

## 관동맥 경련 환자에서 추적 유발검사의 소견\*

서울대학교 의과대학 내과학교실

오병희 · 온영근 · 임하진 · 김동운 · 손대원  
이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

### Follow-up Provocation Test in Patients with Coronary Artery Spasm

Byung Hee Oh, M.D., Young Keun On, M.D., Ha Jin Lim, M.D., Dong Woon Kim, M.D.,  
Dae Won Sohn, M.D., Myoung Mook Lee, M.D., Young Bae Park, M.D.,  
Yun Shik Choi, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background** : Recurrent or persistent angina in patients with coronary artery spasm is relatively common, despite antianginal medication, however, its exact cause of chest pain remains elucidated.

**Methods** : In order to evaluate the role of persistent coronary artery spasm in such patients, 18 patients(M : F=14 : 4, age 38-71 yrs) with coronary arteriographically proven coronary arterial spasm received follow-up coronary arteriography and same provocation test using intravenous ergonovine, intracoronary acetylcholine or intracoronary ergonovine administration.

**Results** : Upon follow-up provocation test, coronary artery spasm was demonstrated only at the same site as before in 10 patients(56%), at the same site as well as another different site in 3 patients(17%), and only at different site in 3 patients(17%). In one patient, coronary artery spasm couldn't be provoked upon follow-up provocation test. Progression of coronary artery disease were found in 5 patients(28%) ; at same site as that of spasm in 2 patients and at different site in 3 patients.

**Conclusions** : In patients with angiographically proven vasospastic angina, recurrence of anginal pain seems to be attributed mostly to the recurrence of the coronary artery spasm at consistent location and partly to newly developed fixed coronary artery stenoses.

**KEY WORDS** : Follow-up coronary arteriography · Vasospastic angina · Follow-up provocation test.

## 서 론

관동맥 경련(coronary artery spasm)은 가역적으

로 관동맥 내경의 국소적 협착을 일으켜 심근허혈을 초래하며 전형적인 이형협심증(variant angina)뿐 아니라 운동성 또는 안정성 협심증이 불안정성 협심증으로 전환되는 기전이나 급성 심근경색증의 발생 기전에 중요한 역할을 한다<sup>1-4)</sup>.

\*본 연구는 1993년 서울대학교병원 임상연구비의 일부 보조로 이루어진 것임.

관동맥 경련의 정확한 발생 기전은 아직 알려져 있지 않으나 대부분의 경우는 새벽 또는 이른 아침에 잘 발생하며 낮에는 운동을 하여도 잘 생기지 않는 것이 특징이다.

관동맥 경련은 혈관내벽의 병변이 있는 부위에 잘 생기는 것으로 알려져 있다. 이러한 경우에는 죽상경화증(atherosclerosis)과 연관되어 동맥벽의 지나친 수축에 의해 경련이 생기는 것으로 추측되고 있다.

관동맥 경련이 유발검사로 확인된 환자에서 치료에도 불구하고 전흉부동통이 계속되거나 재발한 경우, 그 원인으로서는 관동맥 경련이 계속되기 때문인지 혹은 새로운 유의한 관동맥 협착이 발생했는지 알기 위해 관동맥조영술 및 관동맥 경련 유발검사를 재시행하여 이전의 소견과 비교함으로써 흉통의 원인을 규명하고 관동맥 경련의 시간 경과에 따른 변화 및 관동맥 경련과 병변 진행과의 상호 연관성에 대해 알아보하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

대상환자는 1986년 4월부터 1993년 8월까지 서울대학교병원 내과에 입원하여 관동맥조영술 및

관동맥 경련 유발검사에 의해 관동맥 경련이 확인되어 치료받던 환자 194명중 관동맥조영술 및 관동맥 경련 유발검사를 재시행한 18예를 대상으로 하였다. 관동맥조영술간 간격은 평균 20개월(5~46개월)이었고 환자군의 연령은 평균 55세(38~71세)였고 남자가 14명, 여자가 4명이었다.

### 2. 방 법

칼슘길항제와 nitrate제제를 적어도 48시간 이전에 투약 중지하고, 관동맥 경련 유발검사로서는 acetylcholine 관동맥내 투여, ergonovine 정주, ergonovine 관동맥내 투여중 한가지를 이용하였으며 가능하면 처음과 동일한 추적 유발검사를 실시하였다. Acetylcholine 유발검사는 우관동맥에는 20ug, 50ug을 순차적으로 투여하였으며 좌관동맥에는 20ug, 50ug, 100ug 순으로 투여하여 2분후 심혈관 조영술을 시행하였고 유의한 관동맥 협착이 발생하면 acetylcholine 증량을 중지하였다. Ergonovine 정주 유발검사는 50ug, 100ug, 200ug을 정맥내 주사한 후 2분뒤 심혈관 조영술을 시행하였다. Ergonovine 관동맥내 투여 유발검사는 10ug씩 3회 순차적으로 관동맥내 주사한 후 2분후 관동맥 조영술을 시행하였고 유의한 관동맥 협착이 발생하면 ergonovine 증량을 중지하였다. 유발검사상 양성기준은 75%

Table 1. Clinical characteristics

Case No	Age/Sex	Nature of chest pain		CHOL (mg/dl)	Medication(mg/day)		
		1st	2nd		Ca antagonist	Nitrates	Others
					Diltiazem	Isordil	Nicorandil
1	69/M	R	R	229	180	—	15
2	54/M	R=E	R>E	248	180	30	—
3	48/M	R>E	R	230	180	30	—
4	38/F	R=E	R	157	90	30	—
5	49/M	R	R	183	180	30	—
6	44/M	R	R	215	180	—	15
7	45/M	R=E	R	145	180	30	—
8	60/F	R	R	197	90	30	—
9	57/M	R>E	R>E	—	180	30	—
10	65/M	R=E	R	229	180	120	—
11	44/M	R	R	223	90	30	—
12	62/M	R=E	R=E	230	180	30	—
13	50/M	R	R	233	90	30	—
14	61/F	R	R	193	90	30	—
15	50/M	R	R	120	90	—	15
16	71/M	E	R	229	180	—	15
17	61/M	R	R	137	90	30	—
18	62/M	E	E	156	180	30	—

CHOL : serum cholesterol R : resting angina E : exertional angina

**Table 2.** Spasm location and EKG changes

Case No	Age/Sex	Spasm location		Associated EKG changes		Remarks
		1st	2nd	1st	2nd	
1	69/M	pRCA	pRCA	STe 2, 3, F	SAME	IC Ach
2	54/M	dRCA	dRCA	STd 2, 3, F	NONE	IC Ach
3	48/M	pLAD	pLAD	STe V1-4	SAME	IC Ach
4	38/F	pLAD	pLAD	STd V3-6	SAME	IC Ach
5	49/M	pRCA	pRCA	NONE	NONE	IV Erg
6	44/M	mRCA	mRCA	STd 2, 3, F	STe 2, 3, F	IV Erg
7	45/M	pLAD	pLAD	STe V1-6	SAME	spont. spasm/IC Erg <sup>1)</sup>
8	60/F	pRCA	pRCA/dRCA	NONE	NONE	IC Ach
9	57/M	mRCA	mRCA/dRCA	STe 2, 3, F	STe 2, 3, F, V1-4, 1, L	IV Erg
10	65/M	pRCA	pRCA/mRCA	STe 2, 3, F	SAME	IC Ach <sup>2)</sup>
11	44/M	pRCA	dRCA	non-Q AMI		IV Erg/IC Ach
				STd 2, 3, F, V4-6 & T inv.		
12	62/M	pRCA	—	STe 2, 3, F	—	IC Ach/— <sup>3)</sup>
13	50/M	pRCA	pRCA	STe 2, 3, F	SAME	IC Erg/spont. spasm <sup>4)</sup>
14	61/F	pRCA/dRCA	SAME	STd 2, 3, F	SAME	C Ach
15	50/M	pLAD	mLAD/mLCX	STe V4-6	STe 2, 3, F, V4-6	spont. spasm/IC Erg <sup>5)</sup>
16	71/M	pRCA	pRCA	STe 2, 3, F	SAME	IC Ach
17	61/M	pRCA	NONE	STe 2, 3, F	NONE	IC Ach/IC Erg <sup>6)</sup>
18	62/M	mLAD	pLAD	STe V1-3	SAME	spont. spasm/spont. spasm

1) Disease progression from insignificant lesion to 54% stenosis at spasm site

2) Newly developed stenosis at different site from spasm : mLAD 50%

3) Disease progression/new stenosis at different site from spasm : pRCA 88%, mRCA 85%

4) Disease progression with AMI : 95% fixed lesion

5) Disease progression at different sites : mLAD 75%, mRCA 30%

6) F/U test with negative Ergonovine test but new fixed lesion at mRCA 50%

p : proximal, m : mid, d : distal

RCA : right coronary artery, LAD : left anterior descending artery

STe : ST segment elevation, STd : ST segment depression

Ach : acetylcholine, Erg : ergonovine, spont : spontaneous

이상의 관동맥내경의 감소가 있으면서 심전도상 ST분절의 변화나 전형적인 흉통을 동반한 경우로 하였으며, 유발검사가 완료된 다음 nitroglycerin 200 µg을 관동맥내로 투여하였다.

## 결 과

대상 환자들의 임상상으로 1차 및 2차 검사시 흉통의 양상은 대개 비슷하거나, 주로 안정시 흉통이 빈도와 정도는 감소하지만 계속되는 것으로 관찰되었으며, 혈청 콜레스테롤치는 병변진행이 있었던 환자와 아닌 환자에서 차이가 없었으며 1차검사로 관동맥경련이 확인된 후 투약치료로 대개 칼슘길항제와 nitrate 등이 투여되었다(Table 1).

관동맥 경련 유발검사 결과 56%인 10예에서 1차와 2차검사시 동일한 관동맥 부위에서만 경련이 유발되었고 이때 심전도 변화도 거의 동일한 양상을

보였으며 3예(17%)에서는 동일부위 및 다른 관동맥 부위에서 경련이 유발되었고 3예(17%)에서 1차검사시와 다른 관동맥 부위에서 경련이 유발되었다. 한편 1예에서는 2차검사시 경련이 유발되지 않았다. 결국 동일한 부위에서 관동맥 경련이 유발된 경우는 총 13예로 73%였다(Table 2, Fig. 1).

관동맥 내경의 50% 이상의 협착을 보이면서 관동맥내 nitroglycerine 투여로 협착이 호전되지 않는 경우를 병변 진행의 유의한 기준으로 하였을 때, 경련이 유발되는 부위와 같은 위치에서 병변의 진행소견을 보인 경우가 2예, 경련부위와 다른 위치에서 협착소견을 보인 경우가 3예로 총 5예(28%)에서 관동맥 병변의 진행소견이 관찰되었다(Fig. 2).

## 고 안

관동맥 경련의 개념은 Prinzmetal 등이 제안하

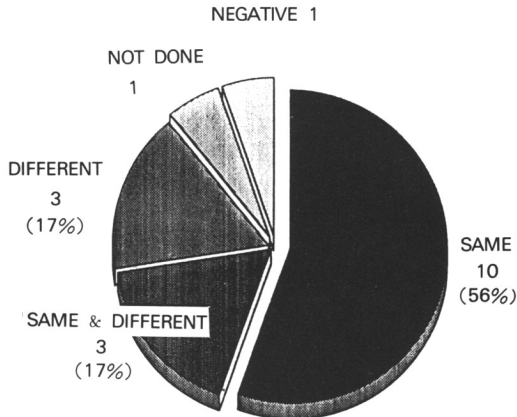


Fig. 1. Chronological changes of spasm location.

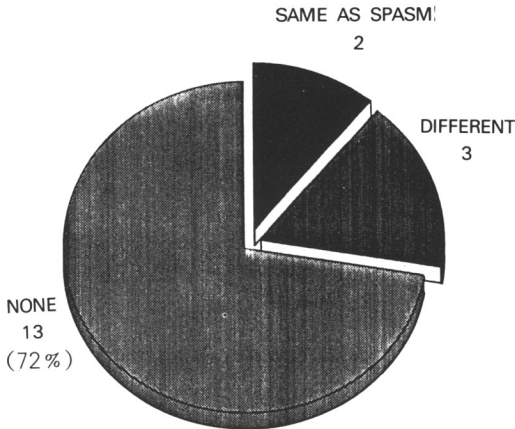


Fig. 2. Disease progression in 5 patients(28%) : 50% or more narrowing of luminal diameter not relieved by nitroglycerin.

였고 Gensini 등이 혈관조영술을 통해 증명하였으며<sup>5,6)</sup> 이러한 역동적인 관동맥의 내경 감소는 죽상경화나 혈전에 의한 고정적인 관동맥 내경 감소와 더불어 심근허혈의 주요 원인으로 되어있다<sup>4,7,8)</sup>.

관동맥 경련은 서양에 비해 우리나라를 비롯한 동양에서는 관동맥 질환의 원인으로 빈도가 비교적 높은 것으로 알려져 있으며 이것은 정상 관동맥 조영소견을 보이는 급성 심근경색증이 서양에 비하여 높은 빈도로 나타나는 것으로도 추정할 수 있다<sup>9-11)</sup>.

Waters 등에 따르면 이형협심증은 그 경과중 82%에서 자발적인 관해가 되기도 하는 것으로 알려졌다<sup>12,13)</sup> Previtali 등은 관동맥 조영술없이 임상에서 시행한 관동맥 경련 유발검사의 예민도가

시간경과에 따라 변한다고 보고하였다<sup>14)</sup>. 한편 Bott-Silverman 등은 관동맥 경련 환자에서 내과적 치료를 하는 도중에도 관동맥 경련이 재발함을 보고하였고<sup>15,16)</sup> Ozaki 등은 이와 같이 증상이 재발한 관동맥 경련 환자에서 관동맥 조영술 및 경련 유발검사를 추적 시행하여 관동맥 경련이 재발한 환자중 84%에서 1차 검사시와 비슷한 증상 및 심전도 변화를 보이고 관동맥 경련 위치도 변화가 없었으며, 16%에서 1차 검사시와는 다른 증상과 심전도 변화 소견을 보이고 관동맥 경련도 다른 위치에서 발생함을 보고하였다<sup>17)</sup>. 이러한 연구는 ergonovine 유발검사시 심전도상 ST분절 변화에 차이가 없으면 1차검사시의 경련 유발위치에서 재발함을 의미한다.

본 연구결과에서도 동일한 부위에서 경련이 유발된 경우가 73%였으며, 17%에서 1차 검사와 다른 부위에서 경련이 유발되었고, 1예에서 2차 검사시 경련이 유발되지 않아 종래 외국의 보고들과 유사한 소견을 보였다.

관동맥 경련에 관여하는 중요한 기전으로 생각 하는 관동맥의 긴장도는 관동맥 내피세포에 의해 조절되며 그 기전은 내피세포의존성 확장인자(EDRF, endothelium derived relaxing factor)를 포함한 내피세포에서 생성되는 확장물질과 혈관의 수축을 일으키는 물질 사이의 균형에 의해 조절되고<sup>18)</sup> 한편 EDRF는 혈관 근육에 작용하여 혈관 확장과 함께 혈소판의 작용도 억제한다. 최근에는 Furchgott, Vanhoutte등에 의해 endothelium의 기능이상 이 관동맥 경련을 초래한다고 알려졌으며 이와같은 기능이상인 endothelium이 죽상경화를 조장하는 병리기전에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있다<sup>19,20)</sup>.

Marzilli 등은 관동맥 경련이 협심증의 원인이 될뿐만 아니라 또한 관동맥 경화를 조장하는 요소일 것이라는 가설을 제시한 바 있고<sup>21,22)</sup> Ross 등은 소위 "response to injury hypothesis"에서 관동맥 경련으로 내막 파열(intimal disruption)이 오면 대식세포와 혈소판의 응집을 유발하여 foam cell를 형성하고 혈관평활근의 증식을 유발할수 있다는 설을 제시함으로써 관동맥 경련의 병변이 본격적인 관동맥 죽상경화증의 진행의 전단계임을 시사한 바 있고<sup>23)</sup> Nobuyoshi 등은 관동맥 경련 유발검사를

두번 시행한 관동맥질환 환자에서 관동맥 경련이 유발된 경우 새로운 심근경색의 발생빈도가 높거나 관동맥조영술상 병변 진행의 정도가 심한 것을 관찰하였고 관동맥 경련이 관동맥질환의 진행을 조장하는 주요한 인자일 것으로 보고하였다<sup>24)</sup>.

본 연구에서도 28%인 5예에서 관동맥 병변의 진행조건이 관찰되었고 그중 2예에서 관동맥 경련 유발부위와 같은 위치에서 협착소견을 보여 관동맥 경련부위가 관동맥 병변 진행의 선행부위라는 종래의 가설을 뒷받침하고는 있으나 3예에서는 다른 위치에서 협착이 진행함을 나타내어 향후 보다 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각되었다.

## 요 약

### 연구목적 및 배경 :

관동맥 경련은 혈관내벽의 병변이 있는 부위에서 잘 생기는 것으로 알려져 있다. 관동맥 경련이 유발검사로 확인된 환자에서 치료에도 불구하고 전흉부통증이 계속되거나 재발한 경우, 그 원인으로서는 관동맥 경련이 계속되기 때문인지 혹은 새로운 유의한 관동맥 협착이 발생했는지 알기위해 관동맥조영술 및 관동맥 경련 유발검사를 재시행하여 이전의 소견과 비교함으로써 흉통의 원인을 규명하고 관동맥 경련의 시간경과에 따른 변화 및 관동맥 경련과 병변 진행과의 상호 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

### 연구대상 및 방법 :

대상환자는 1986년 4월부터 1993년 8월까지 서울대학교병원 내과에 입원하여 관동맥조영술 및 관동맥 경련 유발검사에 의해 관동맥 경련이 확인되어 치료받던 환자 194명중 관동맥조영술 및 관동맥 경련 유발검사를 재시행한 18예를 대상으로 하였다. 관동맥조영술간 간격은 평균 20개월(5~46개월)이었고 환자군의 연령은 평균 55세(38~71세)였고 남자가 14명, 여자가 4명이었다. 칼슘길항제와 nitrate제제를 적어도 48시간 이전에 투약 중지하고, 관동맥 경련 유발검사로써 acetylcholine 관동맥내 투여, ergonovine 정주, ergonovine 관동맥내 투여중 한가지를 이용하였으며 가능하면 처음과 동일한 추적 유발검사를 실시하였다. 유발검사상 양성기준으로 75% 이상의 관동맥내경의 감소가 있으면서

심전도상 ST분절의 변화나 전형적인 흉통을 동반한 경우로 하였으며, 유발검사가 완료된 다음 nitroglycerin 200 $\mu$ g을 관동맥내로 투여하였다.

### 결 과 :

관동맥 경련 유발검사 결과 56%인 10예에서 1차와 2차 검사시 동일한 관동맥 부위에서만 경련이 유발되었고 이때 심전도 변화도 거의 동일한 양상을 보였으며 3예(17%)에서는 동일부위 및 다른 관동맥 부위에서 경련이 유발되었고 3예(17%)에서 1차 검사시와 다른 관동맥 부위에서 경련이 유발되었다. 한편 1예에서는 2차 검사시 경련이 유발되지 않았다. 결국 동일한 부위에서 관동맥 경련이 유발된 경우는 총 13예로 73%였다. 관동맥 내경의 50% 이상의 협착을 보이면서 관동맥내 nitroglycerin 투여로 협착이 호전되지 않는 경우를 병변 진행의 유의한 기준으로 하였을 때, 경련이 유발되는 부위와 같은 위치에서 병변의 진행소견을 보인 경우가 2예, 경련부위와 다른 위치에서 협착소견을 보인 경우가 3예로 총 5예(28%)에서 관동맥 병변의 진행조건이 관찰되었다.

### 결 론 :

관동맥 경련이 확인된 협심증 환자에서 치료중에도 증상이 계속되거나 재발한 경우 대부분의 경우에 있어 동일한 관동맥 부위의 경련이 그 원인이 되며, 일부의 경우 다른 부위의 관동맥 경련이나 관동맥 경련과 무관한 관동맥 협착에 의하리라 사료된다.

## References

- 1) Maseri A, Severi S, DNes M, L'Abbate A, Marzilli M, Ballestra A, Parodi O, Biagini A, Distant 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, Braunwald E : Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299 : 659-702, 1978
- 3) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nago M : Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis : A review. *Circulation Res* 52 : I-147-I-152, 1983
- 4) 박영배 · 이영우 : 관상동맥 경련에 관한 연구. 순환기 18 : 161-176, 1988

- 5) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wade T, Bor N : *Angina pectoris : Variant form of angina pectoris*. *Am J Med* 27 : 375-388, 1959
- 6) Gensini GG, Digiorgi S, Murad-Netto S, Black A : *Arteriographic demonstration of coronary artery spasm and its release after the use of a vasodilator in a case of angina pectoris and in the experimental animal*. *Angiography* 13 : 550, 1962
- 7) Epstein SE, Talbot TL : *Dynamic coronary artery tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris*. *J Am Coll Cardiol* 8 : 245, 1986
- 8) 한경일 · 한기훈 · 박승우 · 김영권 · 손대원 · 이명묵 · 박영배 · 서정돈 : 이형협심증에서의 관동맥 긴장도 순환기 21 : 889, 1991
- 9) 최동주 · 고광곤 · 김효수 · 김철호 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 정상 관동맥 조영술을 보이는 급성 심근경색증의 임상적 고찰. 순환기 18 : 350, 1988
- 10) MacAlpin RN : *Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis*. *Am J Cardiol* 46 : 143-153, 1980
- 11) Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al : *Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction*. *N Engl J Med* 229 : 1271, 1978
- 12) Waters DD, Szlachic J, Theroux P, Dauwe F, Mizgala HF : *Ergonovine testing to detect spontaneous remission of variant angina during long-term treatment with calcium antagonist drugs*. *Am J Cardiol* 47 : 179-184, 1981
- 13) Waters DD, Bouchard A, Theroux P : *Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina*. *J Am Coll Cardiol* 2 : 195-199, 1983
- 14) Previtani M, Panciroli C, Ponti RD, Chimienti M, Montemartini C, Salerno JA : *Time-related decrease in sensitivity to ergonovine in patients with variant angina*. *Am Heart J* 117 : 92-99, 1989
- 15) Bott-Silverman C, Heupler FA : *Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically*. *J Am Coll Cardiol* 2 : 200-205, 1983
- 16) Heupler FA Jr, Proudfit WL, Razavi M, Shirey EK, Greenstreet R, Sheldon WC : *Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm*. *Am J Cardiol* 41 : 631-640, 1978
- 17) Ozaki Y, Takatsu F, Osugi J, Sugiishi M, Watarai M, Anno T, Toyama J : *Long-term study of recurrent vasospastic angina using coronary angiograms during ergonovine provocation tests*. *Am Heart J* 123 : 1191-1198, 1992
- 18) Wllerson JT, Hillis LD, Winniford M, Buja LM : *Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes*. *J Am Coll Cardiol* 8 : 245, 1986
- 19) Furchgott RF, Zawadzki JV : *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 20) Vanhoutte PM : *Could the absence or malfunction of vascular endothelium precipitate the occurrence of vasospasm ?* *J Mol Cell Cardiol* 18 : 679-689, 1986
- 21) Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A : *Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis : a hypothetical pathogenesis*. *Am J Cardiol* 45 : 882-886, 1980
- 22) Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC : *Coronary artery spasm and vasoconstriction*. *Circulation* 81 : 1983-1989, 1990
- 23) Ross R : *The pathogenesis of atherosclerosis : an update*. *N Engl J Med* 314 : 488-500, 1986
- 24) Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K : *Progression of Coronary Atherosclerosis : Is Coronary Spasm Related To Progression ?* *J Am Coll Cardiol* 18 : 904-910, 1991
- 25) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 송재관 · 성인환 · 이종구 : *Acetylcholine 및 Ergonovine을 이용한 관동맥 연속 유발검사*. 순환기 21 : 842, 1991