

Acetylcholine 및 Ergonovine 을 이용한 관동맥연축 유발 검사

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과

박성욱 · 박승정 · 김재중 · 송재관 · 성인환 · 이종구

= Abstract =

A Comparative Study of Acetylcholine and Ergonovine Provocative Test in Patients with Chest Pain Syndrome with Normal or Near Normal Coronary Arteriograms

Seong-Wook Park, M.D., Seung-Jung Park, M.D., Jae-Joong Kim, M.D.,
Jae-Kwan, Song M.D., In-Whan Seong, M.D., Simon Jong-Koo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

Intracoronary acetylcholine and intravenous ergonovine tests have been used to induce coronary artery spasm. To evaluate the usefulness of these provocative tests, acetylcholine and ergonovine tests were performed in 86 patients with normal or near normal coronary angiograms (clinically variant angina in 30, effort angina in 6, unstable angina in 5, myocardial infarction in 6, atypical chest pain in 39 patients). Acetylcholine was injected into each coronary artery in incremental doses (0.02, 0.05 and 0.1 mg into left coronary artery, 0.02 and 0.05 mg into right coronary artery) and ergonovine was given intravenously in graded doses of 0.05, 0.1 and 0.2 mg after completion of acetylcholine test. The results were as follow :

1) Among 86 patients, both acetylcholine and ergonovine tests were positive in 29 patients, both tests were negative in 50 patients, and acetylcholine test was positive but ergonovine test was negative in 7 patients ; The responses of acetylcholine and ergonovine tests were concordant in 92% of patients. The sensitivity and specificity of the acetylcholine test with reference to ergonovine test were 100% and 88% respectively.

2) In 7 patients (8%) acetylcholine test was positive but ergonovine test was negative, and this group may represent a spectrum of coronary spasm syndrome.

Conclusion ; Acetylcholine test is a safe and useful provocative test for coronary artery spasm, especially in the multivessel spasm.

KEY WORDS : Coronary artery spasm · Acetylcholine · Ergonovine.

관동맥 연축(coronary artery spasm)은 전형적인 변이형 협심증(variant angina) 뿐만아니라 노작성 협심증, 불안전형 협심증 및 급성 심근 경색증의 발생기전 에도 중요한 역할을 한다¹⁻⁵⁾. 관동맥 연축이 일어나는 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않으나 대부분의 경우는 새벽, 이른 아침 혹은 밤시간에 잘 발생하며, 낮에는 운동을 하여도 생기지 않는것 이 특징중의 하나로 알려져 있다. 협심증 환자에서 이러한 관동맥 연축에 의한 증상 및 심전도 변화를 확인하는 것은 환자의 진단 및 치료에 대단히 중요하고 따라서 증상이 생긴경우 심전도의 변화를 관찰하고 Nitroglycerin의 반응을 보는것이 진단에 필수적이므로, Ambulatory ECG monitoring이 사용되고 있으나 24시간~48시간 Holter 검사로 확인되는 경우가 많지않고 특히 disease activity가 높지 않은 경우는 더욱 그러하다. 그러므로 변이형 협심증을 의심케하는 흉통을 호소하는 환자들에게 관동맥 연축을 확인하기 위해서는 관동맥 연축을 유발하는 검사들이 사용되어 진다. 관동맥 연축을 유발하는 검사로는 운동부하검사, 과호흡검사(hyperventilation test), 냉각검사(cold pressor test), Methacholine을 이용한 피부검사 들이 이용되고 있으나 전통적으로 인정받고 있는 효과적인 검사는 Ergonovine(Erg) 정주에 의한 관동맥 유발검사이며⁶⁾, 비교적 최근에는 Acetylcholine을 좌,우 관동맥에 주사함으로써 선택적이고 가역적인 연축을 유발하는 검사가 개발되어 이용되어지고 있다. Acetylcholine(Ach)은 정상적인 관동맥에서는 혈관확장을 일으키나 대부분의 성인연령층에서는 관동맥 수축을 일으키고⁷⁻⁸⁾ 특히 변이형 협심증 환자의 경우에는 국소적인 연축을 유발하므로 변이형 협심증의 진단을 위한 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)가 높게 보고 되어있다⁹⁾(Fig. 1). 본 연구에서는 Ach 을 이용한 관동맥 연축 유발 검사를 실시한 후,전통적 유발검사인 Ergonovine test를 gold standard로 기준으로 하여 그 결과를 비교 분석하고자 하였다.

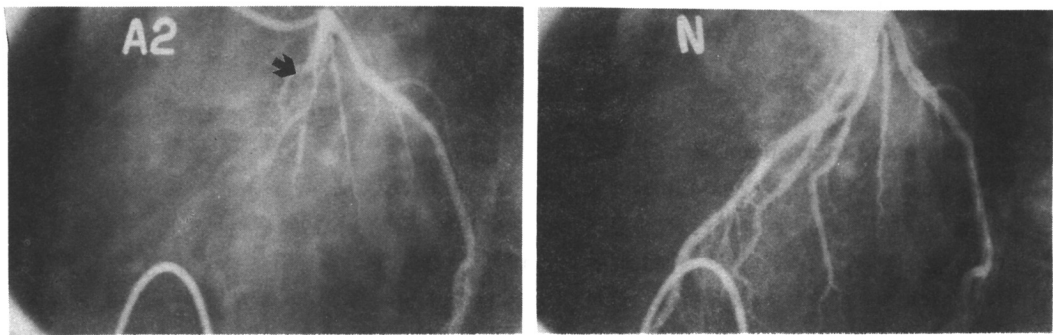
1. 대상 환자

1989년 6월부터 1991년 4월까지 서울중앙병원 내과에 입원하여 관동맥조영술상 정상 혹은 유의한 협착이 없는 환자 중 Ach 및 Erg에 의한 관동맥 연축 유발검사를 모두 실시한 86명을 연구대상으로 하였고 연령은 35세에서 79세(평균 52세)였고 성별은 남 71예, 여 15예였다. 관동맥 조영술 실시이전의 병력, 심전도소견, 운동부하검사 및 24시간 Ambulatory ECG monitoring를 토대로 한 임상적 진단은 Table 1과 같다.

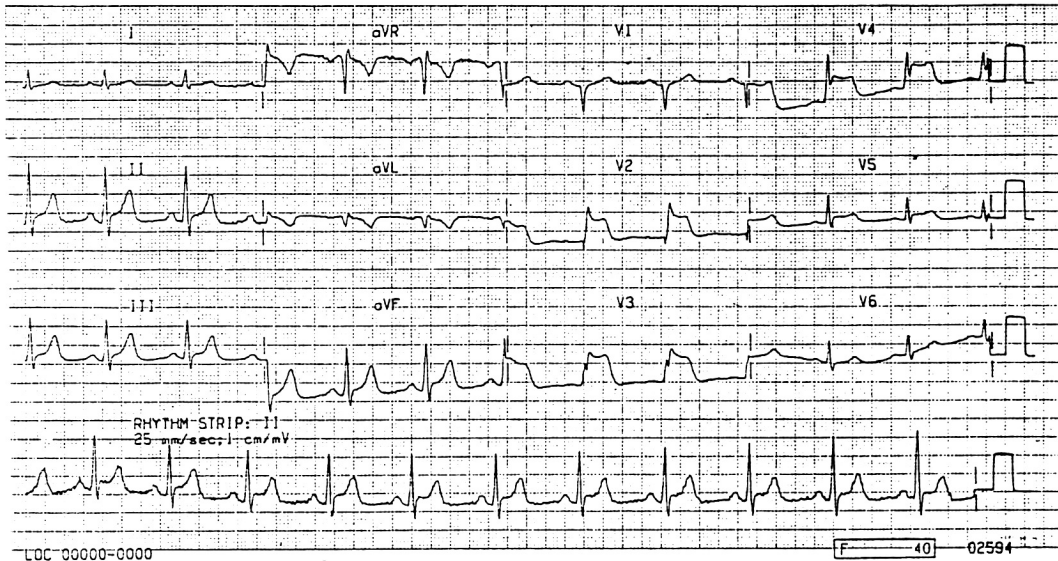
2. 방 법

관동맥 조영술은 Judkins 방법으로 오전 중에 시행하였으며, 조영술 시행전 최소한 3일 동안은 심혈관계 약제는 일절 투약을 중단하였다. 좌, 우 심도자술 및 관동맥조영술 실시 후 일시적 심박동기(Medtronic 5330) 전극도자(USCI bipolar electrode)를 우심실첨부에 위치시켜 40~50 beats/min의 박동회수의 demand mode로 조정하였고, 환자의 위치, 테이블 및 X-ray 튜브는 일정하게 유지하였다.

관동맥내 Ach의 주사는 염화아세틸콜린(Daiichi Seiyaku)을 0.9% 식염수에 희석하여 5cc로 만들어 20초간 bolus 주사하였으며, 좌관동맥에는 20, 50, 100µg, 우관동맥에는 20, 50µg 순서로 증량 투여하였다. 증량투여의 시간 간격은 최소한 4min 이상으로 하였다. 관동맥 조영술은 환자가 흉통을 호소하거나 심전도상 ST 분절의 변화가 있을 때 실시하고, 그렇지않은 경우는 Ach 주사후 90초~120초 사이에 시행하였다. 관동맥조영술상 Ach 주사후 연축이 유발된 경우, 연축이 5분이상 지속되거나 혈액학적으로 불안정한 상태일 경우는 200ug의 Nitroglycerin을 관동맥내로 주사하였다. Ergonovine(Erg) 유발검사는 Ach 검사 실시후 20분이상 경과한 후 시행하였으며 50, 100, 200µg의 ergonovine maleate를 3분간격으로 정맥 주사한



C



D

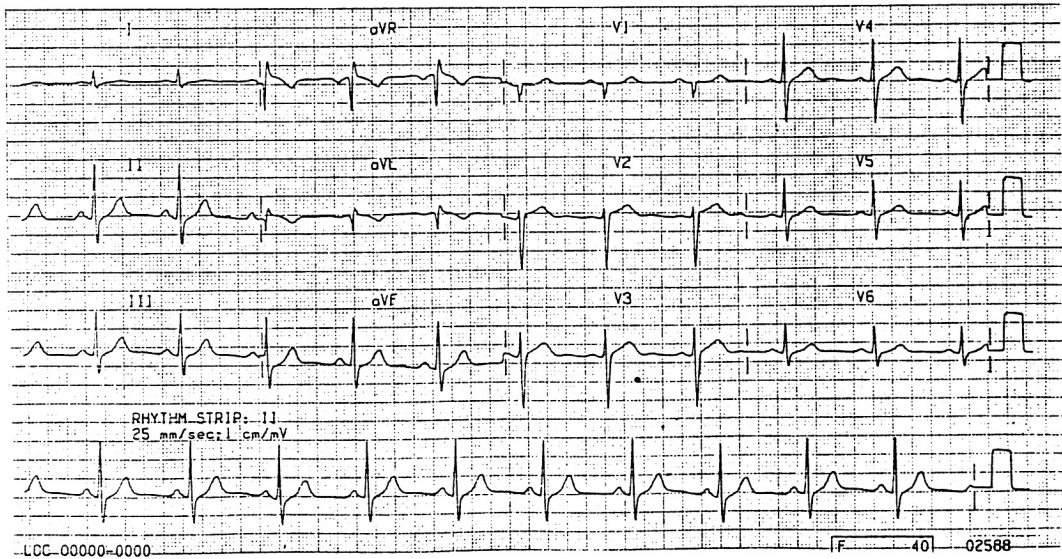


Fig. 1. Acetylcholine induced coronary artery spasm. After injection of acetylcholine (50 μ g) into the left coronary artery, total occlusion of left anterior descending artery and marked elevation of ST segments in the precordial leads were noticed (A, C). The spasm was completely relieved with intracoronary injection of nitroglycerin (B, D). — 844 —

Table 1. Pre-angiographic clinical diagnosis of the study patients.

Clinical diagnosis	N = 86
Variant angina	30
Effort angina	6
Unstable angina	5
Myocardial infarction	6
Atypical chest pain	39

후 좌 우 관동맥조영상을 얻었다. Erg 유발검사가 완료되면 Nitroglycerin 200 μ g을 연축이 유발된 관동맥 내로 주사하고, Nifedipine 10mg을 설하로 투여하였다. 검사 시행중 동맥압 및 3개 유도의 심전도를 계속 monitor 하였고 (PPG EVR Physiologic Monitoring System), 표준 12유도 심전도는 radiolucent carbon electrode를 이용하여 필요시마다 기록하였다. 본 연구에서 관동맥 연축의 유발은, Ach의 경우 관동맥의(거의) 완전한 폐쇄 (total or subtotal occlusion)와 함께 흉통이나 허혈성 심전도변화가 있을 때로 하였고, Erg의 경우는 전통적으로 사용된 75% 이상의 협착이 유발되면서 흉통이나 허혈성 심전도 변화가 생긴 경우로 정의하였다. 결과의 분석은 35mm 관동맥 조영상을 9 \times 12 inch screen에 투사하여 (Tagarno 35CX), 확장기말 내경을 캘리퍼로 측정하여 대조영상 및 nitroglycerin 투여 후 영상과 비교 분석하였다.

결 과

Ach 및 Erg을 이용한 유발검사시 관찰된 관동맥 조영상 소견

1. Ach test와 Erg test 결과의 일치도, 민감도 및 특이도

관동맥 조영상 유의한 협착이 없는 대상 환자 86예에서 Ach 및 Erg 유발검사를 실시하였을 때의 소견은 다음과 같다(Table 2).

86명의 환자중 29명에서 Ach+, Erg+, 7명에서 Ach+, Erg-, 50명에서 Ach-, Erg-의 소견을 나타내어서 Ach test 및 Erg test의 일치도(concordant result)는 92%였고, Erg test를 기준으로 하였을때 Ach test의 민감도(sensitivity)는 100%(29/

Table 2. Comparison of the results of provocative tests using acetylcholine and ergonovine. Ach : acetylcholine test, Erg : ergonovine test, (+) : spasm induced, (-) : spasm not induced.

	Erg (+)	Erg (-)
Ach (+)	29	7
Ach (-)	0	50

29) 였고, 특이도(specificity)는 88%(50/57) 였다.

2. 임상진단별 Ach test 및 Erg test의 결과

관동맥 조영술 실시전의 병력 및 검사소견을 중심으로 하여 내린 임상적 진단별 Ach, Erg test의 결과는 Table 3과 같다. 임상적으로 변이형협심증을 의심한 환자 30명중 24명(80%)에서 Ach + (Erg+ or -)였고, 전형적인 노작성 협심증의 병력을 가진 6명에서는 전례에서 연축이 유발되지 않았으며, 비전형적인 흉통을 호소하였던 39명중 4명(10%)에서 Ach + (Erg+ or -)의 결과를 보였다. 전체 86명중 Ach test와 Erg test의 결과가 일치하지 않은 환자가 7명 (Ach+, Erg-) 있었다.

3. 연축이 유발된 관동맥의 분포

연축이 유발된 36명의 환자중 23명(64%)에서 단일 관동맥 연축이 발생하였고 13명(36%)에서는 2혈관이상의 다혈관 연축이 유발되었다(Table 4). 연축의 발생부위를 관동맥 분지별 분포는 단일혈관 연축 23예중, 우관동맥 13예, 좌전하행지 7예, 좌회선지 3예의 순이었고, 다혈관 연축 13예중 5예에서 좌전하행지 및 우관동맥, 4예에서 우관동맥 및 좌회선지, 2예에서 좌전하행지 및 좌회선지, 1

Table 3. The results of provocative tests in each subgroup of chest pain syndrome based on the preangiographic clinical diagnosis. ++ : Ach(+),Erg(+), +/- : Ach(+),Erg(-), -/- : Ach(-),Erg(-).

Clinical Diagnosis	++	+/-	-/-	No. of pts
Variant angina	22	2	6	30
Effort angian	0	0	6	6
Unstable angina	1	1	3	5
Myocardial infarction	4	2	0	6
Atypical chest pain	2	2	35	39
	29	7	50	86

Table 4. Distribution of coronary artery spasm
LAD : left anterior descending artery,
RCA : right coronary artery, LCx : left
circumflex artery, LM : left main stem
coronary artery.

Spasm Induced Coronary Artery		No. of Patients (N = 36)	
Single	LAD	7	23 (64 %)
	RCA	13	
	LCx	3	
Multiple	LAD + RCA	5	13 (36 %)
	RCA + LCx	4	
	LAD + LCx	2	
	LAD + RCA + LCx	1	
	LM	1	

예에서 3혈관연축, 1예에서 좌주간부동맥 연축을 관찰할 수 있었다.

고 안

관동맥 연축 유발검사로서 Ergonovine 정주에 의한 관동맥 연축의 유발법이 가장 예민하고 특이한 검사로⁶⁾ 인정되어 왔으나, 1988년 이후 Ach을 이용한 검사가 도입되어 이용되고 있으며 Okumura 등은 Ach test의 관동맥 연축 유발의 민감도는 90%, 특이도는 99%로 보고하였다⁹⁾. 그러나 현재까지 동일한 환자에서 Ach 및 Erg test를 같이 시행하여 비교한 연구는 없었으며 본 연구에서는 Erg test를 gold standard로 하였을 때의 Ach test의 의의를 보고자 한 것이었다. 본 연구에서 관동맥내 Ach 주사로 관동맥 연축이 유발된 경우는 36예로서 이중 29예에서 Erg에 의해서 연축이 유발되었고, 7예에서는 Erg test로 연축이 발생하지 않았다. 한편 Ach test로 관동맥연축이 유발되지 않은 50예에서는 전부 Erg으로도 연축이 유발되지 않았다. 따라서 Erg test를 기준으로 하였을 때 Ach test의 sensitivity는 100%이고, specificity는 88%이며, 결과의 일치도는 92%였다. 이중 Ach+, Erg-인 group의 특성 및 결과의 해석에는 여러가지 가능성이 있겠는데 첫째, Ach test의 false positive result(위양성)이거나 둘째, Ach test후의 혈액화학적 변화에 의해서 Erg test가

위음성(false negative)으로 나오거나, 셋째 실제로 Ach 의해서는 연축이 발생하나 Erg에 의해서는 연축이 유발되지 않는 새로운 범주의 연축성 기전을 뜻한다고 볼 수도 있을 것이다.

Ach의 작용은 혈관내피세포의 muscarinic receptor를 자극하여 EDRF(endothelium derived relaxing factor)를 분비하는데¹⁰⁾, 성인연령에서는 미만성 수축반응을 일으키며^{7,8,11)}, 변이형 협심증 환자에서는 특이하게 국소적으로 혈관의 완전 폐쇄 혹은 심한수축(연축)과 함께 심근허혈을 유발하는 것으로 알려져있다⁹⁾. 한편 Erg은 혈관의 serotonergic receptor를 자극하여 정상인에서는 미만성 수축 반응을 일으킬 수 있으나, 변이형 협심증 환자에서는 특이하며 국소적인 심한 수축과 함께 심근 허혈을 유발한다^{6,12)}. Ach의 작용시간은 대단히 짧기 때문에, Ach에 의해서 유발된 관동맥 연축은 대부분의 경우 2~3분 이내에 저절로 해소되며, Ach을 투여치 않은 관동맥에는 영향이 없다. 본연구에서 Ach test 실시 후 약 20~30분 후에 Erg test를 실시하였으므로 Ach과 Erg의 상호작용은 없다고 할 수 있을 것이다. 그러나 Ach에 의해 발생한 연축이 해소되면서 발생하는 혈액화학적 변화, 예컨대 reactive hyperemia 등이 Erg에 대한 반응에 어떤 영향을 가할수 있다는 가능성은 완전히 배제하기 어려울 것이다. 실제로 본 연구의 Ach+, Erg-인 Variant Angina 1예에서는 수일 후 실시한 Bedside i.v. Erg test에서 심전도 변화와 함께 흉통이 발생하여서 이러한 가능성을 시사한다고 하겠다. 그러나 Ach과 Erg은 작용하는 receptor가 서로 다르고 다른 기전에 의해서 관동맥 연축을 유발할 것이라고 가정하면, Ach+, Erg-인 반응을 충분히 예상할 수 있고, 이것은 관동맥 연축의 발생기전을 이해하는데 단서가 될 수도 있을 것이다. 실제로 변이형 협심증 환자에서, 작용기전이 다른 물질인 Histamine과 Ach¹³⁾, Ach과 Erg¹⁴⁾에 대한 관동맥의 상이한 반응을 보고한 연구 결과도 있다.

변이형 협심증 환자의 확진을 위해서는, 관동맥 연축과 함께 발생하는 심근허혈조건 즉 특징적인 흉통, 심전도변화, 혹은 심초음파와 동위원소를 이용한 국소심근벽 운동의 이상을 관찰할 수 있어야 하는데, 이는 항상 용이치 않다. 따라서 관

동맥 연축을 유발하는 여러가지 검사법들이 이용되고 있으며, 이는 cold pressor test¹⁵⁾, 과호흡검사(hyperventilation)^{16,17)} 운동부하검사¹⁸⁻²²⁾ 및 ergonovine maleate^{6,23-25)} metacholine^{26,27)}, histamine²⁸⁾, Ach등을 이용한 약물을 이용한 유발 검사들이다. 이들 중 Erg을 이용한 검사가 가장 sensitivity, specificity가 높게 보고되어 있고 많이 사용되어 왔으나 유발검사에 따른 잠재적인 위험요소는 있으며, 사망례까지 보고되어 있다²⁹⁾. 그러나 Ach의 관동맥 주사에 의한 관동맥 연축 유발검사는, Ach의 작용시간이 극히 짧아서 대부분의 경우 유발된 연축이 저절로 해소되고, Ach을 투여치 않은 다른 관동맥에는 영향이 없으므로, 위험성없이 실시할 수 있으며 특히 다혈관 연축을 진단하는데 유용하다. Okumura에 등에 의하면 Ach test로서 변이형 협심증 환자의 76%에서 다혈관 연축을 증명하였다고 하였고³⁰⁾ 본 연구결과에서도 연축이 유발된 환자의 36%에서는 다혈관 연축을 증명할 수 있었다. Ach test 시행에 따르는 합병증은 일시적인 동서맥, 동정지, 방실차단 및 저혈압이 발생하나, 이는 미리 삽입한 인공박동기로 대처할 수 있고, 그밖에 수초에서 수시간 지속되는 심방세동이 소수에서 관찰되었다.

요 약

흉통을 호소하는 환자에서 관동맥 조영상 유의한 협착이 없거나 정상소견을 보일때, 관동맥 연축 유발검사는 변이형 협심증의 진단 및 흉통의 발생기전을 밝히는 데에 대단히 중요하다. 본 연구에서는 관동맥내로 Ach을 주사하여 관동맥 연축을 유발하고 이어서 Erg을 정주하여 유발검사를 실시하였는데, Erg test를 gold standard로 하였을때 Ach test와 Erg test의 결과 일치도는 92%, Ach test의 민감도, 특이도는 각각 100%, 88%였다. 86예중 7예(9%)에서는 Ach+, Erg-의 결과를 보였는데, 이는 검사결과와 위양성, 위음성일 가능성 외에 서로 다른 기전에 의해서 발생하는 관동맥 연축의 새로운 범주일 가능성도 고려하여야 하겠다. Ach을 이용한 관동맥 검사는 높은 민감도, 특이도 외에도, 안전하고 간단히 시행할 수 있고, 특히 다혈관 연축의 진단에 유용하므로, 관동맥

연축의 유발검사로써 우선적으로 실시하는 것이 권장된다고 하겠다.

References

- 1) Maseri A, Severi S, DeNes M, L' Abbate A, Marzilli M, Ballestra A, Parodi O, Biagini A, Distante A, Pesla A : "Variant angina" : One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 42 : 1019-1035, 1978
- 2) Millis LD, Braunwld E : Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299 : 659-702, 1978
- 3) Conti CR, Curry RC : Coronary artery spasm and myocardial ischemia. *Mod Conepts Cardiovasc Dis* 49 : 1-6, 1980
- 4) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M : Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis : A review. *Circ Res* 52(Suppl I) : I-147-I-152, 1983
- 5) 박영배 · 이영우 : 관상동맥경련에 관한 연구. 순환기 18(2) : 161-176, 1988
- 6) Heupler FA : Provocative testing for coronary arterial spasm : risk, method and rationale. *Am J Cardiol* 46 : 335-337, 1980
- 7) Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H : Respones of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. *Circulation* 81 : 482-490, 1990
- 8) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 성인환 · 김상위 · 이종구 : 관동맥조영상 정상소견을 보인 환자에서 관동맥내 아세틸콜린 주사에 의한 관동맥 조영소견의 변화. 대한내과학회잡지 40 : 597-602, 1991
- 9) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, 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
- 10) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 11) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P : Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atheros-

- clerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 315 : 1046-1051, 1986
- 12) Yokoyama M, Henry PD : *Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine partially mediated by a serotonergic mechanism. Circulation* 59 (60) (suppl. II) : 100, 1979
 - 13) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Morikami Y, Ogawa H, Obata K : *Effect of H1 receptor stimulation on coronary artery diameter in patients with variant angina : comparison with effect of acetylcholine. J Am Coll Cardiol* 17 : 338-345, 1991
 - 14) Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Selwyn AP, Alexander RW, Ganz P : *Acute myocardial infarction with normal coronary arteries associated with acetylcholine-induced vasoconstriction in the absence of a positive ergonovine test. Am J Cardiol* 65 : 255-257, 1990
 - 15) Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, et al : *Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test : hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. Circulation* 62 : 925-932, 1980
 - 16) Yasue H, Nagao M, Omote S, et al : *Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and tris-buffer infusion. Circulation* 58 : 56-62, 1978
 - 17) Girotti LA, Crosatto JR, Messuti H, et al : *The hyperventilation test as a method for developing successful therapy in Prinzmetal's angina. Am J Cardiol* 49 : 834-841, 1982
 - 18) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S : *Circadian variation of exercise-induced coronary arterial spasm. Circulation* 59 : 938-948, 1979
 - 19) Servi SD, Falcone C, Gavazzi A, et al : *The exercise test in variant angina : results in 114 patients. Circulation* 64 : 684-688, 1981
 - 20) Waters DD, Szlachet J, Bourassa MG, Scholl JM, Theroux P : *Exercise testing in patients with variant angina : results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. Circulation* 65 : 265-274, 1982
 - 21) Brown BG, Lee AB, Bolson EL, Dodge HT : *Reflex constriction of significant coronary stenosis as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise. Circulation* 70 : 18-24, 1984
 - 22) Morikami Y, Yasue H, Okumura K, Horio Y, Fujii H, Matsuyama K : *Effects of phentolamine and atropine on angina pectoris induced by handgrip test in patients with variant angina. Am J Cardiol* 61 : 71-76, 1988
 - 23) 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* 40 : 487-491, 1977
 - 24) Curry RC, Pepine CJ, Sabom MB, Feldman RL, Christie LG, Conti CR : *Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease. Circulation* 56 : 803-809, 1988
 - 25) Heupler FA, Proudfit WL, Razavi M, Shirry EK, Greenstreet R, Sheldon WC : *Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. Am J Cardiol* 41 : 631-640, 1978
 - 26) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F : *Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. Circulation* 50 : 534-539, 1974
 - 27) Endo M, Hirosawa K, Kaneko N, Hase K, Inoue Y, Konno S : *Prinzmetal's variant angina : coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. N Engl J Med* 294 : 252-255, 1976
 - 28) Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N, Baim DS, Harrison DC : *Histamine provocation of clinical coronary artery spasm : implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. Am Heart J* 102 : 819-822, 1981
 - 29) Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al : *Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm : importance of intracoronary nitroglycerin. Am J Cardiol* 46 : 329-334, 1980
 - 30) Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al : *Multivessel coronary spasm in patients with variant angina : a study with intracoronary injection of acetylcholine. Circulation* 77 : 535-542, 1988