえすとトロンボキサン A_2 とプロスタグランジン I_2 の不均衡を生じ血管収縮をおこすという報告⁴⁴⁾もある。ところで、冠攣縮誘発法としての寒冷刺激試験についてはRaiznerら⁹⁾は冠動脈造影上の陽性所見を6例の異型狭心症患者のうち4例(67%)に認め、うち2例に心電図変化を認めなかったとし、誘発法としての寒冷刺激試験の有用性を報告した。しかし、その後Watersら²¹⁾は34例の症例で心電図変化のみで判定したところ、わずか3例(9%)にのみ陽性という結果をえ、むしろ同時に施行したergonovine試験の有用性を強調した。2つの報告は前者では例数が少ないこと、後者では心電図でのみ判定したという点に欠点をもっている。

今回、著者の心電図変化により判定した誘発法の陽性率はergonovine試験で94%、寒冷刺激試験で35%、過呼吸試験で8%だった。ergonovineに関してはFreedmanら⁴⁵⁾は5つの施設での成績を集計して陽性率を91%としているがこの点は著者の報告とよく一致した。過呼吸試験はPujadasら¹²⁾が冠動脈造影により判定して29%の陽性率を報告している。この報告では陽性判定の基準である血管径の変化を20%以上としている点が陽性率を高くしている原因と思われる。この誘発法は個々の患者により負荷量が異なり一定とできない点が欠点であり、血液をアルカロース

にするためにはtris-bufferの静注を併用することなども試みられている¹¹⁾。運動負荷試験の陽性率は異型狭心症で約20%と報告¹⁰⁾²¹⁾されている。今回の正常冠動脈患者13例では5例(38%)が心電図陽性であり、このうち1例にST上昇をみた。また全例では運動負荷によりST上昇をみたのは5例(14%)だった。これらの例には運動負荷により冠攣縮が生じたと考えられるが、運動負荷試験はむしろ有意の冠狭窄を有する例を検出するものであり、運動負荷試験の心電図のみから冠攣縮を判定するのは難しいと思われた。

3. 寒冷刺激試験の問題点

1) 検査施行の時期、時間帯と対象患者の条件

寒冷刺激は今回の報告では35%に陽性で、心電図変化はST上昇が7例、ST下降が6例であった。心電図変化をST上昇例のみでみた場合19%、冠動脈造影所見で判定した場合17例中8例で47%に陽性であった。この陽性率は心電図変化よりみたWatersら²¹⁾の報告(9%)より大で、冠動脈造影よりみたRaiznerら⁹⁾の報告(66%)より小であった。一般にergonovineを除く他の誘発試験と同様、寒冷刺激試験においても陽性率は報告者により大きく異なる。その原因は今回の検討によって本試験法が、検査時の冠動脈の易攣縮の程度、試験施行の時間帯、患者の病歴、などによって感度を異にするためと考えられた。すなわち、第1に今回著者の成績では寒冷刺激試験は発作頻度が高い時期ほど陽性率は大であった。このような検討をしている報告はないが、Pujadasら¹²⁾の過呼吸試験陽性率は不安定狭心症では67%と安定狭心症に比べ高くなると報告されている。易攣縮性が高まっているほど攣縮を誘発しやすいのは当然のことであるが、これはまた寒冷刺激試験の誘発試験としての効果が常に安定したものではないことを意味する。第2の誘発試験施行時間についてYasueら¹³⁾は冠動脈攣縮は早期におきやすく、午後にはおきにくいと報告している。今回著者は、心電図による判定のときは早朝に、冠動脈造影を併用したときは午前中に検査を施行した。Watersら²¹⁾の場合は検査は10時から16時の間に施行している。この点にも陽性率の違いの原因があると思われた。第3に病歴上の特徴との関係がある。今回の検討では寒冷時狭心痛の病歴のある7例中6例が寒冷刺激試験が陽性であった。このような検討は安静時狭心症では少ないが、Koberら⁴⁶⁾の報告では寒冷刺激試験が陽性の2例とも、寒冷時狭心痛ではなかったという。労作性狭心症ではHattenhauerら⁴⁷⁾が寒冷刺激と寒冷時狭心痛との関連性を報告している。

以上、報告者により陽性率が異なるのはいろいろな原因が考えられるが、最大の原因は時期により、また

日により血管壁の易攣縮性の程度が変化するという特徴からきており、またこの誘発法は患者の病歴上の特徴によっても影響されるものと思われた。しかし、逆にこのことは本試験が狭心症の不安定化した状態を検出する上に役立つことを意味するとも考えられる。

2) 寒冷刺激と ergonovine 試験の比較

陽性率において、寒冷刺激試験は ergonovine 試験の3分の1と低く、攣縮誘発刺激としては後者ほど大きくはないことが示された。また症例 34 は冠動脈造影上、寒冷刺激にて右冠動脈の No.2 に54%の攣縮を生じ、ergonovine 0.05 mg 投与により同部位に更に強い攣縮が生じ、心電図でII, III, aV_FのST上昇とIaV_L V_{5,6}のST低下を認めた。Watersらの報告²¹⁾で、寒冷刺激試験陽性例では ergonovine 投与量が0.05 mg 以下で陽性を示していることなども本試験の成績を解釈する上に考えておかなければならないことと思われた。

3) 寒冷刺激試験にみられる冠動脈拡張

今回の検討で ergonovine は全例冠動脈収縮性に働いたが、寒冷刺激試験では4例がコントロール時に比べ、20%以上の冠動脈の拡張を示し、冠攣縮を誘発しえなかった。Wendtら¹⁰⁾は寒冷刺激1分と2分で冠動脈造影を施行し、冠動脈疾患例では2分で冠動脈はむしろ拡張していると報告している。この機序として、i) コントロール時にすでに冠攣縮があつて、寒冷刺激に対して反応せず、むしろ造影剤の血管拡張作用⁴⁸⁾や自然経過にもとづいて、攣縮が消失したとみる場合、ii) 動脈圧上昇に対する圧反射による冠動脈の拡張⁴⁹⁾、iii) 寒冷刺激が α 刺激以外に β 刺激性に働いて、冠動脈を拡張させたという場合などが考えられる。著者の症例では血圧や心拍数からみた限りでは、これらの例では攣縮をおこした群と比べ差は認められなかった。また、寒冷刺激時の冠血流量や冠血管抵抗を測定した以前の報告⁴³⁾⁵⁰⁾は有意狭窄例についてのもので、正常冠動脈の攣縮性狭心症例についてのものはなく、今回のような反応の機序は推論の域をでない。いずれにしても ergonovine が冠動脈を一様に収縮させるのに反して寒冷刺激はときに拡張性に作用することも念頭におくべきことと考えられた。

4) 寒冷刺激試験の安全性

寒冷刺激試験の一部と ergonovine 試験の全例は冠動脈造影と併用して施行し、少しでも攣縮の傾向が認められればその時点で中止したこともあり、どの誘発法でも重篤な合併症を生じることはなかった。寒冷刺激試験は ergonovine に比べ確かに手軽であり、また生理的な刺激であるだけに一見安全性も高いように思われる。しかし、これによって急性心筋梗塞を生じた

という症例⁵¹⁾もあり、われわれの症例 29 においては時間的に直接の因果関係はないとしても、検査3時間後にかかりな強度の自然発作をみた。施行時には ergonovine 同様、適切な患者の選択と誘発時の対応が必要と思われた。

結 論

37例の安静時狭心症(19例の労作兼安静時狭心症を含む)の患者に冠攣縮の誘発法として寒冷刺激、ergonovine、過呼吸、運動負荷の4つの試験を施行し、寒冷刺激試験の有用性について検討し、次の結論をえた。

1) 心電図変化よりみた陽性率は寒冷刺激試験で35%、ergonovine 試験で94%、過呼吸試験で8%であった。運動負荷試験の陽性率は正常冠動脈例で38%だった。

2) 冠動脈造影所見より判定した場合の陽性率は、寒冷刺激試験で47%、ergonovine 試験で94%であり、冠動脈造影でも心電図に比べ陽性率に大きな差異は認められなかった。

3) 寒冷刺激に対する冠動脈径の変化は寒冷刺激試験陰性の狭心症群と対照群では差がなく、寒冷刺激試験時の冠動脈径の計測によっては心電図変化を伴わない狭心症を区別することはできなかった。

4) 冠動脈硬化の程度と寒冷刺激試験の結果には関係が認められなかった。

5) 自然発作頻度は寒冷刺激試験陽性群で高く、陰性群では発作頻度が小さかった。ergonovine は発作頻度が小さい例でも陽性を示した。

6) 寒冷時狭心痛の病歴と寒冷刺激試験陽性には関連性が認められた。

7) 寒冷刺激試験陰性群の4例で寒冷刺激時冠動脈はコントロール時よりも拡張した。

以上より、寒冷刺激試験は ergonovine に比べ弱い冠攣縮誘発法であり、冠動脈の易攣縮性が高まっているときに陽性所見をうるものと思われた。逆に本試験が陽性であることは、狭心症が不安定状態にあることを意味する。本法は、その特徴を活かし、慎重に施行すれば、手軽で、有用な誘発法と考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った服部 信教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導、御教示を頂いた前富山医科薬科大学第2内科杉本恒明教授(現東京大学第2内科教授)に心から感謝いたします。併せて、本研究遂行に際し、多大なる御協力を頂きました富山医科薬科大学第2内科循環器グループの各位に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Schroeder, J. S., Bolen, J. L., Quint, R. A., Clark, D. A., Hayden, W. G., Higgins, C. B. & Wexler, L.: Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. *Am. J. Cardiol.*, **40**, 487-491 (1977).
- 2) Curry, R. C. Jr., Pepine, C. J., Sabom, M. B., Feldman, R. L., Christie, L. G. & Conti, C. R.: Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*, **56**, 803-809 (1977).
- 3) Ricci, D. R., Orlick, A. E., Doherty, P. W., Cipriano, P. R. & Harrison, D. C.: Reduction of coronary blood flow during coronary artery spasm occurring spontaneously and after provocation by ergonovine maleate. *Circulation*, **57**, 392-395 (1977).
- 4) Heupler, F. A. Jr., Proudfit, W. L., Razavi, M., Shirey, E. K., Greenstreet, R. & Sheldon, W. C.: Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol.*, **41**, 631-640 (1978).
- 5) Curry, R. C. Jr., Pepine, C. J., Sabom, M. B., Feldman, R. L., Christie, L. G., Varnell, J. H. & Conti, C. R.: Hemodynamic and myocardial metabolic effects of ergonovine in patients with chest pain. *Circulation*, **58**, 648-654 (1978).
- 6) Goldberg, S., Lam, W., Mudge, G., Green, L. H., Kushner, F., Hirshfeld, J. W. & Kastor, J. A.: Coronary hemodynamic and myocardial metabolic alterations accompanying coronary spasm. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 481-487 (1979).
- 7) Cipriano, P. R., Guthaner, D. F., Orlick, A. E., Ricci, D. R., Wexler, L. & Silverman, J. F.: The effect of ergonovine maleate on coronary arterial size. *Circulation*, **59**, 82-89 (1979).
- 8) Waters, D. D., Theroux, P., Szlachcic, J., Dauwe, F., Crittin, J., Bonan, R. & Mizgala, H. F.: Ergonovine testing in a coronary care unit. *Am. J. Cardiol.* **46**, 922-930 (1980).
- 9) Raizner, A. E., Chahine, R. A., Ishimori, T., Verani, M. S., Zacca, N., Jamal, N., Miller, R. R. & Luchi, R. J.: Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. *Circulation*, **62**, 925-932 (1980).
- 10) Wendt, T., Shulz, W., Kaltenbach, M. & Kober, G.: Auswirkung von Kältereizen auf Hämodynamik und Koronargefäßweite. Provokation von Koronarspasmen. *Z. Kardiol.*, **72**, 24-31 (1983).
- 11) Yasue, H., Nagao, M., Omote, S., Takizawa, A., Miwa, K. & Tanaka, S.: Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and tris-buffer infusion. *Circulation*, **58**, 56-62 (1978).
- 12) Pujadas, G., Tamashiro, A., Ruades, J. & Aldasoro, J.: Coronary vasospasm provoked by the hyperventilation test. *Am. J. Cardiol.*, **47**, 450 (1981).
- 13) Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A., Nagao, M., Miwa, K. & Tanaka, S.: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: Role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation*, **59**, 938-948 (1979).
- 14) Specchia, G., De Servi, S., Falcone, C., Bramucci, E., Angoli, L., Mussini, A., Marinoni, G. P., Montemartini, C. & Bobba, P.: Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. *Circulation*, **59**, 948-954 (1979).
- 15) Waters, D. D., Chaitman, B. R., Bourassa, M. G. & Tubau, J. F.: Clinical and angiographic correlates of exercise-induced ST-segment elevation. *Circulation*, **61**, 286-296 (1980).
- 16) De Servi, S., Falcone, C., Gavazzi, A., Mussini, A., Bramucci, E., Curti, M. T., Vecchio, C., Specchia, G. & Bobba, P.: The exercise test in variant angina: Results in 114 patients. *Circulation*, **64**, 684-688 (1981).
- 17) Waters, D. D., Szlachcic, J., Bourassa, M. G., Scholl, J. & Théroux, P.: Exercise testing in patients with variant angina: Results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. *Circulation*, **65**, 265-274 (1982).
- 18) Crevey, B. J., Owen, S. F. & Pitt, B.: Irreversible coronary occlusion related to administration of ergonovine. *Circulation*, **64**, 853-856 (1981).
- 19) Buxton, A., Goldberg, S., Hirshfeld, J. W., Wilson, J., Mann, T., Williams, D. O., Overlie, P. & Oliva, P.: Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: Importance of intracoronary nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.*, **46**, 329-334 (1980).
- 20) Bamrah, V. S. & Schuchard, G. J.: Refractory coronary artery spasm. *J. Am. Coll. Cardiol.* **4**,

- 635-639 (1984).
- 21) Waters, D. D., Szlachcic, J., Bonan, R., Miller, D. D., Dauwe, F. & Theroux, P.: Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation*, **67**, 310-315 (1983).
- 22) Judkins, M. P.: Selective coronary arteriography. *Radiology*, **68**, 815-824 (1967).
- 23) Sones, F. M. Jr., Shirey, E. K., Proudfit, W. L. & Westcott, R. N.: Cine-coronary arteriography. *Circulation*, **20**, 773-774 (1959).
- 24) Austen, W. G., Edwards, J. E., Frye, R. L., Gensini, G. G., Gott, V. L. Griffith, L. S. C., McGoon, D. C., Murphy, M. L. & Roe, B. B.: AHA committee report. *Circulation*, **51**, 5-40 (1975).
- 25) 高山幸男・中村展招・西村健司・高地恭二・須沢俊・齊藤太郎・佐藤 信・吉崎哲也・服部隆一・野坂秀行・延吉正清: 安静時狭心症に対する Ergonovine Maleate 負荷試験の Sensitivity, Specificity の検討. *心臓*, **14**, 1241-1247 (1982).
- 26) Figueras, J., Singh, B. N., Ganz, D. P. W., Charuzi, Y. & Swan, H. J. C.: Mechanism of rest and nocturnal angina: Observations during continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. *Circulation*, **59**, 955-968 (1979).
- 27) Chierchia, S., Brunelli, C., Simonetti, I., Lazzari, M. & Maseri, A.: Sequence of events in angina at rest: Primary reduction in coronary flow. *Circulation*, **61**, 759-768 (1980).
- 28) Maseri, A., Severi, S., De Nes, M., L'abbate, A., Chierchia, S., Marzilli, M., Ballestra, A. M., Parodi, O., Biagini, A. & Distanto, A.: "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, **42**, 1019-1035 (1978).
- 29) 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.*, **42**, 110-112 (1979).
- 30) Whittle, J. L., Feldman, R. L., Pepine, C. J., Curry, R. C. & Conti, C. R.: Variability of electrocardiographic responses to repeated ergonovine provocation in variant angina patients with coronary artery spasm. *Am. Heart J.*, **103**, 161-167 (1982).
- 31) Feldman, R. L., Hill, J. A., Whittle, J. L., Conti, C. R. & Pepine, C. J.: Electrocardiographic changes with coronary artery spasm. *Am. Heart J.* **106**, 1288-1297 (1983).
- 32) Parodi, O., Severi, S., Uthurralt, N., Solfanelli, S. & Maseri, A.: Angina pectoris at rest: Regional myocardial perfusion during ST segment elevation or depression (abstr). *Circulation*, **55**, 56, Suppl III-229 (1977).
- 33) Yasue, H., Touyama, M., Shimamoto, M., Kato, H., Tanaka, S. & Akiyama, F.: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation*, **50**, 534-539 (1974).
- 34) Levene, D. L. & Freeman, M. R.: α -Adrenoceptor-mediated coronary artery spasm. *JAMA*, **236**, 1018-1022 (1976).
- 35) Ross, G., Stinson, E. B., Schroeder, J. & Ginsburg, R.: Vaso-activity of human large coronary arteries in vitro. *Circulation*, **59**, 60, Suppl II-260 (1979).
- 36) Yasue, H., Touyama, M., Kato, H., Tanaka, S. & Akiyama, F.: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am. Heart J.*, **91**, 148-155 (1976).
- 37) Rice, D. R., Orlick, A. E., Cipriano, P. R., Guthaner, D. F. & Harisson, D. C.: Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: Insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 1073-1079 (1979).
- 38) Hellstorm, H. R.: The injury-spasm (ischemia-induced hemostatic vasoconstrictive) and vascular autoregulatory hypothesis of ischemic disease. *Am. J. Cardiol.* **49**, 802-810 (1982).
- 39) Lewy, R. I., Smith, J. B., Silver, M. J., Saia, J., Walinsky, P. & Wiener, L.: Detection of thromboxane B₂ in peripheral blood of patients with Prinzmetal's angina. *Prostaglandins Med.*, **5**, 243-248 (1979).
- 40) Tada, M., Kuzuya, T., Inoue, M., Kodama, K., Mishima, M., Yamada, M., Inui, M. & Abe, H.: Elevation of thromboxane B₂ levels in patients with classic and variant angina pectoris. *Circulation*, **64**, 1107-1115 (1981).

- 41) Greene, M. A., Boltax, A. J., Lustig, G. A. & Rogow, E.: Circulatory dynamics during the cold pressor test. *Am. J. Cardiol.*, **16**, 54-60 (1965).
- 42) Abboud, F. M. & Eckstein, J. W.: Reflex vasoconstrictor and vasodilator responses in man. *Circ. Res.*, **18**, **19**, Suppl I, 96-103 (1966).
- 43) Mudge, G. H. Jr., Grossman, W., Mills, R. M. Jr., Lesch, M. & Braunwald, E.: Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, **295**, 1333-1337 (1976).
- 44) Serneri, G. G. N., Abbate, R., Gensini, G., Poggesi, L., Masotti, G., Favilla, S., Mugnaini, C. & Galanti, G.: Prostacyclin and thromboxane release in plasma after adrenergic stimulation. Florence international meeting on myocardial infarction. p.382-387, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1978.
- 45) Freedman, S. B., Richmond, D. R. & Kelly, D. T.: Clinical studies of patients with coronary spasm. *Am. J. Cardiol.*, **52**, 67A-71A (1983).
- 46) Kober, G., Wendt, T., Shulz, W. & Kaltenbach, M.: Detection of coronary spasm by exposure to cold air and water. p.132-138. *In* W. Raffenbeul, P. R. Lichtlen & R. Balcon (ed.), *Unstable angina pectoris*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York. 1981.
- 47) Hattenhauer, M. & Neill, W. A.: The effect of cold air inhalation on angina pectoris and myocardial oxygen supply. *Circulation*, **51**, 1053-1058 (1975).
- 48) 下川宏明・鍋山庄蔵・友池仁暢・中村元臣: 造影剤の冠動脈径に及ぼす影響. *脈管学*, **22**, 595 (1982).
- 49) Vatner, S. F., Franklin, D., Van Citters, R. L. & Braunwald, E.: Effects of carotid sinus nerve stimulation on the coronary circulation of the conscious dog. *Circ. Res.*, **27**, 11-21 (1970).
- 50) Mudge, G. H. Jr., Goldberg, S., Gunther, S., Mann, T. & Grossman, W.: Comparison of metabolic and vasoconstrictor stimuli on coronary vascular resistance in man. *Circulation*, **59**, 544-550 (1979).
- 51) Shea, D. J., Ockene, I. S. & Greene, H. L.: Acute myocardial infarction provoked by a cold pressor test. *Chest*, **80**, 649-651 (1981).

The Usefulness of Cold Stimulation as a Provocation Test for Coronary Arterial Spasm in Patients with Angina Pectoris at Rest Kazuyuki Iuchi Department of Internal Medicine (I), Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **93**, 855—867 (1984)

Key words: Angina pectoris, Coronary arterial spasm, Cold stimulation test, Ergonovine

Abstract

In order to clarify the usefulness of cold stimulation as a provocation test for coronary arterial spasm, cold stimulation (CS), hyperventilation (HV) and exercise (EX) tests were performed in eighteen patients with rest angina pectoris and nineteen with rest and effort angina pectoris. Ergonovine maleate (EM) was done in seventeen of these patients. Ten patients with atypical chest pain and normal coronary arteries were served as control group. The diagnostic sensitivity evaluated by electrocardiographic findings was 35 % with CS, 8% with HV and 94% with EM. The sensitivity of EX was 38 % in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. When evaluated by measuring coronary arterial diameter change in coronary angiogram, the sensitivity was 47% with CS and 94% with EM. There was no significant difference between these sensitivities of the CS and EM tests evaluated by electrocardiographic and coronary angiographic findings. Coronary angiogram during the CS test did not show hypercontractility in all cases of CS negative group at all, while it recognized coronary vasodilatation in 4 cases of them. There was no significant difference between CS positive group and CS negative group in

age, sex, severity of coronary artery disease and hemodynamic changes during the CS test. However, the sensitivity of the CS test was closely related to the history of spontaneous angina pain at exposure to cold air. Furthermore, the occurrence of spontaneous angina attack was more frequent in CS positive group than in CS negative group. These findings suggest that the data of the CS test depends upon the degree of coronary vasotonus and that CS is a useful nonpharmacological provoking test to aid in the diagnosis of coronary arterial spasm.