

日本循環器学会 / 日本心血管インターベンション治療学会 / 日本心臓病学会合同ガイドライン

2023年 JCS/CVIT/JCC ガイドライン

フォーカスアップデート版

冠攣縮性狭心症と冠微小循環障害の診断と治療

JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction

「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)」「急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版)」「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂版)」から新たな知見をまとめ、フォーカスアップデートとして作成した。

合同研究班参加学会

日本循環器学会 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
日本冠疾患学会 日本小児循環器学会
日本心臓血管内視鏡学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本不整脈心電学会

班長

掃本 誠治
熊本市立植木病院

海北 幸一
宮崎大学医学部内科学講座
循環器・腎臓内科学分野 (副班長)

班員

石原 正治
兵庫医科大学
循環器・腎透析内科学

田中 信大
東京医科大学八王子医療センター
循環器内科

野口 暉夫
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

的場 哲哉
九州大学病院
循環器内科

安 隆則
獨協医科大学日光医療センター
心臓・血管・腎臓内科

鈴木 洋
昭和大学藤が丘病院
循環器内科

田辺 恭彦
新潟県立新発田病院
循環器内科

野田 崇
東北大学病院
循環器内科

三谷 義英
三重大学医学部附属病院
周産母子センター

安田 聡
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

高橋 潤
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

辻田 賢一
熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

野出 孝一
佐賀大学医学部
循環器内科

光武 良亮
久留米大学医学部
心臓・血管内科

吉村 道博
東京慈恵会医科大学
内科学講座循環器内科

田中 篤
和歌山県立医科大学
循環器内科

寺川 宏樹
JR 広島病院
循環器内科

松澤 泰志
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

室原 豊明
名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科学

協力員

浅海 泰栄
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

石原 隆行
関西ろうさい病院
循環器内科

池永 寛樹
広島大学大学院医学系研究科
循環器内科学

今仲 崇裕
兵庫医科大学
循環器・腎透析内科学

石井 正将
熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

小川 崇之
東京慈恵会医科大学
内科学講座循環器内科

石橋 耕平
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

神戸 茂雄
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

白戸 崇
東北大学病院
臨床研究監理センター

田中 敦史
佐賀大学医学部
循環器内科

松浦 祐之介
宮崎大学医学部内科学講座
循環器・腎臓内科学分野

副島 弘文
熊本大学
保健センター

樽谷 玲
和歌山県立医科大学
循環器内科

三浦 弘之
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

高木 竜
東京医科大学八王子医療センター
循環器内科

津田 悦子
国立循環器病研究センター
小児循環器内科

横井 研介
佐賀大学医学部
循環器内科

田中 哲人
名古屋大学医学部附属病院
循環器内科

仲野 泰啓
九州大学病院
循環器内科

若林 公平
昭和大学江東豊洲病院
循環器内科

外部評価委員

小川 久雄
熊本大学

下川 宏明
国際医療福祉大学 / 東北大学

末田 章三
愛媛大学大学院医学系研究科
循環器内科

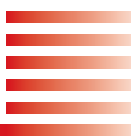
中川 義久
滋賀医科大学
内科学講座循環器内科

南野 徹
順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科学

(五十音順, 構成員の所属は 2023 年 3 月現在)

目次

緒言		7
	表 1 推奨クラス分類	7
	表 2 エビデンスレベル	8
第 1 章	冠攣縮に関連する新たな疾患概念	8
1. MINOCA		8
1.1 病態		8
1.2 疫学		10
1.3 診断		12
	図 1 TP-NOCA と MINOCA の関連	9
	図 2 MINOCA の想定される原因疾患	9
	表 3 急性心筋梗塞における MINOCA の割合, MINOCA 患者における冠攣縮合併の割合と予後	11
	図 3 MINOCA における冠攣縮の診断フローチャート	12
	推奨・EL 表 4 MINOCA の急性期冠動脈造影時における冠攣縮薬物誘発試験	14
2. INOCA		14
2.1 疾患概念と Universal Definition の提唱		14
2.2 定義		15
2.3 病態と疫学		15
	図 4 慢性冠症候群 (CCS) のおもな虚血機序	15
	図 5 心外膜冠動脈および冠微小血管における構造的および機能的異常	16
	図 6 INOCA を生じる冠動脈機能異常と冠微小循環障害の成因	17
	表 5 INOCA の分類と心筋虚血の機序	17



2.4 臨床の諸問題と展望	16		
2.5 診断	18	推奨・EL	表 6 INOCA の診断における各種検査 19
			図 7 侵襲的な評価法により INOCA の成因 (endotype) を明らかにする手順 19
3. 腫瘍循環器 (Onco-Cardiology)	19		
3.1 がん治療による血管障害と冠攣縮性狭心症	19		
3.2 がん薬物療法による冠攣縮性狭心症への対応	20		

第 2 章 病態に関する新たな知見 20

1. 遺伝的要因	20		
2. ALDH2 多型とアルコール代謝	20		図 8 ALDH2 遺伝子型による冠攣縮性狭心症とアルコールフラッシング症候群の頻度の比較 21
3. 冠微小血管攣縮	21		
3.1 疾患概念	21		表 7 クリニカルシナリオに基づく冠微小循環障害 (CMD) の臨床分類 22
			表 8 微小血管狭心症の診断基準 23
3.2 疫学	23		表 9 INOCA/MINOCA における MVS の割合 23
3.3 診断	23		図 9 冠微小血管攣縮の診断基準 24
4. 薬剤溶出性ステント (DES) 留置後の冠攣縮	25		
4.1 病態・疫学	25		
4.2 診断	25	推奨・EL	表 10 PCI 後狭心症症状持続・再燃時の冠攣縮誘発試験 26
4.3 治療	26		
5. 小児の冠攣縮性狭心症	26		
			表 11 小児期発症冠攣縮性狭心症の症例報告のまとめ (1985 ~ 2021 年) 26
			図 10 小児期発症冠攣縮性狭心症の胸痛発症状況と心電図変化 27
6. 川崎病既往と冠攣縮性狭心症	27		

第 3 章 診断に関する新たな知見 28

1. 冠攣縮性狭心症の診断基準	28		
1.1 2013 年改訂版とその後の改訂課題	28		図 11 冠攣縮性狭心症の診断アルゴリズム 29
1.2 「確定・疑い」の診断基準	28		
2. 冠攣縮薬物誘発試験	30		
2.1 概要	30		
2.2 アセチルコリン誘発試験	30		
2.3 エルゴノビン誘発試験	31		
2.4 適応基準	32	推奨・EL	表 12 冠攣縮薬物誘発試験の適応基準 32
2.5 診断における意義	32		
2.6 禁忌	33		
2.7 合併症	33		
3. 画像診断	33		
3.1 血管内超音波法 (IVUS), 光干渉断層法 (OCT)	33	推奨・EL	表 13 冠攣縮が疑われる患者における IVUS/OCT 34
			図 12 冠攣縮部位における OCT 像 34

	図 13 冠攣縮発作時・非発作時の OCT 像	35
3.2 血管内視鏡		35
3.3 CT, MRI, 核医学検査		36
	推奨・EL 表 14 冠攣縮性狭心症が疑われる患者における非侵襲的画像診断	36
	推奨・EL 表 15 微小血管狭心症の診断における非侵襲的画像診断	37
	推奨・EL 表 16 MINOCA の診断における心臓 MRI	39
4. 血管内皮機能検査と血管反応性		40
4.1 INOCA の血管機能評価		40
4.2 INOCA 患者の予後予測		40
4.3 MINOCA の血管機能評価		41
4.4 末梢血管内皮機能検査の基準値		41
	図 14 非侵襲的血管内皮機能検査 FMD と RH-PAT での基準値	42
5. 生理学的評価		41
5.1 INOCA における冠攣縮と冠微小循環障害 (CMD)		41
5.2 CFR		41
5.3 IMR		43
5.4 包括的診断		43
5.5 生理学的指標と予後の関係		43
	図 15 生理学的指標と冠動脈の障害部位	43
	図 16 INOCA の侵襲的・包括的精査	44
	推奨・EL 表 18 INOCA の診療における生理学的評価	44
第 4 章 治療に関する新たな知見		45
1. 日常生活管理—包括的心臓リハビリテーションなど	推奨・EL 表 19 INOCA 患者における包括的心臓リハビリテーション	45
2. 薬物治療		45
2.1 ファスジル (Rho キナーゼ阻害薬)		45
	図 17 血管平滑筋の収縮弛緩制御と Rho キナーゼ活性	46
	推奨・EL 表 20 難治性冠攣縮解除のためのファスジル冠動脈内投与	46
2.2 デノパミン (β_1 作動薬), アスピリン, 漢方薬など	推奨・EL 表 21 冠攣縮性狭心症患者に対するデノパミン	47
	推奨・EL 表 22 冠攣縮性狭心症患者に対するアスピリン	47
	推奨・EL 表 23 冠攣縮性狭心症患者に対する漢方薬	48
3. 非薬物治療		48
3.1 ICD 植込み		48
	表 24 冠攣縮性狭心症患者における死亡率と ICD 適切作動率	48
	推奨・EL 表 25 冠攣縮性狭心症に対する ICD 適応	49
3.2 星状神経節ブロック, 胸部交感神経節切除術		49
	図 18 星状神経節ブロック・胸部交感神経節切除術の冠攣縮に及ぼす機序	50
	推奨・EL 表 26 難治性・重症冠攣縮性狭心症に対する星状神経節ブロック・胸部交感神経節切除術	50
第 5 章 市民・患者への情報提供		51
Q1 冠攣縮性狭心症とは、どのような病気ですか?		51
Q2 冠攣縮性狭心症では、どのような症状が生じますか?		51
Q3 冠攣縮性狭心症の診断は、どのように行いますか?		51
	図 19 冠攣縮誘発試験による冠動脈造影の見え方	52

Q4 冠攣縮性狭心症の治療は、どのように行いま
すか？ 52

Q5 微小血管狭心症とは、どのような病気ですか？
..... 52

付表 班構成員の利益相反（COI）に関する開示 54

文献 59

(無断転載を禁ずる)

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ACh	acetylcholine	アセチルコリン
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALDH2	aldehyde dehydrogenase 2	2型アルデヒド脱水素酵素
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体遮断薬
ASCD	aborted sudden cardiac death	蘇生された心停止
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BMS	bare metal stent	ベアメタルステント
Ca	calcium	カルシウム
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CCS	chronic coronary syndrome	慢性冠症候群
CCTA	coronary computed tomography angiography	冠動脈CT
CFR	coronary flow reserve	冠血流予備能
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	creatinine kinase MB	クレアチンキナーゼMB分画
CMD	coronary microvascular dysfunction	冠微小循環障害
COVADIS	Coronary Vasomotion Disorders International Study	冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTP	CT perfusion	負荷心筋パーフュージョンCT
DES	drug eluting stent	薬剤溶出性ステント
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions	

eNOS	endothelial nitric oxide synthase	内皮型一酸化窒素合成酵素
Erg	ergonovine	エルゴノビン
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FCA	invasive functional coronary angiography	
FFR	fractional flow reserve	血流予備量比
FFRCT	computed tomography-derived fractional flow reserve	CTによる冠血流予備量比
FMD	flow-mediated endothelium-dependent vasodilation	血流依存性血管拡張反応
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IDP	interventional diagnostic procedure	
IMR	index of microcirculatory resistance	冠微小血管抵抗指数
INOCA	ischemia with non-obstructive coronary artery disease	冠動脈閉塞を伴わない心筋虚血
IVUS	intravascular ultrasound	血管内超音波法
LGE	late gadolinium enhancement	遅延造影
MBF	myocardial blood flow	心筋血流量
MFR	myocardial flow reserve	心筋血流予備能
Mg	magnesium	マグネシウム
MI-CAD	myocardial infarction with coronary artery disease	閉塞性冠動脈疾患を有する心筋梗塞
MINOCA	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries	冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞
MLC	myosin light chain	ミオシン軽鎖
MLCK	myosin light chain kinase	ミオシン軽鎖キナーゼ
MLCPh	myosin light chain phosphatase	ミオシン軽鎖ホスファターゼ

MPRI	myocardial perfusion reserve index	
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像
MVA	microvascular angina	微小血管狭心症
MVS	microvascular spasm	微小血管攣縮
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層法
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PET	positron emission tomography	ポジトロン(陽電子)放出型断層撮影
PLC	phospholipase C	ホスホリパーゼ C
QOL	quality of life	生活の質
RH-PAT	reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry	反応性充血末梢動脈トノメトリー法
SCAD	spontaneous coronary artery dissection	特発性冠動脈解離

SCD	sudden cardiac death	心臓突然死
SPECT	single photon emission computed tomography	単光子放出型コンピュータ断層撮影
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction	
TP-NOCA	troponin-positive non-obstructive coronary arteries	トロポニン陽性非閉塞性冠動脈
TWA	T wave alternans	T波交互現象
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VSA/CSA	vasospastic angina/coronary spastic angina	冠攣縮性狭心症
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍
¹²³ I-BMIPP	¹²³ I-β-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid	
¹²³ I-MIBG	¹²³ I-metaiodobenzylguanidine	
²⁰¹ Tl	²⁰¹ Thallium	

緒言

2008年「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」¹⁾が日本循環器学会により作成され、2013年に改訂版が発表された²⁾。その後、冠微小循環障害 (coronary microvascular dysfunction: CMD)、バイオマーカー、画像診断、生理機能、遺伝子などの多方面から新知見が集積され、また急性冠症候群に対する緊急冠動脈造影の普及、高感度トロポニンによる診断技術の発展と相俟って、冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞 (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: MINOCA) や心筋虚血 (ischemia with non-obstructive coronary artery disease: INOCA) の新たな概念が提唱されている^{3,4)}。18世紀半ばに命名された狭心症 (angina pectoris) は、20世紀に異型 (variant form)⁵⁾が追加され、観血的・非観血的な検査・診断技術や薬物・カテーテル治療の進歩により、21世紀には継続的なリスク管理の必要性を考慮した慢性冠症候群 (chronic coronary syndrome: CCS) として欧州心臓病学会から提案された⁶⁾。

地域差、人種差が指摘されていた冠攣縮は欧米でもまれではなく^{7,8)}、冠動脈機能異常に関する国際共同研究組織 (COVADIS) から、2017年に冠攣縮性狭心症⁹⁾、2018年に微小血管狭心症¹⁰⁾の診断基準が示された。MINOCAやINOCAの症例を前に、器質的病変がないことで関心が薄れることなく、安易に心臓以外に胸部症状の原因を求めず、冠動脈機能異常 (冠攣縮・CMD) を認識・考察することの重要性が問われている¹¹⁻¹⁶⁾。

本フォーカスアップデート版では、「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)」²⁾、「急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版)」¹⁷⁾、「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂版)」¹⁸⁾を基に、冠攣縮、CMD、冠微小血管攣縮、非閉塞性冠動脈疾患の位置づけを考えつつ、以下の改訂を行った。

1. 冠攣縮に関連する新たな疾患概念としてMINOCA、INOCAを記載した。
2. 冠攣縮の病態、診断、治療において、2013年改訂版以降の新たな知見を追加した。具体的には、
 - ① 病態では、2型アルデヒド脱水素酵素遺伝子多型、冠

微小血管攣縮、薬剤溶出性ステント留置後、小児疾患との関連

- ② 診断では、基準の見直し、血管内超音波法、光干渉断層法、血管内視鏡などの血管内イメージング、CTによる冠血流予備量比、磁気共鳴像などの画像診断、冠血流予備能、冠微小血管抵抗指数などの生理学的検査や、内皮機能検査
 - ③ 治療では、薬物治療、非薬物治療、心臓リハビリテーションの面から追加を行った。
3. 心臓カテーテル検査における冠攣縮薬物誘発試験において、局所的な冠攣縮のみならず、びまん性冠攣縮も陽性とした。
 4. 比較的太い心外膜の冠攣縮、血管造影では目視できない血管径の冠微小血管攣縮、さらにCMDの関与する微小血管狭心症について図を用いて関連性を理解できるようにした。

推奨クラスとエビデンスレベル

本フォーカスアップデート版では、推奨クラスとエビデンスレベルについて、表1、2の通り分類する。

表1 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している。
クラス IIa	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど確立されていない。
クラス III No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している。
クラス III Harm	手技・治療が、有害であるとのエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している。

表2 エビデンスレベル

レベル A	複数のランダム化臨床試験またはメタ解析で実証されたもの。
レベル B	単一のランダム化臨床試験またはランダムではない大規模な臨床試験で実証されたもの。
レベル C	ランダム化介入でない小規模な臨床試験、後ろ向き研究、登録研究などの結果、または専門家の間での合意に基づくもの。

このフォーカスアップデート版は日本循環器学会、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、日本冠疾患学会、日本小児循環器学会、日本心臓血管内視鏡学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本不整脈心電学会の8学会に参画いただいた。基本的事項は2013年改訂版²⁾の通りであり、本稿はフォーカスアップデート版であることを忘れずに参考にして頂ければ幸いである。

第1章 冠攣縮に関連する新たな疾患概念

1. MINOCA

1.1 病態

急性心筋梗塞の中で責任血管に閉塞・狭窄を認めない症例が以前から報告されていたが^{19,20)}、2012年、冠動脈造影上、心外膜冠動脈に50%以上の有意狭窄病変を有さない急性心筋梗塞を表す用語として、冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞 (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: MINOCA) が提唱され注目されている⁴⁾。閉塞性冠動脈疾患を有する心筋梗塞 (myocardial infarction with coronary artery disease: MI-CAD) に対する診療の技術革新と相俟って、広く認識されるに至った。すなわち、微細な心筋傷害も検知可能な高感度心筋トロポニン測定系の確立、心筋トロポニン変動に基づく急性心筋梗塞の Universal Definition の提案²¹⁾、そして急性心筋梗塞に対する緊急冠動脈造影がルーチンに施行可能となったことによるST上昇型心筋梗塞に対する再灌流療法の普及により、予後改善が進んだ。一方で、「閉塞血管を有さない」心筋梗塞が一定数存在し、その診断や治療に苦慮する場面に少なからず直面することとなり、その課題が浮き彫りとなってきた。

Universal Definition改訂第4版では、心筋トロポニンが

健常人の99パーセンタイル値を超える上昇を示す心筋傷害 (myocardial injury) の中で、動脈硬化や血栓症、酸素の需要と供給のインバランスといった急性心筋虚血に基づく心筋梗塞を明確に区別することが明記されている²¹⁾。よって、MINOCAを診断するにあたって、急性冠症候群に類似した症状を呈する非心臓由来の心筋傷害 (敗血症や腎機能障害など) や冠動脈疾患以外の原因による心筋傷害 (心筋炎、心筋症など) を除外する必要がある。しかし、MINOCAは冠動脈造影施行時に有意狭窄を認めないことで暫定的に診断される“working diagnosis”であるため²²⁻²⁴⁾、冠動脈造影の時点において非虚血性の心筋傷害をすべて除外することは、必ずしも現実的ではない。MINOCAの診断名が“working diagnosis”として用いられているか、最終診断として用いられているか、に留意する必要がある。混同を避けるために、非心臓由来の心筋傷害、冠動脈疾患以外の心疾患による心筋傷害を含めた心筋トロポニンの上昇を呈する病態の用語として、トロポニン陽性非閉塞性冠動脈 (troponin-positive non-obstructive coronary arteries: TP-NOCA) が提唱されている²⁵⁾ (図1)。重要なことは、心不全の原因の鑑別診断と同様、MINOCAを冠動脈造影時点の“working diagnosis”として捉え、後述のように(1.3 診断を参照)、種々のモダリティを用いてその原因を鑑別することである。

MINOCAの想定される原因疾患を図2^{22,25)}に示す。冠動脈疾患として、プラーク破綻・びらん、冠攣縮、冠微小循環障害 (coronary microvascular dysfunction: CMD)、冠微小血管攣縮、特発性冠動脈解離 (SCAD)、冠動脈に及

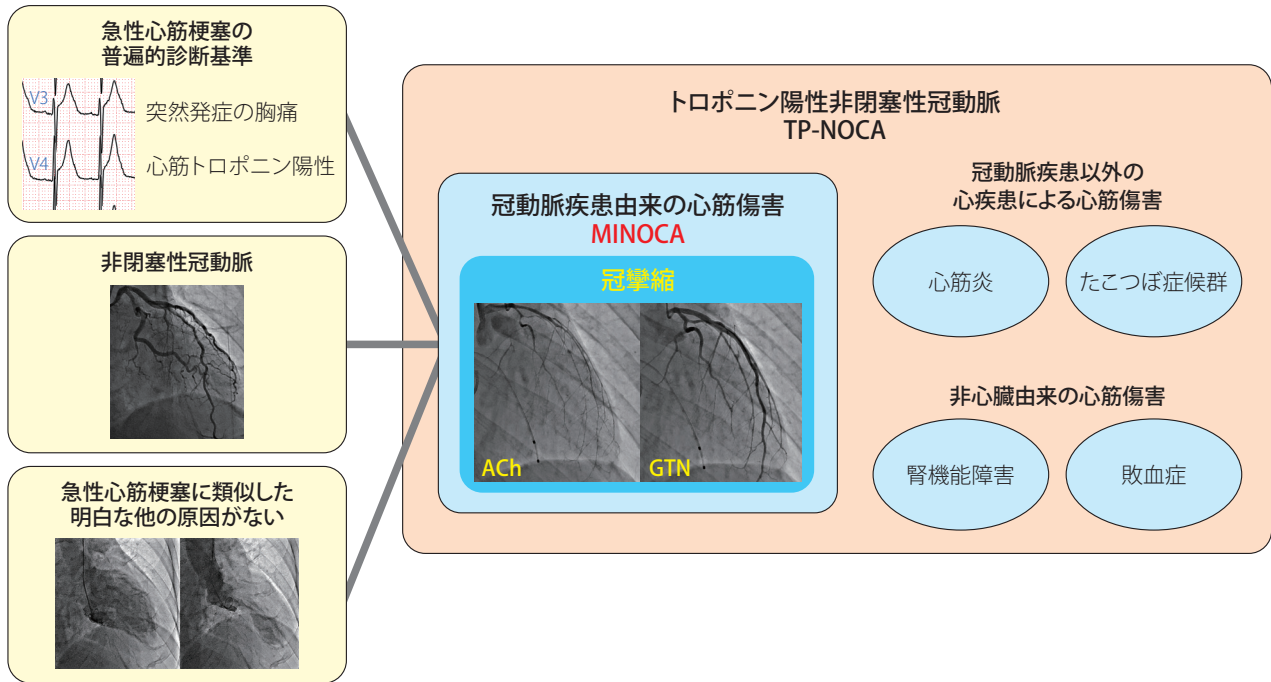


図1 TP-NOCAとMINOCAの関連

GTN : glyceryl trinitrate

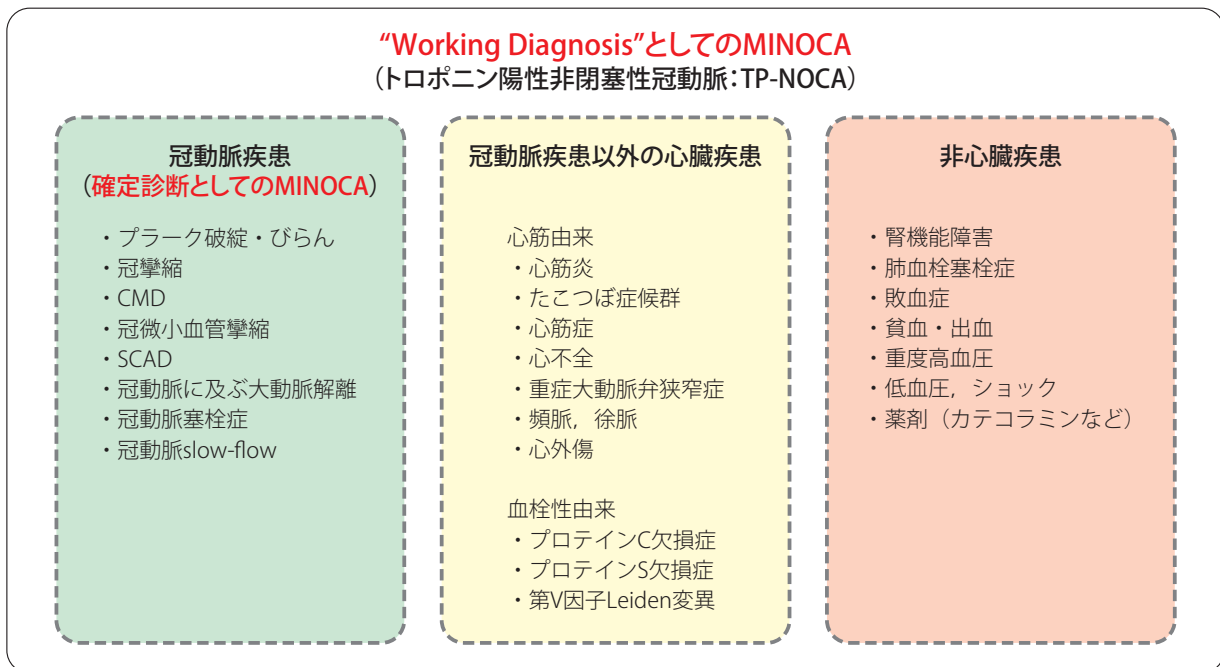


図2 MINOCAの想定される原因疾患

(Pasupathy S, et al. 2016²²⁾, 2017²⁵⁾ より作図)

ぶ大動脈解離、冠動脈塞栓症、冠動脈 slow flow などがある^{22,24-26}。非冠動脈疾患として心筋炎、たこつば症候群、心筋症、先天性凝固異常、肺血栓塞栓症、敗血症などがある。“working diagnosis”としてのMINOCAの診断にはじまり、原因が非冠動脈疾患である場合の除外と原因が冠攣縮などの冠動脈疾患である場合の原因疾患の鑑別を行うが、日常診療では必ずしも明確に区別できず、オーバーラップする病態もある²⁷。MINOCAの原因の1つである冠動脈塞栓症の病因は、主に心房細動であるが、感染性心内膜炎による敗血症性塞栓や深部静脈血栓症による奇異性塞栓が原因のこともあり²⁶、非冠動脈疾患による病態が併発している可能性を考慮する必要がある。また、たこつば症候群様の一過性の左室壁運動低下を呈する症例において、薬物誘発試験による誘発冠攣縮の合併が報告されている^{28,29}。したがって、MINOCAにおいては単一あるいは複数の病因の重複を考慮して精査を進め、その病因に応じた治療の検討が必要である。

1.1.1 冠攣縮の関与

冠攣縮は、血管平滑筋細胞の Rho キナーゼ経路の亢進に基づく過収縮³⁰や血管内皮からの一酸化窒素の産生低下による内皮機能障害³¹、血管外膜および周囲脂肪組織の炎症³²が関与し、冠動脈局所の収縮を亢進させ、冠血流の低下とそれに引き続いて心筋虚血を生じさせる。また冠攣縮によって凝固系の亢進³³、線溶活性の低下³⁴、血小板の活性化と接着分子の放出促進³⁵が生じるため、易血栓形成の状態となる。冠攣縮による血栓形成を、血管内イメージングを用いて観察した報告がある。光干渉断層法(OCT)で冠攣縮部位を観察した研究では、冠攣縮部位あるいはその近位部の28%に血栓を認め、26%に血栓を伴うプラークびらんを認めた³⁶。他の前向き観察研究では、冠攣縮による急性冠症候群と冠攣縮性狭心症の責任血管のOCT所見を比較し、冠攣縮による急性冠症候群にプラークびらん(69% vs. 27%)、内膜の断裂(46% vs. 7%)、血栓の付着(28% vs. 5%)が多いことが報告されている³⁷。これらのOCTによる研究や剖検例³⁸から、急性冠症候群における不安定プラークの破綻の機序の1つとして、冠攣縮による機械的ストレスによってプラーク表層部の線維性被膜の断裂とプラーク内容物の血管内への突出により、血栓を生じることが想定される。またMINOCAの原因のひとつであるSCADにおいて、冠動脈解離の発症機序に冠攣縮の関与が指摘されている^{39,40}。一方で、10人のSCADに対してアセチルコリン誘発試験と冠血流予備能(CFR)の測定を行い、対照群と比較した後ろ向き研究では、冠攣縮やCMDの関与を認めなかったという報告もあり⁴¹、今

後、大規模な前向き研究でMINOCAにおけるSCADと冠攣縮の関連を検討する必要がある。その他、心筋架橋(myocardial bridge)と冠攣縮、MINOCAとの関連を検討した単施設前向き観察研究では、アセチルコリン誘発試験陽性所見は心筋架橋を有する症例におけるMINOCAの危険因子であることが報告されている⁴²。またアセチルコリン誘発試験陽性例において心筋架橋はMINOCAの危険因子であるが、陰性例では心筋架橋はMINOCAの危険因子ではないことから、心筋架橋はMINOCAの原因の1つとして考えられ、さらに冠攣縮は心筋架橋によるMINOCA発症の病態に関与している可能性が唆されている。

1.2 疫学

急性心筋梗塞におけるMINOCAの割合とMINOCA患者での冠攣縮合併の割合に関して、国内外からの報告をまとめて比較した(表3)⁴³⁻⁵³。急性心筋梗塞におけるMINOCAの割合は約3.5~11.1%であり、報告間で大きな差を認めないが、一方でMINOCAにおける冠攣縮の割合に関しては3.7~72.6%と報告間のばらつきが大きい。心筋梗塞後の冠攣縮誘発試験での陽性率について、白人と比較し日本人やアジア人多いとの報告があることから^{8,54}、人種差は冠攣縮発症の違いの要因の1つとして考えられていたが、一方で、ACOVA研究⁵⁵やわが国とドイツの共同研究⁵⁶では、欧米人においてもアセチルコリン誘発試験による冠攣縮陽性率が高いことが報告されており、人種差は認めないとの考えが共通認識となっている。さらに、各研究によってMINOCAの診断プロトコルや冠攣縮誘発試験における使用薬剤、投与量、投与経路や心筋梗塞後の誘発検査の施行時期が異なることも研究間の陽性率のばらつきの要因である。MINOCAの診断プロトコルについては、欧州心臓病学会(ESC)、米国心臓協会(AHA)よりそれぞれ提言が出されており^{23,24}、またわが国も参加している国際的な研究グループであるCOVADISからは冠攣縮性狭心症の診断基準の標準化が提唱されている⁹。急性心筋梗塞におけるMINOCAの割合とMINOCA患者での冠攣縮合併の割合を明らかにするために、わが国のみならず世界で統一した診断基準や診断プロトコルの整備が望まれる。

MINOCAは、MI-CADと比較して若年で、女性が多く、脂質異常症や糖尿病、高血圧、喫煙歴などの冠危険因子が少なく、Killip分類における軽症が多いという特徴が多く報告されている^{43,44,48-52}。また、MINOCAでは心不全や心房細動の既往のほか、慢性肺疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、肝障害、腎障害、血液透析などの全身性疾

表3 急性心筋梗塞における MINOCA の割合、MINOCA 患者における冠攣縮合併の割合と予後

著者	発行年	研究デザイン	急性心筋梗塞における MINOCA の割合 (%)	MINOCA 患者における冠攣縮合併の割合 (%)	院内全死亡率 (%)	遠隔期全死亡率 (%)
Pasupathy S ⁴³⁾	2015	システマティックレビュー/メタ解析	6(95%CI 5~7)	28	MINOCA: 1.1 (95%CI -0.1~2.2) MI-CAD : 3.2 (95%CI 1.8~4.6)	12ヵ月後 MINOCA: 3.5 (95%CI 2.2~4.7) MI-CAD : 6.7 (95%CI 4.3~9.0)
Smilowitz NR ⁴⁴⁾	2017	多施設観察研究 (ACTION Registry-GWTG)	5.9	—	MINOCA: 1.1 MI-CAD : 2.9	—
Lindahl B ⁴⁵⁾	2017	多施設観察研究 (SWEDEHEART Registry)	8.0	—	—	—
Montone RA ⁴⁶⁾	2018	単施設観察研究	—	30	—	—
Safdar B ⁴⁷⁾	2018	多施設観察研究 (VIRGO Study)	11.1	3.7	—	—
Choo EH ⁴⁸⁾	2019	多施設観察研究 (KAMIR-NIH Registry)	3.5	24	MINOCA: 2.8 MI-CAD : 3.5	24ヵ月後 MINOCA: 9.1 MI-CAD : 8.8
Eggers KM ⁴⁹⁾	2019	多施設観察研究 (TOTAL-AMI 研究)	9.5	—	—	追跡期間中央値3.8年 MINOCA: 12.1 MI-CAD : 14.9
Dreyer RP ⁵⁰⁾	2020	多施設観察研究 (National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry)	5.9	—	MINOCA: 2.1 MI-CAD : 4.1	12ヵ月後 MINOCA: 12.3 MI-CAD : 16.7
Ishii M ⁵¹⁾	2020	多施設観察研究 (JROAD-DPC データベース)	9.5 (working diagnosis の場合は 10.2)	11.7	MINOCA: 6.4 MI-CAD : 6.2	—
Pasupathy S ⁵²⁾	2021	システマティックレビュー/メタ解析	8.1 (95%CI 6.3~9.9)	—	MINOCA: 0.7 (95%CI 0.3~1.2) MI-CAD: 2.2 (95%CI 1.3~3.1)	12ヵ月後 MINOCA: 3.3 (95%CI 2.5~4.1) MI-CAD : 5.6 (95%CI 4.1~7.0)
Sueda S ⁵³⁾	2021	単施設観察研究	6.3	72.6	—	—

患の合併が多いという報告が散見される^{44,48,49,51)}。人種差を検討した2つの報告では、MI-CADに比べてMINOCAでは黒色人種の割合が多かった^{44,50)}。外的環境要因として、微小粒子状物質であるPM2.5や黄砂などの大気汚染物質が虚血性心疾患による死亡やMI-CADの危険因子であることが知られているが⁵⁷⁻⁵⁹⁾、MINOCAにおいても大気汚染物質の短期曝露が危険因子であることが報告されている^{60,61)}。また喫煙は冠攣縮の重要な危険因子としても広く認識されているが^{62,63)}、わが国で行われた単施設の後ろ向き観察研究では、冠攣縮によるMINOCAを発症した患者

では、喫煙歴が91%と高率であることが報告されている⁵³⁾。遺伝的要因として、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)遺伝子の多型の1つであるGlu298Asp変異と冠攣縮性狭心症との有意な関連が報告されているが⁶⁴⁾、同遺伝子多型と急性心筋梗塞との関連も指摘されている^{65,66)}。また、アルデヒド脱水素酵素のスーパーファミリーの1つである2型アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)の遺伝子多型と冠攣縮性狭心症との関連⁶⁷⁾やST上昇型心筋梗塞例におけるCK高値との関連が報告されている⁶⁸⁾。これらの知見から冠攣縮によるMINOCAの発症機序の1つに遺伝子多型

の関与が想定されるが、さらなるエビデンスの確立に向け、今後の研究が待たれる。

MI-CADと比較したMINOCAの院内および遠隔期の全死亡率について表3⁴³⁻⁵³⁾にまとめた。2015年に報告されたメタ解析⁴³⁾では、MINOCAの院内全死亡率は1.1%、MI-CADは3.2%と、MINOCAの院内予後は良好であり、12ヵ月後においてもMINOCAの全死亡率(3.5%)は、MI-CAD(6.7%)に比し有意に低かった(オッズ比[OR]0.59, 95%CI 0.41~0.83)。2021年に報告されたメタ解析⁵²⁾でもMINOCAの院内全死亡率は0.7%、MI-CADは2.2%と、MINOCAの院内予後は良好であり、12ヵ月後においてもMINOCAの全死亡率(3.3%)は、MI-CAD(5.6%)に比し有意に低かった(OR 0.60, 95%CI 0.5~0.7)。また12ヵ月後の心血管死、再梗塞においてもMI-CADに比べてMINOCAは有意に低かったが(OR 0.40, 95%CI 0.2~0.7, OR 0.48, 95%CI 0.3~0.9)、心不全増悪においては有意差を認めなかった。その他にもMINOCAの予後は良好であるとの報告は多いものの^{44, 49, 50, 69)}、ほとんど予後に差がない⁴⁸⁾、あるいはMINOCAの予後は不良であるとの報告もあり⁵¹⁾、今後さらなる疫学調査が必要である。またMINOCAの院内死亡の予測因子についてはMI-CADと共通している

が、心原性ショック、心電図でのST上昇はMI-CADよりもMINOCAにおいて院内死亡との強い関連を認めた⁴⁴⁾。一方、冠攣縮は院内死亡の有意な予測因子ではなく⁴⁸⁾、むしろ低リスクであるとの報告もある⁵¹⁾。MINOCAにおける遠隔期の予後不良因子として加齢、男性、非典型的な胸部症状、喫煙歴、心原性ショック、糖尿病、心不全、脳卒中の既往、末梢動脈疾患、癌、慢性肺疾患、心房細動、慢性腎臓病などが指摘されている^{48, 49)}。一方、ACE阻害薬・ARBやスタチンの服用は全死亡や主要心血管イベントのリスク低減因子であることが報告されており^{45, 48)}、さらにサブグループ解析にて年齢とACE阻害薬・ARBとの間に交互作用を認めており、70歳以上のMINOCAで、主要心血管イベントリスクの低下が報告されている(70歳未満:ハザード比[HR]0.96, 95%CI 0.80~1.15, 70歳以上:HR 0.74, 95%CI 0.63~0.87)⁴⁵⁾。

1.3 診断

MINOCAにおける冠攣縮の診断は、1.3.1 MINOCAの診断、および1.3.2 MINOCAの原因としての冠攣縮の診断からなる(図3)。

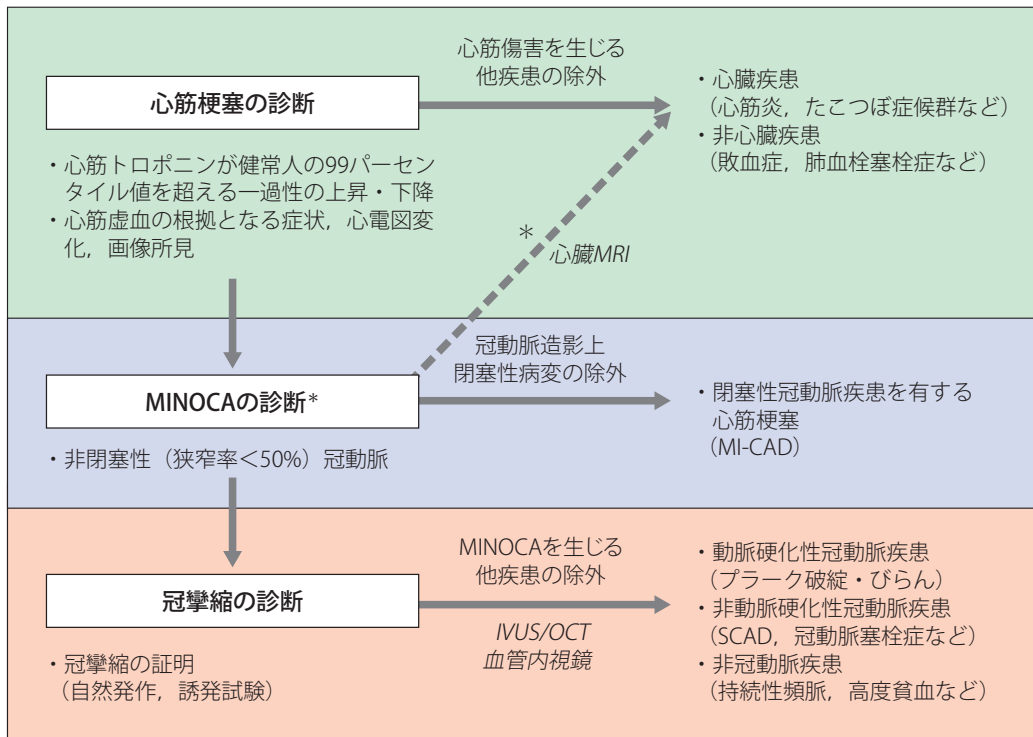


図3 MINOCAにおける冠攣縮の診断フローチャート

*心筋梗塞の最終診断が得られていない場合は、TP-NOCAのworking diagnosisとして心筋傷害を生じる他疾患を除外する。
斜体文字は鑑別診断に有用な検査。

1.3.1 MINOCAの診断

MINOCAは心筋梗塞のうち、閉塞性冠動脈病変を認めないものであり、その診断は、心筋梗塞の診断および非閉塞性冠動脈の証明からなる。

心筋梗塞のUniversal Definitionは欧米の学会が合同で提唱し、2018年に現行の第4版が発表された²¹⁾。Universal Definitionでは心筋梗塞を「急性心筋虚血の根拠のもとに心筋バイオマーカーで検出された急性心筋傷害を認めるもの」と定義している。心筋トロポニン_Iは心筋の筋原線維を構成する蛋白質であり、ほぼ心筋にのみ発現し、心筋の損傷により血中に放出される。心筋トロポニンには心筋トロポニンTと心筋トロポニンIがあるが、いずれもCKやCK-MBなど従来の心筋バイオマーカーに比べ感度、特異度がきわめて高く、心筋トロポニンの上昇は心筋傷害の存在を示唆する。心筋トロポニンには複数の分析法があるが、それぞれの分析法で健常人の99パーセンタイル値を超えるものを心筋傷害とし、心筋トロポニン値の上昇とその後の下降、あるいはそのいずれかをもって急性の心筋傷害と判断する。心筋トロポニンの上昇は心筋傷害を示唆するが、心筋傷害の原因は反映されない。そのため、心筋梗塞の診断には心筋トロポニンの上昇・下降に加え、虚血を示唆する症状、心電図変化あるいは新たな生存心筋の喪失や壁運動異常の出現により心筋虚血の存在が示されなければならない。MINOCAは冠動脈造影上50%以上の狭窄病変を認めない心筋梗塞であるが、その診断においては側枝閉塞などの見落としがないか、画像の見直しによる慎重な造影所見の評価が必要である^{23,24)}。

緊急冠動脈造影の時点でトロポニン陽性の原因がMINOCAと特定できないものでは、TP-NOCAのworking diagnosisのもと他の原因疾患を除外する²⁵⁾。鑑別すべき疾患には急性心筋炎やたこつぼ症候群などの心臓由来のものや敗血症や急性肺血栓塞栓症などの非心臓由来のものがある。急性心筋傷害が冠動脈疾患由来の心筋傷害によるものか冠動脈疾患以外の原因による心筋傷害かの鑑別は病歴や画像診断法などから総合的に判断するが、なかでも心臓磁気共鳴像(MRI)が有用である⁷⁰⁾。心筋梗塞では遅延造影(LGE)が心内膜下を含み冠動脈支配領域に一致するのに対し、心筋炎などの冠動脈疾患以外の原因による心筋傷害では心筋中層や心外膜側にLGEが局限していることが多い。LGEを認めないものでも、T2強調画像で心筋浮腫を示唆する高信号を同様の分布パターンで検出する。

1.3.2 MINOCAの原因としての冠攣縮の診断

MINOCAは原因により動脈硬化性冠動脈粥腫(プラーク)

の破綻によるものと(タイプ1)、酸素の需要・供給の不一致によるもの(タイプ2)とに大別される²¹⁾。需要・供給の不一致は、持続性の頻拍や高度の血圧上昇などの需要増加と、供給低下に分けられる。供給低下には冠攣縮や特発性冠動脈解離(SCAD)、冠動脈塞栓症など冠動脈に異常のあるもののほか、持続する徐脈や高度の貧血などの非冠動脈疾患も原因となる。冠攣縮の診断には、まずMINOCAを生じうる他の病態を除外することが必要である。

プラーク破綻は冠動脈造影において壁の不整やかすみ像(haziness)として認められるが、多くの場合はOCTなど血管内イメージングでの評価が必要である。プラーク破綻や壁血栓を認めれば抗血小板薬の投与が必要であるが、冠攣縮性狭心症でもしばしば同様の所見が認められるため、これらの所見の存在だけで冠攣縮の関与を否定することはできない。プラーク破綻や壁血栓の原因が冠攣縮であるか、あるいはオーバーラップして関与することが疑われる場合には、working diagnosisとしてカルシウム(Ca)拮抗薬を併用しつつ検査を進め、必要に応じて慢性期に冠攣縮薬物誘発試験で診断する。SCADは50歳以下の若年女性に多い。冠動脈造影で解離像と血流低下を伴う閉塞を認めるものもあるが、平滑で緩徐な先細りにより正常との区別が難しい場合もある。SCADの診断でも血管内イメージングが有用であり、冠動脈壁内に偽腔の存在を確認することができる。冠動脈塞栓症は造影上の冠動脈の突然の途絶として認められるが、心房細動や心筋症、弁膜症を基盤とする全身塞栓症のほか、冠動脈に生じた血栓が溶解される際に末梢に流れて塞栓をきたすものもある。

冠攣縮を原因とするMINOCAではすでに冠攣縮性狭心症と診断されている、あるいは冠攣縮性狭心症を疑わせる病歴のある場合もあるが、MINOCAが初発であることも少なくない。診断は本ガイドラインの診断基準(第3章1.冠攣縮性狭心症の診断基準)に従って行われるが、自然発作が捉えられることはまれであり、多くの場合で冠攣縮薬物誘発試験を必要とする。薬物誘発試験のタイミングについては、急性冠症候群の緊急冠動脈造影検査時における薬物誘発試験は従来危険と考えられ、2013年改訂版JCSガイドラインでは推奨クラスIIIとされ、安定化後の薬物誘発試験が推奨されていた²⁾。2017年に発表されたCOVADISの冠攣縮性狭心症診断の国際標準化でも緊急時には同様に禁忌である⁹⁾。一方、急性冠症候群におけるMINOCAの重要性が認識されるようになるにつれて、急性期冠動脈造影時における薬物誘発試験の安全性、有用性に関する研究も報告されるようになった。MINOCAと診断された80人を対象に、冠動脈造影に引き続きアセチ

ルコリンまたはエルゴノビンによる誘発試験を行った研究では、緊急時の薬物誘発試験による合併症はなく、37人が冠攣縮と診断された⁴⁶⁾。誘発試験が陽性であった患者は退院後の死亡や急性冠症候群による再入院が多く、高リスク患者の同定に有用であった。アセチルコリン誘発試験を緊急冠動脈造影時に施行した84人と非緊急時に施行した445人を比較した研究では、重篤な合併症の発生率は両群に差はなく(1.2% vs. 1.3%, $P=1.00$)、死亡例はなかった⁷¹⁾。MINOCAの診断冠動脈造影に引き続きアセチルコリン誘発試験を行った80人と安定したINOCAにアセチルコリン誘発試験を行った100人を比較した研究でも不可逆的な合併症は認めず、MINOCAの急性期でもINOCAと同様に安全に施行できたと報告している⁷²⁾。これらの結果をふまえ、プラーク破綻やSCADなど他の疾患が確実に除外され、安全性に十分な配慮がなされている条件下であれば、急性期冠動脈造影であっても引き続き冠攣縮薬物誘発試験を行うことを考慮してもよい(表4)^{46, 71, 72)}。一方、心電図でのST上昇や冠動脈造影での閉塞ないし高度狭窄病変が自然にあるいはニトログリセリン投与により寛解するなど自然発作が捉えられ、すでに冠攣縮の診断に至っている症例では、急性期冠動脈造影時の薬物誘発試験に有用性は認められない。また高度心機能低下例やうつ血性心不全例など、誘発された冠攣縮により重症合併症の発生が予測される患者に対して、急性期冠動脈造影時に薬物誘発試験は行うべきではない。

表4 MINOCAの急性期冠動脈造影時における冠攣縮薬物誘発試験の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
プラーク破綻やSCADなど他の疾患が確実に除外された患者に対して、安全性に十分な配慮がなされている条件下であれば、急性期冠動脈造影時に冠攣縮薬物誘発試験を行うことを考慮してもよい ^{46, 71, 72)} 。	IIb	C
心電図でのST上昇や冠動脈造影での閉塞ないし高度狭窄病変が自然にあるいはニトログリセリン投与により寛解するなど自然発作が捉えられた患者に対して、急性期冠動脈造影時に冠攣縮薬物誘発試験を行うことは推奨されない。	III No benefit	C
誘発された冠攣縮により重症合併症の発生が予測される患者(高度心機能低下例、うつ血性心不全例など)に対して、急性期冠動脈造影時に冠攣縮薬物誘発試験を行うべきではない。	III Harm	C

冠微小血管攣縮もMINOCAを生じうるが、心筋虚血・梗塞の結果としてもCMDを生じるため、MINOCAにおけるCMDの評価には注意を要する⁷³⁾。

2. INOCA

2.1 疾患概念と Universal Definitionの提唱

胸骨下の絞扼感など典型的狭心痛、放散痛・息切れなど狭心症に相当する症状(angina equivalent)、または心筋虚血を示唆する非侵襲的検査結果などから、狭心症が疑われて冠動脈造影検査を受けた患者の約半数は、冠動脈に器質的な有意狭窄病変を認めないことが知られている⁷⁴⁻⁸³⁾。男女ともにこうした患者における冠動脈機能異常の高い罹患率と予後への悪影響^{79, 84-95)}、生活の質(QOL)の低下⁹⁶⁾、不安定狭心症による入院や冠動脈造影の再施行によって増大する医療費負担⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾などが明らかにされ、その臨床的重要性が注目されるようになった。こうした狭心症を示唆する症状、徴候、検査所見を有するが冠動脈に器質的な有意狭窄を認めない慢性の症候群として、冠動脈閉塞を伴わない心筋虚血(ischemia with non-obstructive coronary artery disease: INOCA)という疾患概念が2017年に米国から提唱された³⁾。さらに、2020年に欧州のEuropean Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)から、INOCAに関する初のExpert Consensus Documentが発表され、INOCAのUniversal Definition, 診断, 管理が提案された¹⁰¹⁾。臨床的に狭心症を疑う典型的または非典型的の症状があり、心筋虚血の客観的検査所見を有するにもかかわらず、冠動脈に器質的な有意狭窄を認めない患者をINOCAとして扱い、心血管イベントのリスクが高い可能性があることを念頭に、冠攣縮誘発試験を含む冠動脈機能異常(冠攣縮および冠微小循環障害[CMD])の侵襲的・包括的精査(interventional diagnostic procedure: IDPまたはinvasive functional coronary angiography: FCA)を行ってINOCAの成因を明らかにすること(endotyping)を推奨している¹⁰¹⁾。2022年に英国から発表されたConsensus Documentにおいても、IDPまたはFCAによるINOCAのendotypingとその成因に基づく個別化治療を推奨している¹⁰²⁾。

2.2

定義

INOCAは次のように定義される: ① 安定した慢性的な(数週間以上の)胸部症状(典型的な狭心痛)や非典型的な症状を有し, ② 心筋虚血の客観的な検査所見(安静時または負荷時の心電図, 心エコー, MRI, 核医学検査, 心臓カテーテル検査による心筋乳酸産生の亢進など¹⁰³⁻¹¹⁰)を認め, ③ 冠動脈造影や冠動脈CT (CCTA) で50%以上の器質的狭窄(閉塞性冠動脈疾患)や血流予備量比 (FFR) 0.80以下などで定義される flow-limiting な生理的・機能的虚血を生じる狭窄がないこと^{3,101}。

INOCAは定義上, 有症候性を前提にするが, 初期評価で非心原性または非虚血性で狭心症様症状を生じうる疾患を十分に鑑別し, その心筋虚血を生じる機序を精査する¹⁰¹。

2.3

病態と疫学

2.3.1

心筋虚血の成因

INOCAにおける心筋虚血の2大成因は, 冠攣縮とCMDである。これらは, 心外膜冠動脈の器質的狭窄によらずに, 単独あるいは非閉塞性の冠動脈疾患との組み合わせで, 心

筋酸素の需要と供給の不均衡から心筋虚血を引き起こす(図4)。2019年に発表されたESCの慢性冠症候群 (chronic coronary syndrome: CCS) に関するガイドライン⁶)では, 臨床現場で頻繁に経験する6つのサブタイプの1つ (CCS V) として, 冠攣縮またはCMDを伴う狭心症患者が明確に位置付けられたが, INOCAはこのCCS Vに相当する。図5に示されるように, 虚血機序は心外膜冠動脈または冠微小血管の構造的または機能的異常に分けられる。冠攣縮は, 心外膜冠動脈または微小冠動脈の攣縮¹¹¹)により, 一過性に冠血流を低下させることで心筋虚血を生じる (supply ischemia/primary angina) (図5)。一方, 冠微小循環の構造的または機能的異常に起因する冠微小血管の代謝性拡張不全 (CFRの低下) や冠微小血管抵抗の増大 (冠微小血管抵抗指数 [IMR] の増大) により, 労作性狭心症と同様に心筋酸素消費量の増大時に心筋虚血を引き起こす (demand ischemia/secondary angina) (図5)。こうした機序は閉塞性冠動脈疾患と併存して心筋虚血に寄与しうるが, INOCAの定義上, 閉塞性冠動脈疾患を有する患者は含まないことに留意する必要がある¹⁰¹) (図4)。

2.3.2

INOCAにおける冠攣縮

冠攣縮の endotyping/phenotyping の重要性を示唆する知見がいくつか報告されている^{42,106,112-116}。わが国で行われた冠攣縮誘発試験の大規模 (1,877人) な後ろ向き検討

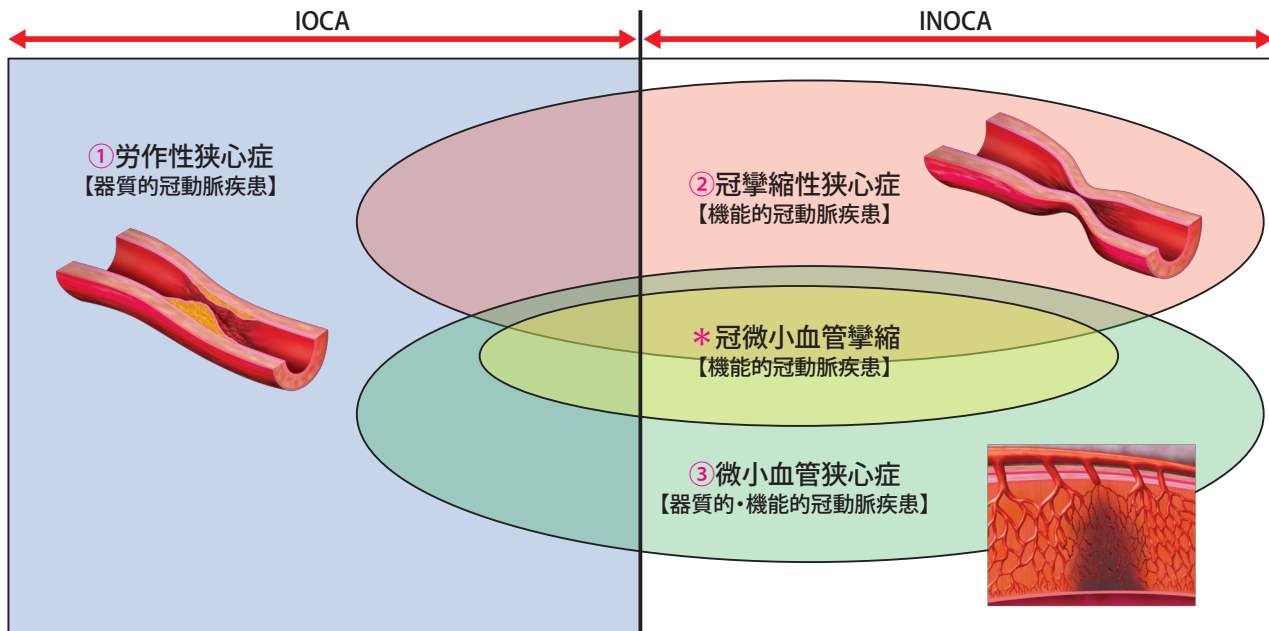


図4 慢性冠症候群 (CCS) のおもな虚血機序

①, ②, ③, *の病態と機序は重複して存在しうる。INOCAは定義上, 有症候性を前提にし, 器質的有意狭窄を除外する。

IOCA: ischemia with obstructive coronary artery disease, INOCA: ischemia with non-obstructive coronary artery disease

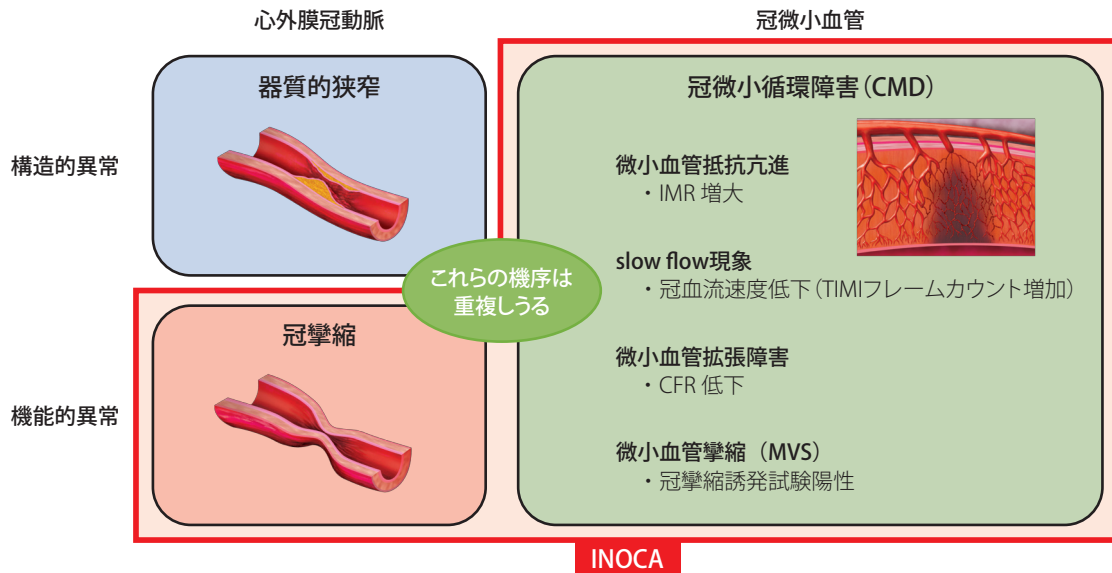


図5 心外膜冠動脈および冠微小血管における構造的および機能的異常

で、局所的な (focal) 冠攣縮の方がびまん性 (diffuse) 冠攣縮よりも主要心血管イベント (平均観察期間49ヵ月) が多いことが報告された¹⁰⁶⁾。ガイドラインの診断基準に準拠して冠攣縮を診断した韓国の多施設前向き大規模レジストリー (2,960人) からの報告でも、中央値30ヵ月の観察期間中に、局所的な冠攣縮の方がびまん性冠攣縮よりも臨床転帰が不良であることが示された¹¹⁶⁾。さらに、INOCAに相当する患者を対象に冠攣縮誘発試験とOCTによる血管内イメージングを実施したわが国からの報告 (329人) では、中央値約3年間の追跡で、局所的な冠攣縮がもっとも主要心血管イベントの発生率が高く、プラーク内新生血管が関連した¹¹²⁾。びまん性冠攣縮は局所的冠攣縮と微小血管攣縮との中間的な予後で血管壁内血管 (vasa vasorum) が関連した¹¹²⁾。機能と形態を組み合わせることで予後層別化に役立つことが示唆された¹¹²⁾。

2.3.3 INOCAにおける冠微小循環障害 (CMD)

CMDは、さまざまな心血管病との関連が明らかにされ近年注目されているが^{80, 84, 88, 93, 117-130)}、INOCAにおける心筋虚血の機序としても重要である。CMDの機序は多因子性で、冠微小血管の構造的・器質的または機能的な異常に起因し、①血管収縮性の亢進 (微小血管攣縮 [microvascular spasm: MVS])、②血管の拡張不全 (血管内皮障害 [内皮依存性] または平滑筋障害 [内皮非依存性])、③冠微小血管抵抗の増大 (冠微小血管の内腔狭窄、リモデリング、分布密度低下、心肥大に伴う血管外からの圧排など) が単独または種々の組み合わせで心筋虚血を生じる¹³¹⁻¹³⁶⁾ (図

6)¹³⁴⁾。CMDによる狭心症は微小血管狭心症 (microvascular angina: MVA) と呼ばれ、2018年に国際的な診断基準が提唱されている¹⁰⁾。CMDの診断に関しては、日米欧の各ガイドライン^{6, 24, 137)}でも心臓カテーテル検査による包括的な冠動脈機能評価が推奨されており、CFRの低下、冠微小血管攣縮、IMRの増加、冠血流速度の低下 (造影遅延やTIMIフレームカウントの増加) のいずれかで診断される^{10, 137-139)}。

2.3.4 成因の重複と共存

INOCAにおける冠攣縮とCMDの罹患率を検討した最近のシステマティックレビュー・メタ解析 (56研究・14,427人) では、冠攣縮は40%、CMDは41%、両者の合併は23%、微小血管狭心症は24%に認められた¹⁴⁰⁾。女性は男性よりCMDが1.45倍多かった¹⁴⁰⁾。重要なことは、これら心外膜冠動脈および冠微小血管の攣縮を含む器質的・機能的異常は、個々の患者において種々の程度で重複して存在することが多く、予後や治療方針に影響を与える可能性がある点である^{14, 80, 104, 113, 141-146)} (図4)。2020年に発表されたEAPCIのExpert Consensus Document¹⁰¹⁾では、IDPによる冠動脈精査の結果に基づいて、INOCAを5つのendotypesに分類することを提唱している (表5)¹⁰¹⁾。

2.4 臨床の諸問題と展望

INOCAに関する情報、知識、そして認識がまだ不十分である。

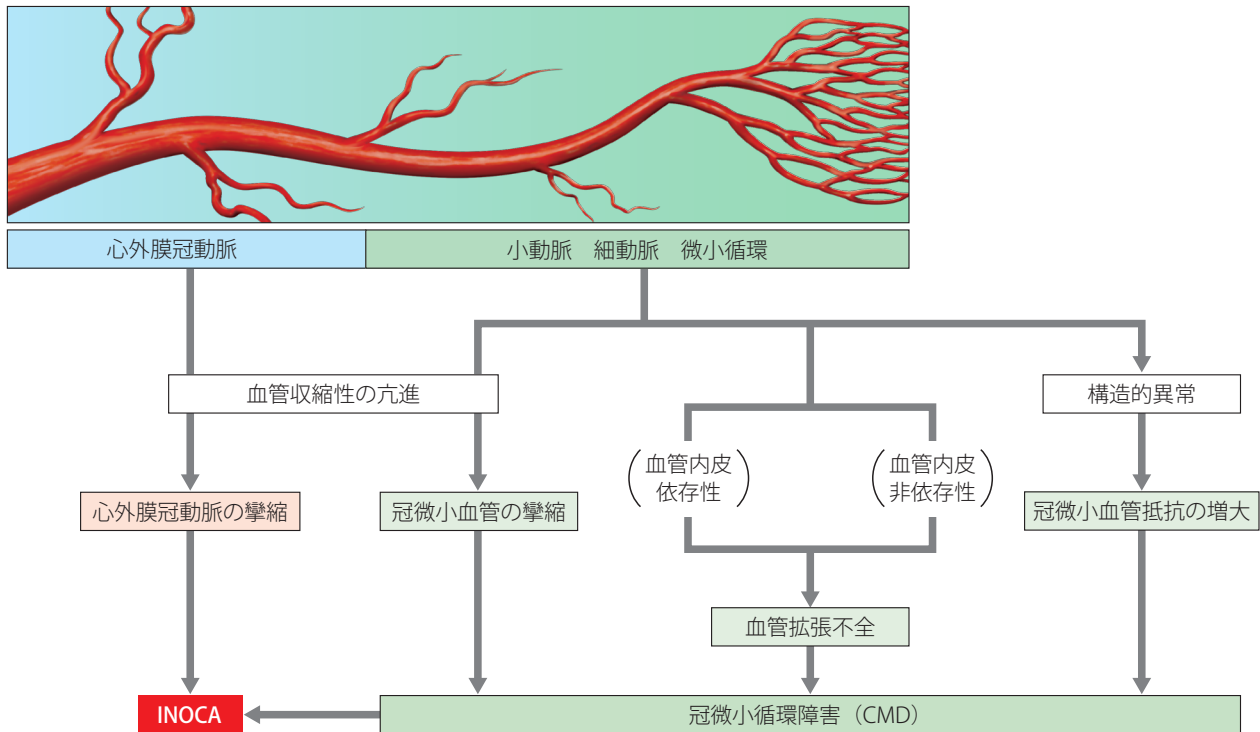


図6 INOCAを生じる冠動脈機能異常と冠微小循環障害の成因

(Godo S, et al. 2021¹³⁴⁾を参考に作図)

表5 INOCAの分類と心筋虚血の機序

Endotype	心筋虚血の機序
微小血管狭心症	冠微小循環障害 (CMD)
冠攣縮性狭心症	心外膜冠動脈の攣縮
微小血管狭心症 + 冠攣縮性狭心症	CMD + 心外膜冠動脈の攣縮
非心原性の胸痛症候群	なし
生理的/機能的虚血を生じない冠動脈疾患	びまん性冠動脈硬化, 非閉塞性冠動脈疾患

(Kunadian V, et al. 2020¹⁰¹⁾より作表)

2.4.1 INOCAと器質的冠動脈疾患

INOCAの定義上、50%以上の器質的狭窄（閉塞性冠動脈疾患）を有する患者は含まないが、2019年に発表されたESCの慢性冠症候群（CCS）に関するガイドラインでは、FFR 0.80以下などで定義される機能的狭窄でなければ、非閉塞性冠動脈疾患とみなして冠動脈機能異常の精査を考慮することもあると記載されている⁶⁾。INOCAの定義上、閉塞性冠動脈疾患を有する患者は除外されるが、INOCA患者には種々の程度の冠動脈硬化症が存在することが知ら

れている^{112, 141, 147-152)}。冠攣縮性狭心症やCMDに器質的狭窄を合併すると、心筋虚血や予後を悪化させる^{14, 79, 91, 143, 147, 149, 150, 153-155)}。

2.4.2 診断法

冠攣縮およびCMDの診断に関しては、侵襲的な心臓カテーテル検査による包括的な冠動脈機能評価が日米欧のガイドライン^{6, 24, 137)}やConsensus Document^{101, 102)}で推奨され、安全性^{46, 114, 156-161)}と費用対効果¹⁶²⁾も証明されているが、その方法に関しては統一されていない¹⁶³⁾。1回の心臓カ

テーテル検査において冠攣縮とCMDのどちらを先に評価すべきかは今後の課題である。

2.4.3 治療と管理

INOCAの治療と管理に関する唯一のランダム化比較試験であるCORONARY MICROVASCULAR ANGINA (CorMicA)^{11,81)}では、IDPの結果に基づくINOCAのendotype別に層別化して介入を行った。冠動脈に有意狭窄を認めない胸痛患者を対象にアセチルコリン誘発で冠攣縮性狭心症を診断し、プレッシャーワイヤーで微小血管狭心症を評価し、前者であればCa拮抗薬、硝酸薬、ニコランジルを、後者であればβ遮断薬、Ca拮抗薬、ニコランジルを投与することにより、シアトル狭心症質問票で評価した狭心症症状のスコアが対照群に比較して27%改善された。一方、CorMicA試験では左前下行枝を主体とした冠動脈1枝のみの包括的冠動脈機能評価にとどまっており、今後さらなる研究が必要である。冠攣縮に対するCa拮抗薬の有効性に関しては、確立している^{6,24,137)}。微小血管狭心症に対するエンドセリンA受容体拮抗薬(zibotentan)の有効性を検証するPrecision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE)試験¹⁶⁴⁾、IDPの結果に基づくINOCAのendotype別の管理法を検証するCoronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram (CorCTCA)試験¹⁶⁵⁾、女性のINOCA患者に高強度スタチンとACE阻害薬/ARBの効果を検証するWomen's Ischemia TRial to Reduce Events In Non-Obstructive CAD (WARRIOR)試験¹⁶⁶⁾などのランダム化比較試験が現在進行中である。

2.5 診断

INOCAの成因(endotype)は心外膜冠動脈に生じる冠攣縮性狭心症と微小血管狭心症に大きく区分される。これらの成因は併存することもあるが、適切な治療を実践するために、endotypeを明らかにすることは重要である¹⁰¹⁾。

2.5.1 冠攣縮性狭心症の診断

冠攣縮は心外膜冠動脈に生じるものと冠微小血管で生じるものに分けられるが、心外膜冠動脈における攣縮に対する検査方法については、「第3章1.冠攣縮性狭心症の診断基準」とおり確立されている。MVSについての詳細は「第2章3.冠微小血管攣縮」に譲るが¹⁰⁾、薬物誘発試験時に、胸部症状と心電図変化だけでなく、冠静脈洞からの血液中の乳酸値による生化学的な虚血評価も行われている¹⁶⁷⁾。しかし、心外膜冠動脈における攣縮(冠攣縮性狭心症)に対するアセチルコリン誘発試験の検査感度および特

異度が高いことは証明されているが¹⁶⁸⁾、MVSに対する感度および特異度についてはいまだ明らかではない。

2.5.2 微小血管狭心症の診断 (表6)

微小血管狭心症の診断基準は、①心筋虚血による症状を有すること、②心外膜冠動脈に有意狭窄病変がないこと、③他覚的検査で心筋虚血が証明されていること、④CMDを有すること、の4点が挙げられる^{10,101)}。冠微小血管の機能評価として、カテーテル検査におけるガイドワイヤーを用いた侵襲的な評価法のほか、心臓MRIやポジトロン(陽電子)放出型断層撮影(PET)、また経胸壁ドプラ心エコーなどの非侵襲的な評価法も用いられている。

ガイドワイヤーを用いた侵襲的な評価法として、現在わが国においては温度センサー付きプレッシャーワイヤーを用いることで、CFRやIMRを測定しCMDの診断が可能である。詳細は「第3章5.生理学的評価」に譲るが、CMDの最適なカットオフ値は欧米から報告されており^{6,101,169)}、また、カテーテル検査中にガイドワイヤーを用いた侵襲的な評価法によりCMDの診断を行うことで、endotypeに基づく層別化による心血管イベントリスクの低減や治療介入によるQOLの改善につながる可能性が示唆されている^{3,11,90,170,171)}。

非侵襲的な評価法として、心臓MRI^{172,173)}またはPET¹⁷⁴⁾により心筋血流量(MBF)が測定可能であるほか、近年では心臓MRI¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾やPET¹⁷⁷⁻¹⁸³⁾により測定した心筋血流予備能(MFR)を評価することにより、心血管イベント予測との関連を示すデータが示されている。なお、心臓MRIやPETなどによる冠微小循環の非侵襲的な評価法の詳細は「第3章3.3 CT, MRI, 核医学検査」の項を参照されたい。

経胸壁ドプラ心エコーでの左冠動脈前下行枝におけるCFRと心血管イベントリスクとの関連についても報告されている。心臓MRIやPETと比較して報告が限られること^{184,185)}、左冠動脈前下行枝に測定部位が限られることなどから、本ガイドラインフォーカスアップデート版では欧米のガイドライン^{6,169)}との整合性を考慮して、経胸壁心エコーによる左前下行枝のドプラ血流を用いたCFRの評価についてはクラスIIbの推奨とした(表6)^{3,10,11,90,170,171,184,185)}。

表6 INOCAの診断における各種検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
狭心症を有し、心筋虚血が示されているが心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例において、冠動脈造影検査時に冠微小血管攣縮の有無を確認するために薬物誘発試験を行うことを考慮する ¹⁰⁾ 。	IIa	C
狭心症を有し、心筋虚血が示されているが心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例において、ガイドワイヤーを用いたCFRやIMRの評価を考慮する ^{3, 11, 90, 170, 171)} 。	IIa	B
狭心症を有し、心筋虚血が示されているが心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例において、経胸壁心エコーによる左前下行枝のドブラ血流を用いたCFRの評価を考慮してもよい ^{184, 185)} 。	IIb	B

2.5.3 侵襲的な評価法の手順 (図7)

狭心症を有し、他覚的検査で心筋虚血が証明されている症例で、心臓CT検査や冠動脈造影検査により心外膜冠動脈に有意狭窄病変を認めない症例はINOCAが疑われる。冠動脈造影検査が行われた場合、引き続き冠攣縮誘発試験と、ガイドワイヤーを用いた冠微小血管機能の評価により、成因 (endotype) を明らかにする。

冠攣縮誘発試験と冠微小血管機能評価のどちらを先に行うかについては、欧米ではINOCAの診断手順として、CFR、IMR計測を先行し、その後にアセチルコリン誘発

試験を行うことが推奨されている^{101, 102)}。しかし、「第2章 3. 冠微小血管攣縮」の診断の項にも記載しているが、冠微小血管機能評価を行う際に使用する抵抗血管を最大に拡張するための薬剤が、その後の冠攣縮誘発試験に影響を及ぼす可能性があり、わが国では冠攣縮誘発試験が先に行われることが一般的となっている¹⁴³⁾。より最適な診断法および診断手順の確立に向けて、引き続き研究が必要である。

3. 腫瘍循環器 (Onco-Cardiology)

3.1 がん治療による血管障害と冠攣縮性狭心症

従来の殺細胞性の抗がん剤に加えて新しい分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬を含めたがん治療の進歩により、がん患者の生存率や生存期間の大幅な改善もたらされた。一方、これらの抗がん剤の中には循環器疾患を引き起こす可能性のある薬剤も含まれ、高血圧、不整脈、心不全、弁膜症、虚血性心疾患、静脈血栓症などさまざまな循環器疾患の合併が報告されている。虚血性心疾患においても機能的な異常である冠攣縮性狭心症、器質的な動脈硬化性冠疾患、血栓塞栓症による急性心筋梗塞とさまざまな病態をきたしうる。抗がん剤による心毒性には器質的・構造的障害と一過性の機能障害があるが、血管に対する毒性も2つに分けられる。年月をかけて構造変化をもたらす

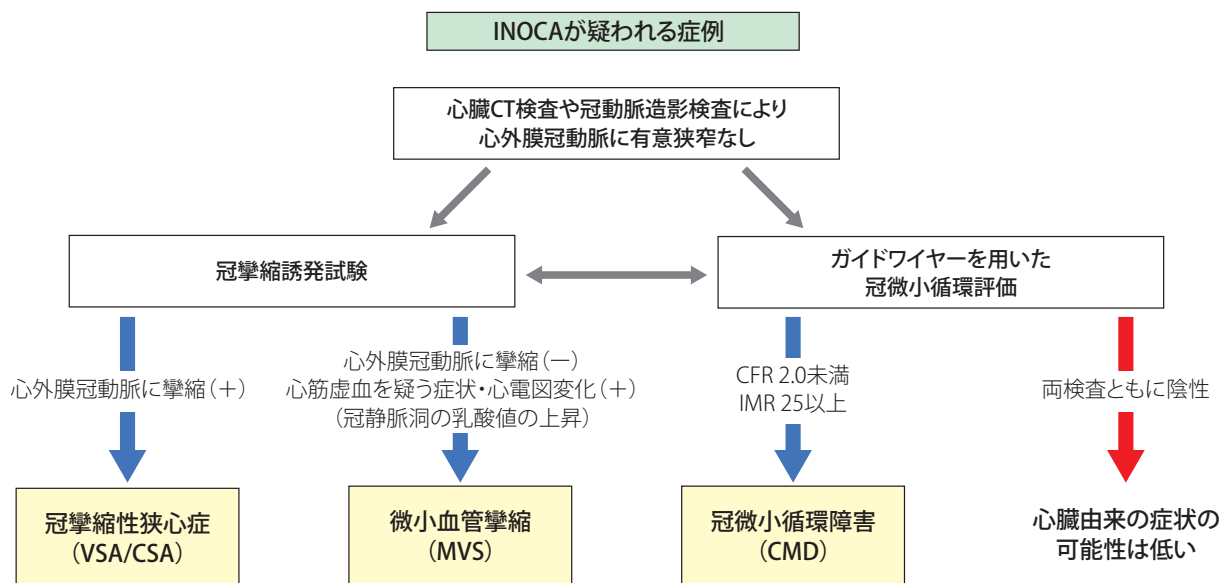


図7 侵襲的な評価法により INOCA の成因 (endotype) を明らかにする手順

血管毒性：タイプ1（ニコチンブ、ポナチンブなど）と、一過性で多くが機能的な障害をもたらす血管毒性：タイプ2（5-フルオロウラシルなど）である^{186,187}。冠攣縮性狭心症をきたしうる薬剤としては、代謝拮抗薬に分類される抗がん剤の一種である5-フルオロウラシルと、その経口プロドラッグであるカベシタピンが代表的であり、最近の主な前向き研究では心筋虚血リスクは4.0～8.5%と報告されている¹⁸⁸⁻¹⁹⁰。これらの薬剤は血管平滑筋反応性を亢進させ¹⁹¹、血管内皮細胞への直接毒性による血管内皮機能障害を起こすことにより冠攣縮性狭心症を引き起こす^{192,193}。分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬を含むその他の抗がん剤投与例においても冠攣縮性狭心症の発生が報告されている^{194,195}。

3.2

がん薬物療法による冠攣縮性狭心症への対応

がん患者における冠攣縮性狭心症の治療の目的は、心

事故の回避とがん治療の継続であるが、現在、がん患者における胸痛の評価と治療に関する推奨をガイドラインで明記できるほど十分なエビデンスがない。5-フルオロウラシルに関連した冠攣縮性狭心症において、抗がん剤治療中断や高用量投与を避けることが冠攣縮性狭心症のコントロールに効果的であるという報告や、冠攣縮性狭心症発作により一度治療が中断された場合、Ca拮抗薬や硝酸薬を前もって導入した上で5-フルオロウラシルを再開することが有効であるとの報告がある¹⁹⁶⁻¹⁹⁸。抗がん剤に関連する冠攣縮性狭心症は投与中に多く発生するため、抗がん剤による心血管毒性の既往がある患者に同薬剤を投与する場合は、前後の12誘導心電図と投与中から投与後までの心電図モニターによる心筋虚血、不整脈の観察を行うことも有効と考えられる。がん薬物療法に関連した冠攣縮性狭心症のスクリーニング、リスク評価、治療については今後の知見の蓄積が必要である。

第2章 病態に関する新たな知見

1.

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、「遺伝的要因」の関与も示唆されている。近年、疾患の発症や病態に関わる遺伝子が多数クローニングされ、「2013年改訂版冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」²⁾においても冠攣縮と遺伝子多型との関連性が記載されている。疾患の遺伝的要因が解明されると、個々の遺伝情報に基づいたオーダーメイド医療により一次予防に寄与できる可能性がある。2013年の改訂版以降としては、アセチルコリン誘発試験において冠循環中の乳酸産生が増加する冠攣縮性狭心症患者では、-786T/C 遺伝子多型、女性、糖尿病が有意に関連していることが新たに示された¹⁰⁷⁾。

2.

ALDH2多型とアルコール代謝

冠攣縮発作には個人差があるが、飲酒後酔い醒めの時間帯に多い。飲酒は冠攣縮の危険因子であり、アルコールの有害性の機序の1つとして、飲酒によりマグネシウム(Mg)の尿排泄が増して組織でのMg欠乏が生じることに由来する^{199,200)}。

エタノールの代謝過程において合成されるアセトアルデヒドは、口腔・咽頭・食道の癌のほかに、大腸癌、肝臓癌、乳癌などと関連しており²⁰¹⁾、循環器系では特に冠攣縮と関連がある^{67,202)}。

ALDH2蛋白質はヒトの肝臓を中心にさまざまな組織や細胞においてエタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドの酸化およびその無害化に寄与しており、さまざまな反

応性アルデヒドの分解に重要な役割を果たしている²⁰³⁻²⁰⁶。さらにALDH2遺伝子多型により、アルコール代謝過程におけるアセトアルデヒド量の時間経過には個人差が生じる。

日本人の心血管病症例を対象としたゲノムワイド関連研究において²⁰⁷、欠損型ALDH2遺伝子型(ALDH2*2)を示す遺伝子座(rs671)がその強い予測因子として特定された。また、東アジアのメタ解析でもALDH2*2と冠動脈疾患および心筋梗塞との関連が報告されている²⁰⁸。ALDH2*2は東アジア人に多く(30~50%)、他の集団ではまれであり、飲酒後の顔面紅潮・吐き気・動悸・眠気・頭痛などを示すアルコールフラッシング症候群と関連している²⁰⁶。一方で、冠攣縮は、アルコールフラッシング症候群およびエタノールパッチテストの陽性反応と関連することから²⁰⁹、ケースコントロール研究がなされ、ALDH2*2と冠攣縮性狭心症との有意な関係性が明らかとなった。これまでの遺伝的要因とともに、ALDH2*2も冠攣縮の重要な因子といえる(図8)⁶⁷。冠攣縮性狭心症を疑う場合、遺伝子の検査ができなくても、病歴聴取の中でアルコールフラッシングの有無またはエタノールパッチテストの結果が参考になる。

さらに、ALDH2*2が喫煙と組み合わせると、冠攣縮のリスクが相乗的に増幅する²¹⁰。また、わが国の心筋梗塞症例においてはALDH2*2が多いが、その要因として冠攣縮の関与が示されている⁶⁸。

ALDH2はニトログリセリンの生物活性化にも影響を与える²¹¹。一方で、ニトログリセリンの継続投与は、ALDH2の

不活性化と活性酸素種レベルの上昇を通じて、その耐性化を招き、心イベントさえも引き起こす^{206,212}。したがって、ALDH2*2遺伝子型の保因者は、ニトログリセリンに対する反応性が低く、ニトログリセリン耐性になりやすく、活性酸素種の影響を受けやすい^{213,214}。

冠攣縮の発症頻度の人種差に関しては未だ十分な検討が行われているわけではないが、西洋人と比較して東アジア人に多いと一般的に考えられている^{8,202}。その理由はこれまで不明であったが、東アジア人におけるALDH2*2の保因率の高さと喫煙率の高さで説明できる可能性がある。

アルコールフラッシングがある場合、一般的に飲酒は控えるべきであるが、冠攣縮性狭心症を疑う場合はなおさらである。一方で、アルコールフラッシングがない場合でも飲酒量が多ければアセトアルデヒドは体内で増えてその影響を受ける可能性が増すことから、冠攣縮性狭心症患者では節酒は必要である。

3. 冠微小血管攣縮

3.1 疾患概念

3.1.1 冠微小循環障害(CMD)と冠微小血管攣縮

冠血管床は心外膜冠動脈および冠微小血管(前細動脈

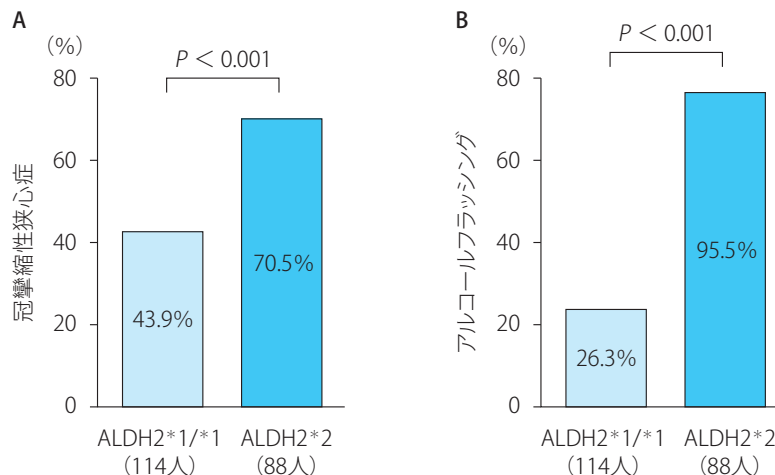


図8 ALDH2 遺伝子型による冠攣縮性狭心症とアルコールフラッシング症候群の頻度の比較

冠攣縮性狭心症(A)とアルコールフラッシング(B)の頻度は、ともに野生型遺伝子型ALDH2*1/*1グループよりも変異遺伝子型ALDH2*2グループにおいて有意に高かった。

(Mizuno Y, et al. 2015⁶⁷より)

<https://www.ahajournals.org/journal/circ> (c) 2015 American Heart Association Inc.

[500~100 μm, prearterioles], 細動脈 [<100 μm, arterioles], 前毛細血管 [<20 μm, precapillary arterioles], 毛細血管 [capillaries]) で構成されており^{133, 215, 216)}, 心外膜冠動脈は有意狭窄病変がなければ全冠血管抵抗の約5%にしか関与しない。このことは冠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心外膜冠動脈の異常 (狭窄あるいは攣縮) の有無にかかわらず虚血を惹起しうる。CMDは, 冠微小血管の構造的・機能的変化, および血管外の要因により冠血流障害をきたし, 最終的に心筋虚血・心筋梗塞を引き起こす幅広い病態を含む症候群である^{131, 217)}。

クリニカルシナリオに基づくCMDの臨床分類において, 微小血管狭心症はCMDタイプ1, 心筋疾患に合併するCMDはタイプ2, 閉塞性冠動脈疾患に併存するCMDはタイプ3, PCIなどによって生じる医原性CMDはタイプ4に分類される^{10, 14, 131)} (表7)^{16, 132)}。CMDは, INOCA/MINOCAだけでなく, 心外膜冠動脈疾患, 一次性心筋症, たこつぼ症候群, 心不全 (特に駆出率の保たれた心不全) などの多くの心血管疾患において重要な役割を担っていると考えられている。

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, 心外膜冠動脈に血流を阻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存在することが知られており, このような症例は微小血管狭心症と診断され, 上述のCMD臨床分類ではタイプ1のCMDとされる。COVADISは微小血管狭心症 (タイプ1

CMD) の診断基準を提唱している^{10, 16)}。微小血管狭心症の診断基準は労作時または安静時の狭心症症状, 心外膜冠動脈の有意な器質的狭窄病変の否定, 虚血のエビデンス, およびCMDのエビデンスとして, ① アデノシンに対する冠血流増加反応に代表される冠微小血管拡張反応の障害, ② MVS, ③ IMRの増大, および④ 冠血流速度の低下 (slow flow 現象²¹⁸⁾) で構成される (表8)¹⁶⁾。

心外膜冠動脈における虚血の原因は, 構造的異常 (器質的狭窄) と機能的異常に分けることができるが, 冠微小血管においては臨床検査法が限られており, 構造的異常と機能的異常の峻別は容易ではない。また, 個々の症例においては, 心外膜冠動脈および冠微小血管における, 構造的および機能的異常が重複して生じうる (図5, 「第1章2.3 病態と疫学」を参照)。心外膜冠動脈の狭窄を除外した病態がINOCAを構成する。

CMDの病態機序は十分に解明されていないが, 一部では, 細胞内の活性酸素種の過剰生成による酸化ストレスとそれらに伴う炎症反応がCMDの機序と報告されている²¹⁹⁾。また, RhoA/Rho キナーゼ経路の活性化による活性酸素, 一酸化窒素による血管拡張反応の阻害, エンドセリン1 (Endothelin 1:ET-1) による血管収縮活性の増強がCMDに関与すると報告されている^{16, 220)}。心外膜冠動脈攣縮を有しかつIMR高値を示す患者においては, Rho キナーゼ阻害によりIMRの低下を認め, Rho キナーゼのCMDの病態への関与が示唆されている^{139, 143)}。

表7 クリニカルシナリオに基づく冠微小循環障害 (CMD) の臨床分類

臨床分類	臨床症状	臨床診断	主要な病因
タイプ1 閉塞性冠動脈疾患や心筋疾患なし (微小血管狭心症)	狭心症 狭心症様症状	INOCA MINOCA たこつぼ症候群 PCI/CABG後	血管平滑筋機能障害 血管リモデリング 血管内皮機能障害
タイプ2 心筋症や弁膜症に併発するもの	呼吸困難 運動耐容能低下	糖尿病性心筋症 大動脈弁狭窄症 心アミロイドーシス 心ファブリ病 心筋炎 高血圧性心疾患 拡張型心筋症	血管平滑筋機能障害 血管リモデリング 内腔狭窄・閉塞 血管外からの圧排
タイプ3 閉塞性冠動脈疾患に併発するもの	狭心症 狭心症様症状	慢性冠症候群 急性冠症候群	血管平滑筋機能障害 血管リモデリング 血管内皮機能障害
タイプ4 医原性	時に無症状	PCI関連 CABG関連 移植冠動脈病変	内腔狭窄・閉塞 自律神経機能障害 全身性炎症反応

(Crea F, et al. 2014¹³²⁾, 2022¹⁶⁾ を参考に作表)

3.2

疫学

MVSは1998年にわが国から報告されており^{103, 221)}、それ以降、MVS関連の報告は年々増加している。MVSは微小血管で生じる冠攣縮であり、冠動脈内へのアセチルコリンもしくはエルゴノピン投与により、心外膜冠動脈に有意な攣縮が認められないにもかかわらず心筋虚血所見(狭心症症状、心電図上の虚血性変化、心筋乳酸産生)や冠血流速の低下(造影遅延やTIMIフレームカウントの増加)を生じることで診断される^{10, 55, 101, 221, 222)}。

冠微小血管の攣縮は、心筋酸素需要の増加を伴わない、供給低下による安静時虚血(supply ischemia)を生じると考えられる。実際の報告においては、MVSは閉経後の女

性に多く、夜間・早朝の安静時のみに狭心症を呈することが多いが、労作性狭心症も呈する²²¹⁾。労作時に心電図ST上昇を伴う症例も報告されている²²³⁾。欧米からの報告においても女性に多く、安静時および労作時双方の胸痛を呈する^{158, 224)}。MVSは単独で狭心症の原因となりうるが、さらに心外膜冠動脈の攣縮による冠攣縮性狭心症においても、冠攣縮誘発試験において心外膜冠動脈に有意な攣縮を認めない段階で心筋虚血を生じる症例においては、MVSが心筋虚血に寄与していることが示唆されている¹⁰⁴⁾。心外膜冠動脈の攣縮とMVSが合併する症例は女性に多く、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い¹⁰⁴⁾。MVS患者の生命予後は悪くないものの、心筋梗塞を呈する例も報告されている^{46, 105, 112, 225)}。

INOCAおよびMINOCAにおけるMVSの有病率が報告されている(表9)^{16, 46, 105, 158, 226-230)}。冠攣縮誘発試験の実施率および冠攣縮誘発試験における冠静脈洞血乳酸測定の実施率には研究による差異がみられるが、INOCAと診断された症例の13~53%^{105, 158, 226-228)}、MINOCAと診断された症例の16~54%^{16, 46, 227, 229, 230)}にMVSが存在すると報告されている。さらにMVS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²³¹⁾。

表8 微小血管狭心症の診断基準

1. 心筋虚血の症状
<ul style="list-style-type: none"> • 労作性かつ/または安静時狭心症 • 狭心症様症状(息切れなど)
2. 非閉塞性冠動脈疾患
<ul style="list-style-type: none"> • 冠動脈CTによる評価 • 侵襲的冠動脈造影による評価 ※上記検査で、心外膜冠動脈に有意狭窄病変を認めない
3. 心筋虚血の証明
<ul style="list-style-type: none"> • 胸痛発作時の虚血性心電図変化 • 負荷に伴う胸痛かつ/もしくは虚血性心電図変化
4. 冠微小循環障害(CMD)
<ul style="list-style-type: none"> • CFRの低下 • MVS(薬物誘発試験において症状や虚血性心電図変化が再現し、心外膜冠動脈の攣縮を伴わない) • IMRの増大 • 冠動脈slow flow現象(TIMIフレームカウント>25)

(Crea F, et al. 2022¹⁶⁾を参考に作表)

3.3

診断

冠微小血管攣縮を疑う患者は、

- ①狭心症様の安静時または労作時を問わない自覚症状を有する^{55, 117, 222)}
- ②原因病変が明らかでない心筋梗塞の患者も対象となる^{230, 232)}
- ③心外膜冠動脈には、狭窄率<50%(冠動脈径)あるいは

表9 INOCA/MINOCAにおけるMVSの割合

INOCA	MVS (%)	MINOCA	MVS (%)
Keisuke Ohba, et al. (2012) ¹⁰⁵⁾	13	Rocco A Montone, et al. (2018) ⁴⁶⁾	35.1
Peter Ong, et al. (2014) ¹⁵⁸⁾	24.2	Rafael Vidal-Perez, et al. (2019) ²²⁹⁾	25
Peter Ong, et al. (2018) ²²⁶⁾	30	Giancarlo Pirozzolo, et al. (2020) ²³⁰⁾	54
Sabine Probst, et al. (2021) ²²⁷⁾	53	Sabine Probst, et al. (2021) ²²⁷⁾	29
Satoru Suzuki, et al. (2021) ²²⁸⁾	32	Filippo Crea, et al. (2022) ¹⁶⁾	16

FFR > 0.80の冠血流制限がないことが前提^{81, 225, 233, 234}，となる。

冠微小血管の攣縮は造影で確認できないため²³⁵，絶対的な診断ではなく推定となる^{55, 222}。わが国からの報告では，アセチルコリンだけでなくエルゴノピンによる冠攣縮の誘発も行われており^{157, 236}，冠微小血管攣縮の診断についても両薬剤で診断可能である。

冠動脈機能異常を疑う患者にアセチルコリンまたはエルゴノピン誘発試験を行い，胸部症状が再現した際に一過性に虚血性心電図変化の出現を伴い，かつ，有意な心外膜冠動脈攣縮を伴わなかった場合に診断する^{10, 55, 237}（図9）。ゆえに，1) 胸部症状の再現がなかった場合，2) 一過性の虚血性心電図変化の出現がなかった場合，3) 有意な心外膜冠動脈攣縮が認められた場合，のいずれか1つがあると冠微小血管攣縮とは診断できない。有意な心外膜冠動脈攣縮が認められなくても，胸部症状または虚血性心電図変化のいずれかがなければ冠微小血管攣縮は否定的とする。有意な心外膜冠動脈攣縮が認められた場合は冠微小血管攣縮の診断は保留となり，冠攣縮性狭心症の診断基準に従う。

心外膜冠動脈攣縮に併存する冠微小血管攣縮の割合は高く，ニトログリセリンを投与して心外膜の冠動脈攣縮を抑制した状況でアセチルコリンを再投与することで併存する冠微小血管攣縮を診断できるとされている¹³。この報告は多施設共同研究であるものの95症例での検討であるた

め，本ガイドラインには記載せず，今後の研究結果を待つこととする。

冠循環において乳酸摂取から産生に変われば虚血性心電図変化の代わりに虚血の証明となり^{10, 105, 222, 225}，今後，冠微小血管攣縮の診断において冠静脈洞での乳酸測定が推奨されていくと思われる。近年，COVADISの国際基準¹⁰に冠微小血管機能異常の証拠としてCFRの異常，冠微小血管抵抗の異常，冠動脈slow flow現象が示されている。CFRはDopplerガイドワイヤーを用いた測定手法^{105, 238}とプレッシャーワイヤーを用いた熱希釈による測定手法^{81, 239, 240}がある。CFRおよび冠微小血管抵抗^{81, 240, 241}については冠微小血管攣縮を示す証拠とはならない。また冠動脈slow flow現象を示すTIMIフレームカウント^{10, 222}も同様である。Dopplerガイドワイヤー^{105, 145, 242, 243}は，現時点では流通していないため使用できないが，アセチルコリンあるいはエルゴノピン誘発時に血流速度をリアルタイムに測定することにより誘発時の冠血流量を算出可能であり，その結果，冠微小血管攣縮を推定できる可能性がある¹⁰⁵。ただし，冠微小血管攣縮を診断する薬物誘発時の冠血流量のカットオフ値はない。

COVADISグループはアセチルコリン誘発の前に冠微小血管機能検査を行うプロトコルを提唱している^{81, 240}。一方，「第3章5.生理学的評価」の項に詳細は譲るが，わが国ではアセチルコリン誘発前に冠血管機能に影響を与える薬剤の投与を控える手技が一般的である。

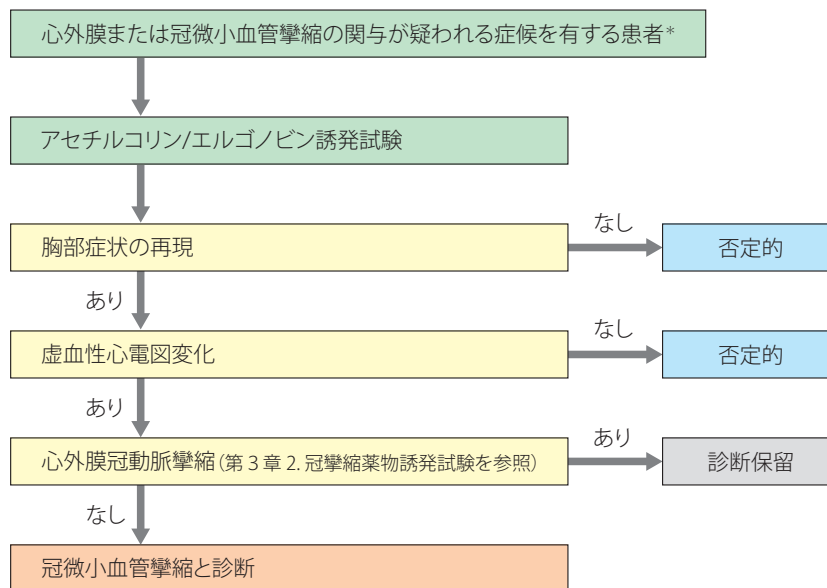


図9 冠微小血管攣縮の診断基準

*心外膜冠動脈径で50%以上の狭窄を有する場合，誘発試験で陽性であっても冠微小血管攣縮と診断を確定できない。

4.

薬剤溶出性ステント (DES) 留置後の冠攣縮

4.1

病態・疫学

PCI後に狭心症症状が持続・再燃する症例における病態機序には、ステント内再狭窄、ステント血栓症、新規病変の進行など冠動脈の器質的狭窄により生じるものと、冠攣縮（過収縮）あるいはCMDによる冠動脈機能異常により生じるものが想定されている²⁴⁴。ベアメタルステント（BMS）を留置した血管においてもアセチルコリンによる冠動脈過収縮反応をきたすが²⁴⁵、第一世代DES留置血管ではBMS留置部と比較してステント両端のアセチルコリンによる冠動脈過収縮反応の程度が増大する^{246, 247}。DESによる冠動脈過収縮反応は、第一世代・第二世代DESともに報告されており^{248, 249}、中には重篤な症例報告がみられ、実地臨床における重要な課題である。わが国の報告では、第一世代DESを留置し慢性期フォローアップにアセチルコリンによる冠攣縮誘発試験を実施した42人のうち30人（71.2%）に有意な過収縮反応が認められている²⁵⁰。血管内視鏡による内皮被覆度とアセチルコリンの冠動脈内注入による内皮機能との関連を検討した報告では、第一世代DES留置部位の内皮被覆度が低いとステント遠位側の過収縮反応が増大することが示され、低い内皮被覆度とステントストラットへの血栓付着が過収縮反応に寄与する独立因子として同定され²⁵¹、DES留置後の過収縮反応の機序としての内皮機能障害の重要性が示唆された。その後、2010年前後からわが国に臨床導入された第二世代DESでは、第一世代DESと比較してDESによる過収縮反応は減少した^{252, 253}。PCI後6～8ヵ月にアセチルコリンによる冠攣縮誘発試験を実施し、同一個人内において第二世代DES留置部と非留置部の過収縮反応を比較検討した報告では、両者に有意差は認めなかった²⁵⁴。PCI後の冠攣縮に関連する心血管イベントについても、BMS、第一世代DESと比較して第二世代DESでもっとも少なく（BMS 2.9%、第一世代DES 3.2%、第二世代DES 0.4%）、第二世代DESの使用とスタチンの使用が心血管イベントの回避に寄与する独立因子であると報告された²⁵⁵。また、事前にエルゴノピンによる冠攣縮誘発試験で冠攣縮性狭心症と診断された症例にPCIを実施すると、第一世代DESでは冠攣縮性狭心症非合併例と比較して有意に心血管イベントが増加したが、BMSと第二世代DESでは有意差は認めなかった²⁵⁶。

病理学的検討においても、第一世代DESと比較して第二世代DESではステントの被覆率が高く、炎症およびフィブリン沈着が少ないことが示されており²⁵⁷、これらの所見は第二世代DESにおける過収縮反応の減少に寄与していると考えられる。

DESによる冠動脈過収縮反応の病態機序として、前述の内皮機能障害とともに血管平滑筋収縮における分子スイッチであるRhoキナーゼ活性化が重要である¹¹¹。Rhoキナーゼ活性化は、血管平滑筋におけるミオシン軽鎖ホスファターゼ（MLCPh）を阻害し、ミオシン軽鎖（MLC）の脱リン酸化が抑制されることで平滑筋を過収縮させる¹¹¹。DES留置後の冠動脈過収縮反応におけるRhoキナーゼの関与は、ブタDESモデル²⁵⁸、冠動脈疾患患者²⁵⁹において示されており、Rhoキナーゼ阻害薬（ファスジル塩酸塩）の冠動脈内注入はDESによる冠動脈過収縮反応を減弱させる。また、DESの構成要素である薬剤、ポリマー、金属ステントの冠動脈過収縮反応への影響についてブタDESモデルを用いて詳細に検討した報告では、ポリマーの使用がステント両端の炎症性変化とRhoキナーゼ活性化を介して冠動脈過収縮反応を惹起することが示された²⁶⁰。一方、DES留置により冠動脈外膜における血管壁内血管増生が惹起され、組織学的に炎症性変化の進展とRhoキナーゼの活性化を認め、血管壁内血管とDES留置後の冠動脈過収縮反応との関連が示された²⁶¹。ブタDESモデルに¹⁸F-FDG PETを用いた検討では、DES留置後の冠動脈周囲脂肪組織（perivascular adipose tissue）の炎症性集積亢進が報告された²⁶²。さらに、ブタDESモデルではリンパ管の増生が惹起され、DES留置後のリンパ管結紮により冠動脈過収縮反応が悪化、組織学的には冠動脈外膜の炎症が遷延し、それらがRhoキナーゼ活性化と関連することが示された²⁶³。これら一連の検討からは、DES留置後の冠動脈過収縮反応の病態機序としてのRhoキナーゼ活性化には炎症の存在が重要であることが示唆される²⁶⁴。Rhoキナーゼ活性への介入については、ブタDESモデルにおいて長時間作用型Ca拮抗薬ニフェジピンの長期投与がDES留置後の冠動脈過収縮反応を抑制し、炎症反応、微小血栓形成、Rhoキナーゼ活性のいずれも抑制することが示された²⁶⁵。

4.2

診断

PCI後に狭心症症状が持続・再燃する患者における冠攣縮誘発試験の推奨とエビデンスレベルを表10に示す。

表 10 PCI 後狭心症症状持続・再燃時の冠攣縮誘発試験の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
PCI 後に狭心症症状が持続・再燃する患者において、冠動脈造影で器質的狭窄が否定された場合、アセチルコリンまたはエルゴノピンによる冠攣縮誘発試験の実施を考慮する。	IIa	C

4.3

治療

第二世代DESであるエベロリムス溶出ステントを留置された安定冠動脈疾患症例100人を長時間作用型ニフェジピン投与群と対照群に割り付けたNOVEL試験において、8～10ヵ月後にアセチルコリンによる冠攣縮誘発試験を実施した結果、対照群と比較してニフェジピン投与群で有意に過収縮反応が抑制された²⁶⁶。また、ニフェジピン投与群では、慢性期における血漿中の高感度CRP低下とアディポネクチン増加を認め、ニフェジピン長期投与の有益性と抗炎症効果の関連が示唆された²⁶⁶。一方、1枝病変に対してエベロリムス溶出ステントを留置された症例52人をβ遮断薬（ピソプロロール73%）群とCa拮抗薬（アムロジピン77%）群に割り付け、9ヵ月時のアセチルコリンによる冠攣縮誘発試験陽性率と、24ヵ月の主要心血管イベント（全死亡、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管疾患、再血行再建）を検討したところ、誘発試験陽性率は両群で同等（26.9%）であったが、発生した主要心血管イベントは全て冠血行再建であるもののβ遮断薬群でCa拮抗薬群より有意に減少していた（3.8% vs. 19.2%, $P = 0.01$ ）²⁶⁷。ただし、本報告は、少数例での検討で統計学的検出力が足りず、さらなる検討が必要である。

5.

小児の冠攣縮性狭心症

小児期の冠攣縮性狭心症はきわめて少なく、症例報告として散見される。胸痛時に一過性のST上昇がみられた場合に疑うが、診断が難しいため確定診断に至る症例は少ない。1985～2021年の文献検索では、2000年代から増加し、31人の報告があった（表11²⁶⁸⁻²⁸⁰、図10²⁶⁸⁻²⁸⁰）。発症年齢は6～19歳で、中央値は13歳、性差では、男子は女子の2倍であった。発症は、安静時と運動が契機となる場合があり、安静時の発症が2/3以上を占めた。症状は、前胸

部痛、胸部違和感、失神などで、上腹部痛や嘔気を伴うことがある。まれながら、歯痛、急性心筋梗塞、心室細動（VF）の発症による突然の心停止がある²⁷²⁻²⁷⁴。患者背景として、モヤモヤ病の合併や一酸化窒素関連の遺伝子変異、全身性の血管内皮機能の指標である反応性血管指数の低下などがあった²⁷⁵⁻²⁷⁷。また、筋ジストロフィーなどの心筋症患者における冠攣縮や薬物誘発による冠攣縮も報告されている²⁸¹。

診断は、症状と発作時の心電図変化（2誘導以上におけるST上昇・ST低下）、硝酸薬による発作の改善などで診断されることが多い。ホルター心電図において、胸痛に一致するST上昇・低下も診断の契機となることがある。心臓カテーテル検査における冠攣縮誘発試験、過換気や運動による誘発試験も施行されている（第3章2.冠攣縮薬物誘発試験を参照）²⁷⁸。誘発試験は循環器内科医との協力が必要である。血液検査所見として、心筋トロポニン陽性、心筋逸脱酵素の上昇がみられる場合がある。治療は、硝酸薬の内服・静脈内投与、Ca拮抗薬で改善されることが多い^{277,279,280}。難治性冠攣縮性狭心症の場合、発作が持続し、硝酸薬、Ca拮抗薬、硫酸Mgの持続静脈内投与が必要となることがある。急性心筋梗塞、心原性ショックを発症した場合は、血行動態を維持するために、集中管理を必要とする²⁸²。文献報告では、VF、心停止に至った症例に対して、植込み型除細動器（ICD）によるデバイス治療が施行されていた²⁸³。難治例の剖検所見では、多枝病変の冠動脈壁肥厚による冠動脈閉塞の報告がある^{272,275}。

表 11 小児期発症冠攣縮性狭心症の症例報告のまとめ（1985～2021年）²⁶⁸⁻²⁸⁰

症例数	31
性別*	男20/女10
発症年齢（歳）	13（6～19）
胸痛発症時	
安静時	22（71%）
運動誘発・安静時	3（10%）
運動誘発	6（19%）
失神	4（13%）
心筋梗塞	4（13%）
心室細動・心肺蘇生	7（23%）
死亡	2（6%）
心筋トロポニン陽性	9（30%）
アセチルコリン誘発試験陽性	18（58%）
家族歴（心疾患）	5（16%）

* 1人 性別の記載なし

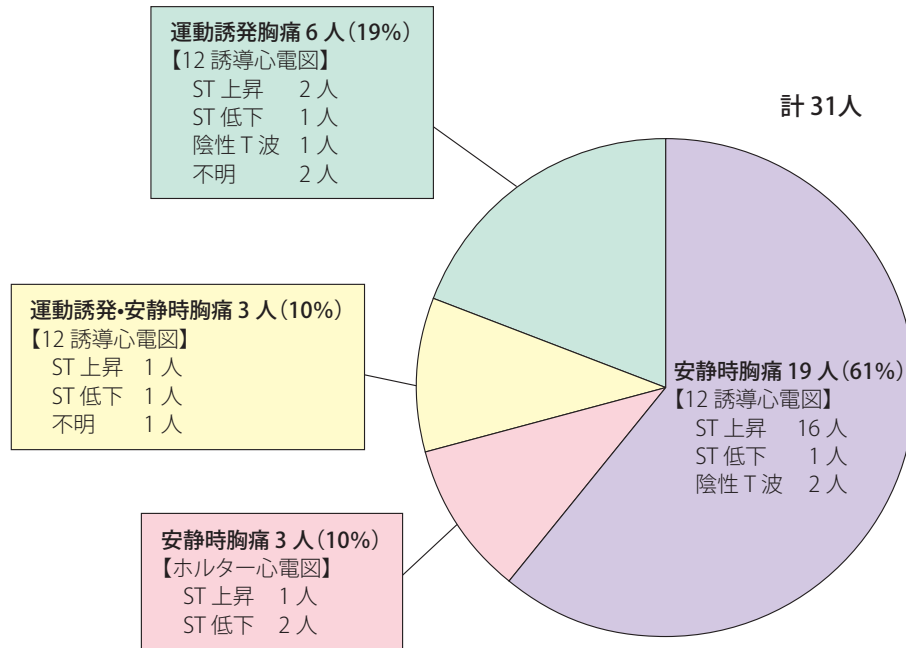


図10 小児期発症冠攣縮性狭心症の胸痛発症状況と心電図変化

安静時発症が22人(71%)を占め(そのうち19人は12誘導心電図で所見確認)、運動誘発・安静時が3人、運動を契機として発症した症例が6人みられた。安静時発症は早朝、就寝中にみられた。心電図所見は、ST上昇がもっとも多かった。

1985～2021年の症例報告のまとめ²⁶⁸⁻²⁸⁰⁾。

6.

川崎病既往と冠攣縮性狭心症

川崎病は5歳未満に好発する小児の急性熱性疾患で、原因不明の中小血管炎である。急性期の炎症により、特に冠動脈障害をきたしやすく、無治療では約20%に冠動脈瘤を生じる。最近では免疫グロブリン製剤を主体とした急性期治療により、冠動脈後遺症は2～3%に減少した²⁸⁴⁾。川崎病既往患者における冠攣縮性狭心症の発症はまれである。

安静時と運動時に発症した急性心筋梗塞が1人ずつ報告されている²⁸⁵⁻²⁸⁷⁾。また、妊娠・分娩時の冠攣縮性狭心症において、川崎病既往者が含まれていた²⁸⁸⁾。川崎病冠動脈後遺症患者において、冠動脈の内皮機能異常について報告されているが、川崎病既往者に冠攣縮が生じやすいかどうかは不明である²⁸⁹⁻²⁹¹⁾。また、川崎病による冠動脈瘤退縮症例において、心外膜冠動脈の有意狭窄がない場合でも心筋血流量(MBF)の低下を示唆する報告がある²⁹²⁾。川崎病既往者におけるCMDについては、今後解明されなければならない課題である。

第3章 診断に関する新たな知見

1. 冠攣縮性狭心症の診断基準

1.1 2013年改訂版とその後の改訂課題

冠攣縮性狭心症の診断基準に関しては、2008年まで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²⁹³⁾、2008年版および2013年改訂の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」^{1,2)}にて、それまでの報告などを参考に診断基準の統一が図られた。冠攣縮性狭心症の診断に関しては、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、⑤Ca拮抗薬によって抑制されるがβ遮断薬によって抑制されない、などの5つの条件のいずれか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²⁹⁴⁾。ガイドライン2013年改訂版²⁾は本見解に基づいて作成されており、同改訂以降に提示された冠攣縮性狭心症の診断基準に関する国際標準化の取り組みにおいても、この見解が反映されている^{9,295)}。診断基準の中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2013年のガイドライン改訂版²⁾の概要について変更はない。しかしながら、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の診断基準に、「びまん性冠攣縮」を含めるか否かに関しては、さらなるエビデンスの集積が必要との判断にて、2013年改訂時より検討課題となっていた。本フォーカスアップデート版では、国内外からの報告を踏まえ、「びまん性冠攣縮」を冠攣縮陽性診断基準に含めることとした。以下に冠攣縮性狭心症の診断基準を示し、診断アルゴリズムを図11^{168,296-299)}に示した。

1.2 「確定・疑い」の診断基準

下記の条件①～③のいずれかにおいて、要件を満たす例を冠攣縮性狭心症「確定・疑い」とし、これらに該当しない例は冠攣縮性狭心症「否定的」とする。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。

●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, エルゴノピンなど)

●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0.1 mV以上のST上昇または0.1 mV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

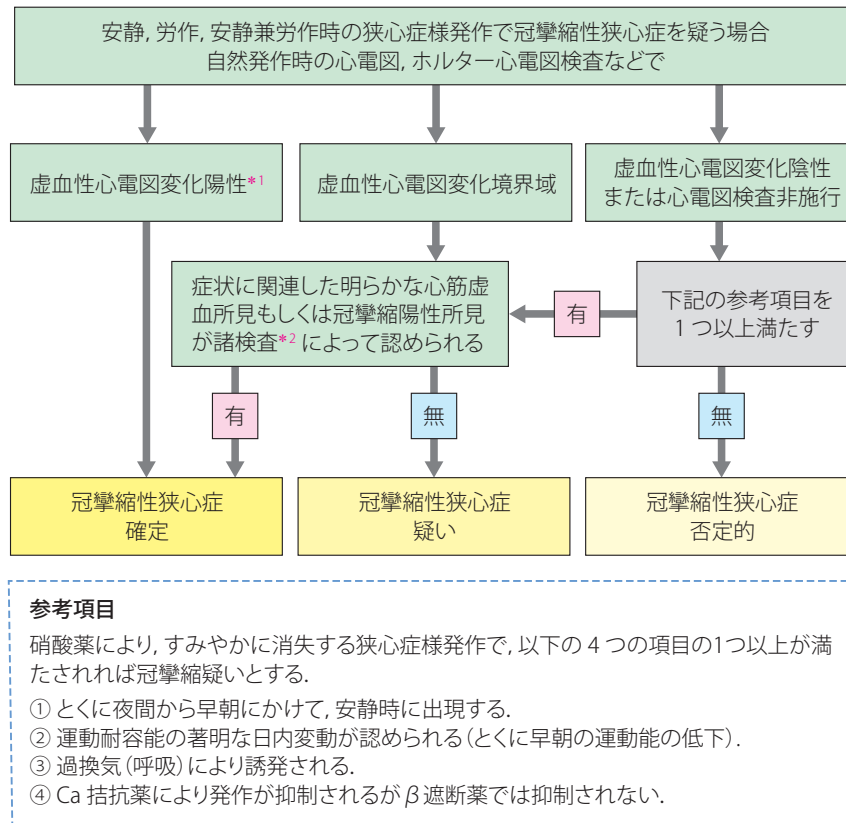


図11 冠攣縮性狭心症の診断アルゴリズム

*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0.1 mV以上のST上昇, または0.1 mV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ガイドライン²⁹⁶⁾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ピ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)を伴う冠動脈の局所に誘発される一過性の完全または亜完全閉塞(>90%狭窄), または冠動脈の連続する2つ以上のセグメントに誘発される90%のびまん性血管収縮」と定義する。^{168, 297-300)}

合は「急性冠症候群ガイドライン」²⁹⁶⁾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。2013年ガイドライン改訂時点では, アセチルコリンやエルゴノピ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診断基準において, びまん性冠攣縮を含めるか否かに関しては検討課題であったが, 2013年のガイドライン改訂以降, 国内外からの複数の報告^{9, 101, 106, 112, 158)}においては, びまん性冠攣縮が冠攣縮陽性診断基準に含まれていた。本ガイドラインフォーカスアップデート版では, 冠攣縮陽性診断基準を追記変更し, 改訂前の知見^{168, 297-300)}と併せて, 以下のように定義することとなった。

「心筋虚血の徴候(狭心痛および虚血性心電図変化)を伴い, 冠動脈の局所に誘発される一過性の完全または

は亜完全閉塞(>90%狭窄), または冠動脈の連続する2つ以上のセグメントに誘発される90%のびまん性血管収縮」。

●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.

冠攣縮薬物誘発試験

2.1

概要

心臓カテーテル検査における冠攣縮薬物誘発試験は、アセチルコリンないしエルゴノピンを選択的に冠動脈内に注入して、冠動脈を造影して行われる。2013年改訂の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」²⁾、および2018年改訂の「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン」¹⁸⁾にて、すでにその概要は記載されているが、その後の報告も加えて記載する。本試験は安静狭心症における冠攣縮の証明および冠動脈に有意狭窄病変のない胸痛患者における冠攣縮の除外を目的として施行される。一部の症例では、労作性狭心症や心筋梗塞例（詳細は「第1章 1.3 診断」を参照）も対象とされる。冠攣縮の検出は、感度・特異度ともに80～90%と高い。誘発試験前の薬物治療によって、また発作の活動性の低い患者では、感度が低くなる。多枝冠攣縮は長期予後が不良である。なお、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験については、2017年8月25日付で「アセチルコリン（オピソート注射用0.1g[®]）」の効能・効果追加が承認され、アセチルコリン誘発試験に関しては、2018年度に冠攣縮薬物誘発試験として正式に保険適用となっている。わが国では安静狭心症が多く存在し、冠動脈造影により冠攣縮が証明されることが多い^{301, 302)}。

代表的な薬物誘発試験としてアセチルコリン誘発試験¹⁶⁸⁾およびエルゴノピン誘発試験がある³⁰³⁾。本試験の適応例に対して、いずれの侵襲的検査実施前にも十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。

2.2

アセチルコリン誘発試験

アセチルコリンは内皮より一酸化窒素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^{168, 297, 298)}。同様の結果が特にわが国の多くの施設から報告され²⁹⁹⁾、本試験は狭心症の病態としての冠攣縮を診断する誘発試験として確立されている。誘発試験実施にあたって注意すべき点として、特に冠攣縮の活動性が高い例や多枝冠攣縮例においては、高度かつ広範な冠攣縮が誘発され、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）の投与も必要であり、重篤な不整脈にも直ちに対応しなければならない。

2.2.1

標準的誘発試験法^{168, 297-299, 304, 305)}

- ①左右の冠動脈のコントロール造影：各冠動脈の分枝がもっとも分離される方向より造影し、アセチルコリン注入後も同じ方向より造影する。
- ②右室内への一時的ペースメーカーの挿入：アセチルコリンの投与により、特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、バックアップペースメーカー（40～50拍/分）を行う。
- ③左冠動脈内アセチルコリン注入：37℃の生理食塩水に溶解したアセチルコリン20, 50, 100 μg（各々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（各々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。

左右いずれの冠動脈から誘発試験を開始すべきという原則はないが、誘発された冠攣縮に対して、硝酸薬で解除後に対側の誘発試験を実施できないため、誘発試験評価を行う冠動脈枝数の観点から、左冠動脈から開始する 경우가多い。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、広範囲かつ高度の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、エルゴノピンによる攣縮とは異なり、誘発された冠攣縮は多く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²⁹⁸⁾。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1つでもあり^{298, 306)}、

正確に診断，治療することは患者の予後改善の上で重要と考えられる。

2.2.2 感度と特異度^{168, 299, 307, 308)}

異型狭心症を対象とした検討^{168, 305)}では，121人中112人(93%)において，発作時の心電図より冠攣縮の発生が予測された162枝の冠動脈中，144枝(89%)において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¹⁶⁸⁾では，86人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³⁰⁷⁾では，安定労作性狭心症16人中4人で，心筋梗塞の既往を有する16人中11人で，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，局所的な冠攣縮のみではなくびまん性冠攣縮も多く認められることが指摘されてきた。びまん性冠攣縮を冠攣縮誘発陽性所見として含めるか否かは，2013年改訂の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」²⁾でも，さらなるエビデンスの集積が必要との判断にて，検討課題とされていたが，国内外の報告の現況を考慮し，本アップデート版より診断基準に含むこととした。

2.3 エルゴノビン誘発試験

エルゴノビンはセロトニン受容体とα受容体を刺激し，強力な血管平滑筋収縮作用を有する。異型狭心症例における自然発作時の冠攣縮と経静脈投与エルゴノビン誘発試験時の冠攣縮がほぼ同じであることが明らかとなり³⁰⁹⁾，臨床使用が開始された。誘発試験開始当初は，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³¹⁰⁾，その後，冠動脈内投与エルゴノビン誘発試験の有用性が報告され，選択的であり投与量が少なくすむ冠動脈内投与エルゴノビン誘発試験が従来の経静脈投与エルゴノビン誘発試験に替わり普及した^{311, 312)}。わが国の多くの施設からエルゴノビン誘発試験に関する研究が報告され，アセチルコリン誘発試験と同様に冠攣縮薬物誘発試験として確立された。経静脈投与エルゴノビンの異型狭心症における冠攣縮の割合は48～85%であるが，異型狭心症における冠

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。アセチルコリン誘発同様，本誘発試験実施にあたり注意すべき点も，活動性が高い症例や多枝冠攣縮例において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速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。重篤な不整脈出現時には，ただちに対応しなければならない。なお，当薬剤は保険適用外である。

2.3.1 標準的誘発試験法 冠動脈内投与法³⁰⁹⁻³¹⁵⁾

- ①左右冠動脈のコントロール造影：各冠動脈の分枝がもっとも分離される方向より造影し，エルゴノビン注入後も同じ方向より造影する。
- ②左冠動脈内エルゴノビン注入：生理食塩水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。誘発試験陰性の場合には，5分後に右冠動脈誘発試験に移る。
- ③右冠動脈内エルゴノビン注入：生理食塩水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誘発試験を開始してもよい。エルゴノビン誘発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³¹⁶⁾。硝酸薬で解除後に対側の誘発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誘発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1つであり，正確に診断することは予後改善の上で重要と考えられる³⁰⁶⁾。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，施設ごとに異なる量を用いており，現在のところ一定の基準はない³⁰⁵⁾。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ピン誘発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、エルゴノピン、セロトニン、アセチルコリンを用いて冠攣縮薬物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^{316,317)}。したがって、誘発冠攣縮陰性の結果で、冠攣縮の存在を完全に否定することはできない。誘発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。

2.4

適応基準

表12に冠攣縮薬物誘発試験の適応基準として、2013年改訂の「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」²⁾、および2018年改訂の「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン」¹⁸⁾の適応分類を参考にまとめた^{106, 149, 150, 157, 158, 168, 297-299, 303, 309, 312-314, 318-320)}。

2.5

診断における意義

2.5.1

目的

冠攣縮薬物誘発試験の目的は、①安静狭心症および一部の労作性狭心症における冠攣縮の証明、②安静狭心症の重症度の診断、③冠動脈に有意狭窄病変のない胸痛患者における冠攣縮の除外である。

2.5.2

診断能

冠攣縮薬物誘発試験は一般に感度・特異度ともに80～90%と高い^{168, 303, 312, 319-321)}。しかしながら誘発試験前に薬物治療が施行されている場合や、冠攣縮の活動性の低い患者では、ホルター心電図でST上昇が確認されている例でも冠攣縮が誘発されないことがある。また冠攣縮の活動性には日内変動があることが知られており、早朝においてのみ発作が誘発される例がある³²¹⁾。そのため、冠攣縮薬物誘発試験においては、診断精度を向上させるため、可能な限り午前中での誘発試験施行が望まれる。

また、服薬中のCa拮抗薬、持続性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。一方、胸痛の既往がまったくない患者でも心電図変化を伴う冠攣縮が誘発されることがあり、これらの冠攣縮の病的意義の評価は困難である。さらに冠攣縮薬物誘発試験において、心電図変化

表12 冠攣縮薬物誘発試験の適応基準の推奨とエビデンスレベル^{2, 18, 106, 149, 150, 157, 158, 168, 297-299, 303, 309, 312-314, 318-320)}

	推奨クラス	エビデンスレベル
症候より冠攣縮性狭心症が疑われるが、非侵襲的評価法により診断されない症例で、造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験を行う。	I	B
非侵襲的評価法により冠攣縮が診断され、薬剤の効果が確認できないか、効果が十分でない症例で、造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験を考慮する。	IIa	B
非侵襲的評価法により冠攣縮が診断され、薬剤治療が有効であることが判明している症例で、造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験を考慮してもよい。	IIb	B
冠攣縮性狭心症を疑わせる症候のない症例で造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験は推奨されない。	III No benefit	C
急性冠症候群に対する冠動脈造影時に、誘発された冠攣縮により重症合併症の発生が予測される場合（高度心機能低下例、うっ血性心不全例など）、冠攣縮薬物誘発試験を行うべきではない。	III Harm	C

推奨クラスごとの文末記載に関する定型に準じて、および一部内容の見直しから、「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）」¹⁸⁾の表40に関して、列記する参照文献を参考に改変を行った。改変部(下線部)を以下に記載(変更前→変更後の順に記載)。

第1項目：「非侵襲的評価法では診断されない症例での造影検査時の攣縮誘発試験」→「非侵襲的評価法により診断されない症例で、造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験を行う」

第2項目：「た症例で」→削除、「あるいは」→削除、「効果が十分でない症例での造影検査時の攣縮誘発試験」→「効果が十分でない症例で、造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験を考慮する」

第3項目：「症例での造影検査時の攣縮誘発試験」→「症例で、造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験を考慮してもよい」

第4項目：「症例における造影検査時の攣縮誘発試験」→「症例で造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験は推奨されない」

第5項目：「誘発された冠攣縮により重症合併症の発生が強く予測される症例(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)での造影検査時の攣縮誘発試験」→「急性冠症候群に対する冠動脈造影時に、誘発された冠攣縮により重症合併症の発生が予測される場合(高度心機能低下例、うっ血性心不全例など)、冠攣縮薬物誘発試験を行うべきでない」

「ACS 症例の緊急冠動脈造影検査時の攣縮誘発試験」の項目を削除(日本循環器学会、2018¹⁸⁾より改変)

を伴わず、造影上変化は認めるものの、陽性診断基準を満たさない冠攣縮の病的意義の評価も困難である。近年、診断能力の向上を目的に左冠動脈への200 μg投与、右冠動脈への80 μg投与の有用性に関して、欧米およびわが国から報告されているが、いまだ十分なエビデンスの蓄積に乏

しい^{158, 322)}。

2.5.3 得られる結果とその意義

安静狭心症および一部の労作性狭心症において冠攣縮を証明することにより、狭心症として硝酸薬、Ca拮抗薬の長期投与が正当化される。さらに、冠攣縮を誘発する可能性があるβ遮断薬の投与を行うか否かという治療方針決定のための情報も得られる。安静狭心症の重症度の診断において、多枝同時冠攣縮を呈する患者は長期予後が不良であるとされている²⁹⁸⁾。また、潜在する動脈硬化病変と予後との関連も指摘されている¹⁴⁷⁾。冠攣縮薬物誘発試験はこのような例で薬剤の投与量や投与期間の決定のための指針となる。冠動脈に有意狭窄病変のない胸痛患者における冠攣縮の除外は、とくに冠攣縮による狭心症が多いとされる日本人において重要である³²⁰⁾。近年普及した多列CT装置による冠動脈評価法は陰性適中率が非常に高いため、胸痛患者における冠動脈狭窄病変の除外が心臓カテーテル法による冠動脈造影を行わずに可能となったが、冠動脈狭窄を認めない場合に、狭心症を否定することはできない。一方で狭心症の確定診断を得ずに、漫然と硝酸薬、Ca拮抗薬を長期投与することも問題である。胸痛を有する患者に冠攣縮薬物誘発試験を行い、治療の必要性を決定することは重要である。

2.6 禁忌

冠攣縮薬物誘発試験は患者にとって侵襲を伴う検査であり、検査の適応に関しては、慎重かつ細心の注意を払う必要がある。表12に記載しているように、①冠攣縮性狭心症を疑わせる症候のない症例で造影検査時に冠攣縮薬物誘発試験は推奨されない、②急性冠症候群に対する冠動脈造影時に、誘発された冠攣縮により重症合併症の発生が予測される場合（高度心機能低下例、うっ血性心不全例など）、冠攣縮薬物誘発試験を行うべきではない。急性期に冠攣縮薬物誘発試験を行う場合、プラーク破綻や特発性冠動脈解離（SCAD）などの他の疾患が確実に除外され、安全性に十分な配慮がなされていることが条件となる。また、アセチルコリンの使用に際して、禁忌に該当する併存疾患（「アセチルコリン（オピソート注射用0.1g[®]）」添付文書を参照）の有無を確認する必要がある。気管支喘息併存患者において、アセチルコリンの使用に関する安全性を検証した後ろ向き研究³²³⁾はあるものの、エビデンスは限定的である。

2.7 合併症

冠攣縮薬物誘発試験実施において、とくに冠攣縮活動性が高い例や多枝冠攣縮例においては、高度かつ広範な冠攣縮の誘発や、誘発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、心停止などが生じる可能性がある。そのため、硝酸薬の冠動脈内注入による冠攣縮の早急な解除、血圧低下に対する昇圧薬の投与、および重篤な不整脈への即時対応が必要になることがある。合併症に関する最近の報告³²⁴⁾では、アセチルコリンおよびエルゴノビン冠動脈内投与による冠攣縮薬物誘発試験を施行した17,700人中、手技中の重篤な合併症の発生は0.89%に認められており、その中で、死亡が1人（0.006%）、急性心筋梗塞が2人（0.01%）に認められている。

3. 画像診断

3.1 血管内超音波法（IVUS）、光干渉断層法（OCT）

冠攣縮性狭心症において、冠動脈造影を用いた研究が盛んに行われてきた。しかし冠動脈造影には、血管内腔しか評価できないという大きな限界が存在する。IVUS、OCTといった生体内イメージングの進歩により、冠動脈壁そのものの観察が生体内で可能となり、形態学的特徴から冠攣縮性狭心症の病態や成因を究明することが可能となった。「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）」²⁾の発表から約10年が経過し、形態学的特徴について生体内イメージングを用いた多くの知見が報告されてきた。

3.1.1 IVUS

攣縮をきたす冠動脈は血管造影で有意な狭窄病変が認められないが、軽度の粥状動脈硬化が存在することがIVUSにて報告されている^{325, 326)}。さらに、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を高頻度に認める³²⁷⁻³²⁹⁾。冠攣縮の形態には局所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、したがって比較的進行した粥状動脈硬化を背景に局所性冠攣縮が誘発されることが示唆された^{330, 331)}。また局所性攣縮では、プラーク面積やプラーク

ク角などの動脈硬化病変の各指標は、冠攣縮性狭心症がない症例と比較し有意差を認めないが、石灰化病変は少ないと報告されている^{327,330}。IVUS画像のシグナル処理によりプラーク内の組織性状を4色に分類する virtual histology-IVUS (VH-IVUS) を用いた研究で、誘発試験を行った狭心症では冠攣縮の有無で組織性状に差がないと報告されている³³²。

3.1.2 OCT

OCTは冠動脈壁を内膜、中膜、外膜の三層構造として描出でき、冠攣縮性狭心症においては内膜や中膜といった単位で、発作前後の変化を解析することが可能である。OCTが日常臨床で利用可能となった2010年以降、冠攣縮性狭心症の詳細な形態学的特徴について多くの知見が報告されてきた。冠動脈造影では有意狭窄を認めない冠攣縮性狭心症患者の攣縮部をOCTで観察すると、半数以上の症例で器質的な病変を認めることが明らかとなった³⁶。その病変形態は多種にわたり、層状プラーク (layered plaque)³³³⁻³³⁵、内膜裂孔 (intimal tear)³⁶、血栓^{37,336}、冠動脈解離^{337,338}、マクロファージの集積³³⁹、血管壁内血管 (vasa vasorum, intraplaque neovessels)³⁴⁰等が報告されている (表13^{36,37,325-345})、図12)。そのため、OCTの操作および読影に習熟した施設において、血管内膜・中膜の器質

的病変の関与が疑われる場合、OCTでの観察が考慮される。また、器質的な病変を認めない症例であっても、中膜の肥厚^{341,342}やそれに伴う内膜の盛り上がり (intimal bump) や歪な血管内腔形態を認めることが明らかにされた^{343,344} (図13)。さらに、内膜の盛り上がりが存在することにより生じる血管内腔の複雑性を shoreline development index で求め、誘発せずに攣縮部位を見つけようとする試みもなされている³⁴³。

a. OCTからみた冠攣縮性狭心症の機序

冠攣縮前後にて内膜面積に変化は生じないものの、中膜の面積や厚さに有意な増加が認められる^{341,342}。また、冠攣縮性狭心症患者では、無症候時にも血管収縮が起き、内

表 13 冠攣縮が疑われる患者における IVUS/OCT の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮が疑われる患者に対して IVUS ^{325-327,330,332} /OCT ^{36,37,333-340} を用いた冠攣縮部の動脈硬化病変の有無の観察を考慮してもよい。	IIb	C
冠攣縮が疑われる患者に対して IVUS ³²⁷⁻³³¹ /OCT ³⁴¹⁻³⁴⁵ を用いた冠攣縮の機序に関する検索を考慮してもよい。	IIb	C

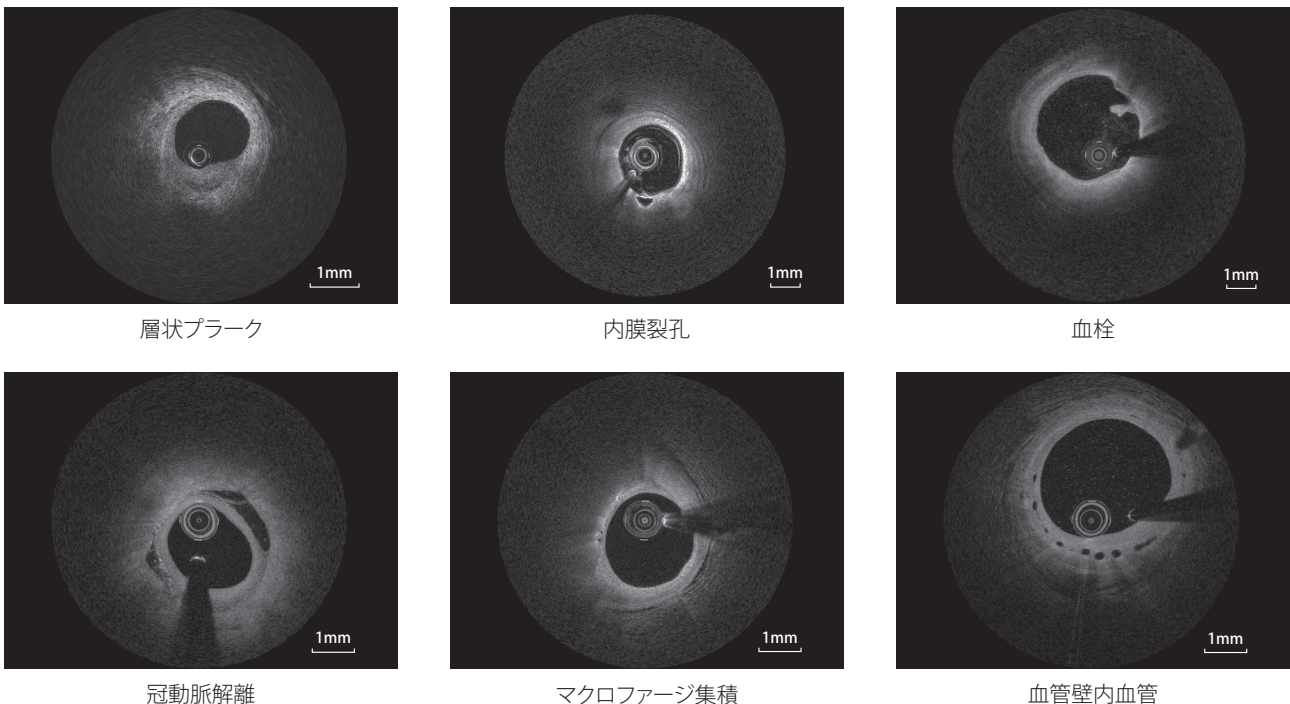
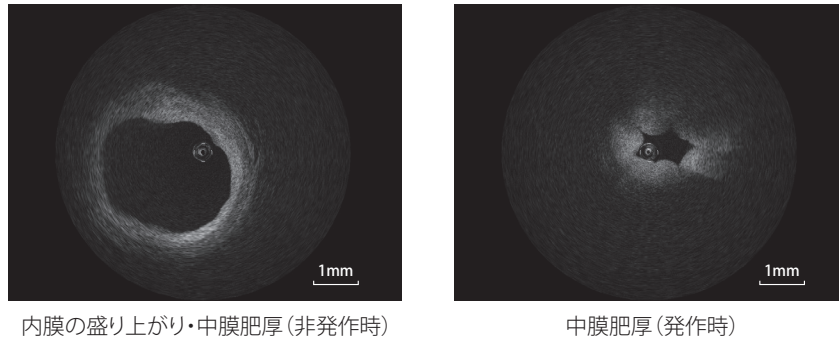


図 12 冠攣縮部位における OCT 像 (和歌山県立医科大学 循環器内科教室 提供)



内膜の盛り上がり・中膜肥厚(非発作時)

中膜肥厚(発作時)

図13 冠攣縮発作時・非発作時のOCT像
(和歌山県立医科大学 循環器内科教室 提供)

膜の形態変化が起きていることが明らかとなった³⁴³。このことは冠攣縮の血管構造変化の主座は血管平滑筋からなる中膜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³⁴⁵。(表13)^{36, 37, 325-345}動物実験から中膜における炎症と中膜平滑筋の過収縮がRhoキナーゼを中心とする分子機構で説明され³⁴⁶、さらに冠攣縮性狭心症患者においても冠攣縮部位に一致した炎症を示すことが明らかにされている³²ことから、それに合致する観察所見と考えられる。

b. 血管壁内血管の関与

血管壁内血管 (vasa vasorum: VV) は、血管周囲に存在する直径30~200 μm大の血管網で、OCTを用いれば生体内で評価可能であることが報告されている³⁴⁷。血管壁への酸素や栄養供給がVVの主たる役割であるが、走行する部位により血管外膜を走行するadventitial VV (AVV)とプラーク内を走行するintraplaque neovessels (IPNV)に分類されている³⁴⁸。冠攣縮性狭心症においてVVは増殖しており、びまん性に攣縮するタイプの冠攣縮性狭心症ではAVVが増加し、一方で局所的に攣縮するタイプの冠攣縮性狭心症ではIPNVが増加することが報告されている¹¹²。また、心筋架橋(myocardial bridge)を伴う冠攣縮性狭心症では、心筋架橋部位のAVVが欠損していることが報告されている³⁴⁹。しかし、VVと冠攣縮性狭心症の表現型との関連についてはまだ不明な点が多く、今後の研究が期待される。

c. 層状プラーク (layered plaque) の関与

冠攣縮性狭心症患者の半数以上で器質的な異常を認める³⁶。そのうち、多くの症例で層状プラークを認めることが報告されている³³³。このような層状プラークは、無症候のプラーク破綻やプラークびらんが治癒した後のプラーク (healed plaque) であり、その治癒過程で初期に発生した血栓が線維性成分に置き換わり層状となった結果、形成されると考えられている^{350, 351}。そのため、層状プラークの主

な構成成分は、線維性成分と平坦な血栓成分である。冠攣縮性狭心症で層状プラークがしばしばみられる理由の仮説としては、冠攣縮に伴って発生した内膜裂孔から血栓が発生・治癒し、その結果、層状プラークを形成するという説³³³であるが、まだ十分な解明には至っていない。

3.2

血管内視鏡

血管内視鏡は、レンズを通して血管内腔表面をフルカラーの実像で直接観察できる血管内イメージングモダリティである。IVUSやOCTのように血管の断面を評価することはできないが、血管内腔面の色調や表面の凹凸、可動性の有無などを詳細に観察することが可能であり、内膜障害や血栓の評価などに非常に優れている^{352, 353}。

冠攣縮性狭心症において、冠攣縮の存在は基本的に冠動脈造影にて診断されるため、血管内視鏡検査がその臨床診断に必須というわけではなく、主に病態や機序を解明するための研究目的で使用されることが多い。血管内視鏡は、わが国でのみ臨床使用が認可されているデバイスということもあり、冠攣縮性狭心症の血管内視鏡所見に関する報告数は限られてはいるが、これまで得られてきた知見を以下にまとめる。

血管内視鏡で冠攣縮部を観察すると、約40%の例で内膜の不整、壁在血栓や黄色プラークが認められる³⁵⁴。最近の報告においても、冠攣縮が誘発されない部位では血栓の付着がみられないのに対して、冠攣縮誘発部には約30%の割合で壁在血栓が観察されている³⁵⁵。冠攣縮性狭心症患者において血栓が認められる病態に関しては以下の3つの機序が提唱されている：①冠攣縮による外的な力によってプラーク破裂 (plaque rupture) が起こる^{38, 356}、②重度のまたは繰り返される冠攣縮によって内膜の過収縮や過伸展が引き起こされ、びらん (erosion) が起こる³⁴¹、③

冠循環における血小板凝集の増加や血液凝固の活性化が引き起こされることによって、冠攣縮自体が血栓形成を促進する^{33,357}。また、第一世代のDESを留置した血管にて内皮依存性の反応性をアセチルコリンの冠動脈内投与によって評価した研究においては、血管内視鏡にてDES内の新生内膜被覆が不良で、さらに血栓を認める血管において、DES遠位部に強い血管収縮反応が認められた²⁵¹。同様の評価を、第二世代DESであるエベロリムス溶出ステント留置血管で行うと、DES内の新生内膜の被覆度は第一世代DESとほぼ変わらないが、血栓の付着は有意に少なく、アセチルコリンに対する血管収縮の程度も有意に小さかったと報告されている³⁵⁸。これらの報告より、冠動脈内の血栓と冠攣縮には関連性があると考えられる。血栓はステント留置後の血管治療の初期段階で認める一方³⁵⁹、慢性期に認めた血栓はその後の心血管イベントを予測する因子であることが報告されている³⁶⁰。血栓の存在は、その部位の内皮細胞が傷害されていることが示唆されることより、冠攣縮の発生には内皮機能障害が大きく関与している可能性がある。

冠攣縮の性状によって、AHA分類で連続する2セグメント以上の部位で攣縮が起きるびまん性攣縮もしくは特定の部位に攣縮が局限する局所性攣縮に分けて、血管内視鏡とOCTによる観察所見を比較した研究がある³⁶¹。この研究では、びまん性攣縮が誘発される血管に比べて、局所性冠攣縮が誘発される部位では、血管内視鏡では黄色調が強いプラークや壁に血栓が多く観察され、そして、OCTではプラーク量がより多く、プラーク内の脂質成分の割合が高いことが報告されている³⁶¹。この結果より、局所性攣縮は動脈硬化性変化に起因する局所的な過敏反応が関連しているのに対し^{325, 341, 362, 363}、びまん性攣縮は血管運動の障害から構成されることが示唆されている³⁶¹。そのため、局所性冠攣縮に対してはCa拮抗薬や硝酸薬のみならず、将来の心血管イベントの抑制のためにアスピリンやスタチンの投与を考慮するという報告もある^{147, 361, 364}。また、DES留置後ではあるが慢性期に黄色プラークを認めた症例はその後の予後も不良であるとする報告もあり³⁶⁵、黄色プラークを高率に認める局所性攣縮はより注意が必要となる可能性がある。このように局所性攣縮とびまん性攣縮では、攣縮が発生する血管の動脈硬化の性状や進行度合いに違いがみられていることより、この両者では攣縮の発生機序にも違いがある可能性が示唆されているが、現段階では病態の解明には至ってはならず、今後の報告が期待される。

3.3

CT, MRI, 核医学検査

3.3.1

冠攣縮性狭心症の診断における非侵襲的画像診断の意義

冠攣縮性狭心症が疑われる患者における非侵襲的画像診断の推奨を表14³⁶⁶に示す。

a. 冠動脈CT (CCTA)

冠攣縮性狭心症を疑う症状を有していても、症状や心電図からは閉塞性冠動脈疾患を除外することは困難な場合がある。冠攣縮性狭心症でみられる発作的な安静時胸痛は、冠動脈の器質的な高度狭窄が原因でも生じるため、注意が必要である。CCTAは閉塞性冠動脈疾患に対して高い陰性適中率を有しており、閉塞性冠動脈疾患の除外に有用である³⁶⁷。ESCガイドラインでは、硝酸薬やCa拮抗薬で緩解する安静時狭心症症状とST変化を有する患者において、冠動脈疾患の状態を評価する目的で心臓カテーテル検査あるいはCCTAを実施することが推奨されている⁶。そのため、冠攣縮性狭心症が疑われる例に対して、閉塞性冠動脈疾患を除外する目的にCCTAを考慮することは妥当である。

一方で、冠攣縮性狭心症の発作時にCCTAを撮像することが現実的ではないことや、通常CCTA撮影時には冠動脈の描出能をあげるためにニトログリセリンを用いて冠動脈を拡張させることを考慮すると、CCTAで冠攣縮性狭心症を診断することは困難である。CCTAで閉塞性冠動脈疾患を認めない場合には、冠攣縮性狭心症を含めたINOCAの評価の必要性について十分考慮する必要がある。また、閉塞性冠動脈疾患に冠攣縮性狭心症が併発することもあるため、CCTAで閉塞性冠動脈疾患を認めた場合にも、冠攣縮性狭心症が除外されるわけではない点にも留意する必要がある。

なお、CCTA施行時に、高心拍時の冠動脈描出能を向上

表 14 冠攣縮性狭心症が疑われる患者における非侵襲的画像診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮性狭心症が疑われる症例に対し、閉塞性冠動脈疾患の除外目的にCCTAを考慮する。	IIa	C
冠攣縮性狭心症が疑われる症例に対し、 ¹²³ I-BMIPP心筋シンチグラフィを考慮してもよい ³⁶⁶ 。	IIb	C

させるためにβ遮断薬が用いられることがあるが、一般にβ遮断薬は冠攣縮を悪化させる懸念がある³⁶⁸。冠攣縮性狭心症を強く疑う病歴で、失神の既往や頻回の安静時胸痛などリスクが高いと判断される場合は、β遮断薬の使用について慎重に検討する必要がある。冠攣縮性狭心症の治療に用いられるベラパミルやジルチアゼムなどのCa拮抗薬は、心拍数を低下させる効果も期待できるため、これらの内服によりCCTA施行時のβ遮断薬投与を回避することを考慮しても良いと考えられる。

b. 心筋シンチグラフィ

「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)」において、①¹²³I-MIBG(¹²³I-metaiodobenzylguanidine)心筋シンチグラフィ、②過換気負荷試験もしくは運動負荷試験と組み合わせた²⁰¹Tl(²⁰¹Thallium)心筋シンチグラフィ、③¹²³I-BMIPP(¹²³I-β-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid)心筋シンチグラフィがいずれもクラスIIbとして、実施を考慮しても良いとされていた²⁾。これらの検査法による冠攣縮性狭心症診断能に関して、1980年から2018年までの報告がまとめられている³⁶⁶⁾。¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィは感度72.5%、特異度82.7%と比較的高い診断能が報告されている一方で、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ(感度61.9%、特異度79%)、²⁰¹Tl心筋シンチグラフィ(運動負荷:感度56.6%、特異度はデータなし、過換気負荷:感度64.9%、特異度54.5%)の診断能は十分とは言いがたい³⁶⁶⁾。また、これらの診断能を算出する元となっている報告は、全てアセチルコリンあるいはエルゴノピンの冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験により冠攣縮性狭心症が評価された報告が対象となっているものの、冠攣縮性狭心症の陽性基準は統一されておらず、未だ小規模の研究が中心で、バイアスが排除できていない点に留意する必要がある³⁶⁶⁾。また、これらの検査法について、近年あまり多くの研究は行われていないことも考慮し、今回のフォーカスアップデート版では、①¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ、②過換気負荷試験もしくは運動負荷試験と組み合わせた²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの推奨度については、言及しないこととした。以下に、¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィについて概説する。

c. ¹²³I-BMIPP 心筋シンチグラフィ

¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィは、心筋脂肪酸代謝を画像化する検査法である。投与された¹²³I-BMIPPは、血液中の遊離脂肪酸と同様に心筋細胞内へ取り込まれ、¹²³I-BMIPP-CoAとなり、主に細胞内脂質プールに取り込まれ、一部がミトコンドリアに移行する。¹²³I-BMIPPはカルボキシル基のβ位にメチル基を導入した側鎖脂肪酸であり、β酸化を受けにくく、しばらく心筋内に停滞する。

¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィでは、このようにして心筋内に集積した¹²³I-BMIPPから、脂肪酸代謝を反映した画像を得ることができる。

脂肪酸のβ酸化は、心筋のエネルギー代謝の約2/3を占めている。一方、心筋虚血があると、エネルギー代謝の基質が脂肪酸からブドウ糖へ移行する。また、虚血に伴う心筋脂肪酸代謝障害は、心筋虚血の解除後もしばらく持続するため(虚血メモリー)³⁶⁹⁻³⁷¹⁾、その間に¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィを行うことで、負荷検査を行わなくとも心筋虚血に伴う心筋脂肪酸代謝障害を検出することができる。そのような性質から、冠攣縮性狭心症患者の診断においても有用であると考えられるが、器質的冠動脈疾患による虚血との鑑別は困難である点に留意する必要がある。また、診断感度は72.5%と高くはなく、陰性であることをもって冠攣縮性狭心症を除外することはできない。また、画像所見は虚血の重症度や虚血発作から撮影までの時間の影響を受けるため、その解釈にも注意を要する。

¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィには、治療経過のフォローアップにおける役割も期待されている。これまでの報告からは、冠攣縮性狭心症患者のうち75.5%において、症状の経過と¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィの経過は一致するとされているが、残る24.4%の患者においては症状経過と¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィの経過に乖離がみられるとされているため³⁶⁶⁾、¹²³I-BMIPP心筋シンチグラフィを用いたフォローアップ戦略の予後への影響については、さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

3.3.2

微小血管狭心症の診断における非侵襲的画像診断の意義

微小血管狭心症の診断における非侵襲的画像診断の推奨を表15^{88, 174, 372-374)}に示す。

表15 微小血管狭心症の診断における非侵襲的画像診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
安定した慢性的な胸部症状を有しているが、心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例において、 ¹³ N-アンモニアPETを用いた心筋血流評価を考慮する ^{88, 174)} 。	IIa	B
安定した慢性的な胸部症状を有しているが、心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例において、負荷心筋パーフュージョンMRIを用いた心筋血流評価を考慮してもよい ³⁷²⁻³⁷⁴⁾ 。	IIb	B

a. ¹³N-アンモニアPET

PETでは¹⁵O-水、¹³N-アンモニア、⁸²ルビジウム (⁸²Rb)といったトレーサを用いることで、心筋血流量 (MBF) の定量評価ができる。MBFの非侵襲的な定量評価法としては、これまでもっとも多く研究されてきており、ゴールドスタンダードといえる³⁷⁵⁾。

トレーサの注入と同時に少し前からリストモードによる撮像を行い、ダイナミックデータを収集し、コンパートメント解析などの数理モデルを用いてMBFの評価を行う。また、アデノシンなどによる薬物負荷を行うことで、血管内皮非依存性の心筋内血管拡張によりMBFは増加するが、負荷時のMBFを安静時のMBFで除することにより、心筋血流予備能 (MFR) が得られる。MFRは心外膜冠動脈狭窄およびCMDいずれにおいても障害されうるが、心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例においては、冠微小血管機能評価に用いることができる。そして、心筋血流PETにより評価したMFRの低下は冠動脈狭窄の重症度とは独立して、心血管イベントに関連することが示されている¹⁷⁴⁾。また、心筋血流PETを用いてCMDの重症度を評価した研究において、MFRが2.0未満の患者では、MFRが保たれた患者と比較して、3年間の心イベント発生率が高いことが示されている⁸⁸⁾。

わが国では、¹³N-アンモニアPET検査のみが、他の検査で判断のつかない虚血性心疾患の診断を目的として行う場合に保険適用となっている。しかし、¹³N-アンモニアは施設内において小型サイクロトロンを用いた合成が必要なため、実施可能な施設が限られている。

b. 負荷心筋パーフュージョンMRI

負荷心筋パーフュージョンMRI検査を行うことにより、心筋血流の低下を視覚的あるいは半定量的に評価することができる。負荷心筋パーフュージョンMRI検査による虚血診断能は高く、FFRを併用した冠動脈造影検査を標準としたメタ解析により、単光子放出型コンピュータ断層撮影 (SPECT) を上回りPETに匹敵する診断能が報告されている (PET: 感度84%, 特異度87%, MRI: 感度89%, 特異度87%, SPECT: 感度74%, 特異度79%)³⁷⁶⁾。心筋パーフュージョンMRI検査は、ガドリニウム造影剤をボラス静注して心筋のダイナミックMRIを撮像し、ガドリニウム造影剤の心筋初回循環の動態を評価する検査法である。心筋虚血の評価のためには、アデノシンやアデノシン三リン酸 (ATP) などの冠血管拡張薬による負荷を併用する必要がある。血流が保たれた心筋においては、ガドリニウム造影剤が心筋を灌流する際に高信号に描出されるが、血流が低下した心筋では信号強度の立ち上がりが緩徐であり、また相対的に低い信号強度にとどまる。心筋虚血を有する場合、典型的

には、冠血管拡張薬による負荷中に撮像した心筋パーフュージョンMRI画像において、心外膜側の心筋に比較して心内膜側の心筋が低信号に描出される。心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例において、このような心筋虚血を示唆する所見が得られた場合には、CMDの関与を疑う^{377,378)}。また、安静時と負荷時の心筋パーフュージョンMRI画像における、心筋の信号強度の経時変化から、MFRの半定量的評価指標であるmyocardial perfusion reserve index (MPRI) を評価することもできる。MPRIを用いることで、カテーテル検査により診断されたCMDを有する患者を検出することが可能であることも報告されており³⁷³⁾、予後との関連も示されている^{372,374)}。

負荷心筋パーフュージョンMRI検査によるMBFの定量的評価法も開発が進んでいる。負荷心筋パーフュージョンMRI検査により定量評価したMBFは、PETにより評価したMBFと良好に相関するとの報告もあり、CMDの評価法として期待がもてる³⁷⁹⁾。ただし、造影剤のdual bolus approachあるいはdual sequence、専用ソフトが必要であり、現状臨床で広く用いられるにはいたっておらず、今後さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

薬物負荷に用いるアデノシンやATPなどの冠血管拡張薬は負荷心筋パーフュージョンMRI検査用医薬品としてはわが国において保険収載されておらず、本検査法の普及への障害となっている。また、心房細動などの不整脈が画質の低下につながりやすいことや、腎機能障害のある患者 (長期透析が行われている終末期腎障害、非透析例でeGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の慢性腎不全、急性腎不全など³⁸⁰⁾) ではガドリニウム造影剤を用いることができないという点は、本検査法の欠点である。しかし、PETとは異なり放射線被曝はなく、遅延造影MRIと組み合わせることで、心筋梗塞やその他の心筋症についても1回の検査で併せて評価する事もできるという利点がある。

c. CCTA

CCTAは、閉塞性冠動脈疾患の診断において高い陰性適中率を有しており、冠動脈疾患が疑われる症例において、主に閉塞性冠動脈疾患の除外を目的に実施される^{367,381)}。閉塞性冠動脈疾患を有さない患者においても、心筋虚血を示唆するような症状を有する場合には、INOCAの可能性を念頭に置いて評価をすすめていく必要がある。一方、CCTAの弱点として、閉塞性冠動脈疾患の診断における陽性適中率は十分とはいえ^{367,382)}、CCTAで50%以上の狭窄病変が診断されても、侵襲的冠動脈造影検査では50%以上の狭窄病変は認めないことも少なくない。また通常のCCTA単独では、検出された冠動脈狭窄が機能的有意狭窄であるかどうかの評価も困難である。近年、CTによる

冠血流予備量比 (FFRCT) が登場し、これらの弱点を補完しうる検査法として注目されている。また、負荷心筋パーフュージョンCT (CTP) を実施することで、心筋虚血の診断、さらにはMBFの定量評価も可能となってきた。

d. FFRCT

FFRCTは、通常のCCTA画像から後解析により非侵襲的にFFRを推定する検査手法である。通常のCCTA画像から作成された冠動脈の3次元解剖学的モデル、および生理学的モデルをもとに、流体力学解析を適用して血流動態をシミュレーションし、冠動脈の各部位におけるFFRの推定値をFFRCT値として算出する。NXT試験では、侵襲的FFRで示された虚血を標準とした場合に、従来のCCTAと比較してFFRCTを用いることで、特異度や陽性適中率が向上することが示されている (CCTA: 感度94%, 特異度34%, 陽性適中率40%, 陰性適中率92%, FFRCT: 感度86%, 特異度79%, 陽性適中率65%, 陰性適中率93%)³⁸³⁾。また、CCTAの画質がFFRCT値を解析するのに十分なものであれば、FFRCTはSPECTやPETと比較しても、高い診断能を有することが示されている¹⁷⁶⁾。

わが国でも、ハートフロー FFR_{CT}が2018年12月に保険収載されたが、適応となる施設は限定されている。

e. 負荷心筋パーフュージョンCT (CTP)

CTPは、アデノシンやATPなどの冠血管拡張薬による負荷を併用し、静注されたヨード造影剤による心筋の造影効果を観察することで心筋虚血の評価を行う検査法である。CTPによる虚血診断能は高く、FFRを併用した冠動脈造影検査を標準としたメタ解析により、SPECTを上回りPETや負荷心筋パーフュージョンMRIに匹敵する診断能が報告されている (感度88%, 特異度80%)³⁷⁶⁾。

CTPには、1心位相の画像データから評価を行う静的 (static) CTPと、心筋への造影剤の初回循環を経時的に撮像するダイナミック (dynamic) CTPがある。冠動脈造影検査によるFFRを基準としたメタ解析では、いずれの撮像法でも高い診断能を有することが報告されている (静的CTP: 感度72%, 特異度90%, ダイナミックCTP: 感度85%, 特異度81%)³⁸⁴⁾。静的CTPでは相対的に被曝量を低減できる一方、ダイナミックCTPでは、MBFを定量評価できるという特徴がある。CTPでは、CCTAを同時に評価することにより閉塞性冠動脈疾患の有無についても併せて検査できるという特徴があり、INOCAの診断における有用性に関する報告も認めるようになってきている³⁸⁵⁾。ただし、負荷心筋パーフュージョンMRI検査同様、薬物負荷に用いるアデノシンやATPなどの冠血管拡張薬はCTP検査用医薬品として保険収載されていない。

3.3.3

MINOCAの診断における心臓MRIの意義

TP-NOCA患者の心筋傷害の原因を鑑別するうえで、心臓MRIは有用である (表16)^{386, 387)}。心臓MRIで実施する代表的な撮像法として、シネMRIやT2強調画像、遅延造影MRIなどがある。遅延造影MRIではガドリニウム造影剤の投与が必要であるが、シネMRIやT2強調画像は造影剤を用いずに撮像することができる。

シネMRIでは、空間分解能の高い動画像を得ることができ、局所壁運動異常を検出することができる。任意の撮像断面を設定することができ、心臓超音波検査では評価が困難な右心室の評価も可能である。

T2強調画像では、浮腫のある組織を高信号に検出することができる。急性心筋梗塞や急性心筋炎、たこつぼ症候群により傷害された心筋はいずれもT2強調画像において高信号に描出される。

遅延造影MRIでは、心筋傷害の原因疾患によりさまざまなパターンの遅延造影所見を得ることができる。通常、心筋梗塞では冠動脈支配領域に一致して心内膜下優位あるいは貫壁性に遅延造影が認められる³⁸⁸⁾。一方、心筋炎では、心筋の中層や心外膜側に遅延造影が認められることが多い³⁸⁸⁾。たこつぼ症候群においては、通常遅延造影は認められないことが多いが³⁸⁹⁾、急性期には遅延造影を認める症例があることも報告されている^{390, 391)}。

ガドリニウム造影剤を用いた心臓MRIにより、TP-NOCA患者の87%で原因疾患を特定することができたと報告されている (急性心筋炎: 37%, たこつぼ症候群: 27%, 急性心筋梗塞: 21%)³⁸⁷⁾。また、TP-NOCA患者556人を含むメタ解析において、ガドリニウム造影剤を用いた心臓MRIにより21%の患者で心筋梗塞を認め、33%の患者で心筋炎を認めたと報告されている³⁸⁶⁾。

表16 MINOCAの診断における心臓MRIの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
TP-NOCA患者における心筋傷害の原因検索のためにガドリニウム造影剤を用いた心臓MRIを考慮する ^{386, 387)} 。	Ila	B

4.

血管内皮機能検査と血管反応性

4.1

INOCAの血管機能評価

冠攣縮の病態に血管内皮機能障害による一酸化窒素産生・放出の障害が重要な役割を果たしている。しかし、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るが、全ての動脈硬化部位に冠攣縮が生じるわけではない。そのため、冠攣縮の病態メカニズムには内皮機能障害を直接的にもたらす遺伝素因群（eNOS 遺伝子多型など）や血管平滑筋の収縮能の異常亢進などが複合的に関与していると考えられている。INOCAに関しては他の章（「第1章2. INOCA」, 「第2章3. 冠攣縮性狭心症」を参照）でも詳述されているが、心外膜の冠動脈攣縮に加えて、CMDが含まれる。CMDにおいては、①微小血管の構造的リモデリング、②微小血管機能障害、のどちらか片方または両方の合併が主要な病態とされる³⁹²。構造的リモデリングは典型的には細動脈内腔方向への壁肥厚や毛細血管数の減少（capillary rarefaction）を意味する³⁹³。これらの機序により、微小血管の拡張能が低下し、最大血流と酸素供給能が制限される。アデノシンのような内皮非依存性血管拡張物質への冠動脈反応性で評価するCFRの低下やIMRの上昇が構造的リモデリングの評価方法として用いられている。微小血管機能障害は主に抵抗血管として機能するやや大きな細動脈の血管の拡張不全（血管内皮障害 [内皮依存性] または平滑筋障害 [内皮非依存性]）である³⁹²。生理的な作用としては末梢組織の酸素需要増加に伴い抵抗血管において内皮依存性の血管拡張反応が起こる。血管内皮機能が障害された状態においては、血管拡張反応の障害や場合によっては血管収縮を引き起こす³⁹⁴。アセチルコリンの冠動脈内投与による冠血流増加反応を調べることによって冠動脈内皮機能は侵襲的に評価されるが、アセチルコリンは冠動脈に対して2つの作用を有する³⁹⁵⁻³⁹⁷。アセチルコリンは平滑筋細胞上のムスカリン受容体M₃サブタイプに結合することで細胞内へのCaイオン放出を促し血管を収縮させる。一方で内皮細胞上のM₃受容体に結合することでCaイオン放出を促し、カルモジュリン依存性に一酸化窒素が放出される。一酸化窒素は血管平滑筋の可溶性グアニル酸シクラーゼ（soluble guanylate cyclase: sGC）を刺激して環状グアノシンーリン酸（cyclic guanosine monophosphate: cGMP）を増加させることにより血管を拡張する。このように、アセチルコリン

は血管平滑筋の収縮作用と血管内皮細胞を介在した血管拡張作用の両者の優位な反応を反映する。実際、INOCA患者における運動負荷心筋シンチグラフィでの心筋虚血や安静時の心筋虚血に、アセチルコリン冠動脈内投与で評価した左前下行枝の内皮機能障害が関与することが報告されている^{398,399}。微小血管の構造的リモデリングによる微小循環障害においても冠動脈内皮機能障害を合併することは多い⁸⁰。

現在臨床の場で用いられる非侵襲的な末梢血管内皮機能検査は主に2つであり、血流依存性血管拡張反応（FMD）と指尖容積脈波を用いた反応性充血末梢動脈トノメトリー法（RH-PAT）である。これらの検査による末梢血管内皮機能は冠動脈内皮機能と正の相関があるため、冠動脈内皮機能の推定に有用である^{400,401}。また、INOCAにおいて冠動脈だけでなく全身の内皮機能障害が存在することはすでに報告されている⁴⁰²⁻⁴⁰⁴。INOCAにおける冠動脈内皮機能障害は腎臓の微小循環を反映するとされる尿中アルブミン/クレアチニン比と関連した⁴⁰⁵。さらに、CMD、冠微小血管攣縮、冠攣縮性狭心症を含むINOCA患者の臀部皮下脂肪を採取し、抵抗血管の薬物への反応性を調べた最近の研究では、末梢動脈の内皮依存性血管拡張反応が低下し、血管収縮物質への反応が亢進していた⁴⁰⁶。そのため、INOCAにおける心臓の血管障害は全身の血管障害の一部であると考えられ、非侵襲的に末梢血管内皮機能検査を行うことでINOCAを予測できる可能性がある。実際に、FMD、RH-PATそれぞれの検査での血管内皮機能障害がINOCAと関連し^{400,407,408}、INOCA患者においてFMDとRH-PATで計測する血管内皮機能障害によってカテーテル検査前の高い予測能が報告されている^{400,409}。冠攣縮性狭心症患者においてもCMDの合併や、末梢血管内皮機能障害の合併がRH-PATやFMDを用いた研究で報告されている^{144,410,411}。しかし、少数の報告においては、RH-PATとFMDはCMDと関連しなかった^{412,413}。冠攣縮性狭心症、CMDを含むINOCAが疑われる症例に対し、血管内皮機能検査の有用性が示唆されるが（表17）、今後のさらなる研究が必要である。

4.2

INOCA患者の予後予測

CMDまたは冠攣縮性狭心症の患者は、心疾患がなく同様の心血管リスクを有する患者に比較して4～5倍の心血管死、心筋梗塞のリスクを有する⁴¹⁴。特に、CMDに冠動脈内皮機能障害を合併すると予後が悪いことが報告されている⁴¹⁴。そのためリスク評価が重要である。血管内皮機能は血管トーンスの調節だけでなく、血管透過性、血小板機

表 17 非侵襲的血管内皮機能検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
冠攣縮性狭心症、冠微小循環障害 (CMD) を含む INOCA が疑われる症例に対し、血管内皮機能検査を考慮してもよい。	IIb	C
INOCA 患者の予後予測に、血管内皮機能検査を考慮してもよい。	IIb	C

能、凝固線溶機能、平滑筋増殖においても重要な役割を果たすため、INOCAだけでなく動脈硬化進展や急性冠動脈イベントにも関与する。INOCAにおいても冠動脈内皮機能障害はその後の心血管イベント発生と関連することがわかっている^{415,416}。さらには、INOCA患者において、非侵襲的なRH-PATを用いて評価した末梢血管内皮機能障害もその後の心血管イベントを予測した⁴¹⁷。現在臨床で利用可能な末梢血管内皮機能検査はRH-PATとFMDの2つであるが、メタ解析ではRH-PATとFMDの予後との関連の度合いは同程度であり、どちらの検査も測定値が1SD (標準偏差) 悪化するとその後の心血管イベントリスクが2倍になることが示されている⁴¹⁸。

このように血管内皮機能を非侵襲的に評価することはINOCAの存在の予測において、またINOCA患者の予後予測において有用性が示唆されている(表17)。さらには非侵襲的という特徴から繰り返し評価することができ、患者ごとのモニタリングにも利用できる。

4.3

MINOCAの血管機能評価

MINOCAの機序としては、プラーク破綻またはびらん、冠攣縮、SCAD、CMD、その他の冠動脈有意狭窄はないが酸素需要供給不均衡をもたらすタイプ2心筋梗塞が含まれる(第1章1. MINOCAを参照)。プラーク破綻またはびらん、冠攣縮、CMDにおいては上述のように冠動脈内皮機能障害が重要な役割を果たし、末梢血管内皮機能検査であるRH-PATやFMDで評価した血管内皮機能障害と関連する。SCADと内皮機能障害との関連を検討した研究では一定の結果が得られていない^{41,419,420}。しかしながら冠動脈内皮機能障害は多くのMINOCAの機序において関与していることが推察される。MINOCAの発症予測やMINOCA患者における予後予測に血管内皮機能検査が有用であるかどうかは今後の検討が待たれる。

4.4

末梢血管内皮機能検査の基準値

血管内皮機能障害が動脈硬化の初期から進展、冠攣縮、CMDに至るまで広い病態で中心的な役割を果たしていることに関しては豊富なエビデンスがある。そして、心血管イベントを予測することも証明されている⁴¹⁸。しかし、対象や研究デザインの違いや、測定方法の違いから一定の指針が決められていなかった。血管内皮機能検査を日常の臨床現場へ応用し、疾患の管理や治療を行っていくために日本循環器学会と日本血管不全学会によって診断指針が発表された⁴²¹。臨床の場で利用可能な2つの非侵襲的血管内皮機能検査である前腕駆血法によるFMDとRH-PATでの基準値を図14⁴²¹に示す。ここに示す基準値は冠攣縮やINOCAを予測するために検討された値ではなく、血管内皮機能と予後を検討した研究報告から検討された値である。今後これらの基準値の妥当性についてはさらに検討される必要がある。

5.

生理学的評価

5.1

INOCAにおける冠攣縮と冠微小循環障害 (CMD)

INOCAはいくつかの異なる病態生理を包括した概念であり、冠攣縮性狭心症、CMDなどが含まれる。冠動脈の能動的収縮(冠攣縮)に関しては、薬物(アセチルコリン、エルゴノビン)誘発に対する反応性を画像診断法にて確認することにより診断されるが、冠動脈、特に冠微小血管の拡張性の評価においては生理学的検査が必要となる。現在、冠微小血管の拡張反応を評価する方法としてCFR、冠微小血管最大拡張時の血流抵抗を評価するIMRが用いられる。CFRの低下、IMR高値は微小血管狭心症の診断基準の1つとして用いられる。INOCA診断のため検査を行った場合、冠攣縮性狭心症の陽性は約49%、CMDは約41%、両者の合併は約23%存在することが報告されている¹⁴⁰。

5.2

CFR

CFRは、安静時血流に対して、最大充血時血流がどの程度増えるか、その予備能を表す指標である。心筋の酸素

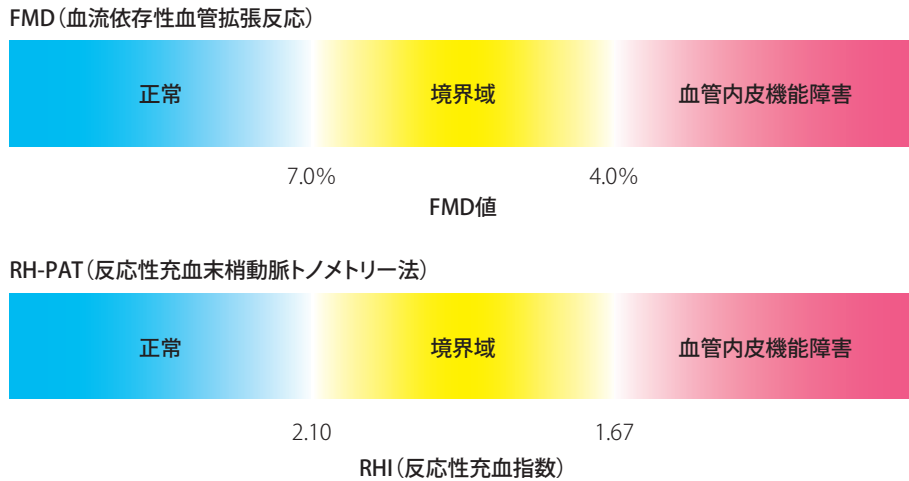


図 14 非侵襲的血管内皮機能検査 FMD と RH-PAT での基準値

(日本循環器学会, 日本血管不全学会, 2021⁴²⁾ より改変)

需要増加に応じて冠血流が増加する能力を表す。主には 500 μm 以下の冠微小血管（前細動脈，細動脈，前毛細血管，毛細血管）がその調節を担っている。

CFR は心筋外血管と冠微小血管の両者の異常を表す指標であり，心筋外血管に有意狭窄がない場合には，冠微小循環の指標として用いることが可能である。しかし，冠動脈狭窄以外にも，心筋の状態，心（圧・容量）負荷の状態，計測時の血圧，心拍数など多くの影響を敏感に受けることから，その解釈には注意が必要である。

CFR の評価は，侵襲的検査法としては，Doppler ガイドワイヤーを用いる方法，温度センサー付きガイドワイヤーによる熱希釈法を用いる方法があり，非侵襲的検査法としては，経胸壁心エコー法，心筋シンチグラフィ，PET などを用いる方法がある。INOCA 検査での CFR による CMD の検出率に関しては，侵襲的検査法と非侵襲的検査法を用いた研究間では差は認めていない¹⁴⁰⁾。非侵襲的検査法の中では，PET による研究において検出率が高いと報告されている。

5.2.1 熱希釈法による CFR 計測：標準的検査法

0.014 インチのガイドワイヤーに圧センサーと温度センサーが装着されたものを用いることにより，FFR とともに熱希釈法を用いた CFR を計測することが可能である。室温の生食を冠動脈内に投与した際のガイディングカテーテル内の熱希釈曲線，ワイヤー先端付近の温度センサーによる熱希釈曲線からその伝播にかかる時間 mean transit time (Tmn) を計測する。その後，抵抗血管を最大に拡張する薬剤（アデノシン，ATP，塩酸パバペリン，ニコランジル

など）を投与し最大充血とした状態で再度 Tmn を計測する。熱希釈法により，

$$\text{血流量 } F = \text{血管容積 } V / Tmn$$

となる。CFR は安静時血流量 $F\text{-rest}$ と最大充血時血流量 $F\text{-hyperemia}$ の比であるから，

$$CFR = F\text{-hyperemia} / F\text{-rest} = (\text{血管容積 } V / Tmn\text{-hyperemia}) / (\text{血管容積 } V / Tmn\text{-rest})$$

血管容積 V は一定であるから，

$$CFR = Tmn\text{-rest} / Tmn\text{-hyperemia}$$

で求めることができる。

5.2.2 Doppler 法による CFR 計測：標準的検査法

0.014 インチのガイドワイヤー先端に超音波トランスデューサーを装備し，Doppler 超音波法により冠血流速度を計測する。正確に血流速度を計測するためには，狭窄や血管の屈曲の影響を受けないよう十分距離を置いて直線部分に留置し，超音波ビームの方向を血流方向にできる限り平行に設定する。計測部位の血管面積を一定にするために硝酸薬を投与し，良好な血流速度プロファイルが得られていることを確認したうえで，安静時の時間平均血流速度 (time-averaged peak velocity: APV) を計測する。その後，抵抗血管を最大に拡張する薬剤（アデノシン，ATP，塩酸パバペリン，ニコランジルなど）を投与し，最大充血とした状態で再度 APV を計測する。計測部位の血管断面積が一定とすれば，流速の比が血流量の比を表すので，

$$CFR = \text{最大充血時 APV} / \text{安静時 APV}$$

で求めることができる。

5.3

IMR

冠動脈遠位部、すなわち心筋灌流枝の直前での冠内圧、冠血流を計測することにより、計測部位より遠位における血流抵抗を計測することが可能となる。圧センサーと温度センサーを用い熱希釈法から求めるIMR⁴²²⁻⁴²⁵と、圧センサー・超音波トランスデューサを装着したワイヤーにより求めるHMR (hyperemic microvascular resistance)がある^{145, 426}。IMR, HMRはCFRと比べ、冠微小血管抵抗に特異的な指標として用いられる(図15)。

5.3.1

IMR計測：標準的検査法

温度センサー付きプレッシャーワイヤーを用いて、冠動脈遠位部圧(Pd)および遠位部のTmnを同時計測することによりIMRを計算することが可能である。圧・温度センサーは、カテーテル先端より6cm以上遠位に留置する。各冠動脈枝における留置位置は、LADでは中間～遠位2/3の部位、RCAでは4PD-4AVの分岐直前、LCXでは分岐の中でもっとも灌流域が広い枝、が推奨される。

TMR (true microvascular resistance)

$$= Pd / F$$

$$= Pd \cdot Tmn / V$$

であるが、血管容積を一定と仮定すると、TMRはPd・Tmnにて近似することができる。すなわち、

$$IMR = Pd \cdot Tmn$$

として、計算される。

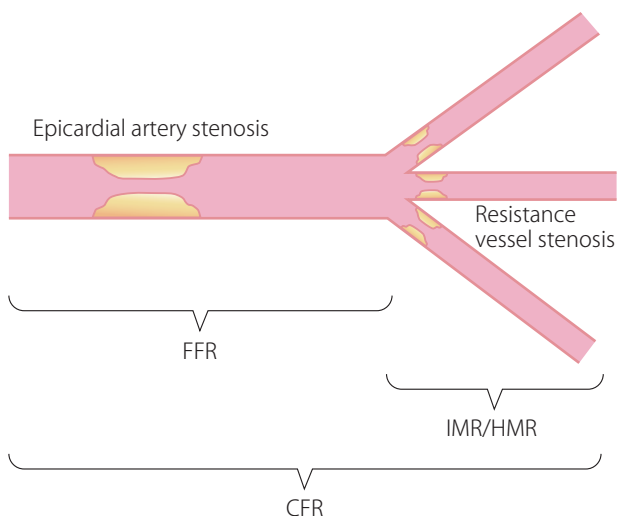


図15 生理学的指標と冠動脈の障害部位

5.4

包括的診断(図16)

CFR低値、IMR高値は、いずれもCMDの診断に用いられる。INOCAの検査としてアセチルコリン誘発試験に引き続いてCFR、IMRを計測した報告では¹⁴³、アセチルコリン誘発試験陽性が68%、CFR低値(CFR<2.0)が35%、IMR高値(IMR≥18)が40%に認められた。またこれらの多くは共存しており、アセチルコリン誘発陽性症例の中でCFR低値を合併したのは37%、IMR高値合併は48%、冠攣縮性狭心症、CFR低値、IMR高値すべてを合併したのは22%であった。一方、欧米ではINOCAの診断手順として、CFR、IMRの計測を先行し、その後にアセチルコリン誘発試験を行うことが推奨されているが^{101, 102}、その診断手順においては、INOCA症例のうち微小血管狭心症単独(CFR<2.0, IMR≥25)と診断される症例が52%、冠攣縮性狭心症単独が17%、両者の合併が21%であった¹⁴²。心外膜冠動脈攣縮および冠微小血管攣縮を除いた症例では、IMR高値(IMR≥25)が25%、CFR低値(CFR<2.0)が24%、両者の合併は9%であった。

この2つの診断手順の違いにより、陰性(非心臓性)と判断されるのは11~16%と同程度であったが、冠拡張薬を先に投与する手法ではアセチルコリン誘発陽性率(冠攣縮性狭心症と診断)が低く(37% vs. 68%)、微小血管狭心症単独と診断される症例が多くみられた(52% vs. 16%)。診断手順の違いによって、INOCA endotypesの診断に影響を及ぼす可能性があり、注意が必要である。

5.5

生理学的指標と予後の関係

(表18)^{11, 14, 81, 86, 101, 102, 142, 143, 427-430}

INOCAにおいて生理学的指標により病態の層別化を行うことは、その後の予後予測に有効である可能性が示されている。

多施設国際共同前向き観察研究COVADISでは、冠動脈に有意狭窄が存在しない微小血管狭心症の診断基準に、CMDとしてCFR低下(侵襲的計測によるCFR<2.0、あるいは非侵襲的計測によるCFR<2.5)、アセチルコリン誘発によるMVSの所見、IMR高値(IMR≥25)、slow flowの存在(TIMIフレームカウント>25)の4つを挙げた。観察中のイベント発生は7.7%/年に生じたが、男女間差、人種間差は認めなかったことが報告された¹⁴。

アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験に引き続きCFR、IMRを計測した報告では、冠攣縮陽性かつIMR高値(IMR≥18)がイベント発生の高リスク群であった¹⁴³。

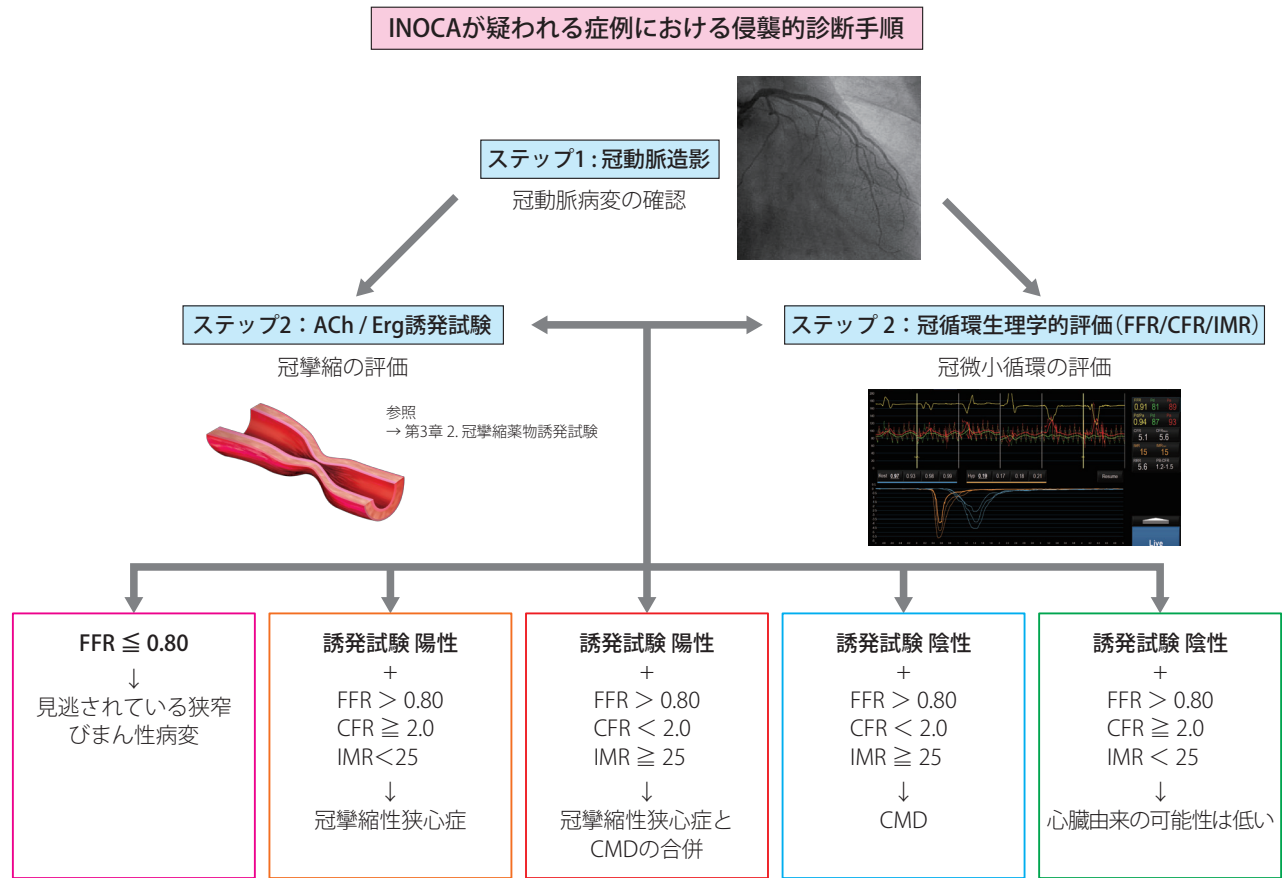


図 16 INOCA の侵襲的・包括的精査

INOCAの診断におけるCFR、IMR計測など侵襲的診断の結果をその後の治療方針に反映させた場合の効果を、前向きランダム化にて検討したCorMicA試験では、侵襲的診断を行うことにより、その後の狭心症症状、QOLの改善に寄与した^{11,81)}。ただし、CorMicA試験は左冠動脈前下行枝を主体とした内容であり、今後さらなる研究が必要である。

中等度狭窄に対しFFR、CFR、IMRを計測した後ろ向き研究において、FFR虚血陰性症例をCFR、IMRにより層別化すると、CFR低値(CFR ≤ 2.0)かつIMR高値(IMR ≥ 23)の群がもっとも予後不良であった⁴²⁷⁾。CFR、IMRは冠動脈狭窄の機能的重症度FFRとは独立した予後予測因子であることが多く報告されている^{86,428-430)}。

表 18 INOCA の診療における生理学的評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
INOCA が疑われる場合、CFR、IMR 計測を用いた生理学的診断を考慮する ^{11, 14, 81, 101, 102, 142, 143)}	IIa	B
INOCA 患者の予後予測に、CFR、IMR を考慮する ^{86, 427-430)}	IIa	B

第4章 治療に関する新たな知見

1.

日常生活管理—包括的心臓リハビリテーションなど

狭心症に相当する症状を有する症例のうち、冠動脈造影検査で有意狭窄を認めない例は50%に及び、その発生機序として心外膜側あるいは冠微小血管の攣縮、冠微小循環障害(CMD)がある^{6, 14, 140}。冠攣縮性狭心症やCMDの病因の1つとして冠動脈内皮障害があげられ、IVUS検査で攣縮部位に一致してプラークが存在することが多いことから、INOCAの危険因子も動脈硬化性疾患とほぼ同様と考えられている^{14, 140}。つまり、高血圧、糖尿病、喫煙、脂質異常症、肥満、運動不足などである。

包括的心臓リハビリテーションは、禁忌がなければINOCA患者においても通常の虚血性心疾患同様にクラスIで推奨される^{6, 431, 432}。冠攣縮性狭心症、CMDともに、嫌気性代謝閾値レベルが中～高強度の有酸素運動を30分以上、週3回以上(できれば毎日)続ける^{6, 431, 432}。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。運動中または運動直後に狭心症発作が出現することがあり、その場合には2つの機序が考えられる。運動により過換気となり冠攣縮性狭心症が誘発される場合とCMDによるものである。そのような症例においては、運動強度を下げクールダウンの時間を長めにとり、過換気を予防するようにすると良い。冠攣縮性狭心症が否定されたCMDでは、このような労作性狭心症にβ遮断薬が有効である。冠攣縮性狭心症の危険因子の特徴は、喫煙のリスクが突出していることと⁴³³、アルコール多飲、ストレスや寒冷でも発作が誘発されることである(表19)^{6, 431-433}。

INOCA患者における日常生活管理の重要事項は、禁煙、内服治療の継続、運動の継続、血圧の管理、体重管理、脂質異常症の管理、糖尿病であれば血糖値の管理(運動時の低血糖に留意)、節酒である。

表19 INOCA患者における包括的心臓リハビリテーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
禁忌がなければ、包括的心臓リハビリテーションを行う ^{6, 431, 432} 。	I	A
中～高強度の有酸素運動(30分以上、週3回以上)を行う ^{6, 431, 432} 。	I	B
禁煙を行う ⁴³³ 。	I	A

2.

薬物治療

2.1

ファスジル(Rhoキナーゼ阻害薬)

冠動脈攣縮は冠動脈局所の過収縮であり、血管平滑筋の収縮能亢進が主因と考えられている¹¹¹。血管平滑筋の収縮弛緩制御において中心的役割を担うミオシン軽鎖(MLC)のリン酸化は、ミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)活性とミオシン軽鎖ホスファターゼ(MLCPh)活性のバランスにより決定される(図17)^{434, 435}。血管平滑筋細胞内において、収縮性血管作動物質の刺激に応答したホスホリパーゼC(PLC)により生成されたイノシトール三リン酸(IP₃)は細胞内筋小胞体からのCa²⁺放出を惹起する。また、血管平滑筋細胞膜L型Ca²⁺チャンネルも開口し、細胞外からのCa²⁺流入が引き起こされる。細胞内外からのCa²⁺放出・流入により細胞内Ca²⁺濃度は上昇し、カルモジュリンとの複合体を形成してMLCKを活性化する。その結果、MLCはリン酸化され、アクチンとの間で相互反応を起こし血管平滑筋は収縮する。細胞内Ca²⁺濃度が低下するとCa²⁺はカルモジュリンから解離してMLCKは不活化され、MLCPhが優位となる。MLCPhによりMLCは脱リン酸化され血管平滑筋は弛緩する。一方、RhoキナーゼはCa²⁺濃度非依存的に血管平滑筋

の収縮弛緩を制御する。すなわち、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をリン酸化することで、その活性を阻害する。その結果、MLCK/MLCPh 活性のバランスにおいて MLCK 優位になり、MLC のリン酸化が促進され、血管平滑筋は過収縮する^{436, 437)}。

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⁴³⁸⁾。Rho キナーゼ阻害薬ファスジル塩酸塩水和物（以下、ファスジル）は血管平滑筋 Rho キナーゼを特異的かつ強力に抑制し冠攣縮の寛解をもたらす⁴³⁹⁾。ファスジルと硝酸薬の作用機序は全く異なることから、ファスジルは硝酸薬とは異なる血管拡張効果を示す。硝酸薬投与後のファスジル追加投与により相加的に冠拡張を獲得することが可能である⁴⁴⁰⁾。多くの症例報告から、多剤抵抗性・難治性冠攣縮に対するファスジル冠動脈内投与の有用性が強く示唆されるものの^{143, 441-446)}、従来使用される硝酸薬、ニコランジルに比べてファスジルの冠攣縮寛解効果が優れていることを客観的に示したランダム化比較試験や観察研究はこれまで存在しない。一方、ファスジルの slow flow 改善効果を検討した後ろ向き観察研究⁴⁴⁷⁾では、冠動脈内にファスジル（中央値 18 mg、最大投与量 30 mg）を心電図モニター下で 1~5 分かけて投与された症例の 22% において一過性血圧低下を認めたが、死亡や心筋梗塞といった重篤な合併症の発生はなく、ファスジル冠動脈内投与の安全性は示されている。硝酸薬などの従来使用される冠拡張薬に抵抗性を示す難治性冠攣縮に対して、Rho キナーゼ阻害薬ファスジルの冠動脈内投与を選択肢として考慮する（表 20）。

表 20 難治性冠攣縮解除のためのファスジル冠動脈内投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
難治性冠攣縮解除のため、ファスジル冠動脈内投与を考慮する。	Ila	B

2.2

デノパミン（ β_1 作動薬）、アスピリン、漢方薬など

2.2.1

デノパミン

冠攣縮性狭心症においては、Ca 拮抗薬と硝酸薬が有用であるが、これらの薬剤でも約 20% の症例が治療抵抗性であることが報告されており⁴⁴⁸⁾、その他の薬剤の併用が考慮される。その中で、自律神経の関与が冠攣縮性狭心症の増悪や発症に関わっていることが報告されており⁴⁴⁹⁾、アドレナリン受容体作動薬も考慮する。

慢性心不全治療薬としてわが国で開発された経口アドレナリン β_1 受容体選択的的刺激薬であるデノパミンは、カテコラミン構造を含まないために、ノルアドレナリン、ドパミン等のカテコラミン製剤と作用機序が異なり、脈拍や血圧への過度な影響も少ないことが知られている⁴⁵⁰⁾。また、デノパミンによる β_1 受容体刺激による冠血流増加作用、 α 受容体遮断による腎血流・大腿血流増加作用が報告されている^{450, 451)}。

臨床例では、自然発作か誘発試験で冠攣縮が証明されている冠動脈に有意狭窄のない冠攣縮性狭心症において、デノパミンの有用性が報告されている⁴⁵²⁻⁴⁵⁴⁾。複数症例での報

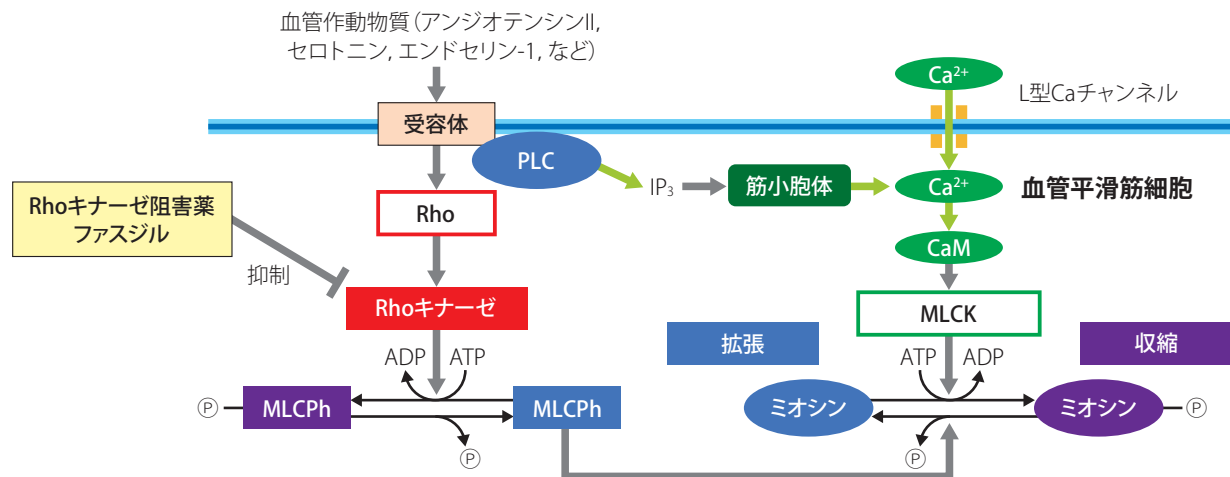


図 17 血管平滑筋の収縮弛緩制御と Rho キナーゼ活性

告では、冠攣縮性狭心症10人においてデノパミン40 mgの投与により70%の症例で発作が完全に消失し、発作回数やニトログリセリンの使用回数が有意に減少し、発作の増悪例は認められなかったことが示されている⁴⁵³⁾。また、15 mg/日という低用量においても多剤併用の難治性冠攣縮性狭心症に対する有用性が報告されている⁴⁵⁴⁾ (表21)⁴⁵²⁻⁴⁵⁴⁾。

しかし、デノパミンについては多くの症例報告で有効であるが、有効症例のみ報告されている可能性があり、また最近の報告や多数例を対象とした報告はない。一部の症例では有効である可能性はあるものの、その投与量等も含めさらなる研究結果がまたれ、現時点では予防効果のエビデンスが不十分である。

2.2.2 アスピリン

低用量アスピリンは、シクロオキシゲナーゼ-1を抑制することによりトロンボキサンA₂の産生を低下させ、血栓形成抑制効果があるために、急性冠症候群のみならず慢性冠症候群の二次予防に推奨されている¹⁷⁾。一方、一次予防ではアスピリンにより心血管イベントは抑制できたとしても、出血のリスクが上昇することは周知の事実であり、低用量アスピリンの真の有用性はそのバランスにより決定される⁴⁵⁵⁾。

高用量アスピリンが冠攣縮性狭心症の症状を増悪させ可能性が報告され⁴⁵⁶⁾、低用量アスピリンについては、メタ解析も含め報告されている⁴⁵⁷⁻⁴⁶¹⁾。冠動脈に有意狭窄を認めない冠攣縮性狭心症患者をアスピリン投与群と非投与群にわけて解析したところ、主要心血管イベントの発生率は両群で同等であったことが報告されている⁴⁵⁷⁻⁴⁶⁰⁾。4つの傾向スコアマッチング研究、1つの後ろ向き研究、1つの前向き多施設研究を対象としたシステムティックレビュー・メタ解析の論文では、冠動脈に有意狭窄を認めない冠攣縮性狭心症患者（アスピリン投与群と非投与群）の合計3,661人において、1～5年の観察期間で、アスピリンの使用と主要心血管イベントの発生に相関はなく、心筋梗塞や心臓死との関連も認められなかった⁴⁶¹⁾。一方、冠攣縮により急性冠症候群を発症した症例を対象にした後ろ向き研究

では、急性心筋梗塞や胸痛の再発はアスピリン非投与群に比して投与群で有意に少なかった⁴⁶²⁾ (表22)⁴⁵⁶⁻⁴⁶²⁾。また、OCTによる検討では、約1/4の冠攣縮誘発部位において血栓をとまう冠動脈プラークびらんが認められ³⁶⁾、冠攣縮と冠動脈プラークびらんの関連も注目されている。また、冠動脈プラーク破綻とそれに引き続く血栓形成が冠攣縮により誘導惹起され、急性冠症候群に進展する可能性も報告されている⁴⁶³⁾。

冠攣縮性狭心症における抗血小板療法は、冠攣縮発作後の血小板活性化や、凝固能亢進に起因する冠動脈内血栓に対して予防効果が期待できる可能性があり、特に冠攣縮により不安定狭心症を発症している症例や、急性冠症候群の既往のある症例に対してはより有用と考えられる。しかし現時点で抗血小板薬の有効性は確立していない。一方、有意な器質的狭窄を合併した冠攣縮性狭心症においては、安定労作狭心症における抗血小板療法に準じて治療がなされるべきである。

2.2.3 漢方薬

冠動脈疾患と不安やうつ状態との関連は周知されているが、器質的冠動脈疾患に比べて、冠攣縮性狭心症には不安やうつ状態を有する症例がより多いことが報告されている⁴⁶⁴⁾。近年、不安やうつ状態の改善に使用される漢方薬の冠攣縮性狭心症に対する有用性が指摘されている。

四逆散は、自律神経失調状態を含む心因性の症状をとまう冠攣縮性狭心症に有効との報告がある⁴⁶⁵⁾。本論文では、ベニジピン、硝酸イソソルビド、ニコランジル投与でも胸痛がコントロールできない不安感が強い冠攣縮性狭心症患者に対して、副作用も考慮して四逆散と桂枝茯苓丸を少量より漸増し、胸痛発作が完全に消失した2症例が報告されている。

桂枝茯苓丸は、細動脈を拡張することにより血流改善をもたらし、赤血球のうっ滞を改善することにより末梢循環を改善する^{466,467)}。また、血管内皮由来一酸化窒素の増加により、血管内皮機能を改善し冠攣縮改善効果を示す可能性がある⁴⁶⁷⁾。エホニジピンではコントロールできず、副作

表 21 冠攣縮性狭心症患者に対するデノパミンの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮性狭心症患者に対し、デノパミンの投与を考慮してもよい ⁴⁵²⁻⁴⁵⁴⁾ 。(本ガイドラインは適応外使用を推奨するものではない)	IIb	C

表 22 冠攣縮性狭心症患者に対するアスピリンの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
有意な器質的狭窄のない冠攣縮性狭心症患者に対し、アスピリンの投与は推奨されない ⁴⁵⁶⁻⁴⁶²⁾ 。	III No benefit	B

用のためにニコランジルを使用できない難治性冠攣縮性狭心症に対して桂枝茯苓丸を用い、長期間にわたり胸痛が完全に予防できたとの症例報告がある⁴⁶⁸⁾。

冠攣縮性狭心症に使用されているその他の漢方薬としては、硝酸薬投与患者に対する柴朴湯も症状を改善する可能性がある^{469, 470)}。冠攣縮性狭心症と診断され、2種類以上の冠拡張薬でコントロール困難であった難治例に柴朴湯を追加投与し、胸痛発作の著しい減少およびQOLの向上を認めた3症例が報告されている⁴⁶⁹⁾ (表23)^{465, 468-470)}。

しかし、四逆散、桂枝茯苓丸、柴朴湯を含む漢方薬については多くの症例報告で有効であるが、有効症例のみ報告されている可能性がある。また最近の報告や比較対照群を有する多数例での研究報告がない。一部の症例では標準的薬剤の補助療法として有効である可能性はあるが、その投与量等も含めさらなる研究結果がまたれ、現時点では、予防効果が十分に証明されているとはいえない。

3. 非薬物治療

3.1 ICD 植込み

3.1.1 致死性不整脈発生機序

冠攣縮性狭心症で致死性不整脈(心室頻拍[VT]/心室細動[VF])を併発するメカニズムについて、詳しくはわかっていない。冠攣縮による虚血が再分極異常を引き起こすこと⁴⁷¹⁾や冠攣縮での虚血により形成された心筋瘢痕が関与する⁴⁷²⁾と考えられている。冠動脈結紮モデルにおいて、急性期前期(虚血30分以内)と急性期後期(虚血12~48時間以内)で機序が異なることが報告されている⁴⁷³⁾。急性期前期は虚血により発生した傷害心筋に関連したリエ

表 23 冠攣縮性狭心症患者に対する漢方薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮性狭心症患者に対し、漢方薬の投与を考慮してもよい ^{465, 468-470)} 。(本ガイドラインは適応外使用を推奨するものではない)	IIb	C

トリーと考えられており⁴⁷⁴⁾、急性期後期は遅延後脱分極や早期後脱分極を介した撃発活動が想定されている⁴⁷⁵⁾。

3.1.2 致死性不整脈およびICD適切作動

冠攣縮性狭心症患者は、心臓突然死(SCD)を併発することがあり、内科的治療に抵抗性の場合や院外心停止既往例では、その発生率が高いと報告されている¹⁴⁹⁾。わが国の34施設から回答が得られたアンケート調査では、2014~2018年の5年間で5,726人のSCDを認め、冠攣縮性狭心症によるSCDは808人(14%)であった⁴⁷⁶⁾。冠攣縮性狭心症によるSCDのうち、蘇生された心停止(ASCD)は169人(21%)で、そのうち117人(69%)でICDが使用された。

冠攣縮性狭心症での予後やICDの有用性に関する報告は多くないが(表24)⁴⁷⁷⁻⁴⁸¹⁾、最近のシステマティックレビューでは⁴⁸²⁾、平均観察期間4.2年で、冠攣縮性狭心症患者の6%が死亡しており、ASCD患者では心停止既往がない患者と比較して死亡率が高かった(9% vs. 5%)。またASCD患者のうちICD植込みを受けた患者は受けなかった患者に比べて死亡率が低く(3% vs. 14%)、ICDの適切作動も17%に認められた。難治性冠攣縮性狭心症患者に限られたことではないが、ICDの植込みを行っても無脈性電気活動(pulseless electrical activity: PEA)で死亡することがあることも報告されている⁴⁷⁶⁾。

これらを踏まえ、ASCDを含むVT/VF既往例について、内科的治療に抵抗性の場合には推奨クラスIIa、内科的治療が

表 24 冠攣縮性狭心症患者における死亡率とICD適切作動率

研究	平均 (*中央値) 観察期間 (年)	観察期間中の死亡率 (%)					ICD 適切作動率 (%)
		全体	心停止既往なし	心停止既往あり			
				全体	ICDなし	ICDあり	
Ahnら 2016 ⁴⁷⁷⁾	7.5*	8	8	13	14	4	21
Rodriguezら 2018 ⁴⁷⁸⁾	4.9*	10	NA	10	40	7	27
Vlastraら 2018 ⁴⁷⁹⁾	7.5	3	0	9	0	13	25
Oginoら 2021 ⁴⁸⁰⁾	4.2*	9	NA	3	NA	3	20
Tateishiら 2021 ⁴⁸¹⁾	3.2	15	NA	11	0	20	60

有効な場合でも推奨クラスIIbとすることが妥当と考えられる(表25)^{149, 476-482}。また、ASCDの患者では急性期に着用型自動除細動器(wearable cardioverter defibrillator: WCD)を使用することも考慮される⁴⁸³。

3.1.3 致死性不整脈発生の危険因子

冠攣縮性狭心症患者では、多枝冠攣縮や器質的冠動脈病変を有さない限り、禁煙およびCa拮抗薬を継続すれば、長期生存率は高いと報告されている⁴⁸⁴。一方、ASCD 188人を含む2,032人の冠攣縮性狭心症患者を対象とした検討では、若年、高血圧、脂質代謝異常症、SCDの家族歴、多枝冠攣縮、左前下行枝の冠攣縮がASCDの危険因子であった⁴⁷⁷。また、心電図での早期再分極(ER)はVT/VFの危険因子と考えられている。冠攣縮性狭心症265人の検討では、全体の64人(24%)にER patternを認め、VF既往群ではER patternが有意に多かった。VFの再発は、VF既往やER patternを認める例で有意に多かった⁴⁸⁵。最近のシステマティックレビューでは、ER patternがあるとVFのリスクは約5倍になるとされている⁴⁸⁶。逆にVF既往のある34人のER患者を対象とした報告では、13人(38%)の患者に冠攣縮性狭心症を認めており、両疾患の合併には注意が必要である⁴⁸⁷。さらに、ブルガダ症候群においても冠攣縮性狭心症の合併を認めることがある。冠攣縮はブルガダ症候群の不整脈基質に相加的あるいは相乗的に作用してVFを誘発する可能性が報告されており、冠攣縮性狭心症でのASCD症例ではブルガダ症候群の合併の有無を十分に評価する必要がある^{488, 489}。

3.1.4 致死性不整脈発生リスク評価法

電気生理学的検査(electrophysiological study: EPS)はVT/VFのリスクを評価する場合に使用される。EPSによるVT/VFの誘発率は冠攣縮性狭心症患者で有意に高いことが報告されている⁴⁹⁰。また、院外心停止既往の患者において、EPSでVT/VFが誘発される例が多くみられるとの

報告もある⁴⁹¹。冠攣縮性狭心症患者で、特に院外心停止の既往がある患者では不整脈基質が存在する可能性はあるが、ICD適応を検討するためのEPSについての意義は確立していない。

その他の検査として、QTディスパージョン、T波交互現象(TWA)などがVT/VFの発生と関係していることが報告されている。冠攣縮性狭心症患者においてQTディスパージョンは大きく、中でもVT/VFを認めた群は認めなかった群よりQTディスパージョンが有意に大きかったことが報告されている⁴⁹²。TWAに関しても同様で、冠攣縮性狭心症患者でのTWA発現率が高く、VT/VFを有する群は有さない群と比較して有意に変動が大きかった⁴⁹³。このようにQTディスパージョンやTWAは冠攣縮性狭心症患者において、VT/VFと関係している可能性があるが、ICD適応を決定できるほどのエビデンスはない。

3.2 星状神経節ブロック、胸部交感神経節切除術

難治性あるいは重症冠攣縮性狭心症に対する非薬物治療として、星状神経節ブロックおよび胸部交感神経節切除術について記載する。なお、これらの治療はわが国では狭心症には保険適用外である。

冠攣縮には自律神経機能異常が関与しており⁴⁹⁴、深夜もしくは安静時といった迷走神経の活動が高い時に起こること、アセチルコリンで誘発されることは、副交感神経の関与を裏づける^{297, 363}。一方、冠攣縮の際の血中カテコラミンレベルの増加や、夜間レム睡眠時の冠攣縮の出現は、迷走神経緊張の減少と交感神経を介したアドレナリンの増加を示し、交感神経の関与を示唆する^{495, 496}。現在では交感神経、副交感神経のバランスが崩れて交感神経系の活動が優位になることが、冠攣縮に影響を与えていると考えられている⁴⁹⁷。また、交感神経系を介した血小板凝集により冠攣縮発作が惹起される可能性も指摘されている^{498, 499}。労作時やストレス時に発作が生じる場合には、心筋酸素需要の増大も関与している可能性もある。

星状神経節ブロックや胸部交感神経節切除術は、①血管平滑筋を収縮させるアドレナリン α_1 受容体へのノルアドレナリン結合をブロックする作用、② α_2 受容体を介する血小板凝集によるセロトニンの遊離をブロックする作用、③胸部交感神経節切除時に認められる心拍数および収縮期血圧低下による心筋酸素需要の低下、④虚血による痛覚の知覚神経経路を一部遮断することによる除痛効果、などの機序により狭心症を改善すると考えられる(図18)。また、交感神経抑制、心拍変動およびQTディスパージョ

表25 冠攣縮性狭心症に対するICD適応の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮にともなう院外心停止を含むVT/VF既往例で内科的治療に抵抗性の場合、ICD植込みを考慮する ^{149, 476-482} 。	IIa	B
冠攣縮にともなう院外心停止を含むVT/VF既往例で内科的治療が有効な場合、ICD植込みを考慮してもよい ^{149, 476-482} 。	IIb	C

ンの改善により、難治性あるいは重症冠攣縮性狭心症に合併する致死的不整脈を抑制する可能性を有する⁵⁰⁰⁻⁵⁰²。

星状神経節ブロックや胸部交感神経節切除術が難治性あるいは重症冠攣縮性狭心症における有用性を示した現在までの報告の多くは症例報告であり⁵⁰³⁻⁵⁰⁷、ランダム化された試験は単施設での少数例の試験しかない⁵⁰⁸。冠攣縮に対する胸部交感神経節切除術の効果を検討した唯一の前向きランダム化試験⁵⁰⁸では、79人の薬剤抵抗性の冠攣縮性狭心症患者を胸腔鏡下での胸部交感神経節切除群と薬物療法群の2群にランダムに割り付けた。24ヵ月間での主要心血管イベントの発生率は、胸部交感神経節切除群16.2%、薬物療法群61.9%と有意に胸部交感神経節切除群で低率であった($P=0.0001$)。全死亡は胸部交感神経節切除群0%、薬物療法群14.2%であった($P=0.0001$)。この試験では冠攣縮発作時にST上昇を認めるものが60%、致死性不整脈を認めるものが50%と高リスクの患者が組み入れ対象となっている。

星状神経節ブロックおよび胸部交感神経節切除術の問題点として、治療効果にプラセボ効果が含まれている可能性が否定できないことが挙げられる⁵⁰⁹。この問題を解決するにはSham群を用いた対照研究が必要であるが、難治性あるいは致死的な心事故の既往を有する重症冠攣縮性狭心症患者のSham群を用いた研究は、症例数の確保や安全

性の問題により現実的には困難である。その他の問題点として、星状神経節ブロックにおける麻酔薬の投与量⁵⁰⁹、胸部交感神経節切除は両側において施行するのか、またその効果がいつまで持続するのか⁵¹⁰、などがある。

現在のところ、冠攣縮性狭心症においては、禁煙や精神的ストレスの解除など生活習慣の厳格な管理に加え、種類の異なる複数の冠拡張剤を確実に内服しているにもかかわらず、①ICDの頻回作動を含む致死かつ重大な発作が生じた場合、②狭心症の発作が交感神経亢進と関連しているとき(日中に頻繁に起こり、ストレスや身体活動により誘発される)に高頻度に生じる場合、非薬物治療の1つとして星状神経節ブロック・胸部交感神経節切除術を考慮してもよい(表26)^{503, 505, 508}。

表 26 難治性・重症冠攣縮性狭心症に対する星状神経節ブロック・胸部交感神経節切除術の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
難治性・重症冠攣縮性狭心症に対して、星状神経節ブロック・胸部交感神経節切除術を考慮してもよい ^{503, 505, 508} (いずれもわが国では保険適用外)。	IIb	C

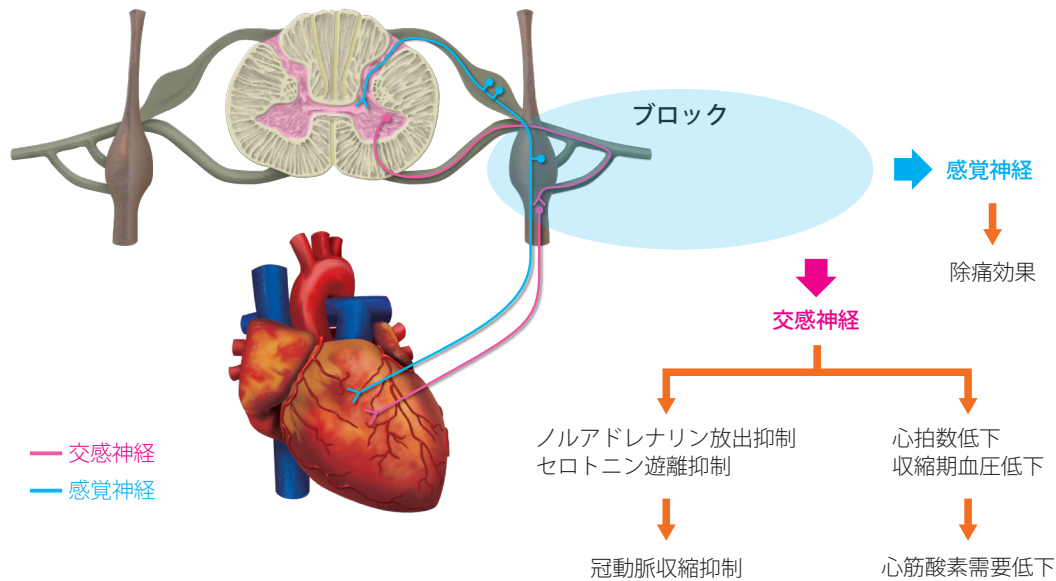


図 18 星状神経節ブロック・胸部交感神経節切除術の冠攣縮に及ぼす機序

第5章 市民・患者への情報提供

Q1 冠攣縮性狭心症とは、どのような病気ですか？

「狭心症」は、心臓に栄養を供給する動脈（冠動脈）の血流が低下して心臓の筋肉（心筋）に十分な酸素が供給されなくなり（心筋虚血）、胸が苦しくなる病気です。「労作性狭心症」は、冠動脈に動脈硬化によって著しく狭くなった部位（狭窄：きょうさく）があると、急いで歩いたり階段を昇ったりなどの運動（労作）時に、心筋に十分な酸素が供給されなくなるために心筋虚血を生じ、胸が苦しくなる病気です。「冠攣縮性狭心症」は、冠動脈が一時的に過度に収縮（攣縮：れんしゅく [スパスム]）をきたすために著しく血流が低下し、心筋虚血を生じる病気です。冠攣縮性狭心症は労作性狭心症とは異なり、運動中ではなく安静時に生じやすく、おもに夜間就眠中から早朝の安静時に胸が苦しくなります。

Q2 冠攣縮性狭心症では、どのような症状が生じますか？

冠攣縮性狭心症の症状は、胸が圧迫される感じ、詰まる感じ、締め付けられる感じなどが多く、激しい胸の痛みで冷汗を伴うこともあれば、漠然とした胸の違和感くらいに弱い症状のこともあります。痛みは前胸部を中心に生じますが、奥歯や顎、左肩から左腕に及ぶこともあります。痛みは数分ほど持続することが多く、ニトログリセリンの舌下（舌の下に入れて溶かします）で速やかに消失します。胸痛を自覚した後に一時的に意識を失うこともあります（失神）。冠攣縮が長く持続すると心筋梗塞を発症することもあり、またきわめてまれに突然死に至ることがあります。

これらの症状は冠動脈が攣縮を起こしやすい夜間就眠中から早朝起床後の安静時に生じることが多いものの、日中の安静時にも生じることがあります。労作性狭心症は体を動かしたときに生じますが、冠攣縮性狭心症は安静時に生じるのが特徴です。また冠攣縮性狭心症では早朝のみにごく軽い労作により、例えば起床後にトイレに行った時や、朝外に出て冷たい空気を吸った時などに生じることがあります。

Q3 冠攣縮性狭心症の診断は、どのように行いますか？

冠攣縮性狭心症の診断には症状の問診が一番の決め手になりますので、自覚症状を医師に詳しく伝えていただくことがもっとも重要になります。夜間から早朝にかけての安静時に胸痛を生じたときに12誘導心電図をとり、心筋虚血に特徴的な心電図所見が認められれば診断は確定します。しかし夜間から早朝の症状出現時に12誘導心電図をとることができるのは入院中に限られるため、症状出現時に心電図を記録するのは容易ではありません。24時間心電図を記録するホルター心電図検査を行った場合には、毎日のように症状が出現する患者さんでは症状出現時の心電図を記録できる可能性が高くなりますが、1ヵ月から数ヵ月に1回など症状の頻度が

低い患者さんでは、症状出現時の心電図を記録できる可能性は低くなります。

心臓カテーテル検査による冠攣縮誘発試験は、冠攣縮が生じたことを直接確認できるため、冠攣縮性狭心症の確定診断に有用な方法です。心臓カテーテル検査では、カテーテルという細い管を動脈に挿入して冠動脈の血管造影（冠動脈造影）を行い、冠動脈に狭くなった部位（狭窄）がないかを観察します。次いで、冠動脈内に特殊な薬剤（アセチルコリンあるいはエルゴノビン）を注入し、冠動脈に攣縮が誘発されるか否かを観察します（図19）。冠攣縮誘発試験にて冠動脈に一過性の完全閉塞や亜完全閉塞が生じて、いつもと同じ胸部症状が出現し、心電図に虚血所見が認められると、冠攣縮性狭心症と確定診断できます。なお、誘発された冠攣縮の多くは数分以内に消失します。症状出現時の心筋虚血が心電図で確認されている場合には、心臓カテーテル検査で冠動脈に狭窄がないことを確認するだけで診断することもあります。

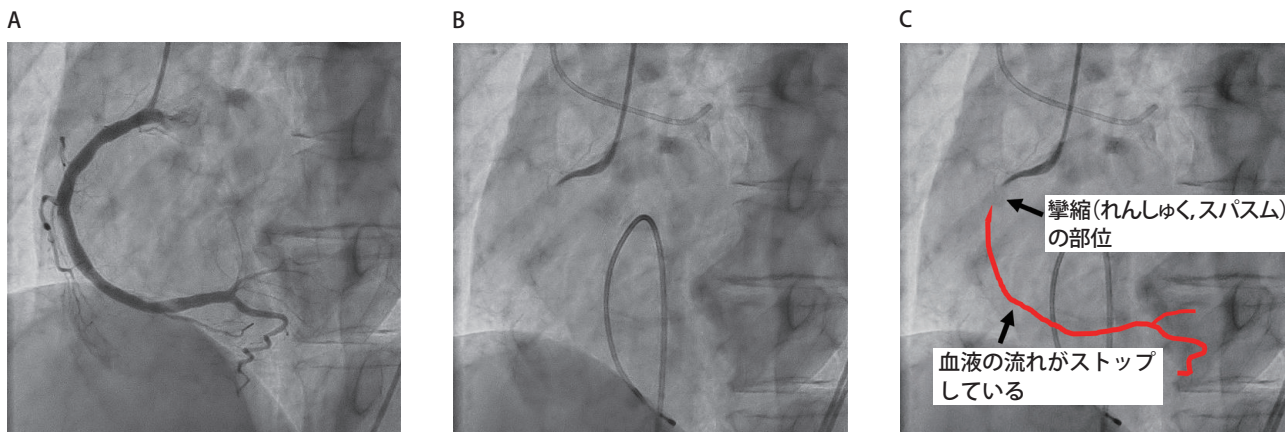


図 19 冠攣縮誘発試験による冠動脈造影の見え方

A：冠動脈造影にて右冠動脈に狭くなった部位（狭窄：きょうさく）は認めない。
 B：冠攣縮誘発試験を行うと胸痛が生じ心電図に虚血所見が出現した。冠動脈造影にて右冠動脈近位部に完全閉塞を認め血流は途絶した。
 C：写真Bの説明。2分後には胸痛は治まり心電図も正常化、冠攣縮は消失し写真Aの所見に戻った。

Q4 冠攣縮性狭心症の治療は、どのように行いますか？

冠攣縮性狭心症と診断されたら、発作予防のためCa拮抗薬という冠攣縮を抑制する薬を内服します。また、胸痛出現時にはニトログリセリンを舌下に入れて溶かすと速やかに症状は軽快します。基本的に、Ca拮抗薬による冠攣縮予防は医師の指示により継続します。内服の急な中断により症状の悪化（リバウンド）を生じることがあるため、注意を要します。通常量の治療でも発作が生じる場合には、Ca拮抗薬の増量や長時間作用型硝酸薬の追加などが必要になります。完全に発作を抑制するために3～4種類の薬を併用しなければならないこともあります。また、冠攣縮は多量飲酒後の夜間や翌日早朝に生じやすくなるため、過度の飲酒を避けることや、飲酒時に薬の内服を忘れないことが大切です。喫煙は冠攣縮の重要な危険因子であり、禁煙も発作予防のために重要になります。

Q5 微小血管狭心症とは、どのような病気ですか？

心臓の周囲にある太い冠動脈には狭窄や攣縮がみられないにもかかわらず、胸痛とそれに伴う心筋虚血が起こるのが、「微小血管狭心症」です。微小血管狭心症は、冠微小血管の拡張反応

異常により冠血流の増加が十分に起きない冠微小血管拡張反応障害や、微小血管の収縮性が著しく亢進している冠微小血管攣縮などにより心筋虚血を生じます。労作性狭心症や冠攣縮性狭心症とは異なり、比較的女性（特に閉経前後）に多く認められ、胸痛は労作時のみならず安静時にも生じ、10分以上持続することもあります。ニトログリセリンの舌下投与の効果が乏しい例も多く存在します。治療はカルシウム拮抗薬やベータ遮断薬などが推奨されていますが、症状が抑えられない場合には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などの血管拡張作用のある薬剤の追加が必要になることがあります。

付表 2023年 JCS/CVIT/JCC ガイドライン フォーカスアップデート版 冠攣縮性狭心症と冠微小循環障害の診断と治療：
班構成員の利益相反 (COI) に関する開示 (2020年1月1日～2022年12月31日)

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項 (参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
副班長： 海北 幸一				バイエル薬品 第一三共 大塚製薬 ブリistol・マイヤーズスクイブ ノバルティスファーマ		第一三共	アボットメディカルジャパン							
班員： 石原 正治				バイエル薬品 日本ベーリンガーインゲルハイム アストラゼネカ 大塚製薬 興和 第一三共 ノバルティスファーマ		アムジェン	アボットメディカルジャパン エムアイディ オーバスネイチメディカル テルモ ニプロ バイエル薬品 フクダ電子 ボストン・サイエンティフィック クジャパン 興和 小野薬品工業 大塚製薬 田辺三菱製薬	アボットメディカルジャパン 日本メドトロニック						
班員： 鈴木 洋				日本メドトロニック		アボットメディカルジャパン アムジェン シー・バイ・クエスト シミック ノバルティスファーマ バイエル薬品 JIMRO エスアールディ 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 日本心臓財団	アボットメディカルジャパン ジェイ・シー・ティ ファイザー 小野薬品工業							
班員： 田中 篤							ゼオンメディカル アボットメディカルジャパン	ニプロ テルモ アボットメディカルジャパン ゼオンメディカル						
班員： 田中 信大				アボットメディカルジャパン 第一三共 カネカメディックス フィリップス・ジャパン										

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項	所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有・利益	特許 使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株			特許	研究費
班員： 辻田 賢一				アムジェン アストラゼネカ アボットメディカル ジャパン 大塚製薬 協和キリン 興和 第一三共 日本ベーリン ガーインゲルハ イム 日本メドトロニッ ク ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー ヤンセンファーマ		AMI CSLベーリング EAファーマ アレクシオン ファーマ アンジェス バイエル薬品 ファイザー プリストル・マイ ヤーズ スクイブ JIMRO 新日本科学PPD 杉養蜂園 持田製薬 第一三共		アイティーアイ アボットメディ カルジャパン (2講座) アボットジャ パン カーディナル ヘルスジャパ ン(2講座) カネカメディッ クス ジーエムメディ カル テルモ ニプロ バイオロニッ クジャパン フクダ電子 ボストン・サイ エンティフィッ ク ジャパン(2 講座) メディカル・ア プライアンス フィデスワン (2講座) 日本メドトロ ニック 日本ライフラ イン							
班員： 寺川 宏樹						アストラゼネカ 第一三共 ヤンセンファーマ ノボ ノルティス ク ファーマ 日本イーライリ リー 日本医師会									
班員： 野口 暉夫				バイエル薬品 武田薬品工業		CSLベーリング IQVIAサービ シーズ ジャパン エア・ウォーター ラボコープ・ディ ベロップメント・ ジャパン テルモ 喫煙科学研究財 団 藤井節郎記念大 阪基礎医学研究 奨励会								興和 ニプロ	
班員： 野田 崇				日本メドトロニッ ク バイエル薬品 バイオロニッ ク ジャパン		ジョンソン・エン ド・ジョンソン									

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 野出 孝一				MSD アステラス製薬 アストラゼネカ ツムラ ノバルティス ファーマ ノボ ノルティス クファーマ バイエル薬品 興和 持田製薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本イーライリ リー 日本ベーリン ガーインゲルハ イム 武田薬品工業		アステラス製薬 ノバルティス ファーマ 旭化成 持田製薬 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリン ガーインゲルハ イム 富士薬品	バイエル薬品 帝人ファーマ 日本メドトロ ニック								
班員： 的場 哲哉				バイエル薬品		アムジェン 興和	アボットジャ パン								
班員： 室原 豊明				アストラゼネカ 興和 日本ベーリン ガーインゲルハ イム バイエル薬品 ヤンセンファ ーマ 小野薬品工業 ノバルティス ファーマ MSD 第一三共		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 帝人ファーマ ファイザー バイエル薬品 アステラス製 薬 武田薬品工業									
班員： 安 隆則						アストラゼネカ 興和	アボットジャ パン								
班員： 安田 聡				ノバルティス ファーマ バイエル薬品 プリストル・マイ ヤーズ スクイブ 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 日本ベーリン ガーインゲルハ イム	NECソリュー ションイノベ ータ 第一三共 バイエル薬品	アボットメデ ィカルジャパン アミカス・セラ ピューティクス ボストン・サイ エンティフィッ クジャパン ロシュ・ダイア グノスティック ス 興和 住友ファーマ 大塚製薬 大日本住友製 薬 田辺三菱製薬 日本ベーリン ガーインゲル ハイム	アボットメデ ィカルジャパン サウンドウェ ェイノベシ ョン ゼオンメデ ィカル テスコ テルモ バイオトロニ ックジャパン 塩野義製薬 興和 持田製薬 小野薬品工業 大塚製薬 日本ベーリン ガーインゲル ハイム 日本メドトロ ニック 日本ライフラ イン 日本光電工業 日本新薬 武田薬品工業								

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 吉村 道博				アステラス製薬 アストラゼネカ ヴィアトリス製薬 ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー 持田製薬 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬			大塚製薬 持田製薬								
協力員： 浅海 泰栄						テルモ アボットメディカル ジャパン									
協力員： 石橋 耕平				日本メドトロニック バイオトロニック ジャパン											
協力員： 石原 隆行				ニプロ カネカメディックス											
協力員： 小川 崇之				テルモ カネカメディックス アボットメディカル ジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン 武田薬品工業 大塚製薬	オーバ スネイ チメディ カル										
協力員： 田中 敦史				日本ベーリン ガーインゲルハイム		グラクソ・スミスクライン 武田薬品工業	プリストル・マイヤーズ スクイブ								
協力員： 松浦 祐之介														アボットメディカル ジャパン	
協力員： 三浦 弘之													CSLベリ ング 興和 ニプロ ラボコー プ・ディベ ロップメン ト・ジャパ ン		
協力員： 横井 研介				アボットメディカル ジャパン				フクダ電子							
外部評価委員： 小川 久雄				バイエル薬品											
外部評価委員： 下川 宏明				アボットメディカル ジャパン バイエル薬品 第一三共				バイエル薬品 第一三共 アステラス製 薬 MSD 大日本住友製 薬 日本新薬							

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許・使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
外部評価委員： 中川 義久				アストラゼネカ アボットメディカル ジャパン アムジェン ノボ ノルディス クファーマ バイエル薬品 プリストル・マイヤーズ スクイブ ボストン・サイエンティフィック ジャパン 大塚製薬 第一三共 武田薬品工業												
外部評価委員： 南野 徹	フクダ 電子			アストラゼネカ ノバルティス ファーマ ノボ ノルディス クファーマ バイエル薬品 興和 住友ファーマ 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		日本ベーリンガーインゲルハイム	アクティブメディカル アボットメディカル ジャパン アルバース エーザイ エムシー クロスウィル メディカル バイオロニク クジャパン ボストン・サイエンティフィック クジャパン ロシュ・ダイアグノスティクス 塩野義製薬 メディカル・ハーツ 興和 持田製薬 新日本科学 大塚製薬 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 日本メドトロニック 日本ライフライン 武田薬品工業									

* 法人表記は略

※以下の構成員については申告事項無し
 班長：掃本 誠治
 班員：高橋 潤
 班員：田辺 恭彦
 班員：松澤 泰志
 班員：三谷 義英
 班員：光武 良亮
 協力員：池永 寛樹
 協力員：石井 正将
 協力員：今仲 崇裕
 協力員：神戸 茂雄
 協力員：白戸 崇
 協力員：副島 弘文
 協力員：高木 竜
 協力員：田中 哲人
 協力員：樽谷 玲
 協力員：津田 悦子
 協力員：仲野 泰啓
 協力員：若林 公平
 外部評価委員：末田 章三

文献

- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007年度合同研究班報告): 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン. *Circ J* 2008; 72 Suppl IV: 1195-1238.
- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告): 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). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2013_ogawah_h.pdf
- Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017; 135: 1075-1092. PMID: [28289007](#)
- Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med* 2013; 273: 182-185. PMID: [22998397](#)
- Prinzmetal M, Kennermer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: Preliminary report. *Am J Med* 1959; 27: 375-388. PMID: [14434946](#)
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477. PMID: [31504439](#)
- Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al. Coronary artery spasm—Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 2008; 51: 2-17. PMID: [18522770](#)
- 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. PMID: [10715255](#)
- Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38: 2565-2568. PMID: [26245334](#)
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250: 16-20. PMID: [29031990](#)
- Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 33-45. PMID: [31709984](#)
- Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, et al. Natural History of Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: The CIAO-ISCHEMIA Study. *Circulation* 2021; 144: 1008-1023. PMID: [34058845](#)
- Seitz A, Feenstra R, Konst RE, et al. Acetylcholine Rechallenge: A First Step Toward Tailored Treatment in Patients With Coronary Artery Spasm. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 65-75. PMID: [34991826](#)
- Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J* 2021; 42: 4592-4600. PMID: [34038937](#)
- Takahashi T, Samuels BA, Li W, et al. Safety of Provocative Testing With Intracoronary Acetylcholine and Implications for Standard Protocols. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 2367-2378. PMID: [35710187](#)
- Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J* 2022; 86: 1319-1328. PMID: [34759123](#)
- 日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018_kimura.pdf
- 日本循環器学会. 慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_yamagishi_tamaki.pdf
- Gross H, Steinberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med (Chic)* 1939; 64: 249-267.
- Miller RD, Burchell HB, Edwards JE. Myocardial infarction with and without acute coronary occlusion: A pathologic study. *AMA Arch Intern Med* 1951; 88: 597-604. PMID: [14867966](#)
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018; 138: e618-e651. PMID: [30571511](#)
- Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J* 2016; 80: 11-16. PMID: [26597354](#)
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38: 143-153. PMID: [28158518](#)
- Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e891-e908. PMID: [30913893](#)
- Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation* 2017; 135: 1490-1493. PMID: [28416521](#)
- Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation* 2015; 132: 241-250. PMID: [26216084](#)
- Lindahl B, Baron T, Albertucci M, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention* 2021; 17: e875-e887. PMID: [34870600](#)
- 土手慶五, 佐藤光, 立石博信, 他. 冠動脈の瀰漫性攣縮により広範な心筋stunningを呈した5例. *J Cardiol* 1991; 21: 203-214. PMID: [1841907](#)
- Tsuhishashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. 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. PMID: [11451258](#)
- 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. PMID: [10615430](#)
- 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. PMID: [8759065](#)
- Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 414-425. PMID: [29389358](#)
- Oshima S, Yasue H, Ogawa H, et al. Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 1990; 82: 2222-2225. PMID: [2146992](#)
- Misumi I, Ogawa H, Masuda T, et al. Increased plasma plasminogen activator inhibitor activity after coronary spasm. *Int J Cardiol* 1993; 41: 21-29. PMID: [8225669](#)
- 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. PMID: [7545553](#)
- Shin ES, Ann SH, Singh GB, et al. OCT-Defined Morphological Characteristics of Coronary Artery Spasm Sites in Vasospastic Angina. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1059-1067. PMID: [26298073](#)
- Park HC, Shin JH, Jeong WK, et al. Comparison of morphologic findings obtained by optical coherence tomography in acute coronary syndrome caused by vasospasm and chronic stable variant angina. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 229-237. PMID: [25293371](#)
- 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. PMID: [3377273](#)
- Tsujita K, Miyazaki T, Kaikita K, et al. Premenopausal woman with acute myocardial infarction caused by spontaneous coronary artery dissection and potential association with coronary vasospasm. *Cardiovasc Interv Ther* 2012; 27: 121-126. PMID: [22623008](#)
- Mori R, Macaya F, Escaned J, et al. Endothelial Dysfunction and Epicardial Coronary Spasm in a Woman With Previous Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: e219-e220. PMID: [33248982](#)
- Waterbury TM, Tweet MS, Hayes SN, et al. Coronary endothelial function and spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 90-95. PMID: [30124050](#)
- Montone RA, Gurgoglione FL, Del Buono MG, et al. Interplay Between Myocardial Bridging and Coronary Spasm in Patients With

- Myocardial Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries: Pathogenic and Prognostic Implications. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020535. PMID: [34259010](#)
43. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015; 131: 861-870. PMID: [25587100](#)
 44. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003443. PMID: [29246884](#)
 45. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017; 135: 1481-1489. PMID: [28179398](#)
 46. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018; 39: 91-98. PMID: [29228159](#)
 47. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc* 2018; e009174. PMID: [29954744](#)
 48. Choo EH, Chang K, Lee KY, et al. KAMIR - NIH Investigators. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011990. PMID: [31284804](#)
 49. Eggers KM, Hjort M, Baron T, et al. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *J Intern Med* 2019; 285: 419-428. PMID: [30474313](#)
 50. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. *Eur Heart J* 2020; 41: 870-878. PMID: [31222249](#)
 51. Ishii M, Kaikita K, Sakamoto K, et al. JROAD Investigators. Characteristics and in-hospital mortality of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease in super-aging society. *Int J Cardiol* 2020; 301: 108-113. PMID: [31740139](#)
 52. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, et al. Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis From the MINOCA Global Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021; 14: e007880. PMID: [34784229](#)
 53. Sueda S, Sakaue T. Coronary artery spasm-induced acute myocardial infarction in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Heart Vessels* 2021; 36: 1804-1810. PMID: [34213596](#)
 54. 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. PMID: [10334407](#)
 55. 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. PMID: [22322081](#)
 56. Suda A, Seitz A, Odaka Y, et al. Assessment of coronary vasomotor responses to acetylcholine in German and Japanese patients with epicardial coronary spasm—more similarities than differences? *Heart Vessels* 2021; 36: 337-344. PMID: [33044621](#)
 57. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017; 389: 1907-1918. PMID: [28408086](#)
 58. Matsukawa R, Michikawa T, Ueda K, et al. Desert dust is a risk factor for the incidence of acute myocardial infarction in Western Japan. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 743-748. PMID: [25074374](#)
 59. Kojima S, Michikawa T, Ueda K, et al. Asian dust exposure triggers acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017; 38: 3202-3208. PMID: [29020374](#)
 60. Ishii M, Seki T, Kaikita K, et al. JROAD Investigators. Short-term exposure to desert dust and the risk of acute myocardial infarction in Japan: a time-stratified case-cross-over study. *Eur J Epidemiol* 2020; 35: 455-464. PMID: [31950372](#)
 61. Ishii M, Seki T, Kaikita K, et al. JROAD Investigators. Association of short-term exposure to air pollution with myocardial infarction with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1435-1444. PMID: [34695220](#)
 62. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87: 76-79. PMID: [8419026](#)
 63. 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. PMID: [10646952](#)
 64. 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. PMID: [9737779](#)
 65. Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998; 32: 521-526. PMID: [9740620](#)
 66. Shimasaki Y, Yasue H, Yoshimura M, et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1506-1510. PMID: [9626827](#)
 67. Mizuno Y, Harada E, Morita S, et al. East asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: Possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome. *Circulation* 2015; 131: 1665-1673. PMID: [25759460](#)
 68. Mizuno Y, Hokimoto S, Harada E, et al. Variant Aldehyde Dehydrogenase 2 (*ALDH2*2*) Is a Risk Factor for Coronary Spasm and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003247. PMID: [27153870](#)
 69. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med* 2020; 133: 73-83. PMID: [31260664](#)
 70. Sörensson P, Ekenbäck C, Lundin M, et al. Early Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 1774-1783. PMID: [33865778](#)
 71. Tateishi K, Saito Y, Kitahara H, et al. Safety and usefulness of acetylcholine provocation test in patients with no culprit lesions on emergency coronary angiography. *Int J Cardiol* 2018; 269: 27-30. PMID: [29980367](#)
 72. Probst S, Seitz A, Martínez Pereyra V, et al. Safety assessment and results of coronary spasm provocation testing in patients with myocardial infarction with unobstructed coronary arteries compared to patients with stable angina and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 380-387. PMID: [32508106](#)
 73. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al. Impaired coronary flow reserve immediately after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993; 69: 288-292. PMID: [8489858](#)
 74. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1453-1461. PMID: [10334408](#)
 75. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 Suppl: S21-S29. PMID: [16458167](#)
 76. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 Suppl: S4-S20. PMID: [16458170](#)
 77. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008; 117: 1787-1801. PMID: [18378615](#)
 78. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362: 886-895. PMID: [20220183](#)
 79. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33: 734-744. PMID: [21911339](#)
 80. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1445-1453. PMID: [26404197](#)
 81. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: The CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2841-2855. PMID: [30266608](#)

82. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2019; 40: 1426-1435. PMID: [30561616](#)
83. Gitto M, Gentile F, Nowbar AN, et al. Gender-related differences in clinical presentation and angiographic findings in patients with Ischemia and No Obstructive Coronary Artery disease (INOCA): A single-center observational registry. *Int J Angiol* 2020; 29: 250-255. PMID: [33268976](#)
84. von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 722-725. PMID: [14970106](#)
85. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009; 169: 843-850. PMID: [19433695](#)
86. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2825-2832. PMID: [20579539](#)
87. Sharaf B, Wood T, Shaw L, et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J* 2013; 166: 134-141. PMID: [23816032](#)
88. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014; 129: 2518-2527. PMID: [24787469](#)
89. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 2135-2146. PMID: [29688324](#)
90. AlBadri A, Bairey Merz CN, Johnson BD, et al. Impact of abnormal coronary reactivity on long-term clinical outcomes in women. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 684-693. PMID: [30765035](#)
91. Lanza GA, Crea F, Kaski JC. Clinical outcomes in patients with primary stable microvascular angina: is the jury still out? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; 5: 283-291. PMID: [31168622](#)
92. Al-Badri A, Tahhan AS, Sabbak N, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and high-sensitivity troponin levels predict outcomes in nonobstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e015515. PMID: [32301366](#)
93. Schroder J, Michelsen MM, Mygind ND, et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur Heart J* 2021; 42: 228-239. PMID: [33477168](#)
94. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312: 1754-1763. PMID: [25369489](#)
95. Lee SH, Shin D, Lee JM, et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e025171. PMID: [35475358](#)
96. Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, et al. Symptoms of angina pectoris increase the probability of disability pension and premature exit from the workforce even in the absence of obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3294-3303. PMID: [24071763](#)
97. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: Results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-2999. PMID: [15197152](#)
98. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Investigators. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: Results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute--sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2006; 114: 894-904. PMID: [16923752](#)
99. Jespersen L, Abildstrøm SZ, Hvelplund A, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e93170. PMID: [24705387](#)
100. Schumann CL, Mathew RC, Dean JL, et al. Functional and economic impact of INOCA and influence of coronary microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 1369-1379. PMID: [33865784](#)
101. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; 41: 3504-3520. PMID: [32626906](#)
102. Perera D, Berry C, Hoole SP, et al. Invasive coronary physiology in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: a consensus document from the coronary microvascular dysfunction workstream of the British Heart Foundation/National Institute for Health Research Partnership. *Heart* 2022; 109: 88-95. PMID: [35318254](#)
103. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351: 1165-1169. PMID: [9643687](#)
104. 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. PMID: [11869851](#)
105. Ohba K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e002485. PMID: [23316292](#)
106. 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. PMID: [23858100](#)
107. Kaikita K, Ishii M, Sato K, et al. Determinants of myocardial lactate production during acetylcholine provocation test in patients with coronary spasm. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002387. PMID: [26656861](#)
108. Akasaka T, Hokimoto S, Sueta D, et al. Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1494-H1500. PMID: [26993229](#)
109. Hokimoto S, Tabata N, Yamanaga K, et al. Prevalence of coronary macro- and micro-vascular dysfunctions after drug-eluting stent implantation without in-stent restenosis. *Int J Cardiol* 2016; 222: 185-194. PMID: [27497093](#)
110. Takahashi J, Suda A, Yasuda S, et al. Measurement of myocardial lactate production for diagnosis of coronary microvascular spasm. *J Vis Exp* 2021; 175: e62558. PMID: [34605803](#)
111. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities—from bench to bedside. *Eur Heart J* 2014; 35: 3180-3193. PMID: [25354517](#)
112. Nishimiya K, Suda A, Fukui K, et al. Prognostic links between OCT-delineated coronary morphologies and coronary functional abnormalities in patients with INOCA. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 606-618. PMID: [33736768](#)
113. Pirozzolo G, Martínez Pereyra V, Hubert A, et al. Coronary artery spasm and impaired myocardial perfusion in patients with ANOCA: Predictors from a multimodality study using stress CMR and acetylcholine testing. *Int J Cardiol* 2021; 343: 5-11. PMID: [34499976](#)
114. Montone RA, Rinaldi R, Del Buono MG, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2022; 18: e666-e676. PMID: [35377315](#)
115. Seitz A, Martínez Pereyra V, Sechtem U, et al. Update on coronary artery spasm 2022 – A narrative review. *Int J Cardiol* 2022; 359: 1-6. PMID: [35429510](#)
116. Kim DW, Her SH, Ahn Y, et al. Clinical outcome according to spasm type of single coronary artery provoked by intracoronary ergonovine tests in patients without significant organic stenosis. *Int J Cardiol* 2018; 252: 6-12. PMID: [29249438](#)
117. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735-741. PMID: [11320360](#)
118. Lerman A, Sopko G. Women and cardiovascular heart disease: clinical implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Are we smarter? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 Suppl: S59-S62. PMID: [16458173](#)
119. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, et al. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2349-2358. PMID: [29096805](#)
120. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, et al. Coronary Vasomotor Disorders International Study Group (COVADIS). The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J* 2017; 38: 473-477. PMID: [27907892](#)
121. Dryer K, Gajjar M, Narang N, et al. Coronary microvascular dysfunction

- tion in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314: H1033-H1042. PMID: [29424571](#)
122. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018; 39: 3439-3450. PMID: [30165580](#)
 123. Allan T, Dryer K, Fearon WF, et al. Coronary microvascular dysfunction and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2019; 25: 843-845. PMID: [31487534](#)
 124. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Physiol* 2019; 10: 1347. PMID: [31749710](#)
 125. Tromp J, Hage C, Ouwerkerk W, et al. Biomarker correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2019; 140: 1359-1361. PMID: [31609659](#)
 126. Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 765-772. PMID: [32949186](#)
 127. Hage C, Svedlund S, Saraste A, et al. Association of coronary microvascular dysfunction with heart failure hospitalizations and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A follow-up in the PROMIS-HFpEF Study. *J Card Fail* 2020; 26: 1016-1021. PMID: [32846205](#)
 128. Miller VM. Universality of sex differences in cardiovascular outcomes: where do we go from here? *Eur Heart J* 2020; 41: 1697-1699. PMID: [32357237](#)
 129. Suhrs HE, Schroder J, Bové KB, et al. Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function—Are they linked? *PLoS One* 2020; 15: e0236035. PMID: [32673354](#)
 130. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 432-441. PMID: [31840366](#)
 131. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830-840. PMID: [17314342](#)
 132. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 1101-1111. PMID: [24366916](#)
 133. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 48-62. PMID: [25311229](#)
 134. Godo S, Suda A, Takahashi J, et al. Coronary microvascular dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 1625-1637. PMID: [33761763](#)
 135. Godo S, Takahashi J, Yasuda S, et al. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021; 78 Suppl: S19-S29. PMID: [34840261](#)
 136. Shimokawa H. Coronary vasomotion abnormalities. Springer Singapore, 2021: 1-155.
 137. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78: 2779-2801. PMID: [25273915](#)
 138. Aldiwani H, Mahdai S, Alhatem G, et al. Microvascular angina: diagnosis and management. *Eur Cardiol* 2021; 16: e46. PMID: [34950242](#)
 139. Takahashi J, Suda A, Nishimiya K, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary functional abnormalities. *Eur Cardiol* 2021; 16: e30. PMID: [34603510](#)
 140. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of coronary microvascular disease and coronary vasospasm in patients with nonobstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e023207. PMID: [35301851](#)
 141. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015; 131: 1054-1060. PMID: [25712205](#)
 142. Ford TJ, Yui E, Sidik N, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease: Prevalence and correlates of coronary vasomotion disorders. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e008126. PMID: [31833416](#)
 143. Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2350-2360. PMID: [31699275](#)
 144. Ohura-Kajitani S, Shiroto T, Godo S, et al. Marked impairment of endothelium-dependent digital vasodilatations in patients with microvascular angina: Evidence for systemic small artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 1400-1412. PMID: [32237907](#)
 145. Yamanaga K, Tsujita K, Komura N, et al. Single-wire pressure and flow velocity measurement for quantifying microvascular dysfunction in patients with coronary vasospastic angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: H478-H484. PMID: [25527779](#)
 146. Teragawa H, Oshita C, Uchimura Y, et al. Coronary microvascular vasodilatory function: Related clinical features and differences according to the different coronary arteries and types of coronary spasm. *J Clin Med* 2021; 11: 130. PMID: [35011869](#)
 147. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, et al. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003; 67: 1029-1035. PMID: [14639019](#)
 148. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: A substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010; 23: 511-519. PMID: [21029178](#)
 149. 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. PMID: [23916938](#)
 150. Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Acetylcholine-provoked coronary spasm at site of significant organic stenosis predicts poor prognosis in patients with coronary vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1105-1115. PMID: [26337988](#)
 151. Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Changes in the risk factors for coronary spasm. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; 12: 85-87. PMID: [28616549](#)
 152. Godo S, Corban MT, Toya T, et al. Association of coronary microvascular endothelial dysfunction with vulnerable plaque characteristics in early coronary atherosclerosis. *EuroIntervention* 2020; 16: 387-394. PMID: [31403459](#)
 153. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, et al. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: A woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1918-1933. PMID: [26493665](#)
 154. Eskerud I, Gerdtts E, Larsen TH, et al. Total coronary atherosclerotic plaque burden is associated with myocardial ischemia in non-obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; 35: 100831. PMID: [34258383](#)
 155. Mehta PK, Quesada O, Al-Badri A, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2022; 348: 1-8. PMID: [34902504](#)
 156. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: Results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 646-653. PMID: [22721660](#)
 157. 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. PMID: [22782943](#)
 158. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014; 129: 1723-1730. PMID: [24573349](#)
 159. Reriani M, Sara JD, Flammer AJ, et al. Coronary endothelial function testing provides superior discrimination compared with standard clinical risk scoring in prediction of cardiovascular events. *Coron Artery Dis* 2016; 27: 213-220. PMID: [26882018](#)
 160. Hao K, Takahashi J, Kikuchi Y, et al. Prognostic impacts of comorbid significant coronary stenosis and coronary artery spasm in patients with stable coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e017831. PMID: [33455423](#)
 161. Konst RE, Damman P, Pellegrini D, et al. Diagnostic approach in patients with angina and no obstructive coronary artery disease: emphasising the role of the coronary function test. *Neth Heart J* 2021; 29: 121-128. PMID: [33415605](#)
 162. Heggie R, Briggs A, Stanley B, et al. Stratified medicine using invasive coronary function testing in angina: A cost-effectiveness analysis of the British Heart Foundation CorMicA trial. *Int J Cardiol* 2021; 337: 44-51. PMID: [33992700](#)
 163. Feenstra RGT, Seitz A, Boerhout CKM, et al. Principles and pitfalls in coronary vasomotor function testing. *EuroIntervention* 2022; 17: 1271-1280. PMID: [34278990](#)
 164. Morrow AJ, Ford TJ, Mangion K, et al. Rationale and design of the Medical Research Council's Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE) trial. *Am Heart J* 2020; 229: 70-80. PMID: [32942043](#)

165. Sidik NP, McEntegart M, Roditi G, et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram (CorCTCA) study. *Am Heart J* 2020; 221: 48-59. PMID: [31911341](#)
166. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J* 2021; 237: 90-103. PMID: [33745898](#)
167. Odaka Y, Takahashi J, Tsuburaya R, et al. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38: 489-496. PMID: [27694191](#)
168. 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. PMID: [3047196](#)
169. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 144: e368-e454. PMID: [34709879](#)
170. AlBadri A, Sharif B, Wei J, et al. Intracoronary Bolus Injection Versus Intravenous Infusion of Adenosine for Assessment of Coronary Flow Velocity Reserve in Women With Signs and Symptoms of Myocardial Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2125-2127. PMID: [30336817](#)
171. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018; 39: 840-849. PMID: [29293969](#)
172. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, et al. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1554-1558. PMID: [17504803](#)
173. Shufelt CL, Thomson LE, Goykhman P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013; 3: 153-160. PMID: [24282764](#)
174. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015; 131: 19-27. PMID: [25400060](#)
175. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation* 2017; 135: 566-577. PMID: [27881570](#)
176. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 161-173. PMID: [30654888](#)
177. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1100-1107. PMID: [28813561](#)
178. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, et al. Myocardial blood flow reserve assessed by positron emission tomography myocardial perfusion imaging identifies patients with a survival benefit from early revascularization. *Eur Heart J* 2020; 41: 759-768. PMID: [31228200](#)
179. Bom MJ, van Diemen PA, Driessen RS, et al. Prognostic value of [¹⁸O] H₂O positron emission tomography-derived global and regional myocardial perfusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 777-786. PMID: [31620792](#)
180. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, et al. Integrated noninvasive physiological assessment of coronary circulatory function and impact on cardiovascular mortality in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2017; 136: 2325-2336. PMID: [28864442](#)
181. Kato S, Saito N, Nakachi T, et al. Stress perfusion coronary flow reserve versus cardiac magnetic resonance for known or suspected CAD. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 869-879. PMID: [28797357](#)
182. Indorkar R, Kwong RY, Romano S, et al. Global coronary flow reserve measured during stress cardiac magnetic resonance imaging is an independent predictor of adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1686-1695. PMID: [30409558](#)
183. Zorach B, Shaw PW, Bourque J, et al. Quantitative cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging identifies reduced flow reserve in microvascular coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018; 20: 14. PMID: [29471856](#)
184. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, et al. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009; 103: 626-631. PMID: [19231324](#)
185. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003064. PMID: [27068634](#)
186. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900-2902. PMID: [15860848](#)
187. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 503-522. PMID: [32218531](#)
188. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 75-82. PMID: [17636329](#)
189. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, et al. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5280-5286. PMID: [21079148](#)
190. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol* 2014; 25: 1059-1064. PMID: [24558023](#)
191. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, et al. *In vitro* evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res* 1993; 53: 3028-3033. PMID: [8391384](#)
192. Cwikiel M, Eskilsson J, Wieslander JB, et al. The appearance of endothelium in small arteries after treatment with 5-fluorouracil. An electron microscopic study of late effects in rabbits. *Scanning Microsc* 1996; 10: 805-18; discussion 819. PMID: [9813641](#)
193. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011; 124: 1774-1782. PMID: [22007100](#)
194. Otsu K, Tajiri K, Sakai S, et al. Vasospastic angina following immune checkpoint blockade. *Eur Heart J* 2020; 41: 1702. PMID: [31697341](#)
195. Sueta D, Suyama K, Sueta A, et al. Lenvatinib, an oral multi-kinases inhibitor, -associated hypertension: Potential role of vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 2017; 260: 116-120. PMID: [28390289](#)
196. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 974-984. PMID: [23582737](#)
197. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 487-493. PMID: [16418875](#)
198. Zafar A, Drobni ZD, Lei M, et al. The efficacy and safety of cardio-protective therapy in patients with 5-FU (Fluorouracil)-associated coronary vasospasm. *PLoS One* 2022; 17: e0265767. PMID: [35390017](#)
199. 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. PMID: [2316451](#)
200. Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, et al. Importance of magnesium deficiency in alcohol-induced variant angina. *Am J Cardiol* 1994; 73: 813-816. PMID: [8160621](#)
201. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 149-156. PMID: [16455479](#)
202. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm — Clinical features, pathogenesis and treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2019; 95: 53-66. PMID: [30745502](#)
203. Hill BG, Bhatnagar A. Beyond reactive oxygen species: Aldehydes as arbiters of alarm and adaptation. *Circ Res* 2009; 105: 1044-1046. PMID: [19926880](#)
204. Singh S, Brocker C, Koppaka V, et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic Biol Med* 2013; 56: 89-101. PMID: [23195683](#)
205. Chen CH, Budas GR, Churchill EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. *Science* 2008; 321: 1493-1495. PMID: [18787169](#)
206. Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. *Physiol Rev* 2014; 94: 1-34. PMID: [24382882](#)
207. Takeuchi F, Yokota M, Yamamoto K, et al. Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 333-340. PMID: [21971053](#)
208. Gu JY, Li LW. *ALDH2* Glu504Lys polymorphism and susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction in East Asians: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2014; 45: 76-83. PMID: [24333098](#)
209. Mizuno Y, Morita S, Harada E, et al. Alcohol flushing and positive ethanol patch test in patients with coronary spastic angina: possible role of aldehyde dehydrogenase 2 polymorphisms. *Intern Med* 2013; 52: 2593-2598. PMID: [24292747](#)

210. Mizuno Y, Hokimoto S, Harada E, et al. Variant Aldehyde Dehydrogenase 2 (*ALDH2*2*) in East Asians Interactively Exacerbates Tobacco Smoking Risk for Coronary Spas — Possible Role of Reactive Aldehydes. *Circ J* 2016; 81: 96-102. PMID: [27904031](#)
211. Daiber A, Oelze M, Wenzel P, et al. Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: Roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 33-48. PMID: [19307691](#)
212. Takahashi J, Nihei T, Takagi Y, et al. Japanese Coronary Spasm Association. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur Heart J* 2015; 36: 228-237. PMID: [25189599](#)
213. Mizuno Y, Harada E, Kugimiya F, et al. East Asians Variant Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 Genotype Exacerbates Nitrate Tolerance in Patients With Coronary Spastic Angina. *Circ J* 2020; 84: 479-486. PMID: [32009064](#)
214. Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, et al. Nitrate tolerance as a possible cause of multidrug-resistant coronary artery spasm. *Int Heart J* 2010; 51: 211-213. PMID: [20558913](#)
215. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)* 2017; 219: 22-96. PMID: [26706498](#)
216. Sucato V, Novo G, Saladino A, et al. Coronary microvascular dysfunction. *Minerva Cardioangiol* 2020; 68: 153-163. PMID: [32083426](#)
217. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of Ischemic Heart Disease: Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation* 2018; 138: 1463-1480. PMID: [30354347](#)
218. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circ J* 2012; 76: 818-820. PMID: [22374148](#)
219. Masi S, Rizzoni D, Taddei S, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J* 2021; 42: 2590-2604. PMID: [33257973](#)
220. Tsai SH, Lu G, Xu X, et al. Enhanced endothelin-1/Rho-kinase signalling and coronary microvascular dysfunction in hypertensive myocardial hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 1329-1337. PMID: [28575410](#)
221. Maseri A, Lanza GA. Angina pectoris caused by microvascular spasm. *Lancet* 1998; 352: 237-238. PMID: [9683241](#)
222. 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. PMID: [16220069](#)
223. 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. PMID: [9809938](#)
224. Jansen TPJ, Elias-Smale SE, van den Oord S, et al. Sex Differences in Coronary Function Test Results in Patient With Angina and Non-obstructive Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 750071. PMID: [34722680](#)
225. 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. PMID: [11744131](#)
226. Ong P, Pirozzolo G, Athanasiadis A, et al. Epicardial Coronary Spasm in Women With Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries Is Linked With a Positive Family History: An Observational Study. *Clin Ther* 2018; 40: 1584-1590. PMID: [30122309](#)
227. Probst S, Seitz A, Martínez Pereyra V, et al. Safety assessment and results of coronary spasm provocation testing in patients with myocardial infarction with unobstructed coronary arteries compared to patients with stable angina and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 380-387. PMID: [33609124](#)
228. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, et al. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther* 2021; 36: 39-51. PMID: [33108592](#)
229. Vidal-Perez R, Abou Jokh Casas C, Agra-Bermejo RM, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions. *World J Cardiol* 2019; 11: 305-315. PMID: [31908730](#)
230. Pirozzolo G, Seitz A, Athanasiadis A, et al. Microvascular spasm in non-ST-segment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA). *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 246-254. PMID: [31236694](#)
231. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317-2325. PMID: [20516386](#)
232. Montone RA, Niccoli G, Russo M, et al. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 435-443. PMID: [31270616](#)
233. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2212-2241. PMID: [28291663](#)
234. Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to iFR: Are They All Equal? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3088-3096. PMID: [29268922](#)
235. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 95: 522-528. PMID: [9008472](#)
236. Sueda S, Kohno H. Differential Incidence and Morphology of Spasm According to Coronary Arterial Location by Intracoronary Ergonovine Spasm Provocation Testing. *Circ J* 2017; 81: 831-836. PMID: [28331112](#)
237. Sueda S, Sakaue T. Intracoronary ergonovine testing among 505 consecutive Japanese patients with angina-like chest pain and unobstructed coronary artery disease. *Heart Vessels* 2022; 37: 931-941. PMID: [35059807](#)
238. Reis SE, Holubkov R, Lee JS, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1469-1475. PMID: [10334410](#)
239. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: Superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation* 2006; 113: 2054-2061. PMID: [16636168](#)
240. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, et al. COVADIS Study Group. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1847-1864. PMID: [32819476](#)
241. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e005361. PMID: [29222132](#)
242. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-1824. PMID: [10334456](#)
243. Phan A, Shufelt C, Merz CN. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease. *JAMA* 2009; 301: 1468-1474. PMID: [19351944](#)
244. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 2455-2462. PMID: [30608528](#)
245. Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, et al. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1675-1679. PMID: [10577555](#)
246. Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K, et al. Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 2007; 71: 220-225. PMID: [17251671](#)
247. 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. PMID: [16249221](#)
248. Togni M, Windecker S, Cocchia R, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 231-236. PMID: [16022947](#)
249. Puricel S, Kallinikou Z, Espinola J, et al. Comparison of endothelium-dependent and -independent vasomotor response after albuminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent and persistent polymer everolimus-eluting stent implantation (COMPARE-IT). *Int J Cardiol* 2016; 202: 525-531. PMID: [26440470](#)
250. 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. PMID: [21297201](#)
251. Mitsutake Y, Ueno T, Yokoyama S, et al. Coronary endothelial dys-

- function distal to stent of first-generation drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 966-973. PMID: [22995884](#)
252. Nakata T, Fujii K, Fukunaga M, et al. Morphological, Functional, and Biological Vascular Healing Response 6 Months After Drug-Eluting Stent Implantation: A Randomized Comparison of Three Drug-Eluting Stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 88: 350-357. PMID: [26526816](#)
253. Minami Y, Kaneda H, Inoue M, et al. Endothelial dysfunction following drug-eluting stent implantation: A systematic review of the literature. *Int J Cardiol* 2013; 165: 222-228. PMID: [22459395](#)
254. Akiyama Y, Matoba T, Katsuki S, et al. Comparison of Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries with Bare Metal and 2nd-Generation Drug-Eluting Stents. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 379-392. PMID: [33612554](#)
255. Hokimoto S, Tabata N, Sueta D, et al. The real-world prevalence of cardiovascular events related to coronary spasm after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2016; 68: 20-28. PMID: [26993264](#)
256. Hata R, Oka N, Kubo S, et al. Impact of Stent Type and Presence of Vasospastic Angina on Long-Term Prognosis. *Circ J* 2018; 82: 469-476. PMID: [28659551](#)
257. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation* 2014; 129: 211-223. PMID: [24163064](#)
258. 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. PMID: [19958969](#)
259. 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. PMID: [22813839](#)
260. Nishimiya K, Matsumoto Y, Uzuka H, et al. Beneficial Effects of a Novel Bioabsorbable Polymer Coating on Enhanced Coronary Vasoconstricting Responses After Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 281-291. PMID: [26847120](#)
261. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shindo T, et al. Association of Adventitial Vasa Vasorum and Inflammation With Coronary Hyperconstriction After Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs In Vivo. *Circ J* 2015; 79: 1787-1798. PMID: [26027445](#)
262. Ohyama K, Matsumoto Y, Amamizu H, et al. Association of Coronary Perivascular Adipose Tissue Inflammation and Drug-Eluting Stent-Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs: ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1757-1764. PMID: [28751570](#)
263. Amamizu H, Matsumoto Y, Morosawa S, et al. Cardiac Lymphatic Dysfunction Causes Drug-Eluting Stent-Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs In Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: 741-753. PMID: [30816801](#)
264. Hiroki J, Shimokawa H, Higashi M, et al. Inflammatory stimuli up-regulate Rho-kinase in human coronary vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 537-546. PMID: [15276023](#)
265. 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. PMID: [21624903](#)
266. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, et al. NOVEL Investigators. Beneficial effects of long-acting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: The NOVEL study. *Eur Heart J* 2016; 37: 2713-2721. PMID: [27354043](#)
267. Sawano M, Katsuki T, Kitai T, et al. Beta blockers versus calcium channel blockers for provocation of vasospastic angina after drug-eluting stent implantation: a multicentre prospective randomised trial. *Open Heart* 2020; 7: e001406. PMID: [33087441](#)
268. Li JJ, Chu JM, Zhang CY. Variant angina in a 17-year-old male. *Acta Cardiol* 2005; 60: 69-71. PMID: [15779857](#)
269. 森敏純, 竹原康介, 田中宏治, 他. 10歳代に発症した急性心筋梗塞の2例. *日心臓病会誌* 2008; 1: 159-163.
270. 小田中豊, 奥村謙一, 尾崎智康, 他. 小児期発症冠攣縮性狭心症 (coronary spastic angina: CSA) の2例—小児期発症CSAの文献的考察を含めて—. *日小循環誌* 2009; 28: 56-64.
271. Kobayashi K, Kouzuma R, Tsutsui M, et al. Vasospastic angina in a 16-year-old female —Report of the Youngest Female Patient and Review of the Literature. *Circ J* 2003; 67: 467-469. PMID: [12736490](#)
272. Okajima Y, Hirai A, Higashi M, et al. Vasospastic angina in a 13-year-old female patient whose only symptom was toothache. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 68-71. PMID: [17203338](#)
273. Hosoi T, Koyama Y, Tange S, et al. Acute myocardial infarction due to vasospasm in a 13-year-old-boy. *Jpn Circ J* 1997; 61: 536-542. PMID: [9225201](#)
274. 長谷川真紀, 谷口和夫, 住友直方, 他. Vasospastic anginaに伴う心室細動と考えられた1小児例. *心臓* 2005; 37 suppl: 170-174.
275. Hoshino S, Tsuda E, Miyazaki A. Vasospastic angina and asymptomatic moyamoya disease in a 14-year-old girl. *Pediatr Int* 2018; 60: 296-297. PMID: [29480584](#)
276. Fukuda N, Kurokawa S, Maeda K, et al. A young girl with vasospastic angina associated with mutation in endothelial nitric oxide synthase gene—a case report. *Angiology* 2003; 54: 233-237. PMID: [12678200](#)
277. 池田翔, 石井卓, 細川奨, 他. Reactive Hyperemia-Peripheral Arterial Tonometry (RH-PAT) により血管内皮機能障害が示唆された冠攣縮性狭心症の10歳男児例. *日小循環誌* 2021; 37: 220-226.
278. Castellano-Martinez A, Rodriguez-Gonzalez M. Coronary artery spasm due to intravenous atropine infusion in a child: possible Kounis syndrome. *Cardiol Young* 2018; 28: 616-618. PMID: [29316984](#)
279. Jefferies JL, Treisman B. Prinzmetal angina in a teenage girl. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 486-487. PMID: [16132270](#)
280. Lim CW, Hia CP, Chia BL, et al. Variant angina in a 6-year-old boy. *Int J Cardiol* 2007; 115: e24-e26. PMID: [17067693](#)
281. 小川俊一. 小児における冠攣縮性狭心症に対する侵襲的診断法の重要性と問題点. *日小循環誌* 2009; 28: 65-66.
282. Sueda S. Young vasospastic angina patients less than 20 years old. *Circ J* 2019; 83: 1925-1928. PMID: [31378771](#)
283. 水野隼人, 長井典子, 五藤明德, 他. 小児期より冠攣縮性狭心症で予防内服での中期フォロー中に心室細動によって院外心停止をきたした1例. *日小循環誌* 2021; 57: S2P45-3.
284. 日本循環器学会 / 日本心臓血管外科学会. 2020年改訂版 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Fukazawa_Kobayashi.pdf
285. Tsuda E, Yasuda T, Naito H. Vasospastic angina in Kawasaki disease. *J Cardiol* 2008; 51: 65-69. PMID: [18522777](#)
286. Kudo Y, Suda K, Kishimoto S, et al. Vasospastic angina in a school child long after Kawasaki disease. *Circulation* 2015; 131 suppl: A199.
287. Subramanian S, Gaum WE. Acute myocardial infarction caused by transient coronary vasospasm in a child with Kawasaki disease and no coronary aneurysms. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 875-877. PMID: [20422172](#)
288. 水野祐紀子, 神谷千津子, 田路明彦, 他. 冠攣縮による狭心症または心筋梗塞を合併した13妊婦の検討. *日産婦誌* 2019; 71臨増: S-537.
289. Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H, et al. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997; 96: 454-461. PMID: [9244212](#)
290. Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, et al. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1074-1080. PMID: [9562009](#)
291. Murakami H, Hirokami M, Hanawa N, et al. Acetylcholine-induced coronary spasm with a history of Kawasaki disease: Case report. *Circ J* 2003; 67: 273-274. PMID: [12604881](#)
292. Furuuya H, Odagawa Y, Katoh C, et al. Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using ¹⁵O-water positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2878-2884. PMID: [12070117](#)
293. 末田章三, 天下晃, 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. PMID: [17243628](#)
294. 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—. *日本医事新報* 2005: 12-17.
295. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016; 80: 289-298. PMID: [26686994](#)
296. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2019; 83: 1085-1196. PMID: [30930428](#)
297. 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. PMID: [3769179](#)
298. 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. PMID: [3342484](#)
299. 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. PMID: [10215281](#)
300. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, et al. SCAST (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators. 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. PMID: [18452779](#)
301. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978; 299: 695-702. PMID: [210380](#)
302. Yasue H. Pathophysiology and treatment of coronary arterial spasm. *Chest* 1980; 78 Suppl: 216-223. PMID: [6772385](#)
303. Schroeder JS, Bolen JL, Quint RA, et al. Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. New test with results in 57 patients undergoing coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1977; 40: 487-491. PMID: [910712](#)
304. 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. PMID: [16132310](#)
305. Sueda S, Izoë 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. PMID: [16247207](#)
306. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78: 1-9. PMID: [3260150](#)
307. 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 non-infarct-related artery. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 752-758. PMID: [1545069](#)
308. 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 Suppl: 27-34.
309. Curry RC Jr, Pepine CJ, Sabom MB, et al. Similarities of ergonovine-induced and spontaneous attacks of variant angina. *Circulation* 1979; 59: 307-312. PMID: [103658](#)
310. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: Importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980; 46: 329-334. PMID: [6773407](#)
311. 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. PMID: [3815770](#)
312. 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ズムの検討. *呼と循* 1987; 35: 191-195. PMID: [3575900](#)
313. 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. PMID: [15258686](#)
314. 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. PMID: [7200405](#)
315. 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. PMID: [1607510](#)
316. 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. PMID: [12966266](#)
317. Kanazawa K, Suematsu M, Ishida T, et al. Disparity between serotonin- and acetylcholine-provoked coronary artery spasm. *Clin Cardiol* 1997; 20: 146-152. PMID: [9034644](#)
318. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Japanese Coronary Spasm Association. 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. PMID: [21406685](#)
319. Higgins CB, Wexler L, Silverman JF, et al. Spontaneously and pharmacologically provoked coronary arterial spasm in Prinzmetal variant angina. *Radiology* 1976; 119: 521-527. PMID: [935383](#)
320. 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: 35-47.
321. 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. PMID: [428106](#)
322. Sueda S, Kohno H, Miyoshi T, et al. Maximal acetylcholine dose of 200 µg into the left coronary artery as a spasm provocation test: comparison with 100 µg of acetylcholine. *Heart Vessels* 2015; 30: 771-778. PMID: [25179297](#)
323. Sueda S. Bronchial asthma and rest angina: Is it safe to perform acetylcholine spasm provocation tests in these patients? *Intern Med* 2020; 59: 3117-3122. PMID: [32788543](#)
324. Sueda S, Kohno H. Overview of complications during pharmacological spasm provocation tests. *J Cardiol* 2016; 68: 1-6. PMID: [27234219](#)
325. 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. PMID: [8294686](#)
326. 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. PMID: [10933354](#)
327. 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. PMID: [10966536](#)
328. 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. PMID: [2220883](#)
329. Ishida T, Hirata K, Sakoda T, et al. 5-HT_{1Dβ} receptor mediates the supersensitivity of isolated coronary artery to serotonin in variant angina. *Chest* 1998; 113: 243-244. PMID: [9440599](#)
330. 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. PMID: [7661058](#)
331. 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. PMID: [16635604](#)
332. Tsujita K, Sakamoto K, Kojima S, et al. Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: A virtual histology intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2411-2415. PMID: [23453453](#)
333. Nishi T, Kume T, Yamada R, et al. Layered Plaque in Organic Lesions in Patients With Coronary Artery Spasm. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e024880. PMID: [35322674](#)
334. Yamamoto T, Toshimitsu I, Ishida A. Healed plaque erosion as a cause of recurrent vasospastic angina: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2021; 5: ytab349. PMID: [34738054](#)
335. Okabe H, Sonoda S, Naka Y, et al. Healed Erosion: The Role of Pre-interventional Optical Coherence Tomography in a Patient Clinically Suspected of Having Unstable Angina with Coronary Spasm. *Intern Med* 2021; 60: 2241-2244. PMID: [33583890](#)
336. Shin ES, Her AY, Ann SH, et al. Thrombus and Plaque Erosion Characterized by Optical Coherence Tomography in Patients With Vasospastic Angina. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 459-466. PMID: [27939277](#)
337. Kahata M, Otsuka M, Kataoka S, et al. Successful angioplasty with intravascular ultrasound and optical frequency domain imaging guidance for tandem intramural hematoma caused by coronary artery spasm. *J Cardiol Cases* 2017; 16: 199-201. PMID: [30279834](#)
338. Vizzi V, Johnson TW, Jenkins N, et al. Dynamic separation of coronary artery medial and adventitial layers with vasospasm: New insights using OCT. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2344-2345. PMID: [23176766](#)
339. Wakabayashi K, Nishikura T, Shinke T, et al. Acute myocardial infarction caused by persistent coronary spasm associated with high-grade macrophage accumulation. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e234502. PMID: [32188619](#)
340. Tsujita K, Kaikita K, Araki S, et al. In Vivo optical coherence tomography visualization of intraplaque neovascularization at the site of coronary vasospasm: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 235. PMID: [27884129](#)
341. 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. PMID: [21958888](#)
342. Nakamura T, Horikoshi T, Kugiyama K. Structural Thickening of Medial Layer in Coronary Artery With Spasm in Patients With Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018028. PMID: [33442998](#)
343. Tanaka A, Taruya A, Shibata K, et al. Coronary artery lumen complexity as a new marker for refractory symptoms in patients with vasospastic angina. *Sci Rep* 2021; 11: 13. PMID: [33420164](#)

344. Takei Y, Mori H, Sone H, et al. Polygon-like luminal configuration captured by intracoronary optical frequency domain imaging of a spontaneous coronary spasm in an ST-elevation myocardial infarction patient. *Coron Artery Dis* 2019; 30: 314-315. PMID: [30883429](#)
345. Uchida Y, Uchida Y, Matsuyama A, et al. Functional medial thickening and folding of the internal elastic lamina in coronary spasm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H423-H430. PMID: [21169402](#)
346. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation* 2000; 101: 1319-1323. PMID: [10725293](#)
347. Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, et al. Relation of microchannel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1673-1678. PMID: [20538113](#)
348. Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, et al. Vasa Vasorum Restructuring in Human Atherosclerotic Plaque Vulnerability: A Clinical Optical Coherence Tomography Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2469-2477. PMID: [26065984](#)
349. Nishimiya K, Matsumoto Y, Wang H, et al. Absence of adventitial vasa vasorum formation at the coronary segment with myocardial bridge - An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2018; 250: 275-277. PMID: [28993001](#)
350. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934-940. PMID: [11181466](#)
351. Fracassi F, Crea F, Sugiyama T, et al. Healed Culprit Plaques in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2253-2263. PMID: [31072568](#)
352. Mizuno K. Classification of Plaque and Thrombus. In: Mizuno K, Takano M, editors. *Coronary Angioscopy*. Springer, Tokyo, 2015: 67-77.
353. Mitsutake Y, Yano H, Ishihara T, et al. Consensus document on the standard of coronary angiography examination and assessment from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther* 2022; 37: 35-39. PMID: [33743168](#)
354. Etsuda H, Mizuno K, Arakawa K, et al. Angioscopy in variant angina: coronary artery spasm and intimal injury. *Lancet* 1993; 342: 1322-1324. PMID: [7901635](#)
355. Teragawa H, Orita Y, Oshita C, et al. Intracoronary thrombogenicity in patients with vasospastic angina: An observation using coronary angiography. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 1632. PMID: [34573973](#)
356. Morimoto S, Shiga Y, Hiramitsu S, et al. Plaque rupture possibly induced by coronary spasm: An autopsy case of acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1988; 52: 1286-1292. PMID: [3225895](#)
357. Miyamoto S, Ogawa H, Soejima H, et al. Enhanced platelet aggregation in the coronary circulation after coronary spasm. *Thromb Res* 2001; 103: 377-386. PMID: [11553370](#)
358. Mitsutake Y, Ueno T, Ikeno F, et al. Second-generation everolimus-eluting stents demonstrate better vascular function, less thrombus formation, and less yellow intima than first-generation drug-eluting stents. *AsiaIntervention* 2015; 1: 33-40.
359. Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol* 1998; 81: 14E-17E. PMID: [9551589](#)
360. Okuno S, Ishihara T, Iida O, et al. Association of subclinical intrastent thrombus detected 9 months after implantation of 2nd-generation drug-eluting stent with future major adverse cardiac events - A coronary angiographic study. *Circ J* 2018; 82: 2299-2304. PMID: [29973431](#)
361. Kitano D, Takayama T, Sudo M, et al. Angioscopic differences of coronary intima between diffuse and focal coronary vasospasm: Comparison of optical coherence tomography findings. *J Cardiol* 2018; 72: 200-207. PMID: [29898865](#)
362. Roberts WC, Curry RC Jr, Isner JM, et al. Sudden death in Prinzmetal's angina with coronary spasm documented by angiography. Analysis of three necropsy patients. *Am J Cardiol* 1982; 50: 203-210. PMID: [7091002](#)
363. Kaski JC, Maseri A, Vejar M, et al. Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1456-1463. PMID: [2809004](#)
364. Park JY, Rha SW, Poddar KL, et al. Impact of low-dose aspirin on coronary artery spasm as assessed by intracoronary acetylcholine provocation test in Korean patients. *J Cardiol* 2012; 60: 187-191. PMID: [22770476](#)
365. Ueda Y, Matsuo K, Nishimoto Y, et al. In-stent yellow plaque at 1 year after implantation is associated with future event of very late stent failure: The DESNOTE Study (Detect the Event of Very late Stent Failure From the Drug-Eluting Stent Not Well Covered by NeoIntima Determined by Angioscopy). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 814-821. PMID: [25999104](#)
366. Sueda S. Clinical usefulness of myocardial scintigraphy in patients with vasospastic angina. *J Cardiol* 2020; 75: 494-499. PMID: [31862179](#)
367. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39: 3322-3330. PMID: [29850808](#)
368. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, et al. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982; 65: 281-285. PMID: [6797752](#)
369. Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D, et al. Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 336-347. PMID: [3874892](#)
370. Hashimoto A, Nakata T, Tsuchihashi K, et al. Postischemic functional recovery and BMIPP uptake after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 25-30. PMID: [8540452](#)
371. Nakata T, Hashimoto A, Eguchi M. Cardiac BMIPP imaging in acute myocardial infarction. *Int J Card Imaging* 1999; 15: 21-26. PMID: [10453399](#)
372. Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease: Results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1030-1036. PMID: [20947048](#)
373. Thomson LE, Wei J, Agarwal M, et al. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e002481. PMID: [25801710](#)
374. Zhou W, Lee JCY, Leung ST, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Coronary Microvascular Disease Using Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 602-611. PMID: [33248966](#)
375. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 427-450. PMID: [32094693](#)
376. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e002666. PMID: [25596143](#)
377. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-1953. PMID: [12075055](#)
378. Pilz G, Klos M, Ali E, et al. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 8. PMID: [18275591](#)
379. Engblom H, Xue H, Akil S, et al. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 78. PMID: [29047385](#)
380. NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会（日本医学放射線学会・日本腎臓学会）。腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン（第2版）。2009。
381. 日本循環器学会。2022年JCSガイドラインフォーカスアップデート版安定冠動脈疾患の診断と治療。 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Nakano.pdf
382. Rizvi A, Han D, Danad I, et al. Diagnostic Performance of Hybrid Cardiac Imaging Methods for Assessment of Obstructive Coronary Artery Disease Compared With Stand-Alone Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 589-599. PMID: [28823745](#)
383. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. NXT Trial Study Group. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1145-1155. PMID: [24486266](#)
384. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Sig-

- nificant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1316-1325. PMID: [30219398](#)
385. Schuijff JD, Matheson MB, Ostovaneh MR, et al. Ischemia and No Obstructive Stenosis (INOCA) at CT Angiography, CT Myocardial Perfusion, Invasive Coronary Angiography, and SPECT: The CORE320 Study. *Radiology* 2020; 294: 61-73. PMID: [31746688](#)
386. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Myocarditis or "true" infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis* 2015; 241: 87-91. PMID: [25967935](#)
387. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1146-1152. PMID: [26590396](#)
388. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1407-1424. PMID: [19796734](#)
389. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2008; 29: 2651-2659. PMID: [18820322](#)
390. Rolf A, Nef HM, Möllmann H, et al. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009; 30: 1635-1642. PMID: [19389788](#)
391. 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. PMID: [21771988](#)
392. Mejía-Rentería H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33: 1041-1059. PMID: [28501910](#)
393. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2015; 36: 3134-3146. PMID: [26112888](#)
394. Sorop O, van den Heuvel M, van Ditzhuijzen NS, et al. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 311: H1339-H1351. PMID: [27591223](#)
395. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, et al. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 453-463. PMID: [24746648](#)
396. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051. PMID: [3093861](#)
397. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376. PMID: [6253831](#)
398. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345-2352. PMID: [7729020](#)
399. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96: 3390-3395. PMID: [9396432](#)
400. 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. PMID: [20394872](#)
401. 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. PMID: [9822095](#)
402. Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003. PMID: [1927940](#)
403. Sanderson JE, Woo KS, Chung HK, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary arteries in syndrome X: effects of the cold pressor test. *Cardiology* 1997; 88: 414-417. PMID: [9286502](#)
404. Bøtker HE, Sonne HS, Sørensen KE. Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and in variant angina. *Am J Cardiol* 1996; 78: 182-186. PMID: [8712140](#)
405. Jalnapurkar S, Landes S, Wei J, et al. Coronary endothelial dysfunction appears to be a manifestation of a systemic process: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation - Coronary Vascular Dysfunction (WISE-CVD) study. *PLoS One* 2021; 16: e0257184. PMID: [34570768](#)
406. Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J* 2018; 39: 4086-4097. PMID: [30165438](#)
407. Tondi P, Santoliquido A, Di Giorgio A, et al. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1074-1077. PMID: [22013731](#)
408. Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 541-546. PMID: [9502632](#)
409. Nardone M, Miner S, McCarthy M, et al. Noninvasive Microvascular Indices Reveal Peripheral Vascular Abnormalities in Patients With Suspected Coronary Microvascular Dysfunction. *Can J Cardiol* 2020; 36: 1289-1297. PMID: [3253821](#)
410. Parrinello R, Sestito A, Di Franco A, et al. Peripheral arterial function and coronary microvascular function in patients with variant angina. *Cardiology* 2014; 129: 20-24. PMID: [24968863](#)
411. Saito Y, Kitahara H, Nishi T, et al. Decreased resting coronary flow and impaired endothelial function in patients with vasospastic angina. *Coron Artery Dis* 2019; 30: 291-296. PMID: [30702507](#)
412. Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, et al. Peripheral Reactive Hyperemia Index and Coronary Microvascular Function in Women With no Obstructive CAD: The iPOWER Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 411-417. PMID: [27056160](#)
413. Flinholm Raft K, Frestad D, Michelsen MM, et al. Peripheral Endothelial Function and Coronary Flow Velocity Reserve Are Not Associated in Women with Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study. *J Vasc Res* 2017; 54: 309-319. PMID: [28942444](#)
414. Schoenenberger AW, Adler E, Gujer S, et al. Prognostic value of an abnormal response to acetylcholine in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: Long-term follow-up of the Heart Quest cohort. *Int J Cardiol* 2016; 221: 539-545. PMID: [27414736](#)
415. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-954. PMID: [10704159](#)
416. Schächinger 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. PMID: [10779454](#)
417. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010; 31: 1142-1148. PMID: [20181680](#)
418. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, et al. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002270. PMID: [26567372](#)
419. Solomonica A, Wagner C, Lavi S. Endothelial Dysfunction Is Not Associated With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Cardiovasc Revasc Med* 2020; 21: 1539-1541. PMID: [32473907](#)
420. Mori R, Macaya F, Sara JD, et al. Non-invasive assessment of endothelial function in patients with spontaneous coronary artery dissection: A case-control study. *Int J Cardiol* 2020; 316: 40-42. PMID: [32380252](#)
421. 日本循環器学会. 日本血管不全学会. 血管不全の生理学的診断指針. ライフサイエンス出版 2021.
422. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003; 107: 3129-3132. PMID: [12821539](#)
423. Fearon WF, Aarnoudse W, Pijls NH, et al. Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: Experimental validation. *Circulation* 2004; 109: 2269-2272. PMID: [15136503](#)
424. Yong AS, Ho M, Shah MG, et al. Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 103-108. PMID: [22298800](#)
425. Yong AS, Layland J, Fearon WF, et al. Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 53-58. PMID: [23347861](#)
426. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103: 184-187. PMID: [11208673](#)
427. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary

- Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1158-1169. PMID: [26965536](#)
428. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015; 131: 528-535. PMID: [25480813](#)
429. Lee JM, Choi KH, Hwang D, et al. Prognostic Implication of Thrombolysis Coronary Flow Reserve in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve Measurement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1423-1433. PMID: [30093048](#)
430. Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2013; 127: 2436-2441. PMID: [23681066](#)
431. 日本循環器学会 / 日本心臓リハビリテーション学会. 2021年改訂版 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Makita.pdf
432. Sugisawa J, Matsumoto Y, Takeuchi M, et al. Beneficial effects of exercise training on physical performance in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol* 2021; 328: 14-21. PMID: [33309635](#)
433. Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, et al. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. *Circulation* 1992; 85: 905-909. PMID: [1537126](#)
434. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, et al. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996; 76: 967-1003. PMID: [8874491](#)
435. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 1994; 372: 231-236. PMID: [7969467](#)
436. 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. PMID: [8702756](#)
437. 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. PMID: [8662509](#)
438. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res* 2016; 118: 352-366. PMID: [26838319](#)
439. 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. PMID: [12570938](#)
440. 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. PMID: [18300747](#)
441. Arakawa K, Himeno H, Gondo T, et al. Refractory vasospasms of the coronary arteries due to multiple factors: an autopsy case. *Intern Med* 2014; 53: 963-967. PMID: [24785887](#)
442. Fujita A, Kurazumi H, Suzuki R, et al. Relief of vasospasm with fasudil after off-pump coronary artery bypass grafting: a case study. *Surg Case Rep* 2018; 4: 82. PMID: [30051150](#)
443. 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. PMID: [15475822](#)
444. 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-e65. PMID: [21397262](#)
445. Komiya K, Tejima T, Tanabe Y, et al. The impact of Rho-kinase inhibitor, "Fasudil", intracoronary bolus administration to improve refractory coronary vasospasm. *Cardiovasc Interv Ther* 2011; 26: 281-285. PMID: [24122598](#)
446. Ooshiro D, Yamaguchi S, Kakazu M, et al. Effectiveness of continuous low-dose fasudil on refractory coronary vasospasm subsequent to cardiopulmonary arrest. *Clin Case Rep* 2017; 5: 1207-1209. PMID: [28781824](#)
447. Kikuchi Y, Takahashi J, Hao K, et al. Usefulness of intracoronary administration of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related refractory myocardial ischemia. *Int J Cardiol* 2019; 297: 8-13. PMID: [31611086](#)
448. Theroux P, Waters D. Diagnosis and management of patients with unstable angina. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuxter V, editors. *Hurst's THE HEART, Arteries and Veins*, 9th edn. McGraw-Hill, 1998: 1307-1347.
449. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1249-1256. PMID: [8890823](#)
450. Nagao T, Ikeo T, Murata S, et al. Cardiovascular effects of a new positive inotropic agent, (-)-(R)-1-(p-hydroxyphenyl)-2-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-ethanol (TA-064) in the anesthetized dog and isolated guinea pig heart. *Jpn J Pharmacol* 1984; 35: 415-423. PMID: [6150129](#)
451. Ishide T. Denopamine, a selective beta1-receptor agonist and a new coronary vasodilator. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 407-413. PMID: [12487507](#)
452. Shimizu H, Lee JD, Ogawa KB, et al. Refractory variant angina relieved by denopamine: A case report. *Jpn Circ J* 1991; 55: 692-694. PMID: [1679137](#)
453. Shimizu H, Lee JD, Ogawa KB, et al. Efficacy of denopamine, a β_1 adrenoceptor agonist, in preventing coronary artery spasm. *Jpn Circ J* 1993; 57: 175-182. PMID: [8096549](#)
454. Nakajima D, Negoro N, Nakaboh A, et al. Effectiveness of low dose denopamine, a β_1 -adrenoceptor agonist, in a patient with vasospastic angina refractory to intensive medical treatment. *Int J Cardiol* 2006; 108: 281-283. PMID: [15913812](#)
455. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告): 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン (2012年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2012_shimamoto_h.pdf
456. Miwa K, Kambara H, Kawai C. Effect of aspirin in large doses on attacks of variant angina. *Am Heart J* 1983; 105: 351-355. PMID: [6823827](#)
457. Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Impact of aspirin on the prognosis in patients with coronary spasm without significant atherosclerotic stenosis. *Int J Cardiol* 2016; 220: 328-332. PMID: [27390950](#)
458. Cho SS, Jo SH, Han SH, et al. Clopidogrel plus Aspirin Use is Associated with Worse Long-Term Outcomes, but Aspirin Use Alone is Safe in Patients with Vasospastic Angina: Results from the VA-Korea Registry, A Prospective Multi-Center Cohort. *Sci Rep* 2019; 9: 17783. PMID: [31780809](#)
459. Mori H, Takahashi J, Sato K, et al. The impact of antiplatelet therapy on patients with vasospastic angina: A multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100561. PMID: [32551361](#)
460. Kim MC, Ahn Y, Park KH, et al. Clinical outcomes of low-dose aspirin administration in patients with variant angina pectoris. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2333-2334. PMID: [23182000](#)
461. Lin Y, Chen Y, Yuan J, et al. Impact of aspirin use on clinical outcomes in patients with vasospastic angina: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11: e048719. PMID: [34326051](#)
462. Lee Y, Park HC, Shin J. Clinical efficacy of aspirin with identification of intimal morphology by optical coherence tomography in preventing event recurrence in patients with vasospasm-induced acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 1697-1706. PMID: [29923156](#)
463. Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 220-223. PMID: [6866037](#)
464. Hung MY, Mao CT, Hung MJ, et al. Coronary Artery Spasm as Related to Anxiety and Depression: A Nationwide Population-Based Study. *Psychosom Med* 2019; 81: 237-245. PMID: [30652987](#)
465. 山崎武俊, 峯尚志, 土方康世. 西洋薬による症状コントロール困難な冠攣縮性狭心症に対して四逆散と桂枝茯苓丸の併用が有効であった2症例. *日東医誌* 2014; 65: 287-292.
466. Tomita T, Hirayama A, Matsui H, et al. Effect of Keishibukuryogan, a Japanese Traditional Kampo Prescription, on Improvement of Microcirculation and Oketsu and Induction of Endothelial Nitric Oxide: A Live Imaging Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: [3620130](#). PMID: [28785289](#)
467. Nagata Y, Goto H, Hikiama H, et al. Effect of keishibukuryogan on endothelial function in patients with at least one component of the diagnostic criteria for metabolic syndrome: A controlled clinical trial with crossover design. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 359282. PMID: [22675380](#)
468. 内藤真礼生, 渡辺慎太郎, 桂枝茯苓丸 (駆於血薬) が著効した異型狭心症の1例. *治療学* 2006; 40: 444-447.
469. 首藤達哉, 藤山充, 西田慎二. 冠攣縮性狭心症に柴朴湯が著効した3症例. *漢方の臨床* 2010; 57: 565-574.
470. 首藤達哉, 藤山充, 青木基夫, 他. 冠攣縮性狭心症の胸部痛に冠拡張剤と"柴朴湯"の併用が著効した1症例. *痛みと漢方* 2011; 21: 76-79.
471. Nishizaki M. Life-threatening arrhythmias leading to syncope in patients with vasospastic angina. *J Arrhythm* 2017; 33: 553-561. PMID: [29255500](#)
472. Kundu A, Vaze A, Sardar P, et al. Variant angina and aborted sudden cardiac death. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 26. PMID: [29520510](#)
473. Haris AS, Rojas AG. The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp Med Surg* 1943; 1: 105.
474. Janse MJ, Kléber AG. Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia. *Circ Res* 1981; 49: 1069-1081. PMID: [7028311](#)

475. Rozanski GJ, Witt RC. Early afterdepolarizations and triggered activity in rabbit cardiac Purkinje fibers recovering from ischemic-like conditions. Role of acidosis. *Circulation* 1991; 83: 1352-1360. PMID: [2013152](#)
476. Sueda S, Shinohara T, Takahashi N, et al. Questionnaire in patients with aborted sudden cardiac death due to coronary spasm in Japan. *Heart Vessels* 2020; 35: 1640-1649. PMID: [32533313](#)
477. Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, et al. Prognosis of Variant Angina Manifesting as Aborted Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 137-145. PMID: [27386766](#)
478. Rodríguez-Mañero M, Oloriz T, le Polain de Waroux JB, et al. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm. *Europace* 2018; 20: 851-858. PMID: [28387796](#)
479. Vlastra W, Piek M, van Lavieren MA, et al. Long-term outcomes of a Caucasian cohort presenting with acute coronary syndrome and/or out-of-hospital cardiac arrest caused by coronary spasm. *Neth Heart J* 2018; 26: 26-33. PMID: [29236216](#)
480. Ogino Y, Ishikawa T, Minamimoto Y, et al. Characteristics and Prognosis of Patients with Vasospastic Angina Diagnosed by a Provocation Test with Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator. *Int Heart J* 2021; 62: 224-229. PMID: [33731515](#)
481. Tateishi K, Saito Y, Kitahara H, et al. Vasospastic angina and overlapping cardiac disorders in patients resuscitated from cardiac arrest. *Heart Vessels* 2021; 36: 321-329. PMID: [32990791](#)
482. van der Lingh ACJ, Woudstra J, Becker MAJ, et al. Recurrent ventricular arrhythmias and mortality in cardiac arrest survivors with a reversible cause with and without an implantable cardioverter defibrillator: A systematic review. *Resuscitation* 2022; 173: 76-90. PMID: [35227821](#)
483. Sasaki S, Tomita H, Shibutani S, et al. Usefulness of the wearable cardioverter-defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death. *Circ J* 2014; 78: 2987-2989. PMID: [25366562](#)
484. 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. PMID: [21211685](#)
485. Kitamura T, Fukamizu S, Hojo R, et al. Early repolarization pattern and its day-to-day dynamic change as markers for ventricular fibrillation in patients with vasospastic angina. *Europace* 2016; 18: 1252-1258. PMID: [26559917](#)
486. Wang G, Zhao N, Zhong S, et al. Association of early repolarization pattern and ventricular fibrillation in patients with vasospastic angina: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2022; 45: 461-473. PMID: [35253242](#)
487. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, et al. Significance of coronary artery spasm diagnosis in patients with early repolarization syndrome. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e007942. PMID: [29436392](#)
488. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1841-1847. PMID: [12446069](#)
489. Komatsu M, Takahashi J, Fukuda K, et al. Usefulness of Testing for Coronary Artery Spasm and Programmed Ventricular Stimulation in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003798. PMID: [27572253](#)
490. Nishizaki M, Arita M, Sakurada H, et al. Induction of polymorphic ventricular tachycardia by programmed ventricular stimulation in vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1996; 77: 355-360. PMID: [8602562](#)
491. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J* 2009; 73: 767-769. PMID: [19261991](#)
492. Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, et al. Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1998; 98: 435-440. PMID: [9714094](#)
493. Shimada H, Nishizaki M, Fujii H, et al. Ambulatory electrocardiogram-based T-wave alternans in patients with vasospastic angina during asymptomatic periods. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1446-1451. PMID: [22858183](#)
494. 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. PMID: [3568322](#)
495. King MJ, Zir LM, Kaltman AJ, et al. Variant angina associated with angiographically demonstrated coronary artery spasm and REM sleep. *Am J Med Sci* 1973; 265: 419-422. PMID: [4351619](#)
496. Robertson RM, Bernard Y, Robertson D. Arterial and coronary sinus catecholamines in the course of spontaneous coronary artery spasm. *Am Heart J* 1983; 105: 901-906. PMID: [6858835](#)
497. 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. PMID: [9588405](#)
498. Fols JD, Gallagher K, Rowe GG. Blood flow reductions in stenosed canine coronary arteries: vasospasm or platelet aggregation? *Circulation* 1982; 65: 248-255. PMID: [7053882](#)
499. Ogawa H, Yasue H, Okumura K, et al. Platelet-derived growth factor is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 437-442. PMID: [8261220](#)
500. Hashmonai M, Cameron AE, Licht PB, et al. Thoracic sympathectomy: a review of current indications. *Surg Endosc* 2016; 30: 1255-1269. PMID: [26123342](#)
501. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol* 2020; 2020: [5894586](#). PMID: [32508542](#)
502. Ito S, Shimizu Y. Potential Treatments for Refractory Vasospastic Angina. *J Coron Artery Dis* 2021; 27: 72-82.
503. Yoshida K, Inoue T, Hirakawa N, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy as a novel strategy for vasospastic angina refractory to medical treatments. *J Cardiol* 2008; 52: 49-52. PMID: [18639777](#)
504. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012; 161: e7-e9. PMID: [22465349](#)
505. Cardona-Guarache R, Pozen J, Jahangiri A, et al. Thoracic Sympathectomy for Severe Refractory Multivessel Coronary Artery Spasm. *Am J Cardiol* 2016; 117: 159-161. PMID: [26522343](#)
506. Sharma R, Sharma S, Fuster V. Coronary vasospastic angina: a rare case of ergonovine positivity and curative bilateral cardiac sympathectomy. *EuroIntervention* 2018; 14: e1332-e1333. PMID: [29616626](#)
507. Scalerio L, Vitter J, Elliott CE. Placement of a Continuous Stellate Ganglion Block for Treatment of Refractory Ventricular Fibrillation in the Setting of Known Prinzmetal Angina During Pregnancy: A Case Report. *AA Pract* 2019; 12: 106-108. PMID: [30102609](#)
508. Lin Y, Liu H, Yu D, et al. Sympathectomy versus conventional treatment for refractory coronary artery spasm. *Coron Artery Dis* 2019; 30: 418-424. PMID: [30896452](#)
509. Denby C, Groves DG, Eleuteri A, et al. Temporary sympathectomy in chronic refractory angina: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Pain* 2015; 9: 142-148. PMID: [26516570](#)
510. Galiñanes M, Loubani M, Sensky PR, et al. Efficacy of transmyocardial laser revascularization and thoracic sympathectomy for the treatment of refractory angina. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 122-128. PMID: [15223416](#)