

原

著

冠攣縮性狭心症における血清 Lipoprotein(a) 濃度測定の意義

土 田 圭 一

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器学分野

(主任：相澤義房教授)

Significance of Serum Lipoprotein(a) Levels in Coronary Spastic Angina

Keiichi TSUCHIDA

Division of Cardiology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)

Abstract

Elevated lipoprotein(a) [Lp(a)] levels have been reported to impair endothelium-dependent vasodilatation of the epicardial coronary artery. However, the effects of Lp(a) levels on vaso-motor abnormalities in patients with coronary spastic angina (CSA) have not been thoroughly investigated. This study was conducted to elucidate the significance of Lp(a) on coronary vaso-motor response in patients with CSA.

In a retrospective design, we assessed 80 spastic sites without an organic stenosis (% diameter stenosis < 50 %) in 80 patients with CSA. CSA was diagnosed by intracoronary ergonovine (EM) provocation test. Spastic sites were divided into 2 groups; Group 1 included 30 sites provoked with full dose (= 50 μ g) of EM, and Group 2 included 50 sites provoked with under 50 (34.7 ± 8.2) μ g. 22 control subjects had normal coronary angiograms without spasm. Serum Lp(a) levels were measured by a latex-enhanced turbidimetric immunoassay. Group 2 had a significantly greater basal coronary artery tone in the spastic sites than Group 1 ($P < 0.001$). The serum Lp(a) level in Group 2 was significantly higher than that in the control group and Group 1 ($P < 0.05$ by ANOVA). Multivariate logistic analysis confirmed that only serum Lp(a) level associated with Group 2. These results indicated that Lp(a) might modulate coronary vasomotion in

Reprint requests to: Keiichi TSUCHIDA, MD,
Division of Cardiology
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Niigata University
1-754 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り 1-754
新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器学分野
土田 圭一

patients with CSA. Patients with CSA and high Lp(a) levels might be associated with enhanced vasospastic activity or future adverse cardiac events.

Key words: lipoprotein(a), coronary spastic angina, basal coronary artery tone, ergonovine, disease activity

はじめに

Lipoprotein(a) [Lp(a)] は、1963年 Berg によって発見されて以来¹⁾、冠動脈疾患の独立した危険因子であることが多くの疫学的調査により示されている²⁾³⁾。近年、血管内皮機能障害と Lp(a) の関連についてもいくつかの報告が行われており、Tsurumi ら、Schächinger らはともに acetylcholine (Ach) を用いて、非虚血性心疾患患者において、器質的動脈硬化に乏しい冠動脈の abnormal vasomotion と高 Lp(a) 血症との関連を報告した⁴⁾⁵⁾。一方、冠攣縮、すなわち表在冠動脈 (epicardial artery) の限局性 (focal) ないし瀰漫性 (diffuse) の血管収縮 (vasoconstriction) は、abnormal vasomotion の極端な状態とみなされ、Ach⁶⁾ や ergonovine⁷⁾⁸⁾ などの血管作動性物質によって誘発され、これらは冠攣縮の診断に用いられている。従来の研究でも、一般的な冠危険因子のうちでは、喫煙のみが冠攣縮の危険因子とされているが⁹⁾、最近では Lp(a) が冠攣縮患者における心筋梗塞発症の危険因子であるとする報告もなされている¹⁰⁾。

そこで我々は冠攣縮患者の血管作動性に Lp(a) が与える影響について知るため、1990年から2001年にかけて当施設で冠攣縮性狭心症 (coronary spastic angina; CSA) と診断された全162症例の詳細な検討を行った。

方法・対象

1990年4月から2001年4月にかけて、当施設において ergonovine maleate (EM) の冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験によって CSA と診断された連続162名の患者のうち、攣縮誘発部位の狭窄率 (% diameter stenosis) が50%未満の103症

例 (134誘発部位) のなかで、血清 Lp(a) 濃度を測定した80症例を対象とした。それぞれの患者について、他の一般的な冠危険因子 (誘発試験時の総コレステロール、HDL コレステロールおよび中性脂肪の血清濃度、喫煙、糖尿病、高血圧) についても調査した。80症例を冠攣縮の誘発に要した EM の量によって2群に分けた。全量 (= 50 μ g) を要した群を Group 1 とし、50 μ g 未満 (平均 34.7 μ g) で誘発された群を Group 2 とした。また、多枝にわたって冠攣縮が誘発された患者においては、最も冠動脈血管緊張度 (basal coronary artery tone, 以下 basal tone と略す) の高かった誘発部位についての EM 量で検討した。

対照群は、胸痛の精査目的に EM による誘発試験で陰性と診断され、同様に今回 Lp(a) 濃度が測定された連続22名 (男性16名、平均年齢54.7歳) とした。対照群においても同様に他の冠危険因子について調査した。

いずれの患者も、血清 Lp(a) 濃度測定時にニコチン酸製剤¹¹⁾ やエストロゲン製剤¹²⁾¹³⁾ の処方を受けておらず、また、急性炎症や腎不全¹⁴⁾ の合併なども認めなかった。

冠攣縮誘発試験

冠動脈造影試験は以前の報告¹⁵⁾ の様に Judkins 法で行い、シネアンジオ装置を用いて撮像しフィルムに記録した。試験は午前中の、空腹状態にて行った。試験前の遅くとも48時間前には硝酸薬、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬などの薬物治療はすべて中止した。検査開始前6時間以前の狭心症発作時には硝酸薬の舌下を許可した。撮影方向、X線管と患者との距離、およびイメージインテンシファイアと患者との距離は撮影検査中常に一定とした。EM は冠攣縮が誘発されるか、全量 (=

50 μ g) を注入し終わるまで 10 μ g/min の速度で冠動脈内に注入した。冠攣縮の定義としては、「epicardial artery の限局した閉塞性ないし亜閉塞性の血管収縮で、しかも胸痛や ST 変化などの心筋虚血に関連した所見を伴うもの」、とした。EM 注入開始後に胸痛や ST 変化などの心筋虚血所見が発生した時点で注入を中止し直ちに造影を行った。冠攣縮が同定された場合、直ちに硝酸イソソルビド (ISDN) を冠動脈内に注入し、攣縮の完全な解除を図った。検査中は心拍数、観血的動脈圧測定および 12 誘導心電図記録を連続的に記録した。検査は、すべての患者より書面にてインフォームド・コンセントを得て行った。本研究プロトコルは新潟大学医学部倫理委員会の承認を得た。

定量的冠動脈造影評価

冠動脈造影の定量的解析 (quantitative coronary angiography; QCA) は、以前の報告¹⁶⁾と同様にシネ画像計測ソフト (CAM-1000, 西本産業, 大阪) を用いて行った。本計測ソフトを用いた場合の、同一観察者内、および観察者間での測定値の再現性は良好であった (それぞれ $r = 0.96$, $SEE = 0.16$ mm, $p < 0.01$; $r = 0.98$, $SEE = 0.11$ mm, $p < 0.01$)。左冠動脈造影の計測は右斜位 (RAO) 30 度、右冠動脈造影は左斜位 (LAO) 60 度でそれぞれ行った。誘発部位における血管径 (diameter) は、造影剤の充填した冠動脈造影用カテーテルの先端をキャリブレーションに用いて計測した。basal tone は以下の計算式で算出した；

Basal tone (%) = $100 \times (\text{Diameter after ISDN} - \text{Baseline diameter}) / \text{Baseline diameter}$
(ISDN; isosorbide dinitrate)。

冠動脈硬化重症度 (severity of coronary atherosclerosis) は、造影上の狭窄度 (% diameter stenosis) が 50 % 以上であった病変枝数として求め、3 群間で比較した。

血清 Lp(a) 濃度および その他脂質レベルの測定

全例で空腹時総コレステロール、HDL コレステロールおよび中性脂肪の血清濃度を、Lipid Research Clinics Program に準じた酵素法で測定した¹⁷⁾。Lp(a) 濃度は市販のアッセイキット (Lp(a)-中外, 中外製薬, 東京) を用いて、免疫比濁法 (TIA) で測定した。LDL コレステロール濃度は Friedewald 式で算出した¹⁸⁾。

データ解析

以下のような解析を行った；

- 1) 3 群間における年齢、性差、喫煙歴、糖尿病・高血圧の治療歴、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪の血清濃度および冠動脈硬化重症度についての比較。
- 2) Group 1 と 2 の両群間での QCA データの比較。
- 3) 3 群間での血清 Lp(a) 濃度の比較。更に CSA 患者全体 (Group 1 & 2) の Lp(a) 濃度の第 75 百分位数である 26 mg/dl をカットポイントとし、26mg/dl 以上を示した患者数 (高値例) の比較。
- 4) EM 全量群 (Group 1) と対照群を比較対象とした、EM 低用量群 (Group 2) に対する血清 Lp(a) 濃度の効果に関する多変量解析。

統計学的方法

数値は平均±標準偏差 (SD)、頻度は%でそれぞれ表した。Lp(a) と中性脂肪の血清濃度は中央値で表し、統計学的解析は対数変換値を用いて行った。3 群間の性別、喫煙歴、糖尿病と高血圧の既往歴、冠動脈硬化重症度および Lp(a) 濃度が高値 (≥ 26 mg/dl) であった患者数の差についてはカイ 2 乗検定で比較した。カイ 2 乗検定で有意であった場合に、個々の有意差は Tukey 法による多重比較検定で検討した。3 群間の年齢、body mass

表1 3群の患者背景および冠動脈硬化重症度

	Control (n = 22)	Group 1 (n = 30)	Group 2 (n = 50)
年齢(歳)	54.7 ± 11.0	59.4 ± 10.0	56.9 ± 10.6
Body mass index, kg/m ²	23.5 ± 2.0	23.3 ± 3.1	23.5 ± 3.0
男性, n (%)	16 (72)	28 (93)	43 (86)
喫煙, n (%)	13 (59)	28 (93)*	41 (82)†
糖尿病, n (%)	5 (22)	9 (30)	17 (34)
高血圧, n (%)	12 (54)	11 (36)	20 (40)
総コレステロール(mg/dl)	199.5 ± 27.2	209.5 ± 36.5	202.6 ± 31.6
LDL コレステロール(mg/dl)	122.5 ± 22.7	131.2 ± 33.1	121.1 ± 26.8
HDL コレステロール(mg/dl)	54.4 ± 15.7	52.2 ± 16.4	50.7 ± 13.0
中性脂肪‡(mg/dl)	101(70–140)	124 (85–175)	124 (90–167)
冠動脈硬化重症度			
0-Vessel disease, n (%)	20 (90)	24 (80)	40 (80)
1-Vessel disease, n (%)	1 (5)	3 (10)	8 (16)
2-Vessel disease, n (%)	1 (5)	3 (10)	1 (2)
3-Vessel disease, n (%)	0	0	1 (2)

値は別記したもの以外、平均値±標準偏差が度数(%)で示す。

* $P < 0.01$ vs. Control. † $P < 0.1$ vs. Control.

‡ 中央値 (四分位範囲)。

LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein.

index (BMI) および Lp(a) 濃度などの脂質データの比較は一元配置分散分析 (one-way ANOVA) で行い、ANOVA で有意だった場合、個々の有意差は Scheffé 法を用いて調べた。QCA データの比較は対応のない t 検定またはカイ 2 乗検定で行った。さらに、EM 低用量群 (Group 2) に対する血清 Lp(a) 濃度の関連性を、EM 全量群 (Group 1) と対照群を比較対象としたロジスティック回帰モデルを用いて調べ、オッズ比とその 95% 信頼区間で表した。 $P < 0.05$ を有意とみなした。

成 績

1. 患者背景

3 群の患者背景は表 1 の通りである。喫煙歴は、対照群に比べ Group 1 で有意に多かった ($p < 0.01$)。Group 2 においても有意ではないが、対照群に比し喫煙歴は多い傾向がみられた ($p =$

0.07)。その他の因子に関しては 3 群間で有意差を認めなかった。QCA 解析結果 (表 2) では、Group 2 では Group 1 に比し誘発部位の basal tone が有意に亢進していた ($p < 0.001$)。

Lp(a) 濃度については、Group 2 が対照群と Group 1 に比し有意に高値であった ($p < 0.05$)。26mg/dl 以上を示す高値例の検討では、Group 1 と対照群の間には頻度に有意差は認めなかったが、Group 2 では対照群、Group 1 の両群に比し、有意に高値の患者が多く含まれていた ($p < 0.05$) (表 3, 図)。

2. 多変量解析

EM 低用量群 (Group 2) と血清 Lp(a) 濃度の関係に関するロジスティック回帰分析を行った。血清 Lp(a) 濃度が 10 倍となった場合に、EM 50 μ g 未満で冠攣縮が誘発される粗、性・年齢による調整、および他のすべての交絡因子を調整したオッズ比は表 4 に示す通りであった。さらに、Lp(a)

表 2 冠攣縮患者の QCA 解析結果

	Group 1 (n = 30)	Group 2 (n = 50)	P
攣縮関連血管 n (%)			
LAD	11 (36)	26 (52)	NS
RCA	14 (46)	19 (38)	NS
Cx	5 (16)	5 (10)	NS
誘発部位冠動脈血管緊張度(%)	34.2 ± 18.5	52.5 ± 20.8	< 0.001
誘発部位血管径(ISDN 後)(mm)	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.7	NS
誘発部位狭窄度(ISDN 後)(%)	22.1 ± 13.8	27.8 ± 14.8	NS
Ergonovine 容量(μg)	—	34.7 ± 8.2	—

値は平均値 ± 標準偏差か度数(%)で示す。

LAD = left anterior descending; RCA = right coronary artery; Cx = circumflex; ISDN = isosorbide dinitrate.

表 3 3 群の血清 Lp(a) 濃度と Lp(a) ≥ 26 mg/dl の患者数

	n	Lp(a) (mg/dl)*	Lp(a) ≥ 26 mg/dl†
Control	22	13 (8 – 21)	2 (9%)
Group 1	30	10 (7 – 20)	4 (13%)
Group 2	50	17 (9 – 31)‡	19 (38%)‡

* 値は中央値 (四分位範囲) で示す。

† 値は度数(%)で示す。

‡ $P < 0.05$ vs. Control + Group 1.

Lp(a) = lipoprotein(a).

が高値 (Lp(a) ≥ 26mg/dl) を示す場合の EM 50 μg 未満で冠攣縮が誘発されるオッズ比は表 5 に示す通りであった。いずれの解析においても、血清 Lp(a) 濃度と低用量の EM による誘発との間に有意な関連が認められた。

考 察

今回の研究結果は以下の通りである；1) CSA 患者において、冠攣縮誘発に要した EM が低用量であった群 (Group 2) では、誘発に全量を要した群 (Group 1) に比較して冠攣縮部位の basal tone は有意に亢進していた。2) EM 低用量群 (Group 2) では対照群および EM 全量群 (Group

1) と比較し、血清 Lp(a) 値が有意に高値であった。3) 多変量解析の結果、血清 Lp(a) 値は低用量の EM による冠攣縮誘発の独立した関連因子であった。従来の報告は、殆どが疫学的見解^{2) 3)} や健康人における Lp(a) 濃度と Ach に対する血管反応性からの検討^{4) 5)} でなされてきていたが、今回の我々の研究により、CSA 患者においても Lp(a) の重要性が明らかになったと考える。すなわち、今回の研究から CSA においては、Lp(a) が高値を示す群では冠攣縮誘発部位の basal tone が高いことから、Lp(a) が CSA 患者の血管作動性 (反応性) に影響を及ぼすことが明らかになった。

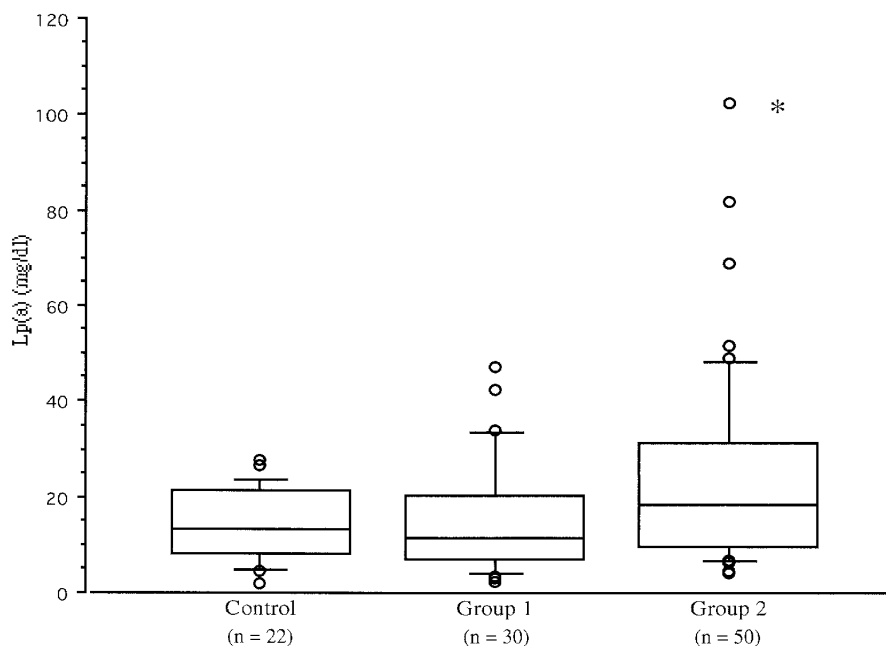


図 3 群患者の血清 Lipoprotein(a) 濃度

Lp(a) の中央値は水平な線で示す. 垂直線は範囲を示し, 箱の水平な境界線は第一および第三四分位範囲を示す.

* $P < 0.05$ vs. Control + Group 1.

Lp(a) = Lipoprotein(a).

表 4 Ergonovine 低容量群 (Group 2) に対する血清 Lipoprotein(a) 値の効果に関するロジスティック回帰モデル

	オッズ比 (95% CIs)	P
非調整	5.78 (1.60 to 20.91)	0.0074
性, 年齢による調整	6.06 (1.65 to 22.24)	0.0066
多重調整*	7.64 (1.93 to 30.17)	0.0037

*性, 年齢, body mass index, 喫煙・糖尿病・高血圧の既往歴, LDL コレステロール値, HDL コレステロール値, および中性脂肪値による調整.

冠攣縮の危険因子としての高 Lp(a) 血症

従来から, 喫煙が冠攣縮の危険因子であることは知られており⁹⁾, 本研究でも冠攣縮性狭心症群の喫煙歴は, Group 1 で有意に高く, Group 2 でも高い傾向を認め, 従来の報告を指示する結果であった. 器質的冠動脈硬化の重要な危険因子とされる高コレステロール血症は CSA の危険因子とは認められておらず, 今回の我々の研究でも 3 群間

の比較の結果は同様であった.

Lp(a) は 1963 年に Berg により LDL によく似たりポ蛋白として発見され¹⁾, 冠動脈疾患と密接に関連していることが示され²⁾³⁾, その独立した危険因子の一つとされてきた. 血清 Lp(a) の高値は CSA 患者における心筋梗塞発症の危険因子であるとする報告があり¹⁰⁾, このことは Lp(a) が CSA 患者における急性冠症候群発症に重要な役割を果たしている可能性を示唆している. その

表5 Ergonovine 低容量群 (Group 2) に対する高 Lp(a) 血症 (≥ 26 mg/dl) の効果に関するロジスティック回帰モデル

	オッズ比 (95% CIs)	P
非調整	3.60 (1.27 to 10.18)	0.0154
性, 年齢による調整	3.63 (1.28 to 10.30)	0.0151
多重調整*	3.48 (1.19 to 10.16)	0.0222

*性, 年齢, body mass index, 喫煙・糖尿病・高血圧の既往歴, LDL コレステロール値, HDL コレステロール値, および中性脂肪値による調整.

機序として, Lp(a) の構造的特徴 (すなわち apo (a) と plasminogen との相同性¹⁹⁾) が冠攣縮後の血栓形成を促進することと考えられている. しかし, この報告では, 冠攣縮誘発に用いた Ach の投与量や誘発部位の basal tone については検討されていない. Lp(a) が冠動脈に及ぼす影響 (冠血管緊張度) についての検討は重要であり, CSA 患者における高 Lp(a) 血症と心筋梗塞発症との関連を解明する必要がある. 今回の我々の研究は, 高 Lp(a) 血症を伴う CSA 患者では, 血管の basal tone が高く, 低用量の EM で攣縮が誘発されることを明らかにした. 即ち, 高 Lp(a) 血症は CSA 患者の冠動脈の basal tone を高め, CSA の病態形成にかかわる可能性が示唆される. 今後 CSA 患者において Lp(a) の危険因子としての重要性を更に検討していく必要がある.

Ergonovine 誘発試験の意義

今回我々は誘発試験に Ach ではなく EM を用いた. EM は, α アドレナリン受容体とセロトニン受容体刺激により血管平滑筋に直接作用するといわれている²⁰⁾. 冠攣縮誘発試験としては, Ach 冠注試験がより繁用されているが, 我々は以前に EM 試験のほうが Ach 試験にくらべ冠攣縮の再現性に優れているとする報告を行っており²¹⁾, また, Ach 試験では攣縮活動性の低下した患者は誘発されにくい, といった報告も認められる²²⁾. CSA 患者では, 低用量の EM で誘発された攣縮誘発部位ほど, basal tone が有意に亢進していることが以前より報告されており²³⁾, 今回の我々の

結果もこれと同様であった. また, 誘発に要する EM 量の意義については, Previtali らは, EM が低用量で誘発された患者ほど疾患活動性が高いことを報告しており²⁴⁾, EM と狭心発作の頻度に逆相関も認められている²⁵⁾. 誘発試験に EM を用いることで, 冠攣縮の活動性も推定できる可能性があり, Ach 試験と比べ有用である点と考えられる.

Lp(a) と NO

Lp(a) の血管反応性への作用機序には, Ach による異常血管収縮反応の促進, または内皮依存性血管拡張反応の障害の二つが報告されている^{4) 5)}. 今回の研究では, EM が低用量であった患者群では血清 Lp(a) 濃度が有意に高値であり, 高 Lp(a) 血症が CSA 患者の冠攣縮部位の basal tone を亢進させている可能性を示している.

他方, 一酸化窒素 (NO) は血管緊張性を調節する重要な因子のひとつとして知られている²⁶⁾. ヒトの冠動脈でも NO の基礎分泌が basal tone の維持を行っている²⁷⁾. 我々も CSA 患者では冠循環における NO 産生が低下しており, basal tone の亢進に関連していることを報告してきた²⁸⁾. 高 Lp(a) 血症では内皮依存性の血管拡張反応が障害されていることから, Lp(a) が選択的に NO の receptor-mediated bioavailability を阻害していることが推測されている⁵⁾. また, Schlaich らは健康成人の末梢血管を用いた検討で, 血清 Lp(a) 高値は内皮機能低下と関連し, NO 産生はむしろ有意に亢進していたと報告している²⁹⁾. 彼らは, Lp(a) による血管収縮作用への代償機転として

NO産生が亢進しているのではないかと推察している²⁹⁾。我々の以前の研究からは、CSA患者ではNO産生の代償機構が働かないものと予想されるが、この冠循環におけるNO産生の低下へのLp(a)の作用を検討する必要がある。

本研究の臨床的意義

今回の結果より、CSA患者においてはLp(a)が血管反応性に変化を及ぼしCSA患者の疾患の活動性を修飾している可能性が示された。現在血清Lp(a)濃度の測定は、心筋梗塞などの心血管事故発症の予測因子としてのスクリーニング検査として、まだ推奨されてはいない。しかし、CSA患者では、その疾患活動性やそれにとまなう心事故の予測のためにLp(a)の測定は有用であるかもしれない。

本研究の限界

本研究は、単施設による後ろ向き研究であるため、選択バイアスが含まれる可能性が高い。また、研究対象が日本人に限られるため、冠攣縮性狭心症の有病率が低い欧米人や³⁰⁻³³⁾、血清Lp(a)値が高いアフリカ系人種³⁴⁻³⁶⁾に本研究の結果をそのまま当てはめることは困難である。今後多施設による前向き研究を行い本研究の結果を検討する必要がある。

結 語

冠攣縮誘発試験において、EMが低用量で誘発された患者では、高用量を要した患者に比し誘発部位のbasal toneが有意に亢進しており、血清Lp(a)濃度も高値であった。冠攣縮が強く疑われる患者において、血清Lp(a)濃度の定量によりその疾患活動性や、急性冠症候群発症の予測に有用である可能性が示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究に関する全般的なご指導

をいただきました堀知行先生(現 堀医院)、統計解析に関して指導をいただいた健康増進医学分野の田辺直仁先生、御校閲をいただいた中村裕一先生、小玉誠先生、相澤義房教授に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Berg K: A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59: 369-382 1963.
- 2) Danesh J, Collins R and Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 102: 1082-1085 2000.
- 3) Djurovic S and Berg K: Epidemiology of Lp(a) lipoprotein: its role in atherosclerotic/thrombotic disease. *Clin Genet* 52: 281-292 1997.
- 4) Tsurumi Y, Nagashima H, Ichikawa KI, Sumiyoshi T and Hosoda S: Influence of plasma lipoprotein(a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 26: 1242-1250 1995.
- 5) Schächinger V, Halle M, Minners J, Berg A and Zeiher AM: Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 30: 927-934 1997.
- 6) 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 artery spasm. *Circulation* 74: 955-963 1986.
- 7) Waters DD, Szlachet J, Bonan R, Miller DD, 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.
- 8) Kaski JC, 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.

- na. *Circulation* 74: 1255 - 1265 1986.
- 9) Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Shindo T, Kimura K, Nakamura T, Nakagawa Y, Shiode N, Sakamoto A, Kakura H, Iwasaki Y, Kim K and Kitaguchi S: Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant. *Am Heart J* 124: 32 - 38 1992.
 - 10) Miwa K, Nakagawa K, Yoshida N, Taguchi Y and Inoue H: Lipoprotein(a) is a risk factor for occurrence of acute myocardial infarction in patients with coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol* 35: 1200 - 1205 2000.
 - 11) Teramoto T, Yamada N, Shimano H, Oka Y, Itakura H, Saito Y, Morisaki N, Shirai K, Ishikawa T, Tada N, Ito H, Yamanouchi T, Matsushima T, Kawakami M, Murase T, Okubo M, Totsuka Y and Kikuchi M: Dose-dependent effect of niceritrol on plasma lipoprotein-a. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 359 - 365 1996.
 - 12) Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK and Szklo M: The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 328: 1069 - 1075 1993.
 - 13) Haines CJ, Chung T, Masarei J Tomlinson B and Lau J: An examination of the effect of combined cyclical hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins. *Atherosclerosis* 119: 215 - 222 1996.
 - 14) Kronenberg F, Utermann G and Dieplinger H: Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 27: 1 - 25 1996.
 - 15) Igarashi Y, Yamazoe M and Shibata A: Effect of direct intracoronary administration of methylergonovine in patients with and without variant angina. *Am Heart J* 121: 1094 - 1100 1991.
 - 16) Hori T, Matsubara T, Ishibashi T, Ozaki K, Tsuchida K, Mezaki T, Tanaka T, Nasuno A, Kubota K, Nakamura Y, Yamazoe M, Aizawa Y and Nishio M: Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 67: 305 - 311 2003.
 - 17) Lipid Research Clinic Program: Lipid and Lipoprotein Analysis: Manual of Laboratory Operations. US Dept. of Health, Education, and Welfare publication NIH/75-628. Washington (DC) : US Government Printing Office; 1982.
 - 18) Friedewald WT, Levy R and Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499 - 502 1972.
 - 19) Utterman G: The mysteries of lipoprotein(a) *Science* 249: 904 - 910 1989.
 - 20) Tatineni S, Kern MJ, Deligonul U and Aguirre F: The effect of ionic and non - ionic radiographic contrast media on coronary hyperemia in patients during coronary angiography. *Am Heart J* 123: 621 - 627 1992.
 - 21) Tamura Y, Matsubara T, Yamazoe M, Hori T, Nakamura Y, Kon-no T, Ida T and Aizawa Y: Reproducibility of attacks of variant angina by intracoronary acetylcholine is inferior to that of intracoronary ergonovine maleate. *Circulation* 994 (suppl I) : I - 689 1996.
 - 22) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H and Matsuyama K: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 12 : 883 - 888 1988.
 - 23) Kuga T, Egashira K, Iou T and Takeshita A: Correlation of basal coronary artery tone with constrictive response to ergonovine in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 22: 144 - 150 1993.
 - 24) Previtali M, Panciroli C, Ponti RD, Chimienti M, Montemartini C and Salerno JA: Time-related decrease in sensitivity to ergonovine in patients with variant angina. *Am Heart J* 117: 92 - 99 1989.
 - 25) Harding MB, Leithe ME, Mark DB, Nelson CL, Harrison JK, Hermiller JB, Davidson CJ, Pryor

- DB and Bashore TM: Ergonovine maleate test - ing during cardiac catheterization: a 10-year per - spective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. *J Am Coll Cardiol* 20: 107 - 111 1992.
- 26) Vane JR, Anggard EE and Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323: 27 - 36 1990.
- 27) Lefroy DC, Crake T, Uren NG, Davies GJ and Maseri A: Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. *Circulation* 88: 43 - 54 1993.
- 28) Hori T, Matsubara T, Ishibashi T, Yamazoe M, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Ochiai S, Tamura Y, Aizawa Y and Nishio M: Decrease of nitric oxide end-products during coronary circu - lation reflects elevated basal coronary artery tone in patients with vasospastic angina. *Jpn Heart J* 41: 583 - 595 2000.
- 29) Schlaich MP, John S, Langenfeld MRW, Lackner KJ, Schmitz G and Schmieder RE: Does lipoprotein(a) impair endothelial func - tion? *J Am Coll Cardiol* 31: 359 - 365 1998.
- 30) Nosaka H and Nobuyoshi M: Coronary arterial spasm and symptomatology in ischemic and non - ischemic heart diseases: study of the ergonovine maleate provocative test in 3,000 consecutive patients. *J Cardiogr. Suppl* 12: 35 - 47 1987.
- 31) 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.
- 32) Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C and Laurent JM: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 65: 1299 - 1306 1982.
- 33) Mongiardo R, Finocchiaro ML, Beltrame J, Pristipino C, Lombardo A, Cianflone D, Mazzari MA and Maseri A: Low incidence of serotonin - induced occlusive coronary artery spasm in patients with recent myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78: 84 - 87 1996.
- 34) Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS and Berenson GS: Racial (black-white) dif - ferences in serum lipoprotein(a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. *Circulation* 84: 160 - 167 1991.
- 35) Parra HJ, Luyeye I, Bouramoue C, Demarquilly C and Fruchart JC: Black-white differences in serum Lp(a) lipoprotein levels. *Clin Chim Acta* 167: 27 - 31 1987.
- 36) Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs, Jr DR, Perkins LL, Lewis CE, Howard BV and Savage P: Lipoprotein(a) concentrations and apolipopro - tein(a) phenotypes in Caucasians and African Americans: The CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 13: 1037 - 1045 1993.

(平成15年9月29日受付)