

## 변이형 협심증환자에서 관동맥기저긴장도(Basal Tone)와 Acetylcholine 및 Ergonovine에 대한 반응도

울산대학교 의과대학 내과학교실

박승정 · 박성욱 · 김재중 · 송재관 · 홍명기 · 강덕현 · 정상식 · 이종구

= Abstract =

### Increased Basal Coronary Artery Tone and Hyperresponsiveness to Acetylcholine and Ergonovine in Spasm Related Coronary Artery in Patients with Variant Angina

Seung-Jung Park, M.D., Seong-Wook Park, M.D., Jae-Joong Kim, M.D.,  
Jae-Kwan Song, M.D., Myeong-Ki Hong, M.D., Duk-Hyun Kang, M.D.,  
Sang-Sig Cheong, M.D., Jong-Koo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, University of Ulsan, College of Medicine, Cardiovascular Center,  
Asan Medical Center, Seoul, Korea*

**Background :** In patients with variant angina, previous data have been inconclusive as to whether basal coronary artery tone is elevated at the spastic sites and nonspastic sites. The purpose of this study was to assess the basal coronary artery tone and to evaluate the responsiveness to acetylcholine and ergonovine in patients with variant angina.

**Methods :** Basal coronary artery tone was assessed by obtaining the percent increase in coronary artery diameter induced by nitroglycerin in 66 patients with variant angina and 26 control subjects. We also compared the basal coronary artery tone and the constrictive responses to acetylcholine and ergonovine between the 31 patients with variant angina whom spasm was provoked by the low doses of acetylcholine(Ach : intracoronary, 20 $\mu$ g) or ergonovine(Erg : intravenous, 50 $\mu$ g)(Group 1) and the 35 patients provoked by higher doses of acetylcholine(int-racoronary, 100 $\mu$ g) or ergonovine(intravenous cumulative dose of 350 $\mu$ g)(Group 2).

**Results :** Patients with variant angina whom spasm was provoked by low doses of acetylcholine and ergonovine, have a more tendency of combined fixed disease(mixed disease), multi-vessel spasm and high disease activity.

Basal coronary artery tone at the spastic sites was significantly elevated in the Group 1 in whom spasm was provoked by low doses of acetylcholine and ergonovine than that in Group 2( $44 \pm 17$  vs  $14 \pm 11$ %, respectively,  $p < 0.05$ ). Basal coronary artery tone of spasm-related artery, but not nonspasm related artery, at the non spastic sites was greater in the Group 1 than that in Group 2( $26 \pm 14$  vs  $16 \pm 10$ %, respectively,  $p < 0.05$ ). In the patients with variant angina in whom spasm was provoked by higher doses of acetylcholine or ergonovine, basal

coronary artery was comparable at the spastic and nonspastic sites and was not different from that in the control subjects. The magnitude of vasoconstrictive responses to acetylcholine and ergonovine, at the nonspastic sites, were also greater in Group 1 than those in Group 2 and the control groups (Ach ;  $40 \pm 20$  vs  $26 \pm 11$ ,  $27 \pm 12\%$  ; Erg ;  $37 \pm 18$  vs  $12 \pm 8$ ,  $13 \pm 10\%$ , respectively,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** These findings suggest that elevated basal coronary artery tone of the spastic sites and nonspastic sites of spasm-related artery in patients with variant angina may be related to occurrence of coronary spasm.

**KEY WORDS :** Variant angina · Basal coronary artery tone.

## 서 론

관동맥연축(coronary artery spasm)은 주로 관동맥의 죽상경화병변이 있는 곳에 호발하는 것으로 되어 있다. Vanhoutte등<sup>1)</sup>은 ergonovine등에 의해서 유도되는 관동맥연축은 특히 내피세포의 기능이상과 관련되어 있다고 가정하였다. 실제로 관동맥의 긴장도는 자율신경계, humoral factor 및 내피세포에서 유래되는 여러가지 물질에 의한 수축 및 이완반응의 균형에 의한 총체적인 효과라고 볼 수 있겠다. Yasue<sup>2)</sup>등은 변이형협심증 환자에서는 관동맥조영조건이 정상이어도 관동맥의 내피세포손상이나 어느 정도의 죽상경화증이 동반되어 있다고 기술하였다. 따라서 이러한 관동맥의 미만성 죽상경화증이나 내피세포이상이 관동맥연축의 중요한 병태생리로 관여할 것이라고 볼 수 있겠다.

변이형협심증 환자에서 관동맥 기저긴장도가 증가되어 있다는 것은 관동맥내피세포의 기능이상으로 인한 여러 내재성자극(intrinsic stimuli)에 대한 과수축현상으로 이해할 수 있겠다. 그러나 변이형협심증 환자의 관동맥 기저긴장도에 관해서는 아직도 논란의 여지가 많은 것으로 되어있다<sup>3-8)</sup>. 본 고찰에서는 변이형협심증 환자에서의 관동맥 기저긴장도를 측정하고, 내피세포의 기능이상 여부를 평가하기 위하여 acetylcholine과 ergonovine에 의한 관동맥의 반응정도를 관찰하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

총 92명을 대상으로 하였으며, 66명의 변이형협심

증환자와 26명의 정상대조군을 대상으로 관동맥조영 검사 및 관동맥연축 유발검사를 시행하였다. 정상대조군 26명(남자 20, 여자 6, 평균연령 53세)은 비전형적인 흉통을 주소로 운동부하검사상 정상소견을 보였으며, 관동맥연축 유발검사에서 모두 음성을 보였으며, 11예에서는 acetylcholine 관동맥정주 유발검사를 시행하고 15예에서는 ergonovine 정주 유발검사를 시행하였다. 변이형협심증환자 66명은 모두 전형적인 협심흉통을 갖고 관동맥연축 유발검사에서 양성을 보였다. 환자군은 관동맥유발검사에 소요된 약물의 양에 따라서 2군으로 나누었다.

Group 1은 31명(남 28, 여 3, 평균연령  $53 \pm 11$ 세)으로 acetylcholine 관동맥정주  $20\mu\text{g}$  이나 ergonovine 정주  $50\mu\text{g}$ 에 관동맥연축이 유발된 환자군이며, Group 2는 35명(남 29, 여 6, 평균연령  $54 \pm 8$ 세)으로 acetylcholine  $100\mu\text{g}$  관동맥정주나 ergonovine  $350\mu\text{g}$  누적정주로 관동맥연축이 유발된 환자군으로 Group 1에 비해서 상대적으로 많은 양의 acetylcholine과 ergonovine이 필요했던 경우이다. 환자의 병력상 심근경색증, 심장판막증이나 심부전증이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 환자의 임상적인 질환의 활성도(disease activity)는 흉통의 빈도를 지표로 하였으며, 일주일에 5회 이상의 흉통이 발생하는 경우를 high disease activity group으로 정의하였다.

### 2. 방 법

Catheterization procedure : 항협심제제의 약물 및 흡연을 적어도 관동맥조영술 3일전에 금지시키고, 통상적인 방법으로 우측 대퇴동맥을 통해서 관동맥조영술을 시행하였다. 비교적 잘 조정되는 view를 선택하되, 좌관동맥의 경우는 RAO 우관동맥의 경우

는 LAO view를 선택하여 시술중에는 환자와 image intensifier의 거리를 일정하게 유지하였다.

### 1) Acetylcholine(Ach) 유발검사

전처치 없이 관동맥조영검사를 시행한 다음에, 우 관동맥내로는 Ach 20, 50 $\mu$ g을 20초에 걸쳐서 점증 투여하고 좌관동맥내에는 20, 50, 100 $\mu$ g을 4분 간격으로 20초에 걸쳐서 점증투여 하였다. 시술중에 흉통이 생기거나 심전도 변화가 있으면, 곧바로 관동맥조영을 시행하였다. 이러한 심근허혈의 증거가 없는 경우는 Ach 관동맥 정주후에 2분마다 관동맥조영을 시행하였다.

관동맥조영상 의의있는 관동맥경련의 정의는 완전 폐쇄(total) 혹은 거의 완전폐쇄(near total)경련을 양성으로 하였다.

### 2) Ergonovine(Erg) 유발검사

Control 관동맥조영을 시행한후 Erg를 50, 100, 200  $\mu$ g을 3분 간격으로 점증 정주하고, 매 3분마다 관동맥조영술을 시행하였다. 협심흉통이 있거나 심근허혈의 심전도변화가 있는 경우는 곧바로 시술중에 관동맥조영을 시행하였다. 심근허혈의 증거가 있으면서 관동맥조영상 75% 이상의 협착경련을 일으킨 경우를 양성반응으로 정의하였다. 시술이 끝나면, 관동맥내로 200 $\mu$ g의 nitroglycerin을 투여하고 2분후에 다시 관동맥조영을 시행하였다.

### 3. 관동맥조영의 분석

Computerized videodensitometer(Cardio Trace System)를 이용하여 Ach이나 Erg의 투여후의 좌관동맥주간부, 주관동맥의 근위부, 중간부, 원위부 및 약물에 의해서 관동맥경련이 유발된 부위의 관동맥직경을 투여량에 따라 단계적으로 측정하였다. 관동맥직경은 7F Judkin's 도자 크기를 2.3mm로 기준하여 비교측정하였다. 관동맥의 기저긴장도 및 Ach이나 Erg에 의한 수축반응은 아래와 같이 계산하였다.

기저긴장도(%) =

$$\frac{\text{Nitroglycerin투여 후의 관동맥직경} - \text{기저관동맥 직경}}{\text{Nitroglycerin투여 후의 관동맥직경}}$$

Ach 혹은 Erg에 대한 수축반응 정도(%) =

$$\frac{\text{Nitroglycerin투여 후의 관동맥직경}}$$

## - Ach 혹은 Erg 투여후의 관동맥직경 Nitroglycerin 투여 후의 관동맥직경

대조군에서는 좌관동맥주간부 및 각 주관동맥의 근위부, 중간부, 원위부 모두 10 부위를 측정하여 평균치를 구하였으며, 변이형협심증 환자의 경우는 경련이 생기는 부위도 관동맥내경을 측정하였다. 1 mm 이하의 작은 혈관이나, 분지부가 겹쳐서 내경측정이 어려운 경우는 대상에서 제외하였다.

### 4. 통계분석

측정치는 평균값 $\pm$ SD으로 표시하였다. 환자군과 대조군을 비교하기 위해서는 unpaired t-test를 시행하였다. 약물에 대한 관동맥의 수축반응을 비교하기 위해서 세 군을 비교할 때는 ANOVA test를 이용하였으며, 세 군간의 통계적인 의의를 찾기 위해서는 Scheffe's test를 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 의의있는 차이를 인정하였다.

## 결 과

### 1. 임상 및 관동맥조영소견상 특성

Ach 20 $\mu$ g 관동맥정주나 Erg 50 $\mu$ g 정주에 관동맥연축이 유발된 환자군(Group 1)에서, Ach 100 $\mu$ g 관동맥정주나 Erg 350 $\mu$ g 누적정주로 관동맥연축이 유발된 환자군(Group 2)에 비해서 임상적 질환의 활성정도가 의의있게 컸으며, 일주일에 5번 이상의 흉통을 호소하는 경우는 Group 1에서 23%로 Group 2의 8.5%에 비해서 의의있게 많았다( $p < 0.05$ ). 그외 흉통의 임상형태나 위험인자, 운동부하검사의 양성율에는 의의있는 차이가 없었다(Table 1).

본 고찰에서는 변이형협심증 환자 66예의 관동맥조영소견을 관찰하여, 73 관동맥 경련 부위와 246 비경련 부위를(경련이 관련된 관동맥의 124 부위 및 그외 관동맥의 122 부위) 측정하였다. 26명의 대조군에서는 178 부위를 측정하였다. 우관동맥에 경련을 보였던 경우가 30예, 좌전하행지에 29예, 좌회선동맥에 13예, 좌관동맥 주간부에 경련을 일으켰던 예가 1예 있었다. 44예를 Ach 유발검사에 의해서 진단했으며, 8예의 다혈관 경련의 예가 있었는데, 6예에서 두혈관 경련을 보였으며 2예에서는 세혈관 경련을 보였다. 그외 Group 1에서 mixed disease 및 다혈관

**Table 1.** Clinical profiles of 66 patients with variant angina

	Group 1 (n=31)	Group 2 (n=35)
Age(years)	53 ± 11	54 ± 8
Sex(M/F)	28/ 3	29/ 6
Pain characteristics		
Resting pain	30 (97%)	31 (87 %)
Effort pain	11 (35%)	11 (31 %)
Nocturnal or morning	23 (74%)	21 (60 %)
Chest pain		
Frequency of pain (≥ 5 times/week)	7 (23%)*	3 ( 8.5%)
Mean frequency/week	2.4± 1.9*	1.5± 1.7*
Risk Factors		
Smoking	23 (74%)	21 (60 %)
Hypertension	8	12
Family history	1	4
Alcohol relation	3	4
Cholesterol(ml/dL)	179 ± 79	129 ± 37
Triglyceride(ml/dL)	187 ± 184	154 ± 93
HDL-cholesterol (ml/dL)	34 ± 21	33 ± 18
Positive treatmill test	2/24	2/29

Group 1 : patients with provoked coronary spasm by low dose of acetylcholine(intracoronary, 20μg) or ergonovine(intravenous 50μg), Group 2 : patients with provoked coronary spasm by higher dose of acetylcholine(intracoronary, 100μg) or ergonovine(intravenous cumulative dose of 350μg). The asterisks denote that the frequency of chest pain as an index of disease activity was significantly greater in Group 1 than that in Group 2(p<0.05).

경련이 많았으며, 유발검사중에 심근허혈의 심전도 변화를 보이는 경우가 의의있게 많았다(Table 2).

## 2. 변이형협심증 환자의 기저긴장도

Nitroglycerin 투여후의 관동맥 내경의 크기는 대조군과 환자군간에 의의있는 차이가 없었다(Table 3). 하지만 관동맥경련부위의 기저긴장도(44±17 vs 14±11%, p<0.05) 및 경련이 관련된 관동맥의 비경련부위의 기저긴장도는(26±14 vs 16±10%, p<0.05) 역시 Group 1에서 Group 2에 비해 의의있게 높았다(Table 4, Fig. 1). 경련과 관련되지 않은 관동맥의 기저긴장도는 환자군과 대조군의 차이가 없었다. Group 1에서 관동맥 기저긴장도는 관동맥경련 부위

**Table 2.** Data from catheterization procedures

	Group 1 (n=31)	Group 2 (n=35)
Provocation by		
Ach/Erg	21/10	23/12
ECG changes		
ST elevation	15 (48%)*	13 (37%)
ST depression	6 (20%)	4 (11%)
Minimal changes	5 (16%)	3 ( 9%)
No significant changes	5	15
Coronary Angiogram		
Normal	12 (39%)	25 (71%)
Fixed disease,	19 (61%)*	10 (29%)
< 50%	16	8
> 50% and < 70%	3	2
Degree of stenosis( %)	32±13	34±17
Multi-vessel spasm	6/21 (29%)*	2/23 (9%)

p<0.05, Group 1 : patients with provoked coronary spasm by low dose of acetylcholine(intracoronary, 20 μg) or ergonovine(intravenous 50μg), Group 2 : patients with provoked coronary spasm by higher dose of acetylcholine(intracoronary, 100μg) or ergonovine (intravenous cumulative dose of 350μg), Ach : acetylcholine, Erg : ergonovine, ECG : electrocardiographic. The asterisks denote that a combined fixed disease and multivessel were more prevalent in Group 1 than in Group 2(p<0.05).

**Table 3.** Coronary artery diameter after intracoronary nitroglycerin administration(mm)

Location	Control	Patients with Variant Angina
LMCA	4.29 ± 0.11	3.87 ± 0.93
LAD		
Proximal	3.57 ± 0.13	3.60 ± 0.15
Mid	3.22 ± 0.8	2.96 ± 0.63
Distal	2.38 ± 0.17	2.78 ± 0.41
RCA		
Proximal	4.01 ± 0.15	4.20 ± 0.22
Mid	3.68 ± 0.16	3.70 ± 0.13
Distal	3.02 ± 0.15	3.41 ± 0.16
LCX		
Proximal	3.20 ± 0.11	3.32 ± 0.30
Distal	2.58 ± 0.65	2.78 ± 0.71

LMCA : left main coronary artery

LAD : left anterior descending coronary artery

RCA : right coronary artery

LCX : left circumflex artery

**Table 4.** Basal coronary artery tone and vasoconstrictive responses to acetylcholine or ergonovine(%)

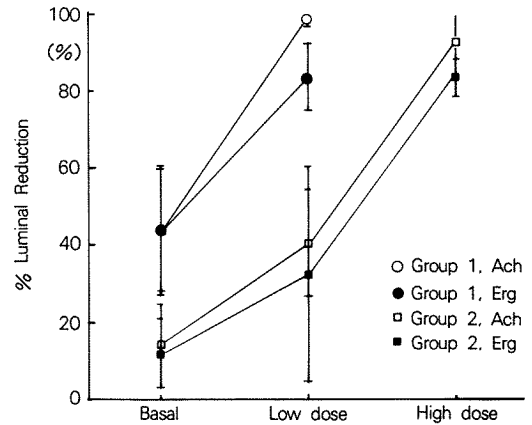
Spasm site		Response to	
	Basal	Ach <sub>1</sub>	Erg <sub>1</sub>
Group 1	44±17*	99±2**	84±9**
Group 2	14±11	41±14	33±28
Nonspasm site		Response to	
	Basal (SRA Non-SRA)	Ach <sub>1</sub>	Erg <sub>1</sub>
Group 1	22±14 26±14* 18±13	40±20*	37±18*
Group 2	17±10 16±10 17±10	26±11	12±8#
Control	19±17	27±12	13±10#

Group 1(n=31) : patients with provoked coronary spasm by low dose of acetylcholine(intracoronary, 20 µg) or ergonovine(intravenous 50µg), Group 2(n=35) : patients with provoked coronary spasm by higher dose of acetylcholine(intracoronary, 100µg) or ergonovine(intravenous cumulative dose of 350µg). Ach<sub>1</sub> : intracoronary acetylcholine 20µg, Erg<sub>1</sub> : intravenous ergonovine 50µg, Basal : basal coronary artery tone, SRA : spasm-related artery, Non-SRA : non-spasm related artery. The asterisks denote that basal coronary artery tone(\*p<0.05) and the magnitude of constrictive responses to acetylcholine or ergonovine (\*\*p<0.01) at the spastic sites and nonspastic sites were significantly greater in Group 1 than those in Group 2 and the control subjects. The asterisks(#) denote that the responses to acetylcholine were constrictive responses contrary the responses to ergonovine were dilator resnses(p<0.05).

에서 비경련 부위에 비해 유의하게 높았으나(44±17 vs 26±14%), Group 2에서는 차이가 없었다(14±11 vs 16±10%)(Table 4).

### 3. Acetylcholin과 Ergonovine에 대한 관동맥 반응

Ach의 관동맥정주나 Erg의 정주는 경련부위는 물론 비경련 부위에도 모두 수축반응을 보였다(Table 4, Fig. 1 and 2). 하지만 Ach이나 Erg에 대한 관동맥의 수축반응 정도는 Group 1에서 Group 2 및 대조군에 비해 유의하게 컸다(Ach ; 40±20 vs 26±11, 27±12% : Erg ; 37±18 vs 12±8, 13±10%, p<0.05)(Table 4, Fig. 2). 환자의 비경련부위 및 대조군에서의 적은 량의 Ach에(20µg의 관동맥정주) 대한 관동맥

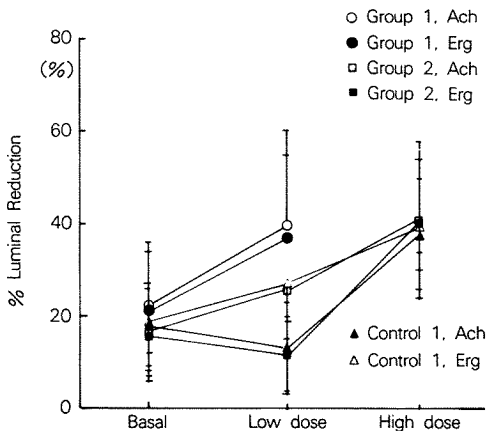


**Fig. 1.** Dose-response relation at the spastic sites(n=73) in patients with variant angina. Group 1(n=31) : patients with provoked coronary spasm by low dose of acetylcholine(intracoronary, 20 µg) or ergonovine(intravenous 50µg), Group 2(n=35) : patients with provoked coronary spasm by higher dose of acetylcholine(intracoronary, 100µg) or ergonovine(intravenous cumulative dose of 350µg). Ach : acetylcholine, Erg : ergonovine, Basal : basal coronary artery tone, Low dose : intracoronary acetylcholine 20µg or intravenous ergonovine 50µg, High dose : intracoronary acetylcholine 100µg or intravenous cumulative dose of ergonovine 350µg. The asterisks denote that basal coronary artery tone(\*p<0.05) and the magnitude of constrictive responses to acetylcholine or ergonovine(\*\*p<0.01) were significantly greater in Group 1 than those in Group 2.

반응은 수축반응이었으나, 적은 량의 Erg에(50µg의 정주) 대한 반응은 다소 확장반응을 보였다(Table 4, Fig. 2).

### 고 안

변이형협심증 환자의 관동맥 기저긴장도에 관해서는 아직도 논란의 여지가 많은 것으로 되어있다<sup>3,9)</sup>. Hill등<sup>4)</sup>은 변이형협심증 환자의 경련부위의 관동맥 기저긴장도는 비경련 부위에 비해 유의하게 증가해 있다고 보고했으며, Hoshio등<sup>5,10,11)</sup>은 경련부위 뿐만 아니라 비경련부위의 기저긴장도도 변이형협심증 환자군에서 증가해 있다고 보고하였다. 혹자 등<sup>6,7)</sup>은 변이형협심증 환자의 기저긴장도는 정상대조군과 차



**Fig. 2.** Dose-response relation at the nonspastic sites ( $n=73$ ) in patients with variant angina and the control subjects. Group 1( $n=31$ ): patients with provoked coronary spasm by low dose of acetylcholine(intracoronary,  $20\mu\text{g}$ ) or ergonovine(intravenous  $50\mu\text{g}$ ). Group 2( $n=35$ ): patients with provoked coronary spasm by higher dose of acetylcholine(intracoronary,  $100\mu\text{g}$ ) or ergonovine(intravenous cumulative dose of  $350\mu\text{g}$ ). Control( $n=26$ ): control subjects without provoked coronary spasm. Ach: acetylcholine, Erg: ergonovine, Basal: basal coronary artery tone, Low dose: intracoronary acetylcholine  $20\mu\text{g}$  or intravenous ergonovine  $50\mu\text{g}$ , High dose: intracoronary acetylcholine  $100\mu\text{g}$  or intravenous cumulative dose of ergonovine  $350\mu\text{g}$ . The asterisks denote that the magnitude of constrictive responses to acetylcholine or ergonovine ( $*p<0.05$ ) were significantly greater in Group 1 than those in Group 2 and the control subjects.

이가 없다고 하였으며, 가능한 이유로는 관동맥긴장도의 diurnal variation을 배제할 수 없고 그외 항협심 약물이나 흡연등의 잔여효과를 배제할 수 없다고 하였다. 본 고찰에서는 이러한 비특이적인 효과를 배제하기 위하여 적어도 3일 전에 약물 및 흡연을 중지시켰다. Kuga등<sup>11)</sup>은 이미 금연 3일이 지나면 관동맥 기저긴장도에 영향을 주지 않는다고 했으며, 상대적인 고농도의 ergonovine 역시 nitroglycerin의 관동맥 확장반응을 방해하지 않는다고 하였다.

본 고찰에서는 병의 활성이 높은 환자군, 즉 적은 량의 Ach이나 Erg으로 관동맥 경련유발이 가능했던 환자군에서, 상대적으로 많은 량의 Ach이나 Erg을

필요로 했던 환자군에 비해 의의있게 관동맥 기저긴장도가 높은 것을 알 수 있었는데, 이는 기존의 모든 고찰에서 변이형협심증의 활성도를 감안하지 않았었다는 문제점을 지적해 볼 수 있겠다.

Acetylcholine은 여러동물실험<sup>12)</sup> 및 사람의 관동맥<sup>13)</sup>에서 혈관내피세포의 muscarinic cholinergic 수용체를 통해서 내피의존성 확장물질(endothelium-derived relaxing factors, EDRFs)을 분비하므로써 내피의존성 확장반응을 일으키게 된다. 하지만 이러한 내피의존성 확장반응은 고콜레스테롤혈증, 고혈압 및 죽상경화증등<sup>12-16)</sup>의 병적인 상태에서는 수축반응으로 전환되어지는 것으로 되어 있으며, 이는 내피세포의 기능이상에 기인되는 것으로 되어있다<sup>17-21)</sup>. 동물실험에서, Ergonovine에 의한 평활근의 수축은 주로 5-HT(hydroxytryptamine)<sub>2</sub> 수용체를 통해서 이루어 지는데 아주 일부  $\alpha_1$ -adrenergic 수용체가 관여하는 것으로 되었다<sup>22-25)</sup>. Ergonovine은 또한 내피세포의 5-HT<sub>1</sub> 수용체 및 일부  $\alpha_2$ -adrenergic 수용체를 통해 EDRF를 분비하므로써 내피의존성 확장반응에 관여하고 있다<sup>22,23)</sup>. 하지만 여러 죽상경화 동물실험에서, 역시 Ergonovine에 대한 항진된 수축반응(augmented contraction)을 보고하고 있는데<sup>26-30)</sup>, 이는 내피세포의 기능이상 뿐만이 아니라, 미상의 5-HT 수용체를 통한 평활근의 과민반응(hyperreactivity)로 설명하려 하고 있다<sup>30)</sup>.

### 1. 적은 량의 Ach이나 Erg으로 관동맥경련 유발이 가능했던 환자군

본고찰의 초점은 적은 량의 Ach이나 Erg으로 관동맥 경련유발이 가능했던 환자군에서 경련에 관련된 관동맥의 기저긴장도 및 Ach이나 Erg에 대한 수축반응이, 상대적으로 많은 량의 Ach이나 Erg을 필요로 했던 환자군이나 대조군에 비해서 의의있게 높다는 점이다. 이는 Kaski등<sup>2)</sup>의 보고와도 일치한다고 볼 수 있다. 특기할 만한 사항은 경련이 유발되지 않은 관동맥은 기저긴장도나 Ach이나 Erg에 대한 수축반응 정도가 항진되어 있지 않다는 점이다. 이는 간접적으로 적은 량의 Ach이나 Erg으로 관동맥 경련유발이 가능했던 환자군에서도 관동맥 내피세포 기능이상은 경련에 관련된 관동맥에 국한되어 있을 가능성을 암시한다고 볼 수 있겠다. 더우기 평활근의 약물에 대한 과민반응외에 일반적인 수축자극(generalized vasoco-

nstrictive stimuli)의 정도가 관동맥경련에 관여한다는 가정<sup>11)</sup>을 인정하면, 적은 량의 Ach이나 Erg으로 관동맥 경련유발이 가능했던 환자군에서의 관동맥경련의 발생기전은 관동맥내피세포의 기능이상에 의한 과민수축반응 및 경련부위 평활근의 국소적인 hyperreactivity가 동시에 관여하는 것으로 추정해 볼 수 있겠다. 이렇게 항진된 관동맥의 기저긴장도는 임상적으로 병의 활성도와 다혈관경련, mixed disease와 연계되어 있었다.

## 2. 상대적으로 많은 량의 Ach이나 Erg으로 관동맥경련 유발이 가능했던 환자군

이 환자군에서는 비경련 부위의 관동맥의 기저긴장도나 약물에 대한 수축반응 정도가 항진되어 있지 않았는데, 이는 일반적인 수축자극이 상대적으로 적고<sup>30)</sup> 경련에 관련된 관동맥의 내피세포 기능이 보존되어 있을 가능성이 많은 것으로 볼 수 있으며, 따라서 경련유발을 위해서 상대적으로 많은 량의 약물이 필요했을 것으로 추정해 볼 수 있겠다. 이런 경우에는 평활근의 국소적인 hyperreactivity가 관동맥 경련 유발의 주요기전이 될 것으로 유추해 볼 수 있겠다. 어쨌든 관동맥의 기저긴장도와 경련부위의 약물에 대한 반응도는 환자마다 다양하다는 것을 알 수 있겠다. 관동맥경련 유발에 필요한 Ach이나 Erg의 량은 경련부위의 기저긴장도와 반비례한다고 볼 수 있겠다. 본 고찰에서 흥미있는 소견중에 하나는 적은 량의 Ach과 Erg에 대한 관동맥의 약물반응이 서로 상반된 반응을 보인점을 들 수 있다. 관동맥내로 20 $\mu$ g의 Ach을 20초 동안에 투여하면, 대략  $10^{-6}$ M의 in vivo 농도로 계산할 수 있는데 이는 정주 Erg 50 $\mu$ g의 in vivo 농도  $3 \times 10^{-8}$ M에 비해서 상대적으로 높은 농도로 볼 수 있다. 따라서 아주 낮은 농도의 Erg에 의한 내피의존성 반응으로, 관동맥의 상대적인 확장반응을 설명해 볼 수 있을 것으로 사료된다<sup>22,23)</sup>.

## 3. 본고찰의 한계점

본 고찰에서 acetylcholine이나 ergonovine 유발검사는 변이형협심증환자에서 관동맥경련을 확진하기 위한 방법으로서 시행되었기 때문에, 이환자에 있어서 내피세포 기능이상을 평가하기 위한 전향적인 방법은 아닌 것으로 볼 수 있다. 더우기 두가지 약물은 서로 다른 농도를 서로 다른 경로를 통해서 투여했기 때문에 인체 내에서의 실제 농도에는 많은 차이가 있을

것으로 생각할 수 있다. 따라서 추후 변이형협심증환자에서의 내피세포의 기능에 관한 평가는 이러한 약물의 여러농도에 대한 지속적인 투입방법(constant infusion)에 의해서 전향적으로 재평가 되어져야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

### 연구배경 :

변이형협심증환자에서 관동맥 기저긴장도가 증가되어 있다는 것은 관동맥내피세포의 기능이상으로 인한 여러 내재성자극(intrinsic stimuli)에 대한 과수축현상으로 이해할 수 있겠다. 그러나 변이형협심증환자의 관동맥 기저긴장도에 관해서는 아직도 논란의 여지가 많은 것으로 되어있다<sup>3,8)</sup>. 본 고찰에서는 변이형협심증환자에서의 관동맥 기저긴장도를 측정하고, 내피세포의 기능이상 여부를 평가하기 위하여 acetylcholine과 ergonovine에 의한 관동맥의 반응정도를 관찰하였다.

### 대상 및 방법 :

총 92명을 대상으로 하였으며, 66명의 변이형협심증환자와 26명의 정상대조군을 대상으로 관동맥조영검사 및 관동맥연축 유발검사를 시행하였다. 변이형협심증환자 66명은 관동맥유발검사에 소요된 약물의 량에 따라서 2군으로 나누었다. Group 1은 31명(남 28, 여 3, 평균연령 53 $\pm$ 11세)으로 acetylcholine 20 $\mu$ g 관동맥정주이나 ergonovine 50 $\mu$ g 정주에 관동맥연축이 유발된 환자군이며, Group 2는 35명(남 29, 여 6, 평균연령 54 $\pm$ 8세)으로 acetylcholine 100 $\mu$ g 관동맥정주나 ergonovine 350 $\mu$ g 누적정주로 관동맥연축이 유발된 환자군으로 Group 1에 비해서 상대적으로 많은 량의 acetylcholine과 ergonovine이 필요했던 경우이다. Computerized videodensitometer(Cardio Trace System)를 이용하여 Ach이나 Erg의 투여후의 좌관동맥주관부, 주관동맥의 근위부, 중간부, 원위부 및 약물에 의해서 관동맥경련이 유발된 부위의 관동맥직경을 투여량에 따라 단계적으로 측정하였다.

### 결 과 :

Ach 20 $\mu$ g 관동맥정주나 Erg 50 $\mu$ g 정주에 관동맥연축이 유발된 환자군(Group 1)에서, Ach 100 $\mu$ g 관동맥정주나 Erg 350 $\mu$ g 누적정주로 관동맥연축이 유발된 환자군(Group 2)에 비해서 임상적 질환의 활

성정도가 의의있게 컸으며, 일주일내 5번 이상의 흉통을 호소하는 경우는 Group 1에서 23%로 Group 2의 8.5%에 비해서 의의있게 많았다( $p<0.05$ ). 우관동맥에 경련을 보였던 경우가 30예, 좌전하행지에 29예, 좌회선동맥에 13예, 좌관동맥 주간부에 경련을 일으켰던 예가 1예 있었다. 44예를 Ach 유발검사에 의해서 진단했으며, 8예의 다혈관 경련의 예가 있었는데, 6예에서 두혈관 경련을 보였으며 2예에서는 세혈관 경련을 보였다. 그외 Group 1에서 mixed disease 및 다혈관 경련이 많았으며, 유발검사중에 심근허혈의 심전도변화를 보이는 경우가 의의있게 많았다.

Nitroglycerin 투여후의 관동맥 내경의 크기는 대조군과 환자군간에 의의있는 차이가 없었다. 하지만 관동맥경련부위의 기저긴장도( $44\pm 17$  vs  $14\pm 11$ ,  $p<0.05$ ) 및 경련이 관련된 관동맥의 비경련부위의 기저긴장도는( $26\pm 14$  vs  $16\pm 10\%$ ,  $p<0.05$ ) 역시 Group 1에서 Group 2에 비해 의의있게 높았다. 경련과 관련되지 않은 관동맥의 기저긴장도는 환자군과 대조군의 차이가 없었다. Group 1에서 관동맥 기저긴장도는 관동맥경련 부위에서 비경련 부위에 비해 의의있게 높았으나( $44\pm 17$  vs  $26\pm 14\%$ ), Group 2에서는 차이가 없었다( $14\pm 11$  vs  $16\pm 10\%$ ). Ach의 관동맥정주나 Erg의 정주는 경련부위는 물론 비경련 부위에도 모두 수축반응을 보였다. 하지만 Ach이나 Erg에 대한 관동맥의 수축반응 정도는 Group 1에서 Group 2 및 대조군에 비해 의의있게 컸다(Ach :  $40\pm 20$  vs  $26\pm 11$ ,  $27\pm 12\%$  : Erg :  $37\pm 18$  vs  $12\pm 8$ ,  $13\pm 10\%$ ,  $p<0.05$ ). 환자의 비경련부위 및 대조군에서의 적은 량의 Ach에( $20\mu\text{g}$ 의 관동맥정주) 대한 관동맥반응은 수축반응이었으나, 적은 량의 Erg에( $50\mu\text{g}$ 의 정주) 대한 반응은 다소 확장반응을 보였다.

#### 결 론 :

이상의 결론들로 미루어 병의 활성도가 높은 변이형협심증 환자에서는, 경련에 관련된 관동맥의 경련부위 및 비경련부위에도 기저긴장도가 증가되어 있으며, 이는 관동맥혈관 내피세포의 기능이상에 의한 것으로 유추해 볼 수 있으며, 이러한 항진된 관동맥의 기저긴장도가 관동맥경련 발생에 관여할 것으로 사료된다.

#### References

- 1) Vanhoutte PM, Shimokawa H : *Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm*. *Circulation* 80 : 1-9, 1989
- 2) Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H : *Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment*. *Circulation* 81 : 482-490, 1990
- 3) Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D : *Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus*. *J Am Coll Cardiol* 14 : 1456-1463, 1989
- 4) Hill JA, Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR : *Reginal coronary artery dialation response in variant angina*. *Am Heart J* 104 : 226-233, 1982
- 5) Hosio A, Kotake H, Mashiba H : *Significance of coronary artery tone in patients with vasospastic angina*. *J Am Coll Cardiol* 14 : 604-609, 1989
- 6) Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Kaski JC, Maseri A : *Induction of coronary spasm by a direct local action of ergonovine*. *Circulation* 75 : 577-582, 1987
- 7) Kaski JC, Tousoulis D, Gavrielides S, McFadden E, Galassi AR, Crea F, Maseri A : *Comparison of epicardial coronary artery tone and reactivity in Prinzmetal's variant angina and chronic stable angina pectoris*. *J Am Coll Cardiol* 17 : 1058-1062, 1991
- 8) Brown BG : *Cornary vasospasm : observation linking the clinical spectrum of ischemic heart disease to the dynamic pathology of coronary atherosclerosis*. *Arch Intern Med* 141 : 716-722, 1981
- 9) 한경일 · 한기훈 · 손대원 · 이명묵 · 박영배 · 서정돈 : 이형협심증에서 관동맥 긴장도, 순환기 21(5) : 889-896, 1991
- 10) Hoshio A, Miyakoda H, Fukuki M, Yamasaki J, Kotake H, Mashiba H : *Significance of coronary artery tone assessed by coronary responses to ergonovine and nitrate*. *Jpn Circ J* 55 : 33-40, 1991
- 11) Kuga T, Egashira K, Inoue T, Takeshita A : *Correlation of basal coronary tone with constrictive response*



- to ergonovine in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 22 : 144-150, 1993
- 12) Furchgott RF : Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 53 : 557-573, 1983
  - 13) Kalsner S : Cholinergic mechanisms in human coronary artery preparations : implications of species differences. *J Physiol(London)* 358 : 509-526, 1985
  - 14) Habib JB, Wells SL, Williams CL, Henry PD : Atherosclerosis impairs endothelium-dependent arterial relaxation(abstract). *Circulation* 70 : 123, 1984
  - 15) Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD : Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 80 : 1808-1811, 1987
  - 16) Bossaller C, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S, Henry PD : Impaired muscarinic endothelium dependent relaxation and cyclic-guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta. *J Clin Invest* 79 : 170-174, 1987
  - 17) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P : Paradoxical acetylcholine-induced coronary artery constriction in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 315 : 1046-1051, 1986
  - 18) Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B : Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 79 : 287-291, 1989
  - 19) Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P : The coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 81 : 491-497, 1990
  - 20) Matsuda Y, Moritani K, Ogawa H, et al : Response of the coronary artery to a small dose of ergonovine in variant angina. *Am Heart J* 112 : 947-952, 1986
  - 21) Maseri A, Chierchia S : Coronary artery spasm : Demonstration, definition, diagnosis and consequences. *Prog Cardiovasc Dis* 25 : 169-191, 1982
  - 22) Griffith TM, Hughes Edwards DH, Lewis MJ, Henderson AH : Ergometrine induced arterial dilatation : An endothelium-mediated effect. *J Moll Cell Cardiol* 16 : 479-482, 1984
  - 23) Shimokawa H, Flavhan NA, Shepherd JT, Vanhoutte PM : Endothelium-dependent inhibition of ergonovine induced contraction is impaired in porcine coronary arteries with regenerated endothelium. *Circulation* 80 : 643-650, 1989
  - 24) Muller-Schweinitzer E : The mechanism of ergonovine induced coronary arterial spasm : In vitro studies on canine arteries. *J Cardiovas Pharmacol* 2 : 645-655, 1980
  - 25) Brazenor RM, Angus JA : Ergometrine contracts isolated canine arteries by a serotonergic mechanism : No role for  $\alpha$ -adrenoreceptors. *J Pharmacol Exp Ther* 218 : 530-536, 1981
  - 26) Henry PD, Yokoyama M : Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine : Mediated by a serotonergic mechanism. *J Clin Invest* 66 : 306-313, 1980
  - 27) Yokoyama H, Akita H, Mizutani T, Fukuzaki H, Watanabe : Hyperreactivity of coronary artery smooth muscles in response to ergonovine from rabbits with hereditary hyperlipidemia. *Circ Res* 53 : 63-71, 1983
  - 28) Kawachi Y, Tomoike H, Maruoka Y, Kikuchi V, Araki H, Ishii Y, Taneka K, Nakamura M : Selective hypercontraction caused by ergonovine in the canine coronary artery under conditions of induced atherosclerosis. *Circulation* 69 : 441-450, 1984
  - 29) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Ishii Y, Taneka K, Nakamura M : Coronary artery spasm induced in miniature swine : angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 110 : 300-310, 1985
  - 30) Egashira K, Tomoike H, Hayashi Y, Yamada A, Makamura M, Takeshida A : Mechanism of ergonovine-induced hypercontraction of the large epicardial coronary artery in conscious dogs a month after arterial injury. *Cir Res* 71 : 435-442, 1992