

변이형 협심증 환자에서 자발적인 관상동맥 경련과 관련된 자율신경계의 변화

원광대학교 의과대학 내과학교실, 원광의과학 연구소

김남호 · 정진원 · 박은미 · 윤경호 · 유남진 · 이은미 · 오석규 · 박옥규

Alterations of Autonomic Nervous Activity Associated with Spontaneous Coronary Spasm in Patients with Variant Angina

Nam-Ho Kim, MD, Jin-Won Jeong, MD, Eun Mi Park, MD, Kyung Ho Yun, MD, Nam Jin Yoo, MD, Eun Mi Lee, MD, Seok Kyu Oh, MD and Ock Kyu Park, MD

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, The Institute of Medical Sciences, Iksan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : It is now well known that coronary artery spasm plays an important role in the pathogenesis of variant angina. Previous studies have shown that stimulation of the sympathetic or parasympathetic nervous system can provoke coronary artery spasms, although the precise causes of such spasms remain unclear. Power spectral analysis of heart rate variability has been proposed as a noninvasive parameter of autonomic nervous activity. To determine the possible role of the autonomic nervous system in the development of variant angina, we used spectral analysis of heart rate variability obtained from ambulatory Holter monitoring in patients with ST-elevation and chest pain to clarify the alterations of autonomic activity before angina. **Subjects and Methods :** Cardiac autonomic nervous activities were evaluated from the power of the low-frequency and the high-frequency spectral components of heart rate variability obtained from Holter monitoring in a total of 18 episodes of 12 patients with variant angina. Samples during each 10-minute period from 60 minutes before to immediately before an anginal attack were analyzed by fast Fourier transformation. **Results :** Significant organic coronary stenosis and multiple coronary spasms were detected by coronary angiography in two (20%) and four (40%) of the patients, respectively. The values of the power of the low-frequency component and the low-to-high frequency ratio were significantly greater during the 10-to 0-minute period than during the other 10-minute periods. **Conclusion :** Sympathovagal imbalance - or sympathetic activation without parasympathetic augmentation - enhanced in the 10-minute period before an anginal attack may play an important role in the genesis of coronary artery spasms in patients with variant angina. (Korean Circulation J 2004;34(4):362-367)

KEY WORDS : Variant angina ; Heart rate variability ; Autonomic nervous system.

서 론

변이형 협심증(variant angina)은 심전도상 ST 분

절의 상승과 안정시 흉통을 특징으로 하며, 관상동맥 경련이 중요한 병인이다.¹⁾ 변이형 협심증의 정확한 병인은 확실하지 않으나, 교감 신경과 부교감 신경계의

논문접수일 : 2003년 10월 16일

심사완료일 : 2003년 12월 4일

교신저자 : 정진원, 501-757 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 의과대학 내과학교실, 원광의과학 연구소

전화 : (063) 850-1070 · 전송 : (063) 852-8480 · E-mail : jjwcar@wonkwang.ac.kr

자극이 관상동맥의 경련을 유발할 수 있다고 알려져 있다.²⁻⁴⁾

심장의 자율신경 기능을 평가하기 위한 여러 가지 방법들 중에서 많이 이용되는 것이 24시간 활동 심전도를 이용한 심박수 변이도(Heart rate variability)이다.⁵⁾ 이것은 자율신경계의 활성화에 관한 정량적인 측정을 가능하게 하고 환자에게 쉽게 적용할 수 있으며 비침습적인 방법이어서 널리 임상에 사용되고 있다.⁶⁻¹⁰⁾ 저자들은 심박수 변이도를 이용하여 변이형 협심증 발생에 있어서 자율신경계의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자 및 방법

관찰대상은 2000년 1월부터 2003년 5월까지 원광대학교병원에 변이형 협심증으로 내원한 환자 중 24시간 활동중 심전도에서 안정시 흉통과 2 mm 이상의 ST 분절 상승이 있으며, 에르고노빈 유발 검사(관상동맥조영술 10명, 약물 부하 심초음파 2명)에서 변이형 협심증으로 진단된 12명(58±12세, 남 8, 여 4)을 대상으로 하였다. 이중 최소한 1시간 이상 경과 후 다시 협심증이 발작한 경우를 포함하여 총 18회의 협심증 발작을 분석하였다. 과거력상 심근경색, 심부전, 관막성 심질환, 심방세동, 방실전도장애, 심방 혹은 심실 조기 수축(>10/hr), 당뇨병, 갑상선 질환 등이 있는 경우는 제외하였다.

24시간 활동중 심전도

모든 대상 환자는 3-channel SEER MC Digital 기록기(Marquette, Marquette electronics, WI, USA)를 이용하여 24시간 활동중 심전도를 시행하였다. 검사하는 동안에 발현되는 통증에 대하여 일기장에 기록하게 하였으며, 이에 대한 분석은 Marquette 분석기(MARS 5000, Marquette electronics, WI, USA)를 이용하여 시행하였다. 인공박동(artifact)을 방지하기 위해 R-R 간격의 표본추출을 통해 신호의 질을 평가하였으며, 기록된 주기의 5% 이상 인공박동이 존재할 경우 그 기록은 배제하였다. 또한 심박수 변이의 분석에 인공박동이나 조기 박동 등이 포함되는 것을 방지하기 위하여 선행하는 R-R 간격의 120% 이상, 혹은 80% 이하인 모든

R-R 간격은 제거하도록 분석기의 환경을 설정하였다. R-R 간격의 시간영역 분석과 스펙트럼 분석은 fast-Fourier transform(FFT) 방법을 이용한 Marquette사의 분석 소프트웨어를 사용하였다.

심박수 변이 지표 분석

24시간 활동중 심전도에서 ST 분절 상승은 J-point에서 80 msec 후에 2 mm 이상의 상승이 있는 경우를 의미있는 상승으로 분석하였고, 협심증의 시작 순간은 ST 분절 상승이 0.5 mm 이상 상승되는 순간으로 하였다. 협심증 시작 10분전, 20분전, 30분전, 40분전, 50분전, 60분전의 각각 10분씩을 분석하였다. 주파수 영역분석(스펙트럼 분석)은 각 10분마다 5분간의 블록 자료에 대해 분석하여, 저주파수 영역(low frequency component : 0.04~0.15 Hz), 고주파수 영역(high frequency component : 0.15~0.4 Hz)에 대한 스펙트럼 밀도값(power spectral density, msec²)을 산출하였으며, 저주파수 스펙트럼의 고주파수 스펙트럼에 대한 비율(low to high frequency ratio, LF/HF)을 분석하였다. 시간영역 분석에서는 mean NN(mean of all coupling intervals between normal beats), SDNN(standard deviation of all normal R-R intervals over 10 minutes), pNN50(percent of differences between adjacent normal RR intervals more than 50 ms during 10 minutes), rMSSD(square root of the mean squared differences of successive NN intervals)을 비교 분석하였다. 주파수영역의 지표 중 저주파수 영역값은 교감신경의 활동을 표현하고 고주파수 영역값은 부교감신경의 활동을 표현하며, 시간영역의 지표 중 SDNN, rMSSD, pNN50 등은 심장의 미주신경 지배양상을 표현한다고 알려져 있다.

통 계

모든 자료의 값은 평균±표준편차 표시하였으며, 통계분석은 SPSS for Window(version 7.5) 프로그램을 이용하였다. 시간의 변화에 대한 연속 변수의 통계학적 검정은 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을 이용하였고 p값이 0.05이하인 경우에 사후 분석은 Scheffe 다중 t 검정을 실시하였다. p값이 0.05 이하를 통계적으로 의의가 있다고 보았다.

Table 1. Clinical, echocardiographic, and angiographic characteristics of patients with variant angina

Patient number	Age/sex	Risk factors	Ergonovine-stress echocardiographic findings	Coronary angiographic findings	Site of spasm
1	53/F	Hypertension	Not performed	30% R	R
2	63/M	Hypertension, smoking	Not performed	Normal	R, Cx
3	60/M	Hypertension, smoking, DM, dyslipidemia	Not performed	40% L	R, Cx
4	70/M		Positive	Not performed	
5	51/F	Smoking, dyslipidemia	Not performed	30% R	R
6	32/M	Dyslipidemia, DM	Not performed	Normal	R
7	69/F		Not performed	70% R	R
8	75/M	Dyslipidemia	Positive	Not performed	
9	55/M		Not performed	20% L	L, R
10	49/M	Smoking	Not performed	50% L	L
11	63/M	Hypertension	Not performed	10% L	L
12	53/F	Hypertension	Not performed	Normal	L, Cx, R

F: female, M: male, DM: diabetes mellitus, L: left anterior descending artery, R: right coronary artery, Cx: left circumflex artery

결 과

대상 환자의 임상적 특성

모든 대상 환자는 12명이었으며, 고혈압 5명(41.7%), 흡연 4명(33.3%), 당뇨 2명(16.7%), 고지혈증 4명(33.3%)이었다. 관상동맥조영술을 시행한 10명의 환자 중 내경 50% 이상의 협착은 2명(20.0%)이었으며, 두혈관 이상의 경련이 관찰된 환자는 4명(40.0%)이었다. 8명(80.0%)에서 우관상동맥의 경련이 관찰되었다. 관상동맥조영술을 시행하지 못한 2명의 환자는 에르고노빈 부하 심초음파로 진단하였다(Table 1).

24시간 활동중 심전도

24시간 활동중 심전도에서 12명의 환자에서 20회의 흉통 및 ST 분절 상승이 관찰되었다. 이중 1시간 이상의 흉통 간격이 있는 18회를 분석하였다. 밤 12시부터 아침 8시 사이에 10회(55.6%)의 협심증 발작이 있었으며, 한 환자에서 2회 이상의 발작은 5명(41.7%)이었다(Table 2).

심박수 변이도 지표의 분석

주파수 영역 분석에서 협심증 발생 10분전의 저주파수 스펙트럼이 20~60분전의 각각 10분 간격의 저주파수 스펙트럼보다 유의하게 증가하였으며(964 ± 1167 vs 298 ± 290 , 238 ± 225 , 433 ± 538 , 449 ± 686 ,

Table 2. Holter monitor findings in patients

Patient number	Studied angina attack		
	Time of angina onset	Duration of ST-segment elevation (second)	Height of ST-segment elevation (mm)
1	10 : 08	255	11.0
2-1	10 : 28	165	3.5
2-2	11 : 39	180	3.2
3-1	06 : 12	100	2.5
3-2	11 : 55	210	2.8
4-1	04 : 07	255	8.5
4-2	06 : 04	255	8.8
5-1	07 : 14	70	2.5
5-2	14 : 22	140	4.4
6	07 : 15	217	4.9
7	15 : 22	90	2.1
8-1	01 : 55	75	2.0
8-2	03 : 50	75	2.1
8-3	19 : 26	45	2.0
9	05 : 24	435	9.9
10	11 : 00	165	7.0
11	02 : 39	210	9.2
12	06 : 35	120	5.1

381 ± 538 ms², $p < 0.05$), 고주파수 스펙트럼에 대한 저주파수 스펙트럼 비 또한 유의하게 증가하였다(6.0 ± 3.8 vs 2.1 ± 1.3 , 2.1 ± 1.8 , 1.7 ± 1.3 , 1.8 ± 1.4 , 2.3 ± 2.1 ms², $p < 0.01$). 그러나 고주파수 스펙트럼은 유의

한 변화를 보이지 않았다. 시간 영역 분석에서는 mean NN과 SDNN이 협심증 발작 10분전의 값이 각각 감소 또는 증가하는 경향을 보였으나 유의하지는 않았으며, rMSSD, pNN50, BB50 또한 유의한 변화는 없었다 (Fig. 1) (Table 3).

고 찰

자율신경계의 불균형이 변이형 협심증의 기전으로 제시되어왔다. 자율신경계는 신경전달물질의 분비를 통한 혈관 평활근 수용체의 직접적인 자극뿐만 아니라, 혈소판을 활성화시켜 강력한 관상동맥 수축제인 세로토닌을 분비하여 관상동맥 수축을 발생시키는 것으로 알려져

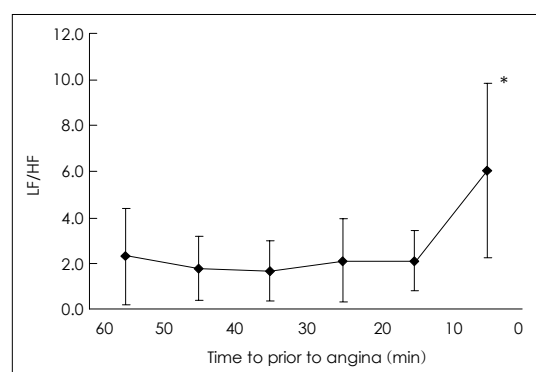


Fig. 1. Time course of LF/HF. LF/HF was significantly greater during 10-to 0-minute period compared with other 10-minute periods. *: $p < 0.01$ vs others, LF: low frequency, HF: high frequency.

져 있다.¹¹⁾ 그러나 경련이 유발되는 기초적인 기전이나 과민한 상태에서 관상동맥의 자발적인 경련을 촉진하는 자극이 무엇인지에 대해서는 아직 명확하지 않다. 자율신경계내의 긴장도의 급작스런 변동이 관상동맥 경련의 유도에 관련되어 있다는 주장이 지난 수년간 제기되어 왔으며, 몇몇 연구에서는 자율신경계중 교감신경활동의 각성이 관상동맥 경련발생의 주요한 결정인자일 수 있다고 제의한 바 있고,¹²⁾ 또 다른 가설들은 이를 부정하였다.¹³⁾

심장의 자율신경계에 대한 임상적인 기능 평가는 여러 가지 방법들이 사용되어 왔으나, 심전도의 지속적인 기록을 통한 심박수 변이도를 통한 방법이 흔히 사용되어왔다. 특히 스펙트럼 분석에 의한 주파수 영역 심박수 변이도의 요소들이 교감신경과 부교감신경의 균형을 나타내는 가장 유용한 인자로 알려져 있다. 고주파수 스펙트럼은 일차적으로 미주신경의 긴장도를 표현하는 것으로 생각되며, 저주파수 스펙트럼은 좀 더 복합적으로 작용하는데 주로 교감신경의 활성화도 또는 교감신경과 미주신경의 균형을 표현하는 것으로 생각된다.¹⁴⁾¹⁵⁾

Yoshio 등¹⁶⁾은 야간 발작성 변이형 협심증 환자에서 발작 전 10분 동안에 고주파수 스펙트럼이 증가하고, 발작 전 5분 동안에 저주파수 스펙트럼이 증가한다는 보고를 한 바 있으며, Miwa 등¹⁷⁾은 관상동맥의 경련 발생에 주로 교감신경의 항진이 관여한다고 보고한 바 있다. 또한 정 등⁷⁾은 변이형 협심증 환자에서 정상인에 비해 심박수에 대한 미주신경의 영향이 무디어져 있으

Table 3. Time domain and frequency parameters during the 10-minute period before anginal attacks

Time (min)	60'-50'	50'-40'	40'-30'	30'-20'	20'-10'	10'-0'
Parameters						
Time parameters						
Mean NN (msec)	1005±185	998±186	1007±177	976±190	959±188	955±176
SDNN (msec)	53.9±24.3	56.1±20.6	55.6±28.3	53.7±28.0	62.9±27.2	66.5±38.2
rMSSD (msec)	30.1±15.2	31.1±17.1	31.5±17.0	26.6±14.7	26.0±15.0	27.6±18.6
pNN50 (%)	12.3±15.1	11.6±13.9	12.1±14.4	8.4±13.4	7.4±12.1	8.1±13.2
BB50	64.9±77.9	58.8±69.7	62.6±74.0	55.3±80.4	37.8±59.3	38.3±62.4
Frequency parameters						
LF (msec ²)	381±538*	449±686 [†]	433±538 [†]	238±225*	298±290*	964±1167
HF (msec ²)	299±354	453±640	350±382	240±355	205±245	226±366
LF/HF	2.3±2.1*	1.8±1.4*	1.7±1.3*	2.1±1.8*	2.1±1.3*	6.0±3.8

Values are expressed as mean±standard deviation. *: $p < 0.01$ vs 10'-0', [†]: $p < 0.05$ vs 10'-0'. Mean NN: average of all intervals, SDNN: standard deviation of all intervals, rMSSD: root-mean-square of successive differences, pNN50: percentage of intervals more than 50 ms different than previous interval, BB50: count of intervals more than 50 ms different than previous interval, LF: low frequency, HF: high frequency

며, 야간과 새벽시간대에는 교감신경의 영향이 좀 더 탁월하다는 보고를 한 바 있다.

본 연구에서는 교감신경과 부교감신경의 균형을 나타내는 고주파수 스펙트럼에 대한 저주파수 스펙트럼의 비가 협심증 발작 60분전에서 10분전까지는 유의한 변화가 없다가 발작 10분 전 이내에 갑자기 증가되어 있었다. 이는 급격한 자율신경계의 부조화가 관상동맥의 경련에 중요한 역할을 할 것을 시사하는 소견이다. 이와 함께 부교감신경의 영향을 나타내는 고주파수 스펙트럼은 변화없이 교감신경의 영향을 나타내는 저주파수 스펙트럼이 변이형 협심증 발작 10분 전에 증가하는 것은 자율신경계의 부조화가 부교감신경의 장애보다는 교감신경의 흥분에 의해 발생하고 이러한 변화가 바로 관상동맥의 경련에 중요한 역할을 할 것으로 생각되어진다.

본 연구의 제한점으로는 호흡과 시간에 따른 심박수의 변이를 반영하지 못하였다는 점이 있다. 변이형 협심증은 야간에 잘 발생하는데 이는 수면 중의 자율신경계의 변화와 관련성이 있을 것으로 생각되어지는 부분이다.¹⁸⁾ 실제 수면동안 교감신경의 활성상태가 낮은 상태에서 혈관내 아드레날린성 수용체들의 수적인 증가나 민감도가 증가된 상태에서 아드레날린에 의해 혈관수축이 유도될 수 있다는 기전이 제시되기도 한다. 본 연구에서도 18회 협심증 발작 중에 야간 또는 이른 아침(12시 자정~아침 8시)에 발작이 있는 경우가 10회가 있었다. 하지만, 본 연구에서는 논문에 기술하지는 않았지만 낮시간 동안에 발생한 협심증 발작과 야간에 발생한 협심증 발작 간에 심박수 변이도의 여러 인자들 간에 차이는 없었다. 추후에 더 많은 증례수와 잘 계획된 전향성 연구를 진행하였을 때 야간의 수면 중에 발생하는 변이형 협심증의 기전과 낮의 활동 동안에 발생하는 변이형 협심증의 기전의 차이에 대해서도 좋은 연구 결과가 있을 것으로 기대된다.

요 약

배경 및 목적:

변이형협심증은 관상동맥의 경련에 의하여 유발되는 심근의 혈류 감소에 기인하며, 발생 원인은 자율신경계의 부조화가 경련의 발생에 관여할 것으로 기대되어지

나 명확하지 않다. 활동 중 심전도에 의해 분석된 심박수 변이도가 자율신경계의 양상과 변화양상을 알아보는 간편하고 신뢰성 높은 방법으로 알려지고 있다. 본 연구자들은 변이형협심증 환자 중에서 활동중 심전도상 ST분절 상승과 흉통이 있었던 환자를 대상으로 ST분절의 상승이 있기 전 심박수 변이도를 통한 자율신경계의 변화를 알아보고자 하였다.

방 법:

24시간 활동중 심전도에서 흉통과 ST분절 상승이 있으며, 에르고노빈 유발 검사(관상동맥조영술 10명, 약물 부하 심초음파 2명)에서 진단된 12명(58±12세, 남 8, 여 4)을 대상으로 총 18회의 협심증 발작을 분석하였다. 협심증 시작 10분전, 20분전, 30분전, 40분전, 50분전, 60분전의 각각 10분씩을 분석하였다. 심박수 변이도의 분석은 시간 영역 분석과 주파수 영역 분석을 각각 시행하였다.

결 과:

관상동맥조영술을 시행한 10명의 환자 중 2명(20%)에서 유의한 협착이 동반되어 있었으며, 4명(40%)은 다혈관 경련이 관찰되었다. 협심증이 발생하기 10분전의 저주파수 스펙트럼(LF, 0.04~0.15 Hz)이 10~60분전의 각각 10분간의 LF보다 유의하게 증가하였으며(964±1167 vs 298±290, 238±225, 433±538, 449±686, 381±538 ms², p<0.01), 고주파수 스펙트럼(HF, 0.15~0.4 Hz)에 대한 저주파수 스펙트럼 비 또한 유의하게 증가하였다(6.0±3.8 vs 2.1±1.3, 2.1±1.8, 1.7±1.3, 1.8±1.4, 2.3±2.1 ms², p<0.01). 그러나 HF, mean NN, SDNN, rMSSD, pNN50, BB50 등은 유의한 변화를 보이지 않았다.

결 론:

협심증이 시작하기 직전의 고주파수 스펙트럼에 대한 저주파수 스펙트럼의 변화는 자율신경계의 부조화를 의미하며, 부교감신경 활동을 표현하는 고주파수 스펙트럼은 변화하지 않으면서, 미주신경의 조절하의 교감신경의 활동을 표현하는 저주파수 스펙트럼의 변화는 변이형 협심증의 발생에 있어서 부교감신경의 장애보다는 교감신경의 흥분이 혈관 경련에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

중심 단어: 변이형 협심증; 심박수 변이도; 자율신경계.

■ 감사문

본 연구에 큰 도움을 준 심장센터의 고은진 선생에게 감사드립니다.

이 논문은 2003년도 원광대학교의 교비 지원에 의해서 수행됨.

REFERENCES

- 1) Maseri A, Severi S, Nes MD, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Parodi O, Biagini A, Distant 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* 1978;42:1019-35.
- 2) 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;74:955-63.
- 3) Yasue H. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of angina pectoris. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1983;76:3-6.
- 4) Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1249-56.
- 5) Alselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
- 6) Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1998;21:719-24.
- 7) Jung HO, Seung KB, Lim HY, Kang DH, Chang KY, Chae JS, Kim JH, Hong SJ, Choi KB. Assessment of autonomic nervous system by the analysis of heart rate variability in patients with variant angina. *Korean Circ J* 1999;29:590-5.
- 8) Kim JK, Kim JS, Ahn KJ, Lee SC, Gwon HC, Park SW, Kim DK, Lee SH, Hong KP, Park JE, Seo JD, Lee WR. Heart rate variability in patients with neurocardiogenic syncope or presyncope. *Korean Circ J* 2000;30:716-23.
- 9) Kim JK, Kim JS, Park JI, Oh J, Gwon HC, Park SW, Kim DK, Lee SH, Hong KP, Park JE, Seo JD, Lee WR. Heart rate variability in stable angina patients without history of myocardial infarction. *Korean Circ J* 2001;31:484-91.
- 10) Shin YW. Heart rate variability related to symptoms in patients with mitral valve prolapse syndrome. *Korean Circ J* 2002;32:1078-84.
- 11) Miwa K, Toda N. Regional differences in the response to vasoconstrictor agents of dog and monkey isolated coronary arteries. *Br J Pharmacol* 1984;82:295-301.
- 12) Robertson RM, Bernard Y, Robertson D. Arterial and coronary sinus catecholamines in the course of spontaneous coronary artery spasm. *Am Heart J* 1983;105:901-6.
- 13) Chierchia S, Davies G, Berkenboom G, Crea F, Crean P, Maseri A. alpha-Adrenergic receptors and coronary spasm: an elusive link. *Circulation* 1984;69:8-14.
- 14) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- 15) Novak V, Saul JP, Eckberg DL. Task Force report on heart rate variability. *Circulation* 1997;96:1056-7.
- 16) Yoshio H, Shimizu M, Sugihara N, Kita Y, Shimizu K, Minagawa F, Nakabayashi H, Takeda R. Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina. *Am Heart J* 1993;125:324-9.
- 17) Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, Nakagawa K, Inoue H. Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: sympathetic augmentation with parasympathetic impairment. *Am Heart J* 1998;135:762-71.
- 18) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-7.