

관상동맥내 아세틸콜린투여에 따른 혈관반응 양상*

영남대학교 의과대학 내과학교실

신동구 · 박화중 · 권준영 · 이태일 · 김영조 · 심봉섭

= Abstract =

The Response of Coronary Artery Diameter to Acetylcholine in Patients with or Without Minimally Diseased Coronary Artery*

Dong Gu Shin, M.D., Hwa Jong Park, M.D., Jun Young Kweon, M.D.,

Tae Il Lee, M.D., YoungJo Kim, M.D., Bong Sub Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

Background : Coronary artery spasm plays an important role in the pathogenesis of not only variant angina but also other forms of angina, acute myocardial infarction, and sudden death. However precise mechanisms by which coronary spasms occur remains unknown. The role of increased coronary artery tone as a part of pathogenesis of coronary spasm and relation to the severity of coronary artery disease are still controversial.

Thus we underwent this study to investigate the role of increased coronary artery tone as a part of pathogenesis of coronary spasm and relation to the severity of coronary artery disease.

Methods : Intracoronary acetylcholine and isosorbide dinitrate were used as a spasm-provocative agent and vasodilator respectively. We analyzed 176 vessels (69 right coronary artery, 58 left anterior descending coronary artery, 49 left circumflex coronary artery) of 75 patients admitted for evaluation of chest pain syndrome. Among the 176 vessels, spasm occurred in 39 vessels of 25 patients.

Results :

1) Coronary artery spasm occurred in 30.4% (21/69), 17.2% (10/58), 16.3% (8/49) of right coronary artery, left anterior descending coronary artery, left circumflex coronary artery respectively.

2) There is no relationship between angiographically visible minimal coronary artery disease and occurrence of spasm provoked by acetylcholine.

3) There was no significant difference of coronary risk factor predicting coronary spasm between two groups.

4) There is more significant % vasodilation by isosorbide dinitrate (ISDN) occurred in both the spastic and nonspastic arterial segment of vasospastic angina group than no spasm group (30.2%, 28.4% vs 14.2%, $p < 0.05$).

5) Degree of % vasodilation by ISDN was more significantly larger in vasospastic angina

*이 논문은 1993년도 영남대학교 학술연구조성비에 의한 것임.

This research was supported by the Yeungnam University Research grants in 1993.

group than no spasm group despite the presence of same amount of angiographically visible minimal coronary artery disease(38.3% vs 12.5%, $p<0.05$).

Conclusion : These findings suggests that the occurrence of coronary artery spasm is not related to minimal coronary artery disease. Increased coronary artery tone observed only in vasospastic angina group may be part of pathogenesis of coronary spasm.

KEY WORDS : Coronary spasm · Acetylcholine · Nitrate.

서 론

1959년 Prinzmetal¹⁾에 의해 이형(異型)협심증이 발표된 이후 그 원인으로 관동맥연축이라는 개념이 등장하였다. MacAlpin등²⁾의 기하학적 이론에 의하면 유의한 관동맥기질적 협착부위에 생리적 관동맥긴장도의 증가에 의해 발생한다고 하였으나 아직 관동맥연축에 의해 발생하는 특징적인 병리현상의 기전에 대해서는 확실한 것이 없다.

전형적인 이형 협심증뿐만 아니라 불안정성 협심증 및 급성 심근 경색증의 발생기전에도 관동맥연축이 관여한다^{3,6)}. Vanhoutte⁷⁾나 Yasue등⁸⁾은 관동맥의 미만성 죽상경화성 변화나 내피손상이 관동맥연축의 발생기전에 중요한 역할을 한다고 하였다. 그러나 실제로 관동맥 연축은 관동맥촬영상 정상혈관이나 심지어 부검소견에서도 정상인 혈관에서도 발생한다고 한다. 정상 관동맥조영소견이 관찰되는 환자의 빈도는 백인환자들의 경우 24% 정도이지만 일본인들의 경우는 보고마다 차이가 있지만 약 50% 이상으로 보고되고 있다⁹⁻¹¹⁾. 관동맥 질환자에서 기저 관동맥긴장도(basal coronary artery tone)의 전반적 증가를 보이는 것은 혈관내피의 손상이 동반된 관동맥에서 다양한 내인성 자극에 의한 비정상적인 혈관수축이 일어남을 의미한다고 할 수 있으며 혈관의 병변이 심할수록 증가한다고 생각되고 있다.

관동맥긴장도가 관동맥연축의 주원인인지 단순한 부속현상인지에 대하여는 논란이 많다. Hoshio등^{12,13)}은 혈관연축협심증환자에서 전반적인 관동맥긴장도의 증가가 있으며 관동맥연축의 기전의 일부분으로서 이것으로 관동맥연축의 발생유무와 장소를 예측할 수 있다고 하였지만 Kaski등¹⁴⁾은 이형협심증과 만성 불안정성협심증에서 이러한 변화를 관찰할 수 없었다고 한다.

본 연구는 동맥경화성변화의 정도가 acetylcholine

유발 관동맥연축에 미치는 영향을 관찰하고 관동맥연축이 없는 군과 관동맥연축이 있는 협심증환자 사이에서, 또 관동맥 혈관조영상 정상인 환자와 경도의 동맥경화성소견이 관찰되는 환자 사이에서 관동맥의 긴장도를 관찰하여 비교분석 하였다.

대상 및 방법

1993년 1월부터 1993년 10월까지 안정시나 수면중 흉통발작등 전형적인 변이형협심증의 소견을 주소로 내원하였거나 비특이적 흉통을 주소로 내원하여 흉통의 원인진단을 위해 관동맥 조영술을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 관동맥조영술상 정상관동맥조영소견을 보이거나 30% 미만의 경도의 죽상경화소견을 보인 환자중 acetylcholine 반응검사를 시행한 75명의 환자(남자 35명, 여자 40명)를 대상으로 하였다. 대상환자는 최근 심근경색의 병력이 있었거나 판막질환, 비후성 심근염등의 다른 기저 심장질환을 가진 자는 대상에서 제외시켰다. 환자들은 심도자술(心導子術) 전 24시간이상 관동맥에 영향을 미칠 수 있는 beta-blocker, long acting nitrate, 칼슘채널차단제나 angiotensin변환효소차단제 등을 중단한 뒤 관동맥 촬영술을 시행하였다. 좌심실조영술을 시행하여 좌심실벽운동의 이상유무를 관찰하였고, 좌우관동맥조영술은 좌전사위 60도와 우전사위 30도 각도에서 영상을 얻었다. Acetylcholine유발검사전 5F bipolar electrode (Cordis, USA)를 사용하여 우심실의 첨부에 위치시킨후 임시형 심박조율기를 분당 50회의 수응식(需應式)으로 고정하였다. 검사중 동맥압의 변화와 3개유도의 심전도를 계속 감시하면서 필요시 표준 12유도 심전도를 기록하였다.

각 환자에서 Judkins 방법으로 좌우관동맥촬영을 실시하여 대조영상을 얻은 후 acetylcholine(일본 제일약품)은 3F infusion catheter을 이용하여 우관동맥,

$$\text{Percent vasoconstriction by acetylcholine} = \frac{\text{Control vessel diameter} - \text{Vessel diameter after acetylcholine}}{\text{Control vessel diameter}} \times 100(\%)$$

$$\text{Percent vasodilation by nitrate} = \frac{\text{Vessel diameter after nitrate} - \text{Control vessel diameter}}{\text{Control vessel diameter}} \times 100(\%)$$

좌전하행지, 좌회선지동맥의 순서에 관계없이 선택적으로 투여하였으며, 20 μ g, 50 μ g, 100 μ g의 acetylcholine을 0.9% 생리식염수 10ml에 녹여 1분간에 걸쳐 순차적으로 주입하였다. 우관동맥의 경우 20 μ g, 50 μ g, 100 μ g의 acetylcholine을 투여하였다. 각 용량의 acetylcholine을 관동맥내로 투여한 후 1분경에 매회마다 관동맥조영술을 시행하였고 흉통이 나타나거나 12유도 심전도상에 ST분절의 변화가 있는 경우에는 즉시 관동맥 조영술을 시행하였다. 5분 간격으로 acetylcholine의 양을 증가하여 투여하였으며 마지막으로 200 μ g의 isosorbide dinitrate를 관동맥내로 투여후 관동맥촬영을 실시하였다. 투여중 관동맥연축이 유발될 경우 3분정도 관동맥연축이 자연소실되기를 기다렸으나 지속적인 연축으로 인해 저혈압, 악성부정맥등이 발생할때는 즉시 nitrate를 투여하고 검사를 중단하였다. 결과적으로 69명에서 우관동맥, 58명에서 좌전하행지, 그리고 49명의 환자에서는 좌회선지동맥에 acetylcholine연축유발검사를 실시하였다.

관동맥내경의 측정은 눈금자(caliper)를 이용하여 7F 관동맥 카테타의 직경과 화면상 계측된 카테타의 직경의 비를 확대계수로 하여 측정하였으며, 이완말 기시의 내경을 기준으로 좌관동맥은 우전사위, 우관동맥은 좌전사위영상에서 측정하였다. 관동맥의 긴장도를 측정하기 위한 관동맥내경의 퍼센트변화는 다음과 같이 얻었다.

혈관연축유발시 평소와 동일한 전형적인 흉통이 발생하거나 허혈성 심전도변화와 함께 90% 이상의 미만성 혹은 국소 혈관 수축반응을 보일 경우 이를 연축양성으로 하였다.

모든 측정치는 평균과 표준오차로 표시하였다. SPSS통계프로그램을 이용하여 두 군간의 평균을 단측 t검정으로 비교하였고, 세군간의 평균의 비교는 일원분산분석(ANOVA)을 이용하였으며 각군내의 약물투입전후 내경의 변화는 양측 t검정을 실시하였다. p값이 0.05이하인 경우를 통계적 유의 수준으로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성(Table 1)

대상환자 75명중 관동맥연축이 유발된 25명의 평균나이는 52.4 \pm 2.5세로 남자가 15예(71%)였다. 위험인자는 흡연이 8예(38%), 당뇨병 1예(5%), 고혈압 1예(5%)였고, 혈청 총 cholesterol치는 154.7 \pm 16.4 mg/dl, HDL은 29.5 \pm 3.9mg/dl였다. 연축이 나타나지 않았던 50명의 평균나이는 49.3 \pm 1.7세로 남자가 20예(42%)였다. 흡연, 당뇨병, 고혈압의 빈도는 각각 12예(25%), 3예(6%), 13예(27%)였고, 총cholesterol치는 165.9 \pm 7.6mg/dl, HDL은 30.8 \pm 2.5mg/dl로서 각 군간에 임상적인 특성의 차이는 없었다.

대상환자중 30%미만의 죽상 경화성 병변이 있었던 환자는 총 16예로서 연축이 일어난 환자에서 6예, 연축이 없었던 환자군에서는 10예로 관동맥조영상 죽상경화성 병변에 따른 연축의 빈도차이는 없었다(Table 2).

2. Acetylcholine연축유발검사(Fig. 1)

Acetylcholine test는 75명의 환자에서 우측관동맥 69혈관, 좌전하행지 58혈관, 좌회선지 49혈관 총 176혈관에서 시행하였으며 이중 40명에서는 세 혈관모두에서, 14명에서는 우측관동맥에서만 시행되었다.

Table 1. Clinical characteristics of 75 patients

	Spasm (n=25)	No spasm (n=50)
Age(mean, years)	52.4 \pm 2.5	49.3 \pm 1.7
Male(%)	15(71)	20(42)
Smoking(%)	8(38)	12(25)
Diabetes(%)	1(5)	3(6)
Hypertension(%)	1(5)	13(27)
T-cholesterol(mg%)	154.7 \pm 16.4	165.9 \pm 7.6
HDL(mg%)	29.5 \pm 3.9	30.8 \pm 2.5
Presence of CAD(%)	6(24)	10(25)

CAD, coronary artery disease : based on coronary angiogram.

Values are mean \pm S.E.

Table 2. The relationship between the occurrence of spasm and the presence of minimal coronary artery disease

	Normal coronary artery	Minimal CAD*	Total
Spasm	19	6	25
No Spasm	40	10	50

*CAD; coronary artery disease, p=NS.

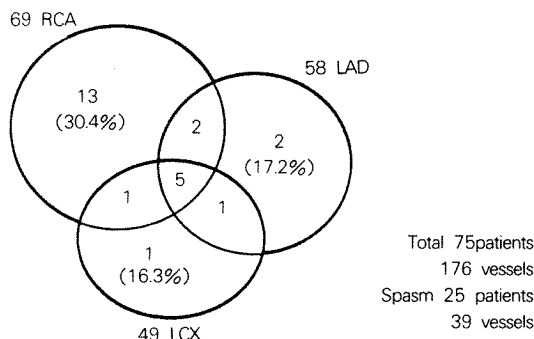


Fig. 1. Incidence of coronary artery spasm. LAD; left anterior descending coronary artery, LCX; left circumflex coronary artery, RCA; right coronary artery. Numbers in circle denote spasm-positive vessels.

연축반응이 일어난 혈관은 우측관동맥, 좌전하행지, 좌회선지에서 각각 21예(30.4%), 10예(17.2%), 8예(16.3%)였고, 5명(12.5%)의 환자에서는 세혈관 모두에서 연축소견이 관찰되었다.

3. 관동맥의 nitrate에 대한 반응(Table 3, 4, Fig. 2, 3)

연축이 일어난 환자군에서의 연축이 일어난 분절과 연축이 일어나지 않은 분절, 그리고 연축이 일어나지 않은 환자군사이의 대조 관동맥 조영상 관동맥의 내경의 차이는 없었다.

연축이 유발되었던 환자에서 연축이 일어난 분절의 대조 관동맥조영상 혈관내경이 $2.67 \pm 0.15\text{mm}$ 였고, nitrate주입후 $3.18 \pm 0.27\text{mm}$ 로 $30.20 \pm 6.05\%$ 의 확장이 있으며, 같은 환자군에서 경련이 없었던 분절은 대조관동맥 조영상 혈관내경이 $2.44 \pm 0.19\text{mm}$, nitrate투여후 $3.11 \pm 0.31\text{mm}$ 로 $28.36 \pm 10.50\%$ 의 혈관 확장소견을 보였다. 그러나 연축이 유발되지 않았던 환자군에서는 대조 관동맥조영상 혈관내경이 $2.98 \pm 0.08\text{mm}$, nitrate투여후 $3.13 \pm 0.14\text{mm}$ 로 $14.19 \pm 3.73\%$ 의 혈관 확장소견을 보였다. 관동맥의 연축이 생긴 환자군에서는 연축이 일어난 분절과 일어나지 않은 분절의 관동맥의 혈관확장반응정도의 차이가 없었고,

Table 3. Percent change of coronary arterial diameter on the angiogram between control group and after ISDN administration in 75 patients.

	Control angiogram	ISDN [#]	% vasodilation
Spasm(N=25)			
Spastic segment(39vs)	2.67 ± 0.15^1	3.18 ± 0.27	30.20 ± 6.05
Nonspastic segment(21vs)	2.44 ± 0.19	3.11 ± 0.31	$28.36 \pm 10.50^{**}$
No Spasm(N=50, 116vs)	2.98 ± 0.08	3.13 ± 0.14	$14.19 \pm 3.73^*$

*p<0.05 vs spastic segment and nonspastic segment.

**p=NS vs spastic segment, ¹Values are mean±S.E(mm), [#]ISDN, isosorbide dinitrate.

Table 4. Change of coronary arterial diameter after ISDN in patients depending on the presence of angiographically visible minimal coronary artery disease

	Control	ISDN	% vasodilation
SPASM(n=25)			
CAD(6)	2.30 ± 0.18	3.08 ± 0.32	$38.33 \pm 11.67^*$
No CAD(19)	2.85 ± 0.19	3.22 ± 0.36	$26.50 \pm 7.11^{**}$
No SPASM(n=50)			
CAD(10)	2.66 ± 0.19	2.99 ± 0.15	12.50 ± 12.50
No CAD(40)	3.05 ± 0.19	3.26 ± 0.14	14.41 ± 4.06

Values are mean±S.E(mm), *p<0.05 vs CAD No spasm, **p=NS vs CAD spasm.

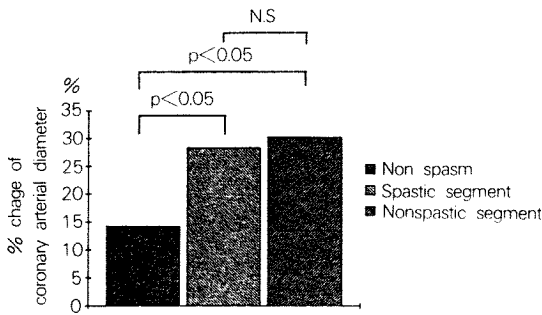


Fig. 2. Difference of percent vasodilation between spastic segment, nonspastic segment of spasm-positive group and the counterpart of nonspasm group after ISDN administration.

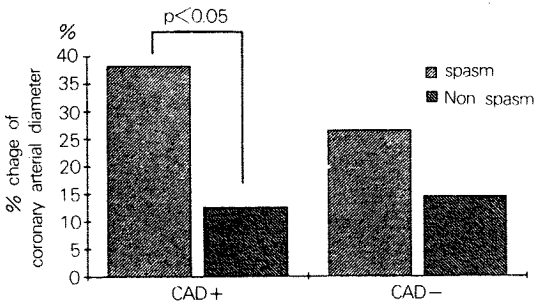


Fig. 3. Degree of percent vasodilation after ISDN administration depending on the presence of minimal coronary artery disease in patients with or without spasm.

이 두 분절과 관동맥의 연속이 유발되지 않았던 환자군간의 nitrate에 대한 관동맥의 혈관확장반응은 유의한 차이가 있었다(Table 3, Fig. 2).

연속이 일어난 환자군에서 관동맥조영상 죽상 경화성 병변이 있었던 6예에서는 혈관조영상에서 내경이 $2.30 \pm 0.18\text{mm}$ 였고 nitrate투여후 관동맥내경이 $3.08 \pm 0.32\text{mm}$ 로 확장되어 $38.33 \pm 11.67\%$ 의 확장을 보였고, 죽상 경화성 병변이 없었던 19명에서도 혈관조영상 내경이 $2.85 \pm 0.19\text{mm}$ 였고 nitrate투여후 $3.22 \pm 0.36\text{mm}$ 로 $26.50 \pm 7.11\%$ 정도의 유의한 확장을 보였지만 죽상경화병변유무에 따른 확장정도의 차이는 관찰할 수 없었다(Table 4, Fig. 3).

연속이 없었던 환자군에서는 관동맥에 죽상경화성 병변이 있었던 10예에서 혈관촬영상 관동맥의 내경이 $2.66 \pm 0.19\text{mm}$ 였고, nitrate투여후 $2.99 \pm 0.15\text{mm}$ 로 $12.50 \pm 2.50\%$ 의 확장을 나타내었다. 관동맥에 죽상경화성 병변이 없었던 40예에서 대조 혈관조영상 관동맥의 내경은 $3.05 \pm 0.19\text{mm}$, nitrate투여후 $3.26 \pm 0.$

14mm 로 $14.41 \pm 4.06\%$ 의 관동맥의 확장이 있었다.

이러한 결과로 죽상경화성 병변의 동반유무에 관계없이 연속이 관찰된 환자군에서의 관동맥 긴장도의 증가를 알 수있고 이러한 긴장도는 혈관연축성협심증환자의 경우 전체 관동맥계에서 전반적으로 증가되어 있음을 알 수있었다.

고 안

관동맥 연속을 유발하기 위한 검사에는 cold pressor test, 과호흡검사(hyperventilation), histamine, metacholine 및 운동부하검사등 여러가지 방법들이 있으나 ergonovine과 acetylcholine을 사용하여 검사하는 방법이 널리 사용되고 있다¹⁵⁾. Acetylcholine¹⁶⁻¹⁸⁾은 혈관내막 의존성 혈관확장 작용 및 용량에 따라 혈관 수축작용을 하는 것으로 알려져 있는 약물로서 혈관 내피의 손상이 있는 경우 역설적인 혈관 수축작용을 나타낸다고 알려져 있으며 혈관 내피손상의 정도에 따라 관동맥의 수축정도가 강하게 나타난다^{19,20)}고 한다. 그러나 혈관수축정도는 관동맥의 병변보다는 병변의 불안정성이나 그외 여러가지 요소에 의해 혈관연축이 유발된다고 생각된다. 정상적인 관동맥에서도 고농도에서는 직접적인 평활근 수축작용에 의해 혈관수축을 일으킨다. Yasue등¹⁶⁾의 연구에 따르면 동맥경화의 위험인자가 증가하는 30세 이상의 나이에서는 저농도에서도 20.8% 정도의 혈관 수축반응을 나타내나 다른 사람의 보고에 따르면 혈관연축성 협심증환자가 아니라도 중등도(75% 이상)의 혈관 수축작용을 나타낸다고 한다. 또한 연속유발방법으로서 acetylcholine은 민감도는 90% , 특이도는 99% 로 혈관연축성 협심증에서 연속을 유발할 수 있다고 Okumura등¹⁸⁾은 보고하였으며, 박 등²⁹⁾의 보고에서처럼 acetylcholine은 양성이나 ergonovine음성인 환자군과 Suzuki등²¹⁾이 보고한 역설적 현상을 보이는 소수의 환자를 제외하더라도 acetylcholine은 ergonovine과 같은 정도의 예민도와 특이도를 가진 검사방법이라고 할수있겠다.

관동맥 긴장도의 증가에 의한 역동적인 관동맥의 내경감소는 혈전등에 의한 고정적인 관동맥 내경의 감소와 더불어 허혈성 심질환의 주요 원인으로 되어 있다^{1,22)}. 이러한 관동맥의 연속(coronary spasm)은 이형 협심증 뿐만 아니라 여러 협심증, 심근경색 및

심장급사(sudden cardiac death)의 원인으로 중요한 역할을 하지만 이에 대한 병태 생리는 아직 분명하지 않다.

관동맥의 연축의 원인으로 관동맥의 긴장도가 중요한 기전으로 생각되고 있다. 관동맥의 긴장도의 증가는 미만성의 혈관내피의 기능장애 혹은 손상이나 혈관의 죽상경화변화로 관동맥 내피세포에서 생성되는 확장물질(endothelium derived relaxing factor, EDRF)과 수축을 일으키는 물질(endothelium derived contracting factor, EDCF)의 불균형으로 비특이적인 혈관수축자극에 의해 야기된다고 알려져 있다²³⁻²⁶⁾. Vanhoutte등⁷⁾이나 Yasue등⁸⁾은 관동맥연축의 선행 요인으로 관동맥내피의 손상이나 죽상경화성변화가 원인이 된다고 보고한다. 그러나 혈관조영상 정상관동맥 혹은 부검소견상 정상인 혈관에서도 혈관연축이 발생하며 구미의 여러 보고에서는 24%, 일본의 보고에서는 50% 이상의 환자에서 정상관동맥조영소견이 나타난다고 한다. 이러한 결과는 관동맥조영상 관찰할 수 있는 동맥경화의 양보다 병변의 불안정성 혹은 그외 혈관평활근의 비특이적 혈관 수축자극에 대한 과민성이 원인이 된다고 생각할 수 있다. 본 연구는 혈관연축의 정도를 쉽게 확인하기 위해 생리적 혈관긴장 정도의 효과를 배제할 수 있는 혈관조영상 30%미만의 병변이 있는 환자를 대상으로 하였으며 혈관병변의 유무에 따른 연축의 발생빈도 차이는 관찰할 수 없었다.

Hoshio등¹²⁾과 Kaski등¹⁴⁾의 연구처럼 관동맥의 긴장도와 혈관 연축의 관계에 대하여 아직까지 논란이 많다. 혈관긴장 정도의 측정방법으로 대조혈관조영시 혈관내경과 nitrate사용후 혈관내경 확장 정도의 변화를 혈관긴장도로 보았을 때 Hoshio등¹²⁾은 혈관연축성 협심증군에서 연축발생한 분절에서 뿐만 아니라 전체 혈관분절에서 39%에서 63% 정도의 혈관확장을 보고하여 혈관연축성 협심증은 증가된 혈관긴장 정도와 혈관수축반응에 과민성을 관찰할 수 있으며, 아울러 기저 혈관긴장도의 측정으로 혈관연축의 발생유무와 장소까지 판단할 수 있다고 하였다. 그러나 Kaski등¹⁴⁾은 만성 안정성 협심증과 이형협심증을 대상으로 ergonovine을 이용한 긴장도의 측정에서 두 군모두에서 8% 내지 15% 정도의 확장율로 대조군의 13%에 비해 차이가 없음을 보고하였다. 이러한 차이는 실험의 방법 및 대상환자의 선별차이에서 비롯되는 것으로

생각되며 향후 이에 대한 규명이 필요하다고 생각한다. 본 연구의 acetylcholine을 이용한 혈관 긴장도 측정에서는 혈관연축이 일어난 환자군에서 연축분절의 혈관확장 정도는 30.2%, 연축이 일어나지 않았던 분절은 28.4%로서 대조군의 혈관확장율 14.2%에 비해 모두 유의한 차이를 보였다. 이는 한 등²⁸⁾의 평균 혈관확장율 32.4%, 대조군의 9.4%와 비교하여 보았을 때 비슷한 확장율을 관찰할 수 있었으며 Hoshio등¹²⁾의 보고와도 같은 결과를 얻을 수 있었으나 혈관확장 정도는 1/2 정도로 작았다. 이는 비협심증 흉통군인 대조군에서 23%까지의 혈관확장율을 나타낸 것으로 보아 사용된 유발약물의 차이, nitrate의 사용량 및 관동맥연축의 기준을 대조혈관내경의 50% 이상을 기준으로 하는데서 비롯된 대상환자의 이질성에 따른 것이라 생각된다. 본 연구에서는 모든 혈관 분절에서 관동맥내경 측정을 하지 않았기 때문에 전체 관동맥 혈관계로 결과를 확장시키기는 어려우나 혈관연축성 협심증군에서 전반적인 혈관긴장도의 증가를 추측할 수 있었다.

Harding등²⁷⁾은 이형협심증을 제외한 대상에서 ergonovine 연축유발검사상 임상적 특성, 관동맥질환의 정도 및 혈액학적 인자중 독립적으로 연축발생을 예측할 수 있는 인자는 흡연과 50%이하의 관동맥병변의 정도였으며, 흡연과 혈관연축의 상관관계에 대해 강조한 많은 연구를 볼 수 있다. 본 연구에서는 관동맥조영상 정상혈관이거나 30% 이하의 경도 환자만을 대상으로 하였고 표본수가 작았기 때문인지 두 군사이에서 이러한 인자들의 차이들을 관찰할 수 없었다.

Zeiber등²⁵⁾에 의하면 혈관조영술상에 경도의 죽상경화가 있는 환자에서 acetylcholine과 교감신경 자극에 의한 혈관확장의 반응이 소실되어 있고 관동맥의 긴장도가 증가되어 있다고 보고하였다. 이러한 기전은 관동맥의 내피세포의 기능이상으로 acetylcholine에 대해 muscarinic receptor에 의해 EDRF의 분비되는 과정이 소실되어 혈관확장이 일어나지 않고 혈관의 수축이 일어난다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 Zeiber등²⁵⁾의 보고와는 달리 죽상경화성병변이 존재할 경우에 연축이 일어났던 환자군과 일어나지 않은 환자군에서 각각 38%, 12.5%로서 죽상경화증이 있었던 환자군에서라도 연축이 일어난 환자들에서 연축이 유발되지 않았던 환자군에서보다 현저한 혈관확장이 관찰되었다.

결론적으로 acetylcholine주입에 의한 관동맥의 연축반응은 관동맥조영술상 관찰되는 관동맥 병변의 유무와는 절대적 상관관계가 없다고 생각되나 최근 관동맥내 초음파검사상 관동맥조영술상 정상 소견이 관찰되더라도 관동맥연축부위에 죽상경화성병변이 있다고 밝혀져 있으므로 본 연구에서처럼 관동맥조영술소견만으로 병변의 유무를 나누기는 어렵다고 생각된다. Acetylcholine에 의해 관동맥 연축이 관찰되는 군에서 관동맥 연축이 없는 군보다 전반적인 관동맥혈관계에서 평상시 관동맥의 긴장도가 증가되어 있음을 알수 있다. 또 관동맥내 동맥경화성 병변이 존재하더라도 연축이 없는 군에서는 혈관 긴장도가 증가되어 있지 않은 사실로 미루어 보아 연축환자군에서는 일반적인 혈관 수축 자극(generalized constrictor stimuli)에 대해 혈관의 과민성반응이 존재하며 이것이 연축발생기전의 일부임을 나타내는 한 근거라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

관동맥 긴장도의 증가에 의한 역동학적인 관동맥의 내경감소는 혈전등에 의한 고정적인 관동맥 내경의 감소와 더불어 허혈성 심질환의 주요 원인이다. 이러한 관동맥의 연축은 이형 협심증 뿐만 아니라 여러 협심증, 심근경색 및 심장급사의 원인으로 중요한 역할을 하지만 이에 대한 병태 생리는 아직 분명하지 않다. 관동맥의 연축의 원인으로 관동맥의 긴장도의 역할에 대해서도 확실하지 않다.

대상 및 방법 :

본 연구는 관동맥조영상 경도의 관동맥의 동맥경화성 병변의 유무와 관동맥긴장도와 관계 및 혈관연축성 협심증에서 관동맥긴장도의 정도를 관찰하였다. 관동맥연축유발약물 및 혈관확장제로 acetylcholine과 isosorbide dinitrate를 사용하였다. 흉통의 원인진단을 위해 영남대학교 의과대학 부속병원에 입원하여 관동맥혈관조영술을 실시한 환자중 조영술상 정상관동맥이거나 경도의 경화성병변을 보인 75명, 176혈관에 대한 분석을 하였다. 이 중 25명, 39혈관에서 90% 이상의 혈관연축반응을 보여 혈관연축성 협심증군으로 하였다. nitrate사용후 혈관확장정도를 대조영상시의 혈관내경과 비교하여 관동맥긴장도로 하였다.

각 혈관에서 관동맥 경화성병변의 정도에 따른 관동맥긴장도의 차이도 분석하였다.

결 과 :

관동맥연축은 69 우관동맥중 21(30.4%)혈관, 58 좌전하행지중 10(17.2%), 49 좌회선지 동맥중 8(16.3%)혈관의 순으로 우관동맥에서 가장 잘 관찰되었다. 혈관촬영상 확인되는 경도의 관동맥질환자는 모두 17명으로서 관동맥경화병변의 정도에 따른 연축발생의 차이는 관찰할 수 없었다.

Vasospastic angina군과 대조군에서 연축의 발생을 예측할 수 있는 관동맥질환의 위험인자의 차이는 없었다.

Vasospastic angina군의 연축발생한 분절(spastic segment) 및 발생하지 않았던 분절(nonspastic segment)은 대조 영상에서 관동맥내경이 각각 $2.67 \pm 0.15\text{mm}$, $2.44 \pm 0.19\text{mm}$ 였으나 nitrate투여후 $3.18 \pm 0.27\text{mm}$, $3.11 \pm 0.31\text{mm}$ 로 확장되어 각각 30.2%, 28.4%의 확장율을 보였다. 그러나 대조군에서는 $2.98 \pm 0.08\text{mm}$ 에서 $3.13 \pm 0.14\text{mm}$ 로 14.2% 확장되어 혈관연축성 협심증군의 두 분절과 모두 유의한 차이를 보였다.

혈관조영상 같은정도의 동맥경화성병변이 있더라도 혈관연축성 협심증군에서는 $2.30 \pm 0.18\text{mm}$ 에서 $3.08 \pm 0.32\text{mm}$ 로 38.3%의 확장소견을 보인데 비해 대조군에서는 $2.66 \pm 0.19\text{mm}$ 에서 $2.99 \pm 0.15\text{mm}$ 로 12.5%만의 확장소견을 보였다($p < 0.05$).

결 론 :

이상의 결과로 acetylcholine주입에 의한 관동맥의 연축반응은 관동맥조영술상 관찰되는 관동맥 병변의 유무와는 절대적 상관관계가 없다고 생각되며, acetylcholine에 의해 관동맥 연축이 관찰되는 군에서 관동맥 연축이 없는 군보다 전반적인 관동맥혈관계에서 평상시 관동맥의 긴장도가 증가되어 있음을 알수 있다. 또 관동맥내 경도의 동맥경화성 병변이 존재하더라도 연축이 없는 군에서는 혈관 긴장도가 증가되어 있지 않은 사실로 미루어 보아 연축환자군에서는 일반적인 혈관 수축 자극(generalized constrictor stimuli)에 대해 혈관의 과민반응이 존재하며 이것이 연축발생기전의 일부임을 나타내는 한 근거라고 생각된다.

References

- 1) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R : *Angina pec-*

- toris. 1. a variant form of angina pectoris : Preliminary report. *Am J Med* 27 : 375-388, 1959
- 2) MacAlpin RN. : Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. *Circulation* 61 : 296-301, 1980
- 3) 박영배 · 이영우 : 관상동맥 경련에 관한 연구 : 순환기 18 : 161, 1988
- 4) Maseri A, Severi S, DeNes M, L'Abbate A, Marzilli M, Ballestra A, Parodi O, Biagini A, Distante A, Pessola A : "Variant angina" : One aspect of a continous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 42 : 1019, 1978
- 5) Hillis LD, Braunwald E : Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299 : 695, 1978
- 6) Picering GW : Vascular spasm. *Lancet* 2 : 845, 1951
- 7) Vanhoutte PM : The endothelium : modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 319 : 512, 1988
- 8) 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 : Possible role of parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 74 : 955, 1986
- 9) MacAlpin RN. : Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. *Am J Cardiol* 46 : 143-153, 1980
- 10) Maseri A, Chierchia S : Coronary artery spasm : Demonstration, definition, diagnosis and consequences. *Prog Cardiovasc Dis* 25 : 169-192, 1982
- 11) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y : Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmia, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 75 : 1110-1116, 1987
- 12) Hoshio K, Kodake H, Mashiba H : Significance of coronary artery tone in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 14 : 604-609, 1989
- 13) 星尾彰 · 澤田喜博 · 福木昌治 · 狹野和秀 · 山崎純 · · 都田裕之 · 小竹寛 · 眞紫裕人 · 笠原尚 · 遠藤哲 : 冠攣縮性狭心症における isosorbide dinitrate의 冠動脈擴張作用と冠ト-メスの検討. 心臓 23 : 505-511, 1991
- 14) 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. *J Am Coll Cardiol* 17 : 1058-1062, 1991
- 15) Heupler FA : Provocative testing for coronary arterial spasm : risk, method and rationale. *Am J Cardiol* 46 : 335-337, 1980
- 16) Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H : Response of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. *Circulation* 81 : 482-490, 1990
- 17) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 성인환 · 김상위 · 이종구 : 관동맥조영상 정상조건을 보인 환자에서 관동맥내 아세틸콜린 주사에 의한 관동맥 조영소견의 변화. 대한내과학잡지 40 : 597-602, 1991
- 18) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Mityagi 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
- 19) Horio Y, Yasue H, Rokutanda M, Nakamura N, Ogawa H, Takaoka K, Matsuyama K, Kimura T : Effects of intracoronary injection of acetylcholine on coronary arterial diameter. *Am J Cardiol* 57 : 984, 1986
- 20) Vita JA, Treasure CB, Nabel EF, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VJI, Selwyn AP, Ganz P : Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 81 : 491, 1981
- 21) Suzuki y, Tokunaga S, Ikeguchi S, Miki S, Iwase T, Tomita T, Murakami T, Kawai C : Induction of coronary artery spasm by intracoronary acetylcholine : Comparison with intracoronary ergonovine. *Am Heart J* 124 : 39-47, 1992
- 22) Epstein SE, Talbot TI : Dynamic coronary artery tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 8 : 245, 1986
- 23) Luscher TF, Richard FV, Tschudi M, Yang X, Boulanger C : Endothelial control of vascular tone in large and small arteries. *J Am Coll Cardiol* 15 : 519, 1990
- 24) Maseri A, Kaski JC : Pathogenetic mechanisms of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 14 : 610, 1986
- 25) Zeiher AZ, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H : Modulation of coronary vasomotor tone in humans : Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circu-*

lation 83 : 391-401, 1991

- 26) Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P : *Vasotonic angina : A spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation.* J Am Coll Cardiol 22 : 417-425, 1993
- 27) Harding MB, Leithe ME, Mark DB, Nelson CL, Harrison JK, Hermiller JB, Davidson CJ, Pryor DB, Bashore TM : *Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization : A 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina.* J Am Coll Cardiol 20 : 107-111, 1992
- 28) 한경일 · 한기훈 · 박승우 · 김영권 · 손대원 · 이명묵 · 박영배 · 서정돈 : 이형 협심증에서의 관동맥 긴장도. 순환기 21(5) : 889-896, 1991
- 29) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 송재관 · 성인환 · 이종구 : Acetylcholine 및 Ergonovine을 이용한 관동맥연축유발검사. 순환기 21(5) : 842-848, 1991