

当院における冠攣縮性狭心症診断法の検討

山崎 香子, 平山 康高, 儀間 充, 田中 秀一, 菊池健次郎

冠攣縮性狭心症(以下 VSA)の診断法である冠攣縮誘発試験には現在明確な基準はない。そこで当院における冠攣縮誘発試験を用いた VSA の診断と治療状況について検討した。対象は平成 17 年に冠攣縮誘発試験を行った 44 例。造影上 100%攣縮を生じた症例は 4 例, 99%5 例, 90%12 例, 75%10 例, 50%以下 13 例であった。誘発試験の判定は 90%以上の収縮を生じた全例で陽性と判定されたが, そのうち胸痛, 心電図変化ともなかった症例が 5 例あった。50%以下の収縮症例は全て陰性と判定された。誘発試験陽性と判定された 90%以上の攣縮が誘発された 21 名に加え, 心電図変化と胸痛が生じた 75%攣縮の 2 名で, VSA の診断で治療が開始された。誘発試験上陰性と判定された 21 例中 9 例で臨床症状を鑑み, 臨床的に VSA と診断され治療が開始された。冠攣縮誘発試験の判定には 90%以上の収縮が生じた症例では造影所見が優先されていた。実際の診断治療は誘発試験の判定だけでなく臨床症状を含めて判断し施行されていた。

KEY WORDS: vasospastic angina, spasm provocation test, diagnosis

Yamazaki K, Hirayama Y, Gima M, Tanaka H, Kikuchi K: **Analysis of the diagnosis of vasospastic angina, using provocative coronary angiogram.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 194-200

I. はじめに

冠攣縮性狭心症は日本人に比較的多い病態であるとされているが¹⁻³⁾, その診断に関しては現在明確な診断基準はない。冠攣縮性狭心症は冠動脈の一過性の機能的収縮, 閉塞により惹起される狭心症であるため, 自然発作を捉えることは容易ではない。また具体的に冠攣縮を証明するには, 冠動脈造影が必要であるが, 冠動脈造影中に冠攣縮が自然発作として観察されることは稀であることから, 冠攣縮誘発試験が必要である。冠攣縮誘発試験の判定は, 誘発により冠動脈造影上完全もしくは亜完全閉塞を生じ, 胸部症状か虚血性心電図変化をきたす場合「陽性」と判定するのが一般的とされているが, 現在明確な基準はない。また臨床典型的と思われる冠攣縮性狭心症の症状を示すが, 冠攣縮誘発試験では陽性と判定されない症例も多く, そのような症例に対する診断や治療法も課題である。そこで当院における冠攣縮誘発試験を用いた冠攣縮性狭心症の診断と治療状況について検討した。

II. 対 象

2005 年 1 月から 12 月の間に, 安静時や早朝の胸痛を有し, 冠攣縮性狭心症が疑われ, 冠攣縮誘発試験が施行された 44 例(男性 20 例, 女性 24 例)。

III. 方 法

入院もしくは外来において冠動脈造影を施行。冠動脈造影および冠攣縮誘発試験の施行にあたっては, 十分なインフォームドコンセントを行い同意を得た。冠攣縮誘発試験は, アセチルコリンもしくはエルゴノビンの冠動脈内注入により施行した。薬剤の選択は担当医の任意とした。薬剤投与量は攣縮が誘発されない場合は漸増することとし, アセチルコリンでは左冠動脈は 20 mg, 50 mg, 100 mg, 右冠動脈は 20 mg, 50 mg とし, エルゴノピンでは左冠動脈は 10 mg, 30 mg, 60 mg, 右冠動脈は 10 mg, 30 mg とした。Ca 拮抗薬および硝酸薬は 48 時間以上前より休薬した。冠攣縮誘発試験陽性の診断基準を冠動脈造影上ニトロール冠動脈注入後の血管径に比し AHA 分類で 90%以上の攣縮に加え, 胸痛もしくは心電図変化を伴うものとした上で, 実臨床における誘発試験の判定がどのようになされているかを検討した。心電図変化の定義は 0.1 mV 以上の ST 上昇もしくは ST 低下とした。また冠攣縮誘発試験の判定結果とは別に, 冠攣縮性狭心症と診断し, 治療を開始したか否かについても検討した。

IV. 結 果

患者背景, 冠攣縮誘発試験の結果と判定, 臨床診断および治療を表 1 に示した。アセチルコリンを使用したのは 12 例, エルゴノピンを使用したのは 32 例であった。心室細動等重篤な合併症の出現はなかった。冠攣縮誘発試験における造影上の冠攣縮の程度, 胸痛および心電図変化の有無, 誘発試験の判定結果を誘発された冠攣縮の程度で分類し, 検討した(表 2)。造影上完全閉塞となる攣縮を生じた

北海道循環器病院循環器科(〒064-8622 札幌市中央区南 27 条西 13 丁目 1-30) (本論文の要旨は第 20 回日本冠疾患学会学術集会, 2006 年 12 月・東京にて発表した)
(2007.9.28 受付, 2008.5.30 受理)

表1 Patient profile

No.	initial	age	gender	provocation test							clinical diagnosis as VSA	treatment	
				Erg/Ach	am/pm	segment	organic (%)	spasm(%)	ECG change	chest pain			judge
1	K.R	70	F	Ach	am	seg2	0	d50-75	-	-	negative	+	Ca
2	M.A	80	F	Ach	am	LAD	0	d90	-	+	positive	+	Ca,A
3	N.M	46	F	Ach	am	RCA	0	d90-99	+	+	positive	+	Ca,A
4	S.T	50	F	Erg	am	seg6	75	90	+	-	positive	+	Ca,N
5	I.K	70	F	Ach	am	seg2	0	100	+	+	positive	+	Ca,N,S
6	Y.T	61	M	Ach	am	seg6	50	75	-	-	negative	+	Ca,N
7	Y.T	60	F	Erg	am		0	-	-	-	negative	-	-
8	M.Y	69	M	Ach	am	seg2	0	100	+	+	positive	+	Ca,N,S
9	Y.T	70	M	Ach	am	seg4,8,13	0	90,75,75	-	-	positive	+	Ca,N
10	N.A	50	F	Ach	am	RCA	0	d90	+	+	positive	+	Ca
11	S.Y	70	M	Erg	am	seg2,8,13	50,50,50	-	-	-	negative	-	-
12	K.N	49	M	Erg	pm	seg7	50	75	-	-	negative	+	Ca
13	S.T	70	F	Erg	pm		0	-	-	-	negative	-	-
14	K.E	55	F	Erg	pm		0	-	-	-	negative	-	Ca(HT)
15	N.K	79	M	Erg	am		0	-	-	-	negative	+	Ca,N,S
16	M.S	74	M	Erg	pm	seg7	50	90	-	+	positive	+	Ca
17	T.E	50	F	Erg	pm	RCA	0	d75	-	+	negative	+	Ca
18	Y.S	72	F	Erg	am		0	-	-	-	negative	-	-
19	U.Y	51	F	Erg	am	seg6	50	d50	-	-	negative	-	-
20	N.K	56	F	Ach	pm	RCA	0	d wedge	-	-	positive	+	Ca,S
21	Y.H	57	F	Erg	pm	LAD	0	99dely	+	-	positive	+	Ca
22	T.I	28	M	Erg	am	RCA	0	d50-75	-	-	negative	-	-
23	S.M	63	M	Erg	am	seg7	0	90	-	-	positive	+	Ca
24	M.M	72	F	Erg	am		0	-	-	-	negative	-	Ca(HT)
25	O.M	67	M	Erg	pm	seg8	0	75	-	-	negative	+	Ca,S
26	F.T	73	M	Erg	am	seg15	75	90-99	-	+	positive	+	Ca,N
27	H.Y	54	F	Erg	am	LCA, RCA	0	spastic	-	-	negative	+	Ca
28	N.S	40	M	Erg	am	seg1	0	99	-	+	positive	+	Ca
29	I.Y	70	F	Erg	am	seg11	0	75-90	+	+	positive	+	Ca,S
30	N.H	63	M	Erg	am	seg2	75	100	+	+	positive	+	Ca,stent
31	T.H	56	M	Erg	am		0	-	-	-	negative	-	-
32	S.T	59	M	Erg	pm	seg1	0	75	+	+	positive	+	Ca
33	W.M	69	F	Ach	pm	seg7	25	99	-	-	positive	+	Ca,S
34	A.M	54	M	Ach	am	seg7,8	0	d75-90	+	+	positive	+	Ca,S
35	S.S	49	M	Ach	am	seg7	0	90	-	-	positive	+	Ca
36	F.T	75	F	Erg	am		0	-	-	-	negative	+	Ca
37	K.K	55	F	Erg	am		0	-	-	-	negative	-	-
38	K.K	55	F	Erg	pm	seg4	0	d75	+	+	positive	+	Ca
39	T.K	59	M	Erg	am	LAD, RCA	0	d75,d75	-	-	negative	-	-
40	K.E	56	F	Erg	am	seg6,7	0	75,75	-	-	negative	-	Ca(HT)
41	K.R	50	M	Erg	am	seg8	0	90	+	+	positive	+	Ca
42	W.Y	64	F	Erg	am	seg7	0	90	-	+	positive	+	Ca
43	S.T	72	F	Erg	am	seg6	0	100	+	+	positive	+	Ca
44	A.K	43	M	Erg	pm	seg1	0	50	-	-	negative	+	Ca

HT: hypertension, seg: segment, am: ante meridiem, pm: post meridiem, d: diffuse, Ach: acetylcholine, Erg: ergonovine maleate, Ca: Ca antagonist, N: nitrate, S: sigmart, A: anplag

症例は4例, 99%攣縮が5例, 90%攣縮12例, 75%攣縮10例, 25%~50%収縮3例, 収縮なしと判定された症例が10例であった. 誘発試験の判定は, 完全閉塞および90%以上の攣縮を生じた症例全例で陽性と判定されていたが, 90%・99%の攣縮であった症例17例のうち胸痛, 心電図変化とも認められていない症例が5例あった. 50%以下の収縮であった13例は全例, 胸痛, 心電図変化とも生じておらず, 陰性と判定された. 75%収縮を生じた症例においては, 胸痛, 心電図変化ともに認められた2例は陽性と判定されたが, 心電図変化を伴わなかった症例は陰性と判定された. 表3に冠攣縮性狭心症としての最終診断と治療を示した. 冠攣縮誘発試験で陽性と判定された23例全例で, 冠攣縮性狭心症と診断され, 薬物療法が開始された. 攣縮部位に75%器質的狭窄を伴う1例に対しては, 器質的狭窄部位に対してステント留置術が追加された. 冠攣縮誘発試

験が陰性と判定された21例中9例で, 臨床症状などを考慮して, 臨床的に冠攣縮性狭心症と診断され, カルシウム拮抗薬を含む薬物療法が開始された. 冠攣縮誘発試験が陰性と判定され, 臨床的にも冠攣縮性狭心症と診断されなかった症例では高血圧症のためカルシウム拮抗薬が継続となった2例を除いて新たに狭心症に対する薬物療法が追加された症例はなかった.

以下に症例を提示する.

症例23: 63歳男性. 早朝の胸部絞扼感を主訴に受診. 冠攣縮性狭心症を疑い, 冠動脈造影を施行した. 左右冠動脈には器質的狭窄は認められず(図1a, b), エルゴノピン冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験を行った. エルゴノピン60mgにて左前下行枝(Seg.7)に90%の攣縮を生じたが(図1c), 胸痛はなく, 心電図変化も認められなかった(図2). 冠攣縮誘発試験としての判定は冠動脈造影所見から陽性と判定され, 臨床上も冠攣縮性狭心症と診断され, カルシウム拮抗薬による加療が開始された.

症例38: 55歳女性. 早朝の胸苦を主訴に受診. 冠攣縮性狭心症を疑い, 冠動脈造影を施行した. 左右冠動脈に有意狭窄はなく(図3a, b), エルゴノピン冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験を行った. 右冠動脈にエルゴノピン30mgを注入したところ, 胸痛が出現し心電図でII, III, aVfでST低下, I, aVIでST上昇が認められたが(図4), 冠動脈造影では右冠動脈末梢(Seg.4)にびまん性に75%の収縮を生じたのみであった(図3c). 冠攣縮誘発試験の判定は, 胸痛および心電図変化が生じたこと, および硝酸薬冠動脈内注入後過拡張反応を認めた(図3d)ことから陽性と判定され, 臨床的にも冠攣縮性狭心症と診断され, カルシウム拮抗薬による薬物療法が開始された.

V. 考案

冠攣縮性狭心症の診断における冠攣縮誘発試験は, 冠動脈の攣縮を具体的に証明する方法として, 周知されている. しかし, 冠攣縮誘発試験の判定については未だ明確な

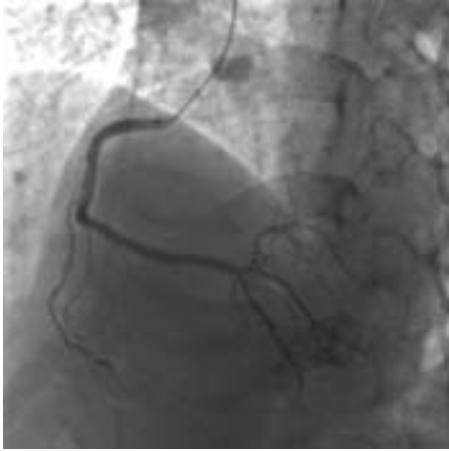
表2 Provocation test

spasm grade	number	number	ECG change	chest pain	judge
100%	4	4	+	+	positive
99%	5	1	+	+	positive
		1	+	-	positive
		2	-	+	positive
		1	-	-	positive
		4	+	+	positive
90%	12	1	+	-	positive
		3	-	+	positive
		4	-	-	positive
		2	+	+	positive
75%	10	1	-	+	negative
		7	-	-	negative
		2	-	-	negative
25%	1	1	-	-	negative
0%	10	10	-	-	negative

表3 Diagnosis & therapy

provocation test (number)	spasm grade (number)	clinical diagnosis as VSA (number)	therapy (number)
positive (23)	75% ~ 100% (23)	VSA (23)	medication (22)
			stent+medication (1)
negative (21)	75% (8)	VSA (5)	medication
		(-) (3)	none
	50% (2)	(VSA) (1)	medication
		(-) (1)	none
	25% (1)	VSA (1)	medication
0% (10)	VSA (2)	medication	
	(-) (8)	none (6) CCB for HT (2)	

a) RCA



b) LCA control



c) ergo 60μg



d) post NTG

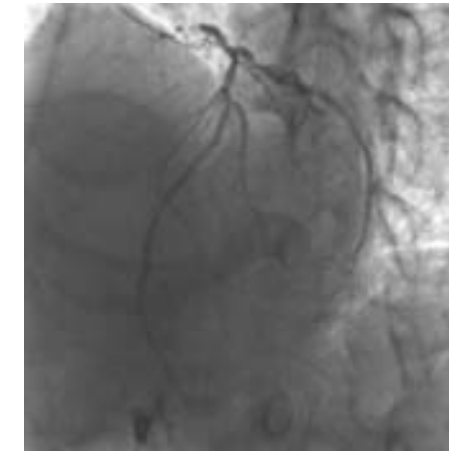


図1 症例23冠動脈造影

a)右冠動脈造影：有意狭窄は見られない。b)左冠動脈のコントロール造影：狭窄病変は見られない。c)エルゴノピン 60 mg 冠動脈内注入後の左冠動脈造影：左前下行枝(Seg.7)に90%の攣縮が生じた。d)ニトロール冠動脈内注入後の左冠動脈造影：有意狭窄病変は見られない。

診断基準はなく、日常臨床の現場では誘発試験結果をどう判定すべきか迷う症例も多い。一般には誘発試験において、自然発作と同様の症状ないし、虚血性心電図変化が見られ、かつ冠動脈造影上一過性の完全もしくは亜完全閉塞をきたす場合を陽性とするとしている。しかし実際には施設ごとに血管造影上の判定、胸痛や心電図所見の取り扱いがさまざまであり、同一施設内でも症例ごとに判定を検討することもあるのが現状である⁴⁾。本検討においても、90%以上の高度の攣縮が造影上認められた場合には攣縮が直視できる造影所見が優先され、胸痛、心電図所見は結果的に参考所見となっていた。また75%以下の収縮で造影上は有意な攣縮とは判定し難い場合も、心電図の虚血性変化という客観的な虚血所見が認められた場合には陽性と判定されていた。このように、誘発試験の判定が、一般に認知されている判定基準より緩やかな判定となっている背景としては、明確な判定基準が定められていないことが考え

られるが、判定結果を各症例の冠攣縮性狭心症としての確定診断に用いて治療方針の根拠にしたいとの考えが関与してくることも一因と考えられる。

冠攣縮誘発試験において造影上陽性と判定する攣縮は一般には完全もしくは亜完全閉塞となる収縮とされているが、実際の造影上陽性の判定は90%以上としている施設が半数以上との報告がある⁴⁾。誘発試験により生じた冠動脈攣縮の程度を判定する造影の時期に関しては現在基準がない。また90%攣縮が観察された後、速やかに冠拡張剤硝酸薬を注入して攣縮の解除を図るか、観察時間を延長するか、さらに高用量の誘発薬剤を追加するかは、個々の施設や担当医師の判断に委ねられているのが現状と考えられる。造影上陽性と判定される攣縮が観察されても胸痛や心電図変化が生じていない場合も同様と考えられる。冠攣縮誘発試験は比較的安全に施行できる検査であるとはいえ、時に攣縮・虚血の遷延や、血圧低下、心室細動などの重篤

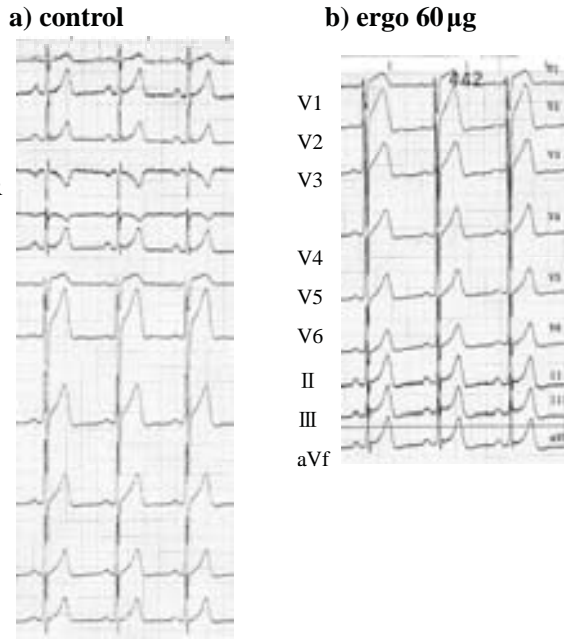


図2 症例 23 ECG
a)コントロール造影時 ECG. b)エルゴノビン冠動脈注入後：ST 変化は見られない。

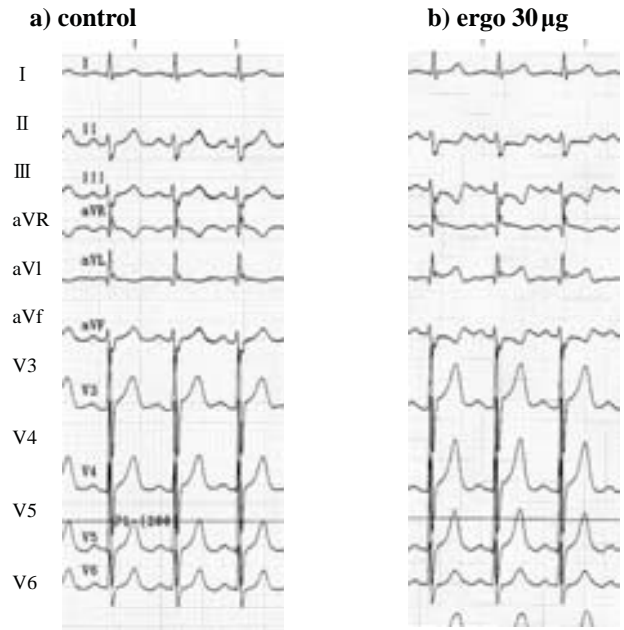


図4 症例 38 ECG
a)コントロール造影時 ECG. b)エルゴノビン 30 mg 冠動脈内注入後 I, aVL で ST 上昇, II, III, aVF で ST 低下が見られた。

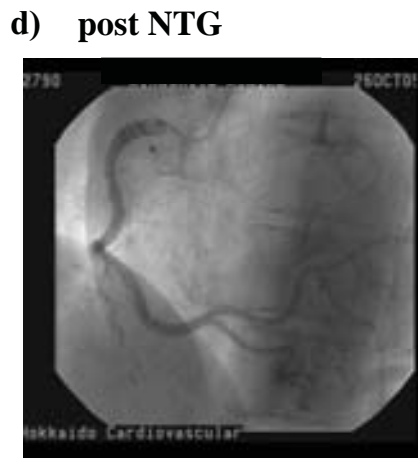
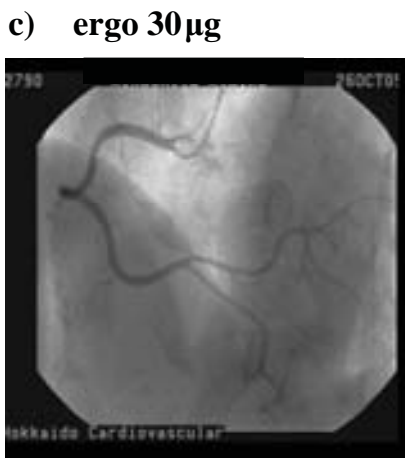
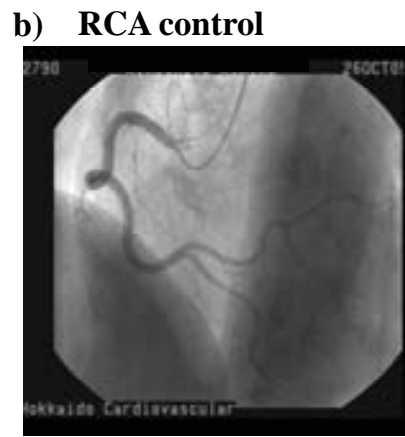
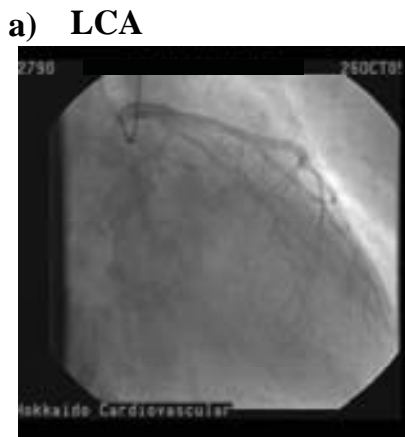


図3 症例 38 冠動脈造影
a)左冠動脈造影：有意狭窄は見られない。 b)右冠動脈造影：狭窄所見は見られない。 c)エルゴノビン 30 mg 冠動脈内注入にて末梢 (Seg.4) に 75% 収縮を生じた。 d)ニトロールの冠動脈内注入後，冠動脈の十分な拡張が見られた。

な合併症を経験することがある⁵⁾。誘発試験においては冠攣縮を検出することも重要であるが、検査を安全に終了することが第一と考えると、攣縮を確認後速やかに硝酸薬を注入し、攣縮を解除することも求められる。このように胸痛、心電図変化を伴った重完全閉塞以上の攣縮を観察し得るか否かは、薬剤注入後から判定を行った造影までの時間、薬剤の用量、薬剤追加の有無、硝酸薬注入のタイミングにより異なってくる可能性があるため、今後冠攣縮誘発試験の施行方法に関する統一した指針が必要と考えられた。

本検討において冠攣縮誘発試験実施後の冠攣縮性狭心症の診断は、誘発試験の判定結果にかかわらず、臨床症状が冠攣縮性狭心症として典型的であれば、臨床的に冠攣縮性狭心症と診断され、薬物治療が開始された。冠攣縮誘発試験は冠攣縮の存在を具体的に証明する方法の一つであるが、その判定結果を冠攣縮性狭心症の臨床診断にどのように取り入れるかはいまだ定められていない。また深夜や早朝の安静時胸痛といった冠攣縮性狭心症に典型的と思われる症状を有する症例においても、冠攣縮誘発試験では強い攣縮が誘発されない症例も見られる。冠攣縮の病勢、冠血管トーンは日内、日差変動がある^{6,7)}ため、誘発試験実施時の病勢や時刻によって誘発率に差があることが予測される。さらに冠攣縮の機序や誘因となる因子は単一ではないと考えられること⁸⁻¹⁵⁾、誘発薬剤により誘発される攣縮の機序が異なるとされていること¹⁶⁻²²⁾から、誘発試験による攣縮が必ずしも自然発作時を再現しているとは限らない可能性もある。このため、冠攣縮性狭心症か否かの最終診断を行うにあたっては、誘発試験結果のみで診断を行うのは限界があると考えられ、冠攣縮性狭心症を疑わせる病歴をおさなりにすることはできないのが現状であると考えられた。

VI. 結 語

冠攣縮誘発試験の判定は、造影上の攣縮所見が優先され、教科書的な判定基準より緩やかな判定がなされていた。また冠攣縮誘発試験は、冠攣縮性狭心症の診断法の一つではあるが、その判定結果は冠攣縮性狭心症の診断と治療方針の決定に絶対的なものではなく、参考所見とされていた。今後、冠攣縮性狭心症の診断と治療に係る冠攣縮誘発試験の判定基準と位置づけの検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Pristino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, Cianflone D, Sanna T, Sasayama S, Maseri A: Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; **101**: 1102-1108
- 2) Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A: Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: Differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Col Car-*

- diol 1999; **33**: 1442-1452
- 3) Sueda S, Ochi N, Kawada H, Matsuda S, Hayashi Y, Tsuruoka T, Uraoka T: Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1186-1190
- 4) Sueda S, Oshita A, Izoe Y, Kohno H, Fukuda H: Survey of coronary spasm in Japan before the establishment of spasm guideline: Analysis of questionnaires in all Japan. *J Cardiol* 2006; **48**: 333-343
- 5) Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, Ochi T, Ochi N, Hayashi Y, Tsuruoka T, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T: Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 391-394
- 6) Mori H, Nakamura N, Tamura N, Sawai M, Tanno T, Narita T, Singh RB, Otsuka K: Circadian variation of basal total vascular tone and chronotherapy in patients with vasospastic angina pectoris. *Biomed Pharmacother* 2002; **56**: 339-344
- 7) Mori H: Circadian variation of haemodynamics and autonomic nervous activity during a 24-h period in patients with vasospastic angina. *J Ambul Monit* 1996; **9**: 315-325
- 8) 下川宏明: 冠動脈攣縮. *Annual Review 循環器* 1995, 中外医学社, 東京, 1995, 70-76
- 9) 下川宏明, 竹下 彰: 冠動脈攣縮のメカニズムと病態. *実験医学* 1995; **13** (Suppl): 141-145
- 10) 下川宏明: 冠攣縮の機序. 狭心症, 篠山重威編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1996, 60-66
- 11) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M: Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. *Circ Res* 1983; **52** (suppl 1): 147-152
- 12) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, 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* 1986; **74**: 955-963
- 13) Yasue H, Kugiyama K: Coronary spasm: Clinical features and pathogenesis. *Intern Med* 1997; **36**: 760-765
- 14) Shimokawa H: Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 1-12
- 15) Kawano H, Motoyama T, Hirai M, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H: Estradiol supplementation suppresses hyper-ventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 735-740
- 16) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; **288**: 373-376
- 17) Ludmer PL, Selwyn AP, Ahook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander W, Ganz P: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1046-1051
- 18) Frantz RF, Lerman A, Edwards BS, Olson LJ, Higano ST, Schwartz RS, Daly RC, McGregor CGA, Rodeheffer RJ: Methylergonovine-induced diffuse coronary spasm in a patient with exercise-induced coronary spasm after heart transplantation. *J heart Lung Transplant* 1994; **13**: 834-839
- 19) Henry PD, Yokoyama M: Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine. Mediation by a serotonin-

- gic mechanism. *J Clin Invest* 1980; **66**: 306–313
- 20) Suzuki Y, Tokunaga S, Ikeguchi S, Miki S, Iwase T, Tomita T, Murakami T, Kawai C: Induction of coronary artery spasm by intracoronary acetylcholine: Comparison with intracoronary ergonovine. *Am Heart J* 1992; **124**: 39–47
- 21) Newman CM, Maseri A, Hackett DR, El-Tamimi HM, Davies GJ: Response of angiographically normal and atherosclerotic left anterior descending coronary artery to acetylcholine. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 1070–1076
- 22) Heupler FA, Proudfit WL, Razavi M, Shirey EK, Greenstreet R, Sheldon WC: Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1978; **41**: 631–640