# 虚血性心臓病患者におけるアセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷による冠動脈攣縮反応の解離現象に関する研究

新潟大学医学部内科学第一教室（主任：柴田　昭教授）
**藤　田　俊　夫**

# Discrepancy Between Effect of Acetylcholine and Ergonovine on Coronary Arterial Vasoconstriction in Patients With Ischemic Heart Disease

Toshio FUJITA

*First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine*
*(Director: Prof. Akira SHIBATA M.D.)*

The present study was aimed to elucidate the discrepancy of coronary vasoconstrictor effect between acetylcholine and ergonovine. The subjects consisted of 78 patients with ischemic heart disease; 15 out of them had variant angina, 16 typical rest angina, 24 effort angina, 13 old myocardial infarction, and 10 unexplained syncope. In the spasm provocation, the acetylcholine was intracoronaryly injected and followed by the ergonovine in the same way, as the acetylcholine-induced coronary spasm can be resolved spontaneously without nitrate administration. When total or subtotal occlusion occurred in the coronary arteriogram, the provocation test was defined as a positive finding.

The coronary artery spasm was provoked in 35 (45%) patients either by acetylcholine or ergonovine. In 22 out of them, the spasm occurred by both agents. In 13 out of those 35 patients, a discrepancy between the effect of acetylcholine and that of ergonovine was observed; in 5 patients the spasm was provoked only by ergonovine and not by acetylcholine, and in the other 8 patients the spasm was provoked only by acetylcholine. In patients with variant angina, 10 cases showed a similar response, two showed the discrepant response: the provocation only by ergonovine was positive in these cases. In

Reprint requests to: Toshio FUJITA,
First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi 1-754, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町754番地
新潟大学医学部内科学第一教室　　藤田俊夫

the other groups of patients, 13 showed a similar response, and 11 showed the discrepant response. In 8 out of those 11 patients the provocation only by acetylcholine was positive. These results indicate that coronary artery can react to acetylcholine and ergonovine in a different way even if the patients belong to the variant angina group.

In conclusion, it will be recommended that when the coronary spasm can not be provoked by the acetylcholine, the ergonovine test is requested to exclude the false-negative response.

Key words: spasm provocation test, acetylcholine, ergonovine, discrepant response
冠攣縮誘発試験，アセチルコリン，エルゴノビン，解離現象

## I. はじめに

冠攣縮は，異型狭心症のみならず労作狭心症，不安定狭心症，心筋梗塞等広く虚血性心疾患に関与していることが指摘されてきた[1)-4)]．しかし，この冠攣縮が惹起されるメカニズムについては未だ充分には解明されていない．冠攣縮の誘発法としては，エルゴノビンやヒスタミン等の薬物を用いる負荷法や，過呼吸，寒冷刺激，運動等の非薬理的負荷法等が報告されている[5)6)]．その中で，エルゴノビンの全身静脈内投与や直接冠動脈内投与による負荷試験が広く標準的誘発法として行われてきている[6)7)]．しかし最近，アセチルコリンの冠動脈内投与による負荷試験の有用性が報告され[8)9)]，エルゴノビン負荷試験に加えてアセチルコリン負荷試験も有効な誘発試験として確立されてきた．それとともに，アセチルコリン負荷法はエルゴノビン負荷法との間で，同一症例，同一時期でありながら，両者の結果が解離を示す例も存在することが知られるようになり[10)]，その解釈をめぐって新たな議論を呼び起こしている．そこで本研究では，虚血性心臓病においてアセチルコリンとエルゴノビンによる誘発試験の結果に解離現象を示す頻度と，解離現象を示す症例の臨床像を明らかにすることを目的とした．

## II. 対象と方法

1990年7月より1993年5月の約3年間に新潟大学医学部附属病院第一内科に心臓カテーテル検査を目的として入院し，冠動脈造影時にアセチルコリン負荷試験とエルゴノビン負荷試験の両者を同時に施行しえた虚血性心臓病患者78例を対象とした．78例の内訳は男性60例，女性18例で，年齢は39から77歳までで平均59.1歳であった．また，負荷試験を施行しえた枝数は左冠動脈74枝，右冠動脈61枝で合計135枝であった．疾患の内訳は胸痛発作時の典型的な心電図変化が捉えられている異型狭心症が15例（24枝），心電図変化が捉えられていない典型的な安静時胸痛を有する異型狭心症疑い16例（28枝），心筋梗塞13例（20枝），安静時胸痛を有さない労作狭心症24例（43枝），失神10例（20枝）であった．

心臓カテーテル検査は，検査の説明をし文書による同意を得て行った．通常の右心カテーテル検査，左心カテーテル検査，左心室造影に引き続き，アセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷という順序で誘発試験を施行した．誘発試験は，左右 Judkins カテーテルをそれぞれの左右冠動脈入口部に留置して施行した．アセチルコリン負荷は塩化アセチルコリン（オビソート：第一製薬）を左冠動脈内には20，50，100 μg を，右冠動脈内には20，50 μg をそれぞれ段階的に投与した．薬剤は20秒間で注入した．エルゴノビン負荷はマレイン酸メチルエルゴメトリン（メテナリン：帝国臓器）を 10 μg/分の速度で最高 50 μg まで左右冠動脈内にそれぞれ投与した．胸痛または虚血性心電図変化があらわれれば，直ちに冠動脈造影を施行し，それ以外ではアセチルコリンの場合では1分30秒後，3分後，4分30秒後に，エルゴノビンでは7分30秒後にそれぞれ冠動脈造影を行った．アセチルコリンによる冠攣縮は数分以内に自然に寛解し，エルゴノビン負荷は少なくとも5分以上待って行った．また負荷試験中には12誘導心電図と体動脈圧を連続モニターし，バックアップ用の一時ペーシングカテーテルを右心室に留置した．誘発試験の陽性基準は，冠動脈造影にて完全閉塞または造影遅延を伴う亜完全閉塞を示し，かつ胸痛と心電図変化を伴う場合とした[4)]．また，統計処理には Fisher の正確確率検定法を用い，$p<0.05$ を有意差ありと判定した．

## III. 結果

### 1. アセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷の結果（表1）

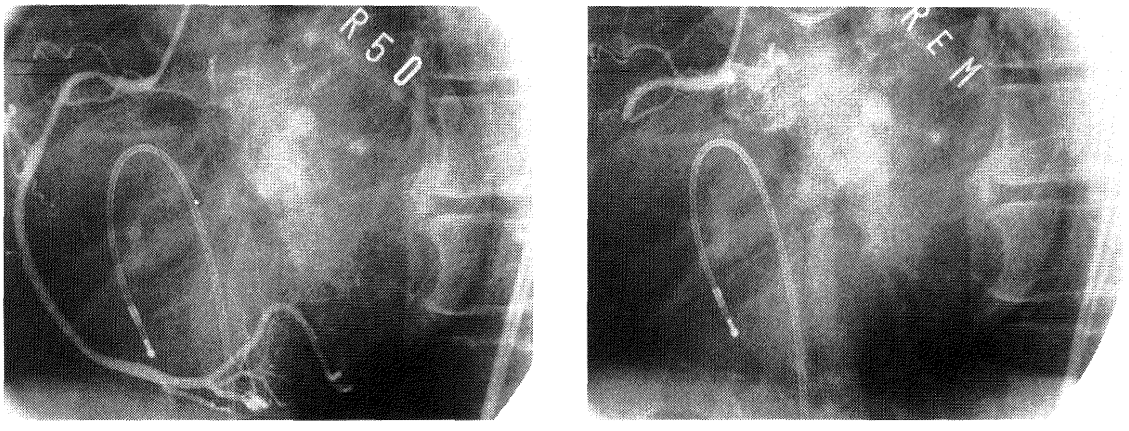
78例中，アセチルコリン負荷・エルゴノビン負荷ともに陽性を示した例は22例であった．一方，ともに陰性を

示した例は43例であった（**表 1**—参照）．13例（16.7％）では同一症例，同一時期の誘発でありながらアセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷の間で解離現象を認めた．解離現象を認めた例では，アセチルコリンが陰性でエルゴノビンが陽性を示した例が5例，逆にアセチルコリンが陽性でエルゴノビンが陰性を示した例が8例であった．アセチルコリン陰性・エルゴノビン陽性を示した典型例

**表 1**　アセチルコリン負荷試験とエルゴノビン負荷試験の結果（n＝78）

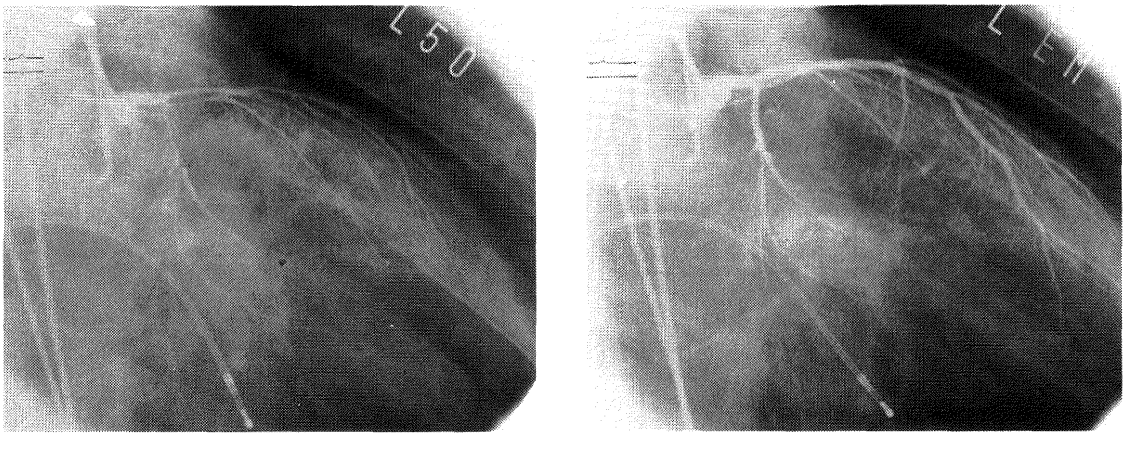
| | アセチルコリン陽性 | アセチルコリン陰性 |
|---|---|---|
| エルゴノビン陽性 | 22（28.2％） | 5（ 6.4％） |
| エルゴノビン陰性 | 8（10.3％） | 43（55.1％） |

両誘発試験の一致率は高いものの，17％の頻度で解離現象を認めた．




A　　B

**図 1**　アセチルコリン陰性・エルゴノビン陽性例
50歳，男性，異型狭心症例
A：アセチルコリン負荷試験では閉塞像を認めない．
B：エルゴノビン負荷試験では右冠動脈近位部に完全閉塞を認めた．




A　　B

**図 2**　アセチルコリン陽性・エルゴノビン陰性例
43歳，男性，異型狭心症疑い例
A：アセチルコリン負荷試験では前下行枝近位部に完全閉塞，回旋枝遠位部に亜完全閉塞を認めた．
B：エルゴノビン負荷試験では閉塞像を認めない．

を図 1 に示した．アセチルコリン負荷では 50 μg まで右冠動脈内に投与しても閉塞像を認めなかったが（図 1-A），エルゴノビン負荷では 22 μg 右冠動脈内投与にて右冠動脈近位部に完全閉塞像を認めた（図 1-B）．他方，アセチルコリン陽性・エルゴノビン陰性の典型例を図 2 に示す．アセチルコリン 50 μg の左冠動脈内投与にて前下行枝近位部に完全閉塞，回旋枝遠位部に亜完全閉塞を認めたものの（図 2-A），エルゴノビン負荷では 50 μg まで投与しても冠攣縮は認めなかった（図 2-B）．

### 2．アセチルコリン負荷・エルゴノビン負荷による両者誘発陽性例の特徴

図 3 に両者陽性例の詳細を示した．異型狭心症例においては15例中10例（67%）に，また異型狭心症疑い例においては16例中6例（38%）に，心筋梗塞例においては13例中3例（23%）に，労作狭心症例においては24例中4例（17%）にそれぞれ両者陽性例を認めた．一致率は，異型狭心症例と異型狭心症疑い例との間では差を認めないものの，異型狭心症例と心筋梗塞例，労作狭心症例との比較では，異型狭心症例において有意に頻度が高かった．なお，異型狭心症疑い例，心筋梗塞例，労作狭心症例の間ではその頻度に差を認めなかった．

### 3．アセチルコリン負荷・エルゴノビン負荷の解離

図 4 に両者の解離例の詳細を示した．異型狭心症例においては15例中2例（13%）に解離現象を認めた．異型狭心症疑い例においては16例中4例（25%）に，心筋梗塞例においては13例中3例（23%）に，労作狭心症例においては24例中3例（13%）にそれぞれ解離を認めた．解離の頻度は，異型狭心症例，異型狭心症疑い例，心筋梗塞例，労作狭心症例のそれぞれの間で差を認めなかった．

さらに両者の解離現象を示した症例の特徴を図 5 に示した．異型狭心症例においては2例中2例ともアセチルコリン陰性，エルゴノビン陽性で，アセチルコリン陽性でエルゴノビン陰性例は認めなかった．労作狭心症例においてもアセチルコリン陰性，エルゴノビン陽性の解離を示した例を3例中2例認め，アセチルコリン陽性，エルゴノビン陰性は1例だけであった．異型狭心症例と労作狭心症例における解離例ではアセチルコリン陰性，エルゴノビン陽性例が多い結果であった．一方，異型狭心症疑い例においてはアセチルコリン陰性，エルゴノビン陽性は4例中1例で，3例はアセチルコリン陽性，エルゴノビン陰性であった．心筋梗塞例においては3例ともにアセチルコリン陽性，エルゴノビン陰性で，失神例においても1例アセチルコリン陽性，エルゴノビン陰性であった．異型狭心症疑い例，心筋梗塞後例における解離例ではアセチルコリン陽性，エルゴノビン陰性例が多い結果であった．

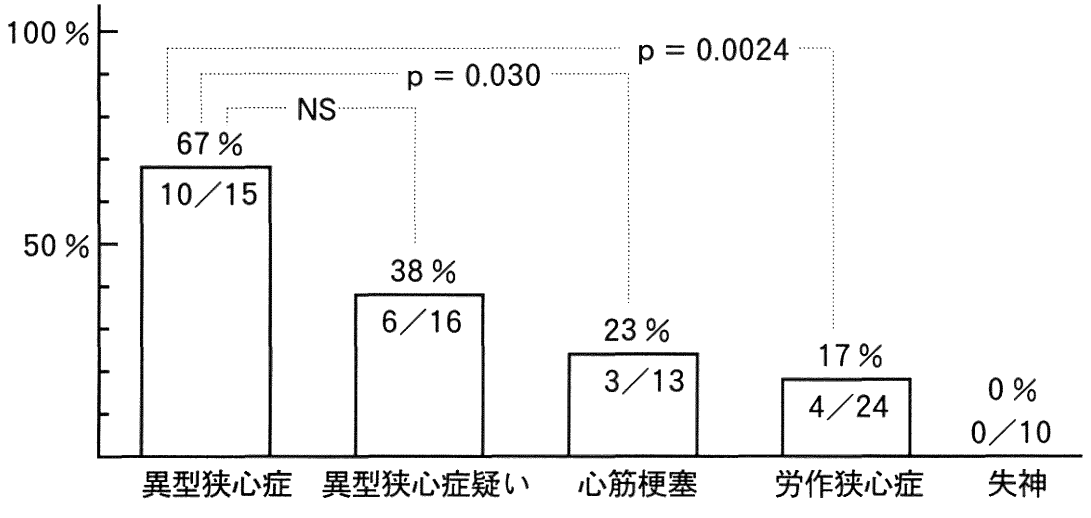



図 3　アセチルコリン負荷試験，エルゴノビン負荷試験の一致率の病型による頻度の相違

異型狭心症においては67%の一致率であった．心筋梗塞後，労作狭心症例と比べ異型狭心症例で有意に一致率は高かった．

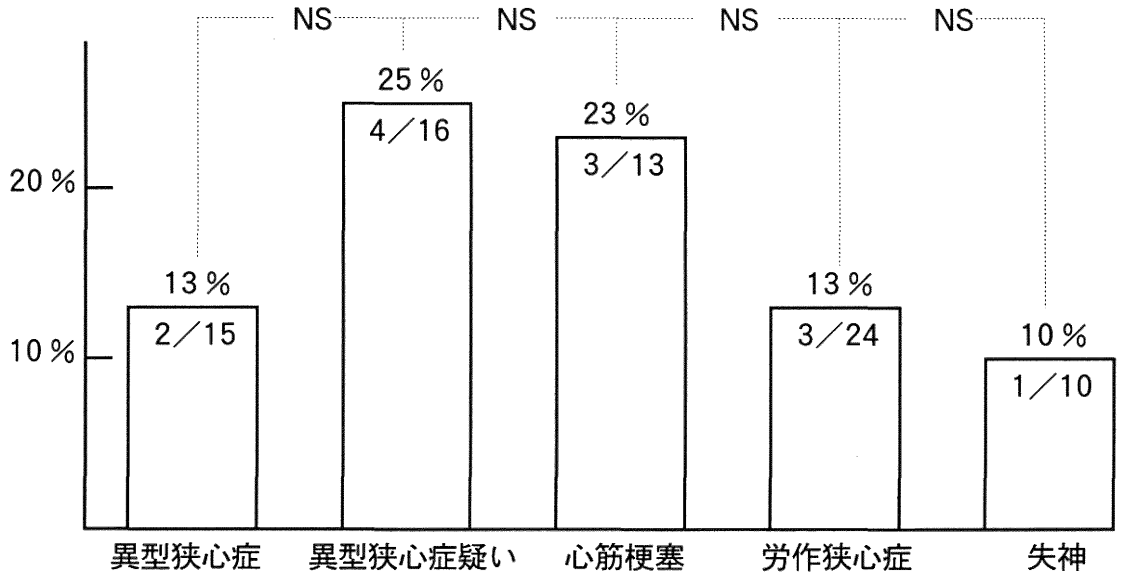



図 4　アセチルコリン負荷試験とエルゴノビン負荷試験
の解離例の病型ごとの頻度
いずれの疾患群の間にも解離現象を示す頻度に差を認めなかった.

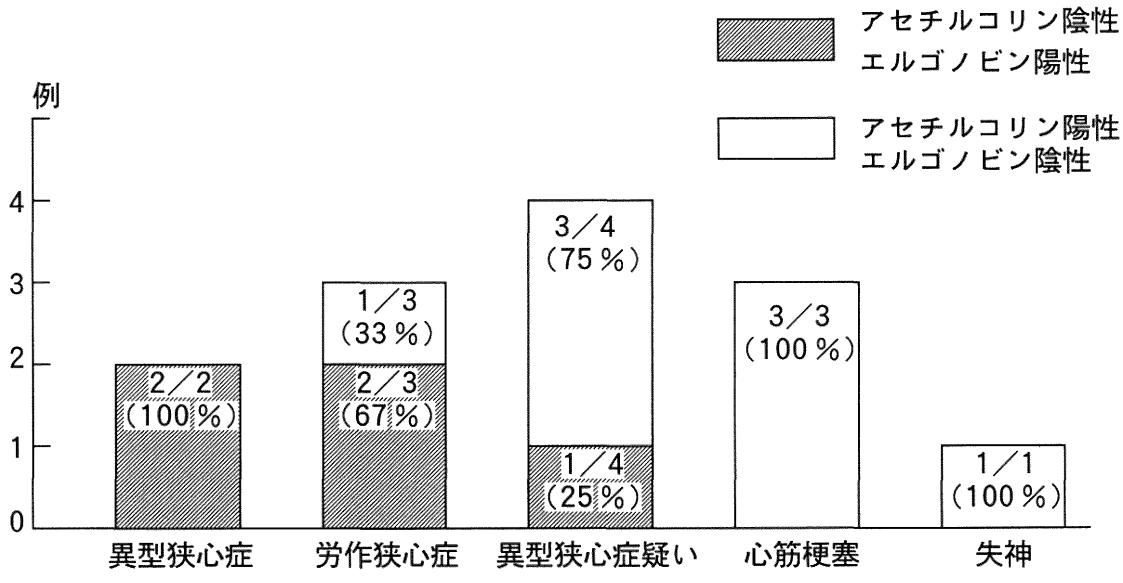



図 5　アセチルコリン負荷試験とエルゴノビン負荷試験が解離を示した症例の特徴

異型狭心症例，労作狭心症例においては，アセチルコリン陰性，エルゴノビン陽性を示した例が多かった．一方，異型狭心症疑い，心筋梗塞後，失神例においては，アセチルコリン陽性，エルゴノビン陰性を示した例が多かった．

## IV. 考　　察

### 1. 薬物を用いた冠攣縮の誘発法

従来薬物を用いた冠攣縮の誘発にはエルゴノビン全身投与法と選択的冠動脈内投与法が広く行われてきた[6)7)]. しかし，エルゴノビンによる成績を他の薬物による冠攣縮の誘発成績と比較した報告は少なく，わずかにヒスタミンとエルゴノビンとの比較[5)]，ドパミンとエルゴノビンとの比較[11)]がみられるのみである．最近，アセチルコリンを直接冠動脈内に投与するアセチルコリン誘発法の有用性が報告され[8)9)]，異型狭心症例のみならず労作狭心症例[12)]，心筋梗塞例[13)]でも有用性が確認されてきた．この様な背景からアセチルコリンとエルゴノビンによる負荷試験としての比較や不一致が問題になってきている[10)]．Lee らは[14)]アセチルコリン冠動脈内投与，エルゴノビン静脈内投与法で両者の一致率は86%と高いことを報告しているが，同時に14%の解離例の出現も指摘している．また，アセチルコリン冠動脈内投与とエルゴノビン冠動脈内投与法で比較した報告によれば，Sueda らは一致率87%，13%の解離現象[15)]を，Suzuki らは一致率83%，17%の解離現象[16)]を，Suzuki らは一致率82%，18%の解離現象[10)]をそれぞれ報告している．いずれも両者は異型狭心症で高い一致率を示している．その点ではいずれも冠攣縮誘発試験として有用な方法と思われる．しかし，両者の解離現象が15%前後存在することも留意する必要がある．今回の検討では，虚血性心臓病患者の冠攣縮誘発試験全体における解離現象の頻度は17%と以前の報告と同程度の結果であった．また異型狭心症におけるアセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷がともに陽性を示した例が67%と低い結果となった理由として，異型狭心症15例中3例が，右冠動脈の冠攣縮を疑われたにもかかわらず，カテーテルの留置が困難なため右冠動脈の誘発試験が行えなかったことが影響していると思われた．

アセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷が解離をおこす機序は不明であるが[10)]，アセチルコリンとエルゴノビンの薬理作用の相違による可能性がある．アセチルコリンは muscarinic cholinergic receptor を介して血管壁平滑筋に作用する[17)18)]のに対して，エルゴノビンは α-adrenergic receptor，または serotonergic receptor を介して作用する．特に，冠動脈硬化病変では主に serotonergic receptor を介して働くと考えられている[19)-21)]．さらに，冠攣縮の機序を考える上で，特定の血管収縮物質—受容体を介する異常作用より，限局した部位での非特異的な過剰反応の方が重要ではないかとも考えられている[5)22)]．ある受容体を介しては過剰な刺激効果や過剰反応が誘発されるが，他の受容体を介しては誘発されないという可能性もあげられる．また，Suzuki らの解離例では，エルゴノビン負荷で冠攣縮が誘発されるものの，アセチルコリン負荷ではむしろ血管拡張像を認め[10)]，冠攣縮部位でも内皮依存性弛緩能が保たれているという指摘[23)-25)]もある．アセチルコリン誘発では内皮依存性弛緩作用が働いて解離現象を示す可能性もある．一方，血管収縮物質に対する血管平滑筋の反応性の違いや，あるいは内皮からの内皮依存性弛緩因子の産生，放出，拡散の仕方に違いがある可能性もあると思われる．

誘発法による解離を示した症例の特徴としては，今回の検討で，異型狭心症例と労作狭心症例にアセチルコリン陰性・エルゴノビン陽性が多く，異型狭心症疑い例と心筋梗塞例にアセチルコリン陽性・エルゴノビン陰性が多い傾向を認めた．このことについては，さらに多数例での検討が待たれる．興味深い点は，異型狭心症例でアセチルコリン陰性・エルゴノビン陽性例が13%に見られたことである．アセチルコリン負荷試験においては，偽陰性の可能性が推定されるが，小数例での検討のためさらに症例を増やして検討する必要がある．また，労作狭心症例においても冠攣縮の関与が示されたが，異型狭心症疑い例，心筋梗塞例，失神例においてはアセチルコリン陽性・エルゴノビン陰性を示す解離例が多く，冠攣縮の関与を推定するにはこの解離現象の臨床的意義をまず明らかにする必要が考えられた．今回は主に臨床像に注目して検討したが，更に血管部位での解離現象，同一症例での解離現象の再現性等の検討も今後必要と考えられる．

### 2. 冠攣縮誘発の機序

アセチルコリンによる冠攣縮誘発の機序をはじめとして，エルゴノビンによる誘発の機序さえも未だ全容は解明されていない．アセチルコリンによる誘発では，血管内皮機能障害[17)]，血管内皮の muscarinic receptor の欠如[26)]，平滑筋の過収縮[23)]等の説が考えられている．またエルゴノビンによる誘発では，動脈硬化病変では主に serotonergic receptor を介して血管平滑筋の過収縮を起こす[27)]と説明されている．これらの事実は，血管内皮機能障害や血管平滑筋自体の過剰収縮が冠攣縮に関与していると考えられる．今回の検討では，解離を示す例が異型狭心症例においても認められることより，種々の刺激に対する非特異的な過剰収縮が限局した部位に起きる[5)22)]ことが，冠攣縮誘発には重要でないかと推察

される．

臨床上は，特定の物質のみに誘発される冠攣縮が存在するため，現時点ではアセチルコリンやエルゴノビンのうち一方が陰性の場合でも他方を投与して冠動脈の反応性を検索する必要があると思われる．特に，アセチルコリン陰性例では，エルゴノビンによる誘発法なしで冠攣縮誘発陰性と判定するには問題があると考えられる．

以上，アセチルコリン負荷とエルゴノビン負荷の解離の検討より，冠攣縮誘発においては両負荷試験を施行することが重要であり，特にアセチルコリン陰性の場合でもエルゴノビン負荷を施行するべきと考えられた．

本稿を終えるにあたり，本研究の御指導，並びに御校閲いただいた，新潟大学内科学第一教室・柴田昭教授，五十嵐　裕先生，田村雄助先生，和泉　徹先生に深謝致します．

## 参　考　文　献

1) **Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A. and Nagao, M.**: Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis: A review, Circ. Res., **52 (suppl I)**: 147～152, 1983.

2) **Hillis, L.D. and Braunwald, E.**: Coronary artery spasm, N. Engl. J. Med., **299**: 695～702, 1978.

3) **Maseri, A., Severi, S., Labbate, M.D.N.A., Chierchia, S., Marzilli, M., Ballestra, A.M., Parodi, O., Biagini, A. and Distante, A.**: "Variant" angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia: Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients, Am. J. Cardiol., **42**: 1019～1035, 1978.

4) **Maseri, A., Davies, G., Hackett, D. and Kaski, J.C.**: Coronary artery spasm and vasoconstriction: The case for a distinction, Circulation, **81**: 1983～1991, 1990.

5) **Kaski, J.C., Crea, F., Meran, D., Rodriguez, L., Araujo, L., Chierchia, S., Davies, G. and Maseri, A.**: Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina, Circulation, **74**: 1255～1265, 1986.

6) **Waters, D.D., Szlachcic, J., Bonan, R., Miller, D.D., Dauwe, F. and Theroux, P.**: Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease, Circulation, **67**: 310～315, 1983.

7) **Hackett, D., Larkin, S., Chierchia, S., Davies, G., Kaski, J.C. and Maseri, A.**: Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine, Circulation, **75**: 577～582, 1987.

8) **Yasue, H., Horio, Y., Nakamura, N., Fujii, H., Imoto, N., Sonoda, R., Kugiyama, K., Obata, K., Morikami, Y. and Kimura, T.**: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary arthery spasm, Circulation, **74**: 955～963, 1986.

9) **Okumura, K., Yasue, H., Horio, Y., Takaoka, K., Matsuyama, K., Kugiyama, K., Fujii, H. and Morikami, Y.**: Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: A study with intracoronary injection of acetylcholine, Circulation, **77**: 535～542, 1988.

10) **Suzuki, Y., Tokunaga, S., Ikeguchi, S., Miki, S., Iwase, T., Tomita, T., Murakami, T. and Kawai, C.**: Induction of coronary artery spasm by intracoronary acetylcholine: Comparison with intracoronary ergonovine, Am. Heart J., **124**: 39～47, 1992.

11) **Crea, F., Chierchia, S., Kaski, J.C., Davies, G.J., Margonato, A., Miran, D.O. and Maseri, A.**: Provocation of coronary spasm by dopamine in patients with active variant angina pectoris, Circulation, **74**: 262～269, 1986.

12) **Miwa, K., Fujita, M., Ejiri, M. and Sasayama, S.**: Comparative sensitivity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary spasm in patients with various types of angina pectoris, Am. Heart J., **120**: 544～550, 1990.

13) **Okumura, K., Yasue, H., Matsuyama, K., Ogawa, H., Morikami, Y., Obata, K. and Sakaino, N.**: Effect of acetylcholine on the highly stenotic coronary artery: Difference between the constrictor response of the infarct-

related coronary artery and that of the noninfarct-related artery, J. Am. Coll. Cardiol., **19**: 752～758, 1992.

14) **Lee, S.J.K., Park, S.K., Park, S.J., Kim, J.J. and Seong, I.W.**: A comparative study of acetylcholine and ergonovine provocative test in patients with suspected coronary spasm and normal or near normal coronary arteriograms, J. Am. Coll. Cardiol., **17 (suppl)**: 348A, 1991.

15) **Sueda, S., Hayashi, Y., Tsuruoka, T., Kanayama, A. and Uraoka, T.**: Comparison of coronary artery vasoconstriction to intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine maleate, J. Am. Coll. Cardiol., **21**: 108A, 1993.

16) **Suzuki, A., Miyazaki, Y., Sakauti, Y., Hirosaka, A., Saitou, T., Oowada, K. and Maruyama, Y.**: The comparison of intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine in patients with vasospastic angina pectoris, Jap. Circ. J., **55 (suppl. A)**: 329, 1991.

17) **Miwa, K., Goto, M., Lee, J.D., Matsuyama, F., Shimizu, H., Kato, T., Hara, A. and Nakamura, T.**: Supersensitivity of coronary arteries in variant angina to spasm induced by intracoronary acetylcholine, Am. J. Cardiol., **61**: 77～82, 1988.

18) **Hodgson, J.M. and Marshall, J.**: Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation: Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries, Circulation, **79**: 1043～1051, 1989.

19) **Verbeuren, T.J., Jordaens, F.H., Zonnekeyn, L.L., Hove, C.E.V., Coene, M.C. and Herman, A.G.**: Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit: I. Endothelium-dependent and endothelium-independent contractions and relaxations in isolated arteries of control and hypercholesterolemic rabbits, Circ. Res., **58**: 552～564, 1986.

20) **Henry, P.D. and Yokoyama, M.**: Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine: Mediation by a serotonergic mechanism, J. Clin. Invest., **66**: 306～313, 1980.

21) **Heistad, D.D., Armstrong, N.L., Marcus, M.L., Piegors, D.J. and Mark, A.**: Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys, Circ. Res., **54**: 711～718, 1984.

22) **Kaski, J.C., Maseri, A., Vejar, M., Crea, F. and Hackett, D.**: Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalised constrictor stimulus, J. Am. Coll. Cardioi., **14**: 1456～1463, 1986.

23) **Egashira, K., Inou, T., Yamada, A., Hirooka, Y. and Takeshita, A.**: Preserved endothelium-dependent vasodilation at the vasospastic site in patients with variant angina, J. Clin. Invest., **89**: 1047～1052, 1992.

24) **Yamamoto, H., Yoshimura, H., Noma, M., Kai, H., Suzuki, S., Tajimi, T., Sugihara, M. and Kikuchi, Y.**: Preservation of endothelium-dependent vasodilation in the spastic segment of the human epicardial coronary artery by substance P, Am. Heart J., **123**: 298～303, 1992.

25) **Okumura, K., Yasue, H., Ishizaki, H., Ogawa, H., Fujii, H. and Yoshimura, M.**: Endothelium-dependent dilator response to substance P in patients with coronary spastic angina, J. Am. Coll. Cardiol., **20**: 838～844, 1992.

26) **Bossaller, C., Habib, G.B., Yamamoto, H., Williams, C., Wells, S. and Henry, P.D.**: Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosine 5-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta, J. Clin. Invest., **79**: 170～174, 1987.

27) **Kawachi, Y., Tomoike, H., Maruoka, Y., Kikuchi, Y., Araki, H., Ishii, Y., Tanaka, K. and Nakamura, M.**: Selective hypercontraction caused by ergonovine in the canine coronary artery under conditions of induced atherosclerosis, Circulation, **69**: 441～450, 1984.

（平成6年1月21日受付）