

Acetylcholine으로 유발된 관상동맥 연축의 특징 및 위험인자에 관한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실

박창규 · 진동규 · 임도선 · 김영훈 · 서홍석 · 심완주 · 오동주 · 노영무

= Abstract =

The Characteristics and Risk Factors of Coronary Artery Spasm Induced by Acetylcholine

Chang Gyu Park, M.D., Dong Kyu Jin, M.D., Do Sun Yim, M.D.,
Young Hoon Kim, M.D., Hong Seog Suh, M.D., Wan Ju Shim, M.D.,
Dong Joo Oh, M.D., Young Moo Ro, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Purpose : Although there have been many studies on the risk factors for coronary artery disease, the etiology and risk factor of coronary artery spasm has not yet been determined. The objective of this study was to examine the risk factors for coronary vasospasm through a comparison of patients with angiographically determined vasospastic angina and patients without vasospasm and normal coronary artery.

Methods : Intracoronary injection of acetylcholine in order (20 μ g, 50 μ g, 100 μ g) were administered to all patients (Total 81 : 34 males, 47 females : mean age 50 years) who had a history of chest pain with normal or near normal coronary arteriographic findings.

After documentation of vasospasm in major epicardial coronary arteries by acetylcholine (Ach)-provoked coronary angiography, various risk factors (smoking, hypertension, diabetes, drinking and hyperlipidemia) were compared between patients with vasospasm and patients without vasospasm.

Result : 24 patients showed significant luminal narrowing ($\geq 75\%$) (Vasospasm group) and 57 patients showed no significant change (Control). Vasospasm group were suffered from typical chest pain in 92% of patients but control complained typical chest pain in 51% of subjects. The sites of vasoconstriction induced by Ach were LAD (11 cases), LCX (4 cases), RCA (11 cases) and vasoconstriction occurred 2 vessels (LAD and LCx) at the same time in two cases. The amount of Ach to provoke vasoconstriction was 20~50 μ g (90%) and there were no difference between left and right coronary arteries. The ratio of smoker was more frequent in the vasospasm group than control (58.3% vs 30.4%, $p = 0.046$). But total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein, triglycerides, apolipoprotein A, apolipoprotein B, lipoprotein (a), diabetes and body mass index, drinking were not statistically significant between two groups.

Conclusion : Smoking appears to be a major risk factor for vasospastic angina by endothelial dysfunction without significant coronary artery narrowing. But other risk for coronary artery disease may not contribute to coronary vasospasm.

KEY WORDS : Coronary artery spasm · Acetylcholine · Smoking.

서 론

관상동맥 연축은 변형협심증뿐 아니라 안정시 협심증, 노작성 협심증 및 불안정형 협심증과 급성심근경색증 심지어 급사에 이르기까지 심근의 허혈성 변화를 일으키는 데 중요하게 작용하는 것으로 알려져 있다^{1,7}. 특히 정상 내지 미세병변 관동맥에서 생기는 협심증은 관동맥 연축이 주요원인인 것으로 밝혀져 있으나⁸ 관동맥협착에 의한 기존 관동맥질환의 발병이 고지혈증, 고혈압, 흡연, 당뇨병의 위험인자와 관련이 있음이 비교적 잘 알려진 것에 비하여 관동맥 연축의 위험인자 및 기전에 관하여는 잘 알려져 있지 않다. 한편 혈관내피세포는 endothelium-derived nitric oxide(EDNO)나 prostacyclin(PGI₂)를 생성, 분비하여 혈관을 확장시키는 동시에^{9,10} endothelium dependent contracting factor (EDCF)나 endothelin (ET)등을 분비하여 혈관을 수축시켜 혈관 tone을 조절하는 가장 중요한 기관으로서¹¹⁻¹⁴ 죽상경화등으로 혈관내피세포의 손상이나 기능장애가 초래되면 EDNO, PGI₂의 분비장애가 일어나며 ET이나 응집된 혈소판에 의해 thromboxan A₂와 serotonin등이 강력한 혈관수축제로 작용하여 혈관연축을 일으키게 된다¹⁵⁻¹⁷. 따라서 저자들은 혈관내피세포 의존형 혈관확장제로서 혈관연축을 일으키는 acetylcholin(Ach)을 투여하여 관동맥 연축이 일어난 경우에 어떤 원인이 관동맥 연축의 위험인자로 작용하는가와 Ach에 의해 유발된 관상동맥 연축의 특징을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

고려대학교 부속병원에 전형적 및 비전형적 흉통을 주소로 입원한 환자중 관상동맥 조영술상 정상 내지 25%이내의 경미한 협착을 보인 경우에 관상동맥내에 Ach를 투여하여 유발검사를 시행한 81예를 대상으로 하였다. 대상

환자의 연령은 19~71세(평균 50세)였고, 성별은 남자 34예, 여자 47예였다.

2. 방 법

대상환자는 복용중이던 협심증 치료제를 관상동맥 조영술을 시행하기 최소한 24시간전에 중단하였고, 흉통발작이 있는 경우에는 설하용 nitroglycerin을 투여하였다. 관상동맥 조영술은 우대퇴 동맥을 천자한 후 Judkins 혹은 Amplatz 카테터를 좌우 관상동맥에 삽입하여 촬영하였다. 관상동맥 조영술전에 유발 검사중의 심전도 변화를 즉시 기록하기 위해 12유도 심전도를 부착하였다. 그리고 임시형 심박동기를 삽입하여 두어 유발 검사중 완전 방실 블록이나 서맥이 발생하면 작동하도록 분당 45회에 맞추어 놓았다. 약물투여 관동맥의 선택은 운동부하 심전도나 Holter 심전도상 ST절 상승이 관찰되는 유도에 일치하는 혈관이나 관동맥 조영상 경미한 병변을 보인 혈관을 선택하였고 그 외의 경우는 우관동맥에 약물투여하였다. 조영제는 비이온화 제품인 ultravist를 사용하였고 Ach는 일본동경 제일약품사 제품으로 생리식염수에 희석시켜 사용하였다. Ach의 투여용량은 20 μ g(A₁), 50 μ g(A₂), 100 μ g(A₃)를 순차적으로 증량하여 50초에 걸쳐서 서서히 주사하였고 매회 Ach투여는 2분간격으로 하였다. Ach 투여가 끝난후 관동맥이 정상소견으로 돌아온 뒤 Ergonovine을 Ach과 같은 방법으로 5 μ g(E₁), 10 μ g(E₂), 25 μ g(E₃)을 투여하여 유발검사를 시행하였으며 마지막에 nitroglycerin 200 μ g을 관동맥내에 주입하였다. 약물투여 전과 후로 동일한 조건에서 관상동맥 조영술상 의미있는 관상동맥 수축이 확인되고 흉통이나 심전도 변화가 생기면 더 이상 각각의 약물 유발검사를 시행하지 않았다. 약물투여에 따른 관동맥 변화는 동맥내경을 캘리퍼로 측정하여 computerized quantitative analyzer로 분석하였고 그 결과 심외막 관동맥에 75%이상의 수축으로 의미있는 변화가 있을때 연축양성군, 50%이하의 수축으로 의미있는 변화가 없을때 연축음성군으로 정하였다.

위험인자의 비교

양군에서 입원당시 흡연력이 하루 반갑이상 담배를 핀 경우 흡연군으로 정하였는데, 대부분이 20년 이상 흡연력을 가지고 있었으며 담배를 끊었거나 때때로 흡연한 사람은 대상에서 제외하였다. 고혈압은 WHO 기준에 따라 수축기 160mmHg, 확장기 95mmHg이상의 혈압이 있는 경우로 하였고 혈중지질 및 지단백은 12시간이상 금식후 효소법에 의해 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-cholesterol (HDL)을 측정하였고 LDL-cholesterol(LDL)은 Friedwald 공식으로 구하였다. Apolipoprotein A(apo-A)와 apolipoprotein B(apo-B)는 비탈법으로 측정하였고 Lipoprotein(a)는 ELISA법으로 측정하였다. 총 콜레스테롤이 250mg/dl 이상이거나 LDL이 160mg/dl이상, 중성지방이 170mg/dl이상이면 고지혈증으로 분류하였다. 당뇨유무는 병력과 소변검사에서 당검출 및 두번이상 공복시와 식후 2시간에 혈당을 측정하였으며 비만도를 알아보기 위해 체면적지표(BMI) [체중(Kg)/신장(m²)]이 26이상이면 비만으로 정하였다. 일주일에 세번이상 술을 먹는 경우는 음주군으로 하여 비교하였다.

통 계

모든 측정치는 평균 \pm 표준편차를 표시하였고, SAS를 이용하여 흡연, 고혈압, 당뇨 및 음주는 chi square 및 Fisher exact 검정을 하였으며 연령, 지질 및 지단백과 BMI는 unpaired t-test를 하였고 p값이 0.05이하일때 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. Acetylcholine으로 유발된 관상동맥연축의 특징

Ach로 관상동맥연축이 일어난 예는 24예(29.6%, 남 14, 여 10)였으며 반응을 보이지 않았거나 경미했던 경우는 57예(70.4%, 남 20, 여 37)였다. 연축 양성군의 질병분포는 안정형 협심증이 14예, 불안정 협심증 2예, 급성심근경색증 환자가 4예, 그리고 흉통이 있었던 CS₂중독환자가 2명이었고 2명은 비전형적인 흉통을 호소하여 비교적 대부분(92%)에서 전형적인 흉통을 보였으며 연축음성군인 경우는 비전형적인 예(51%)가 많았다(Fig. 1). 관동맥 연

축은 19예(79%)에서 Ach과 Ergonovine에 모두 유발됐으나 4예(21%)에서는 Ach에만 연축이 유발되었다.

연축이 유발된 혈관별로 살펴보면 좌전하행지(LAD)가 10예(41.7%), 좌회전지(LCX)가 2예(8.3%) 우관상동맥이 10예(41.7%)이었는데 2예(8.3%)에서 좌전하행지와 좌회전지가 동시에 연축을 일으켰었다(Fig. 2). 연축유발 가능한 Ach과 Ergonovine의 용량은 대부분 Ach 20 μ g내지 50 μ g에서 90%, ergonovine 5 μ g~10 μ g에서 84% 연축이 발생되었고 (Fig. 3). 우관상동맥과 좌관상동맥간의 연축유발 가능한 약물투여의 차이는 없었다. 연축이 일어난 23예 중 19예(79%)에서 평상시 느끼던 것과 유사한 전형적 흉통을 호소하였으며 의미있는 ST절 변화도 통증을 호소한 사람에서만 나타났다. 10예(41.7%)에서 ST절의 하강을 나타냈고 3예(12.5%)에서 ST절 상승을 보였으며 그외 11예(45.8%)는 변화가 없었다 (Fig. 4). 반면에 연축음성군에서는 57예 중 7예(12%)에서만 흉통을 보였으며 ST절 변화도 6예(11%)에서만 나타나 연축양성군에 비해 현저

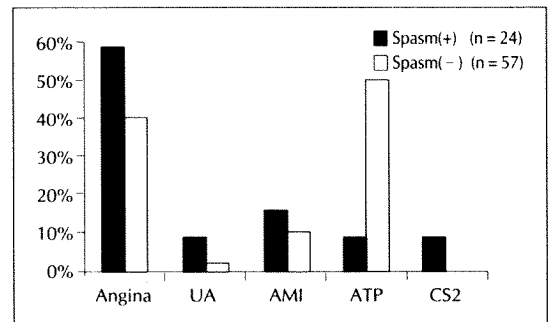


Fig. 1. Clinical diagnosis on admission Angina : angina pectoris, UA : unstable angina, AMI : acute myocardial infarction, ATP : atypical chest pain, CS2 : CS2 intoxication.

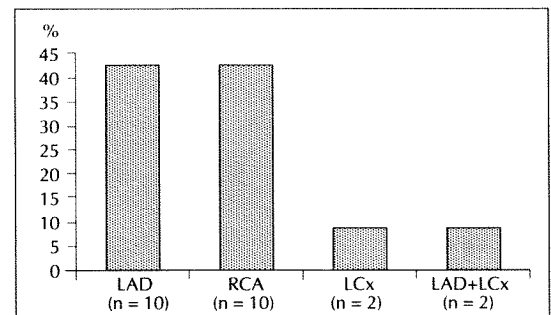


Fig. 2. Sites of vasoconstriction
LAD : left anterior descending artery
RCA : right coronary artery
LCx : left circumflex artery.

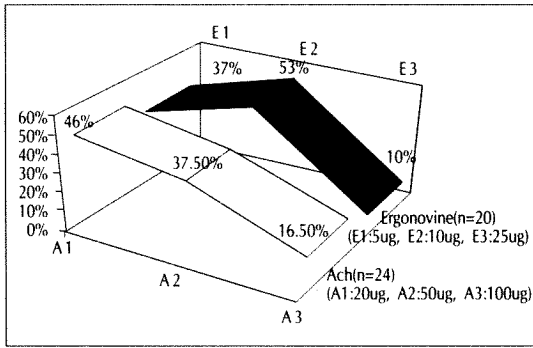


Fig. 3. Acetylcholine and ergonovine doses provoking spasm.

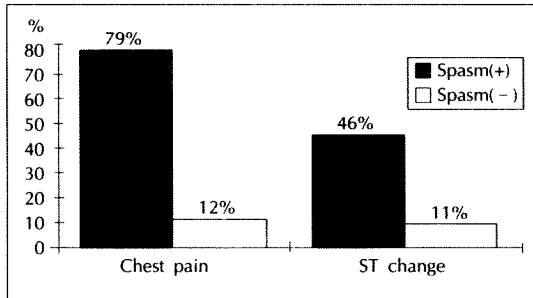


Fig. 4. Chest pain and ST change in patients with and without spasm.

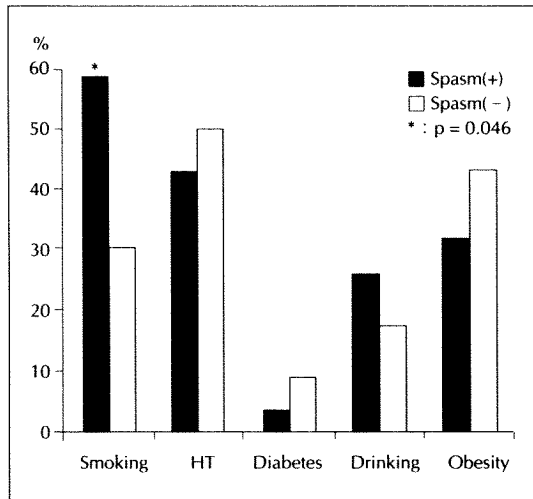


Fig. 5. Prevalence of various risk factor. HT : hypertension.

히 낮은 흉통및 ST절 변화를 보였다

2. 관상동맥 연축의 위험인자 비교

Fig. 5에 관상동맥의 위험인자중 흡연과 고혈압, 당뇨를 연축 양성군과 음성군에서 비교하였고 또한 음주여부도 같이 비교하였다. 연축양성군은 위험인자중 흡연률이 24명중 14명(58.3%)로 음성군의 56명중 17명(30.4%)에 비해 2배이상 유의하게 높았다 ($P = 0.046$). 그러나 연축 양성군 ($n = 24$)에서 고혈압은 10명(43%), 당뇨 1명(4%), 음주 6명(26%), 비만 7명(32%)으로 연축음성군 ($n = 57$)의 고혈압 28명(50%), 당뇨 5명(8.9%), 음주 10명(17.6%), 비만 24명(43%)와 유의한 차이가 없었다.

위험인자중 혈중 지질은 Table 2에서 보는 바와 같이 총 콜레스테롤은 연축양성군 $166.9 \pm 55.2\text{mg/dl}$, 연축음성군 $177.1 \pm 49.5\text{mg/dl}$, LDL-cholesterol은 연축양성군 $110.3 \pm 70.3\text{mg/dl}$, 연축음성군 $108.3 \pm 3.9\text{mg/dl}$, HDL-cholesterol은 연축양성군 $34.1 \pm 18.1\text{mg/dl}$, 연축음성군 $35.5 \pm 19.5\text{mg/dl}$, triglyceride는 연축양성군 $123.3 \pm 72.3\text{mg/dl}$, 연축음성군 $134 \pm 89.2\text{mg/dl}$ 로 양군간의 유의한 차이가 없었다. Apolipoprotein-A는 연축양성군 $114.5 \pm 22.2\text{mg/dl}$, 연축음성군 $129.1 \pm 36.5\text{mg/dl}$, apolipoprotein-B는 연축양성군 $116.5 \pm 29.3\text{mg/dl}$, 연축음성군 $129.5 \pm 36.5\text{mg/dl}$, lipoprotein(a)도 연축양성군 $17.5 \pm 17.2\text{mg/dl}$, 연축음성군 $15.6 \pm 12\text{mg/dl}$ 로 양군간에 혈중 지질 및 지단백과 lipoprotein(a)는 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 안

1959년에 Prinzmetal이 운동이나 스트레스에 의한 심근 산소요구량의 증가가 없이도 안정시 관동맥 수축에 의해 심근허혈이 초래되는 변형 협심증을 보고한 뒤¹⁸⁾ 지금

Table 1. Subject Data

	No	Men/Women (% Male)	Age
Spasm(+)	24	14/10(58)	50 ± 10
Spasm(-)	57	20/37(35)	51 ± 11

Table 2. Comparison of Plasma Lipids & Lipoproteins between Patients with & without Vasospasm

	TC	LDL-C	HDL-C	TG	Apo-A	Apo-B	Lp(a)
Spasm(+)	166.9 ± 55.2	110.3 ± 70.3	34.1 ± 18.1	123.3 ± 72.3	114.5 ± 22.2	116.5 ± 29.3	17.5 ± 7
Spasm(-)	177.1 ± 49.5	108.3 ± 3.9	35.5 ± 19.5	134.0 ± 89.2	127.6 ± 23.9	129.1 ± 36.5	15.6 ± 12

unit : mg/dl

까지 관동맥연축에 대한 많은 연구가 진행되어왔다¹⁹⁻²¹⁾. 그 결과 관동맥 연축은 변형 협심증 뿐 아니라 안정 및 불안정 협심증과 급성 심근경색증등의 발생기전에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀졌고²²⁻²⁵⁾ 그 기전을 알기위한 많은 연구가 시행되었다. Yasue등은 관동맥 연축이 일중변동(circadian variation)의 특징이 있어 주로 이른 아침에 잘 발생하고 오후에는 빈도가 낮아 아침에는 가벼운 운동만으로도 연축이 일어날수 있는 반면 오후에는 운동에 의해 연축이 잘 일어나지 않음을 관찰하였고^{26,27)} Vatner는²⁸⁾ 동물실험으로, Yasue등은²⁹⁾ 인체에서 자율신경계의 α -adrenergic receptor의 자극으로 혈관연축을 일으킬수 있음을 epinephrine과 norepinephrine을 이용하여 증명하였고 phentolamine이나 phenoxybenzamine 같은 α -차단제와 부교감신경억제제인 atropine을 사용하여 variant angina를 억제할 수 있는 것도 보고하였다³⁰⁾. 세포내 칼슘 이온의 증가도 혈관 평활근의 수축을 일으키는 데^{31,32)} hydrogen 이온은 Ca이온과 경쟁적으로 작용하여 칼슘을 차단하는 효과를 갖고 있다^{33,34)}. 따라서 과호흡이나 hydrogen이온을 감소시키는 Tris-buffer액을 사용시 관동맥연축이 일어나는 것을 관찰하였고³⁵⁾ 칼슘 차단제를 사용하면 관동맥 평활근이 확장되는 것도 보고되었다³⁶⁾. 그러나 이와같은 일중 변화, α -adrenergic receptor 자극, 세포내 칼슘증가등의 기전보다 최근 가장 중요시되고 있는 것은 관동맥의 죽상경화에 의해 관동맥 연축이 일어난다는 것이며 이 소견은 대부분의 변형협심증이 어느정도 관동맥의 죽상경화를 동반한 40대이후에 잘 생기고 관동맥연축이 항상 죽상경화부위에서 일어난다는 것이 이러한 가설을 뒷받침하고 있다^{37,38)}. 따라서 관동맥 조영술상 정상 소견을 보였을 지라도 죽상경화 초기에 혈관내피세포의 장애가 오면 혈관확장제인 EDNO나 PGI₂ 분비장애가 일어나며 혈관 수축제인 ET와 thromboxane A₂가 분비되어 혈관수축작용을 나타내고 serotonin, thrombin, angiotensin II, vasopressin등도 혈관수축에 작용하여 관동맥 연축에 관여하게 되는 것으로 보고있다³⁹⁾. 임상적으로 관동맥 연축이 의심되는 경우에 관동맥연축을 일으키기 위해 과호흡⁴⁰⁾, cold pressor 검사⁴¹⁾ 및 운동등의 자극과 Ach, ergonovine, histamine, dopamine, serotonin등의 여러 약제를 투여하여 다양한 정도의 수축이 일어나는 것을 여러 연구자들이 보고하였으며⁴²⁻⁵¹⁾, 그중 Ach은 1980년에 Furchgott가 토끼 대동맥에서 Ach 투여시 혈관내피세포 존재하에서 용량증가에 비례한 혈관확

장이 일어나지만 혈관내피세포를 제거하면 Ach에 의해 오로지 혈관수축만을 일으키는 것을 발견하여 Ach이 혈관평활근에 직접적인 수축작용과 혈관내피세포에 의해 매개되는 간접적인 혈관확장의 두가지 반대작용이 있음을 밝혔고^{52,53)} 그후에 Yasue등은 변형협심증에 Ach을 투여하여 28명에서 관동맥연축이 유발되는 것을 관찰하였다⁴³⁾. Ach이 혈관확장을 일으키는 기전은 혈관내피세포 muscarinic receptor에 작용하여 EDRF의 분비를 유도하는 것으로 이 EDRF에 의한 혈관확장은 Ach의 혈관평활근에 대한 직접적인 혈관수축효과를 상쇄하며 어떠한 원인이던지 혈관내피세포의 손상으로 인한 기능장애가 초래되면 Ach에 의한 EDRF의 분비장애로 혈관수축이 일어난다^{54,56)}. 따라서 본 연구에서 저자들은 관동맥연축의 여러원인중 최근 가장 중요하게 부각되고 있는 혈관내피세포 기능장애의 위험인자를 알아보기 위해 관동맥연축이 의심되는 환자에서 Ach을 관동맥내로 투여하였으며 죽상경화로 인한 관동맥협착의 여러 위험인자를 비교하였다.

그 결과 관동맥연축 양성군은 음성군에 비해 기존의 관동맥질환 위험인자중 혈중 지질 및 지단백과 lipoprotein(a) 그리고 고혈압, 당뇨, 비만 및 음주여부는 거의 차이가 없었으나 흡연률은 양성군에서 음성군보다 2배나 높은 것을 관찰할 수 있었다($p < 0.05$). 이와 같은 소견은 Sugiishi등의 연구와 비슷한 결과인데 Sugiishi등은 연축을 일으키기 위한 약제로 ergonovine을 투여하였는데 관동맥질환의 다른 위험인자는 차이가 없이 흡연률만이 연축이 일어난 경우에 91%로 대조군의 51%보다 1.8배 높아 저자들의 연구와 비슷한 소견을 보였다⁵⁷⁾. 흡연이 관동맥수축을 일으키는 효과에 대해서는 Cryer등이 흡연직후 5분내에 혈중 epinephrine과 norepinephrine치가 상승하며 10분내지 12분에 최고치에 도달하는 것을 관찰하여 흡연이 급성의 혈관수축효과가 있는것을 관찰하였다⁵⁸⁾. 또한 Celermajer등은 고지혈증과 당뇨병이 없는 정상혈압의 건강한 성인 200명의 brachial artery에서 고해상력(high-resolution)초음파와 도플러를 사용하여 반동성 충혈(reactive hyperemia)과 설하 glyceryl trinitrate 투여로 혈류 증가에 의한 혈관내경 확장이 흡연군에서 소실되거나 장애가 있고 흡연양에 반비례하여 혈관확장이 일어나는 것을 관찰하여 흡연이 혈관내피세포 의존형 동맥혈관 확장의 장애를 초래할 수 있는 것을 관찰하였다⁵⁹⁾. 혈관내피세포 기능에 대한 흡연의 장기간 효과에 대하여는 잘 알려져 있지 않지만 일산화탄소와 니코틴에 반복

노출되면 혈관내피세포 손상 및 혈관확장 장애가 온다고 실험적으로 알려졌으며 또한 흡연은 혈관내피세포에서 prostacyclin 생성을 억제시키고 혈소판을 활성화시키며 vasopressin, 성장호르몬, 부신피질호르몬을 분비하고 혈중 지방산, glycerol과 lactate를 증가시키는 것이 알려져 있다^{60,61)}. Dutra등은 인체의 체대정맥 내피세포를 배양하여 흡연에 노출시켰을 때 세포내 glutathion과 ATP pool의 감소 및 angiotensin 전환효소의 분비를 보여 내피세포가 산화 스트레스(oxidative stress)를 받는 것과 내피세포 손상이 일어나는 것을 간접적으로 증명하였다⁶²⁾. 이와 같이 흡연은 여러작용에 의해 혈관 내피세포의 손상과 기능장애를 초래할 수 있고 그 결과로 관상동맥에서도 연축을 일으키는 하나의 위험인자로 작용할 수 있음이 이론적으로 제시되었다.

본 연구에서 관동맥 연축을 일으키기 위한 약제로 Ach과 ergonovine을 사용하였는데 연축유발 가능한 Ach과 ergonovine의 양은 좌관동맥과 우관동맥 모두 Ach 20~50μg(90%), ergonovine 5~10μg(83.5%)로 가능하여 비교적 적은 용량으로도 연축이 예민하게 일어나는 것을 알 수 있었고 연축이 일어난 79%에서 약물투여시 평소 느끼던 통증과 유사한 동통 및 ST절 변화를 나타내어 Ach이 연축이 의심되는 환자에서 비교적 좋은 유발약제임을 알 수 있었다. Yasue등 Ach을 관동맥내 투여시 30세 이상의 환자에서만 관동맥 수축이 일어나는 것을 관찰하여 Ach에 의한 관동맥 연축이 어느정도 죽상경화진행된 때에만 일어날 것으로 제시했으며³⁷⁾, 본 연구에서도 연축이 일어난 24명중 한명만이 29세였으며 20%정도의 경미한 병변을 갖고 있어 역시 죽상경화진행 혈관내피세포 장애에 중요한 역할을 한다고 생각할 수 있었다. 본 연구에서 관동맥 연축이 일어난 24예중 10명(42%)은 20%정도의 경미한 병변이 있었으며 14명(58%)은 거의 정상상을 보였다. 따라서 Ach에 의한 연축이 혈관내피세포의 장애로 인한 것으로 가정할때 정상상을 보인 14명도 관동맥조영상으로는 잘 보이지 않는 죽상경화등에 의한 내피세포장애가 있을 것을 추론할 수 있어 이러한 경우 더욱 적극적인 죽상경화 예방 및 치료가 필요하리라 생각된다.

본 연구의 한계점

본 연구는 몇 가지 한계점을 갖고 있다. 첫째는 흡연군과 대조군으로만 나누어 비교하여 흡연량 및 흡연기간에

따른 차이와 흡연시 어느성분(예 : 니코틴, 일산화탄소등)이 관동맥 연축에 중요하게 작용하는지는 알 수 없었다. 둘째, 고혈압을 정상군과 고혈압군으로만 나누어 비교하여 고혈압의 경.중등도에 따른 차이는 본 연구에서 알 수 없었다. 셋째, 대부분 아직까지 우리나라 관습상 흡연여성은 소수이며 본인이 흡연을 하는 것이 밝혀지는 것을 꺼려하는 경향이 있어 본 연구상 흡연을 한 사람은 대부분이 남자였고 관동맥연축 양성군이 음성군보다 남자의 비율이 높았기 때문에(58% vs 35%, $p = 0.046$). 실제로 흡연보다는 남성요인이 관동맥연축의 비가역적인 위험요인으로 작용할 가능성이 있다. 그러나 Sugiishi등의 351명을 대상으로 한 연구에서도 나이, 연령 및 성별적용에 관계없이 관동맥연축 양성군에서 흡연율이 높아 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. 하지만 남성요인이 관동맥연축에 영향을 미칠 가능성은 상당히 높으므로 계속적인 연구가 필요하다고 생각된다. 마지막으로 본 연구에서 심외막 관동맥 연축이 일어나지 않은 경우에도 12%에서 비교적 전형적 흉통을 호소하였고 경우에 따라서 관정맥동(coronary sinus)의 혈류를 측정하였는데 dipyridamole 및 pacing에 따른 혈류증가가 미미한 것을 보여서 X증후군(전형적인 흉통과 운동부하검사 양성이지만 정상관동맥 조영소견을 보이는 것)의 가능성을 배제할 수 없었다^{63,64)}. 그러나 본 연구에서 제시한 관동맥연축의 기준은 심외막혈관에 국한시켰기 때문에 혈관확장 예비능(vasodilatory reserve) 감소에 의한 X증후군은 이번 연구대상에 고려치 않았다.

본 연구의 임상적 의의

본 연구는 혈관내피세포 의존성 혈관확장제인 Ach을 이용하여 관동맥 연축이 일어난 경우에 혈관연축의 가역적인 위험인자를 찾아 관동맥연축의 예방 및 치료에 도움을 주기 위한 것이었다. 그 결과 흡연이 가장 중요한 위험인자인 것으로 밝혀져 관동맥연축 환자에서 금연은 가장 중대한 예방 및 치료효과를 나타낼 수 있을 것으로 제시하였다.

요 약

목 적 :

관상동맥 연축은 죽상경화에 의한 관동맥 협착과 더불어

어 허혈성 심질환 전반에 걸쳐 중요하게 작용하며 그 중요한 원인중 하나는 혈관내피세포의 손상으로 인한 혈관 확장 기능장애가 원인으로 생각되고 있으나 아직까지 그 기전 및 위험인자에 대해서는 연구결과가 미미하다. 따라서 저자들은 혈관내피세포 의존형 혈관확장제인 acetylcholine(Ach)을 투여하여 관동맥 연축이 유발된 경우에 어떤 원인이 관동맥연축의 위험인자로 작용하는가를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

대상은 흉통을 주소로 입원한 환자중 관동맥 조영술상 정상내지 25% 미만의 경미한 협착을 보인 경우에 관동맥 내 Ach으로 유발검사를 시행한 81예(평균연령 50세, 남자 34예, 여자 47예)였다. 약물투여 관동맥 선택은 운동부하 심전도나 Holter 심전도상 ST절 상승이 관찰되는 유도에 일치하는 혈관이나 관동맥 조영상 경미한 병변을 보인 혈관을 선택하였으며 Ach을 20 μ g, 50 μ g, 100 μ g을 각 2분마다 50초에 걸쳐 주사하였고 약물투여에 따른 관동맥 변화를 computerized quantitative analyzer로 분석하여 심외막 관동맥에 75%이상 수축이 일어났을때 연축양성군, 50%이하 정도의 수축을 보였을때 연축음성군으로 정하였다. 양군에서 위험인자로 흡연, 고혈압, 당뇨 유무 및 고지혈증(총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, LDL-C, apo-A, apo-B, Lp(a))을 비교하였으며 그 밖에 연령, 비만도 및 음주여부도 비교하였다.

결 과 :

연축양성군은 24예(남 14, 여 10)였으며 연축음성군은 57예(남 20, 여 37)였다. 연축양성군은 92%에서 전형적 흉통을 보였지만 연축음성군은 51%에서만 전형적 흉통을 나타냈다. 연축이 유발된 혈관별로 보면 좌전하행지 10예, 좌회선지 2예, 우관동맥이 10예였고 2예에서 좌전하행지와 좌회선지에 동시에 연축이 일어났다. 연축유발 가능 Ach 용량은 90%가 20~50 μ g의 소량에서 일어났으며 우관동맥과 좌관동맥간 차이는 없었다. 양군간의 위험인자 비교에서 흡연율만이 연축양성군에서 연축음성군에 비해 의미있게 높았으며(58.39% vs 30.4%, $p = 0.046$), 그외 고혈압, 당뇨, 음주 및 비만도에는 차이가 없었고 혈중 지질 및 지단백도 양군에서 비슷하여 차이가 없었다.

결 론

본 연구에서 정상 또는 미세병변 관동맥 조영 소견을

보인 경우 죽상경화로 인한 관동맥질환의 위험인자인 고지혈증, 고혈압, 당뇨, 비만등은 차이가 없이 흡연율만이 관동맥연축군에서 유의하게 높아 흡연이 관동맥연축의 중요한 위험인자로 작용할 수 있는 것을 보여주었다.

References

- 1) Maseri A, Severi S, DeNes M, L'Abbate A, Matzili M, Ballestra A, Parodi O, Biagini A, Distance A, Pesla A : "Variant angina" : One aspect of a continuous spectrum of vasopastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 42 : 1019, 1978
- 2) Millis LD, Braunwald E : Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299 : 695, 1978
- 3) Conti CR, Curry RC : Coronary artery spasm and myocardial ischemia. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 49 : 1, 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, 1983
- 5) 박영배, 이영우 : 관상동맥경련에 관한 연구. *순환기* 18 : 2, 161-176, 1988
- 6) Miller DD, Waters DD, Szlachcic J, Theroux P : Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation* 66 : 588, 1982
- 7) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y : Clinical characteristics associated with myocardial infarction arrhythmias and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 75 : 1110, 1987
- 8) Cheng TO, Bashout T, Kels er GA, et al : Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriogram : Variant of the variant. *Circulation* 47 : 476, 1973
- 9) Peach MJ, Loeb AL, Singer HA, Saye J : Endothelium-derived vascular relaxing factor. *Hypertension* 7(Suppl I) : I-94, 1985
- 10) Eldor A, Falcone DJ, Hajjar DP, Minick CR, Weksler BB : Recovery of postacyclin production by deendothelialized rabbit aorta : critical role of the neointimal smooth muscle cells. *J Clin Invest* 67 : 735, 1981
- 11) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vas-

- cular endothelial cells. *Nature* 332 : 411, 1988
- 12) Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z : *Endothelium-derived contracting factors. Hypertension* 19 : 117, 1992
 - 13) Kasuya Y, Ishikawa T, Yanagisawa M, et al : *Mechanism of contraction to endothelin in sclerotic porcine coronary artery. Am J Physiol* 257 : H1828, 1989
 - 14) Kowski W, Luscher TF, Linder L, Buhler FR : *Endothelin-1-induced vasoconstriction in man : Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor. Circulation* 83 : 469, 1991
 - 15) Ellis EF, Oelz O, Roberts II LJ, Payne NA, Sweetman BJ, Nies AS, Oates JA : *Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets : evidence that it is thromboxane A₂. Science* 193 : 1135, 1976
 - 16) Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM : *Neurogenic cholinergic prejunctional inhibition of sympathetic beta-adrenergic relaxation in the canine coronary artery. J Pharmacol Exp Ther* 229 : 417, 1984
 - 17) Houston DS, Vanhoutte PM : *Comparison of serotonergic receptor subtypes on the smooth muscle and endothelium of the canine coronary artery. J Pharmacol Exp Ther* 244 : 1, 1988
 - 18) Prinzmetal M, Kennerly R, Merliss R, Wada T, Bor N : *Angina pectoris I.A variant form of angina pectoris. Am J Med* 27 : 357, 1989
 - 19) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG : *Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina. Documentation by coronary arteriography. N Engl J Med* 288 : 745, 1973
 - 20) Hillis LD, Braunwald E : *Coronary artery spasm. N Engl J Med* 299 : 695, 1978
 - 21) Meller J, Pichard A, Dack S : *Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina : A proved hypothesis. Am J Cardiol* 37 : 938, 1976
 - 22) Maseri A, L'Abbate A, Barodi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra A, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distanti A, Pesola A : *Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction : A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. N Engl J Med* 299 : 1271, 1978
 - 23) Maseri A, Mimmo R, Chierchia S, Marchesi C, Pesola A, L'Abbate A : *Coronary spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. Chest* 68 : 625, 1973
 - 24) Maseri A, Severi S, DeNes M, L'Abbate A, Marzilli M, Ballestra A, Parodi O, Biagini A, Distanti A : *Variant angina : One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Am J Cardiol* 42 : 1019, 1978
 - 25) Oliva PB, Breckinridge JC : *Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. Circulation* 56 : 366, 1977
 - 26) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka : *Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina : Role of exercise-induced coronary arterial spasm. Circulation* 59 : 938, 1979
 - 27) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S : *Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm : Effects of various drugs. Am J Cardiol* 43 : 647, 1979
 - 28) Vatner SF, Higgins CB, Braunwald E : *Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog. Circ Res* 34 : 812, 1974
 - 29) Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F : *Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm : Documentation by coronary arteriography. Am Heart J* 91 : 148, 1976
 - 30) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka T, Akiyama F : *Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina pectoris. Circulation* 50 : 534, 1974
 - 31) Somlyo AP, Somlyo AV : *Vascular smooth muscle II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels. Pharmacol Rev* 22 : 249, 1970
 - 32) Bohr DF : *Vascular smooth muscle updated. Circ Res* 32 : 665, 1973
 - 33) Fleckenstein A, Nakayama K, Fleckenstein-Crun G, Byon YK : *Interactions of H⁺ ions, Ca-antagonistic drugs and cardiac glycosides with excitation-contraction coupling of vascular smooth muscle. In Ionic Actions on Vascular Smooth Muscle, edited by E Betz Berlin, Springer-Verlag, pp 117, 1976*
 - 34) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Nozaka K, Nakajima : *Alkalosis-induced coronary*

- basoconstriction : Effects calcium ions, diltiazem, nitroglycerin and propranolol. Am Heart J 102 : 206, 1981*
- 35) Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa K, Tanaka S : *Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant from of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. Circulation 58 : 56, 1978*
 - 36) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Kato H, Tanaka S, Akiyama F : *Pathogenesis and treatment of angina at rest as seen from its response to various drugs. Jpn Circ J 42 : 1, 1978*
 - 37) Yasue G, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H : *Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment : Possible role of early coronary atherosclerosis. Circulation 81 : 482, 1990*
 - 38) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H : *Modulation of coronary vasomotor tone in humans : Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. Circulation 83 : 391, 1991*
 - 39) Luscher TF, Tanner FC : *Endothelial regulation of vascular tone and growth. Am J Hypertension 6 : 283S, 1993*
 - 40) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al : *Suppression of exercise induced angina by hyperventilation in patients with variant angina. Circulation 79 : 597, 1989*
 - 41) Cohen L, Kitzes R : *Prompt termination and/or prevention of cold-pressor-stimulus-induced vasoconstriction of different vascular beds by magnesium sulfate in patients with Prinzmetal's angina. Magnesium 5 : 144, 1986*
 - 42) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al : *Sensitivity and specificity of intracoronary artery spasm. J Am Coll Cardiol 12 : 883, 1988*
 - 43) Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al : *Multivessel coronary spasm in acetylcholine. Circulation 77 : 535, 1988*
 - 44) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 성인환 · 김상위 · 이종구 : 관동맥 조영상 정상소견을 보인 환자에서 관동맥내 아세틸콜린 주사에 의한 관동맥 조영 소견의 변화. 대한내과학회잡지 40 : 597, 1990
 - 45) 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 · 배종화 : 관상동맥 질환 환자에서 관상동맥내 A-cetylcholine 유발검사의 임상적 의의에 관한 연구. 대한내과학회잡지 43 : 169, 1992
 - 46) Yokoyama M, Akita H, Hirata K-I, et al : *Su-persensitivity of isolated coronary artery to Ergonovine in a patient with variant angina. Am J Med 89 : 507, 1990*
 - 47) Previtali M, Ardissino D, Barberis P, et al : *Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. Am J Cardiol 63 : 17, 1989*
 - 48) Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Carlos J, Maseri A : *Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonobvine. Circulation 75 : 577, 1987*
 - 49) Ginsbury R, Brinstow MR, Kantrowitz N, et al : *Histamine provocation of clinical coronary artery spasm. Am Heart J 102 : 819, 1981*
 - 50) Crea R, Chierchia S, Kaski JC, Davies GJ, Margonato A, Miran DO, Maseri A : *Provocation of coronary spasm by dopamine in patients with active variant angina pectoris. Circulation 74 : 262, 1986*
 - 51) Mcfadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski KC, Haider AW, Maseri A : *Effect of intracoronary serotonin on coronar vessels in patients with stable angina patients with vaiant angina. N Engl Med 324 : 648, 1991*
 - 52) Furchgott R, Zawadski D : *The obligrtory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288 : 373, 1980*
 - 53) Furchgott RF : *Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res 53 : 557, 1983*
 - 54) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P : *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 315 : 1046, 1986*
 - 55) Werns SW, Walton JA, et al : *Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. Circulation 79 : 287, 1989*
 - 56) Furchgott RF : *Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res 53 : 558, 1983*
 - 57) Sugiishi M, Takatsu F : *Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. Circulation 87 : 76, 1991*

- 58) Quillen JE, Rossen JD, et al : *Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation* : J Am Coll Cardiol 22 : 642, 1993
- 59) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE : *Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults*. Circulation 88 : 2149, 1993
- 60) Nicod P, Rehr R, Winniford MD, et al : *Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long term smokers with atherosclerotic coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 35 : 67, 1984
- 61) Benowitz NL. *Drug therapy : pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction*. N Engl J Med 319 : 1318, 1988
- 62) Dutra AAN, Epperlein MM, Woolf N : *Effect of cigarette smoking on cultured human endothelial cells*. Cardiovascular Research 27 : 774, 1993
- 63) Papanicolaou MN, Califf RM, Hlatky MA, et al : *Prognostic implications of angiographically normal and insignificantly narrowed coronary arteries*. Am J Cardiol 53 : 1131, 1986
- 64) Maseri A, Crea F, Kaski C, Crake T : *Mechanisms of angina pectoris in syndrome X*. J Am Coll Cardiol 7 : 479, 1991