

관상동맥 조영술상 정상 또는 경미한 혈관 병변이 있는 허혈성 심장병 환자에서 관상동맥 연축유발 검사와 관상동맥 질환 위험인자에 관한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실

이상철 · 나승운 · 임도선 · 이은미 · 박창규
김영훈 · 서홍석 · 심완주 · 오동주 · 노영무

= Abstract =

Pharmacologically Inducible Coronary Vasospastic Changes in Patient with Ischemic Heart Diseases with Normal Angiogram or Insignificant Coronary Lesion and Its Relationships with Risk Factors

Sang Chil Lee, M.D., Seung Woon Rha, M.D., Do Sun Lim, M.D.,
Eun Mi, Lee, M.D., Chang Gyu Park, M.D., Young Hoon Kim, M.D.,
Hong Seog Seo, M.D., Wan Joo Shim, M.D.,
Dong Joo Oh, M.D., Young Moo Ro, M.D.

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

Background and purposes : Spasm of epicardial coronary arteries has been shown to play an important role in the pathogenesis of ischemic heart diseases. Spasm occurs in angiographically normal coronary arteries or arteries with organic atherosclerotic lesion and can result in rest angina, exertional angina or even myocardial infarction. However, pathogenetic mechanism of coronary artery spasm still remains unclear. The purpose of present study is to investigate characteristics of Pharmacologically induced spasm of epicardial coronary artery in patient with ischemic heart disease with normal coronary angiogram or insignificant coronary artery disease (<25% narrowing), and to determine the relationship of coronary risk factors with coronary artery spasm in these patients group.

Methods : One hundred patients(male 47, female 53, age : 19-75 years) with ischemic heart disease(stable angina, unstable angina, myocardial infarction) who had normal coronary angiogram or angiographically insignificant coronary artery stenosis(<25% narrowing) were included for pharmacological provocation test for coronary artery spasm. Acetylcholine(Ach) and Ergonovine(Erg) were given intracoronarily(IC) in incremental doses(Ach : A₁ 20μg, A₂ 50μg, A₃ 100μg and Erg : E₁ 5μg, E₂ 10μg, E₃ 25μg) either into coronary artery concordant with ECG leads showing ischemic ST-T changes in exercise ECG and/or 24-hour ambulatory ECG, or otherwise into right coronary artery. Erg provocation test was done after completion of acetylcholine provocation test. Constriction of coronary artery by more than 50% induced by

either or both of the drugs were analysed in terms of incidence, degree, location of spasm and relation to risk factors. Coronary vasodilatory reserve function was tested by IC Doppler method for those patients with no spasm of epicardial coronary artery but with chest pain and ST-segment changes during provocation test. Relationship of spasm with various risk factors were investigated.

Results :

1) Ach or Erg test were positive in 50 patients(50%). Among 75 patients who were tested by both drugs, both test were positive in 17 patients(22.6%), and negative in 39 patients(52%), and Ach test was positive but Erg test was negative in 15 patients(20%). : The responses of Ach and Erg test were concordant in 75% of patients, the sensitivity and specificity of Ach test with reference to Erg test were 81% and 72%, respectively.

2) The characteristic features of spasm induced by Ach or Erg is focal narrowing in 34 patients and diffuse narrowing in 16 patients. The sites of spasm were LAD(23 cases), RCA(19 cases), LCX(5 cases), and in 3 cases, both LAD and LCX were narrowed.

3) In 50 patients showing no spasm, the typical chest pain or EKG changes was noted in 6 cases(12%). Of 6 patients, coronary vasodilatory reserve was decreased in 4 cases(66.7%).

4) Number of smoker was larger among spasm positive group(42%) than those among spasm negative group(12%)($p < 0.01$).

Conclusion : The findings we observed in a limited series of patients suggest that in patients with normal or insignificant coronary angiogram, coronary spasm plays a role in the pathogenesis of broad spectrum of ischemic heart disease and that in patients with no coronary spasm but chest pain and ST-segment changes, coronary vasodilatory reserve is impaired, causing angina pectoris. Smoking may be one of the risk factors for coronary arterial spasm.

KEY WORDS : Ischemic heart disease · Coronary spasm · Risk factor.

서 론

죽상 동맥경화로 인하여 관상동맥의 협착이 있는 환자에서 심근허혈 발생의 병태생리학적 기전은 운동시 증가된 심근의 산소요구량을 충족시키지 못하는 것에 기인한다¹⁾. 그러나 1959년 Prinzmetal등은 신체적 활동이나 정신적 긴장과는 관계없이 안정 상태에서 흉통을 나타내면서 심전도에서 일과성의 ST절의 상승을 보이는 협심증을 보고하면서 이를 변형 협심증(variant angina)으로 이름 지은 바 있다. 관상동맥 조영술이 발달하면서 이러한 변형 협심증은 관상동맥 연축에 의해 발생하는 것으로 증명되었으며 심박동수 혹은 혈압의 상승으로 인한 심근의 산소요구량의 증가와는 관계없이 심외막 관상동맥의 내경이 일시적으로 급격하고도 현저하게 감소하는 혈관 연축에 의해 혈류 공급이 차단되어 심한 심근허혈이 초래되는 것으로 알려진 바 있다²⁾. 관상동맥의 연축은 변형 협심증뿐 아니라 불안정 협심증 급성 심근경색증, 심장성

급사를 일으키는 등 허혈성 심장 질환을 일으키는 병태생리학적 기전에서 매우 중요하다. 이같은 관동맥 연축은 관상동맥 조영술상 정상조건을 보이며 병변이 없을 때에는 물론 동맥경화에 의한 병변이 있을 때에도 나타나며, 따라서 자발성 또는 운동성 흉통을 유발할 수 있다. 그러나 아직도 이러한 연축의 정확한 기전은 명확히 알려져 있지 않다. 그러나 임상적으로 변형 협심증같은 관상동맥의 연축이 관련이 있을 것으로 의심이 되는 환자에서 관동맥 연축을 확인하기 위하여 연축 유발 검사가 이용되어 왔으며, 이중 약물 투여에 의한 유발 검사가 가장 보편적으로 이용되고 있다. 이에 저자들은 운동시 또는 안정시에 전형적인 흉통이 있는 협심증과 심근경색증에서 관상동맥 조영술을 시행하고 이중 관상동맥 조영술상 정상이거나 25% 미만의 내경 협착을 보였던 최소 병변이 있는 예에서 acetylcholine과 ergonovine을 이용한 관상동맥 연축 유발 검사를 시행하여 연축의 유발 빈도와 유발병변의 양상을 알아보고 이와 동반되는 흉통, 심전도 변화 등을 비교 관찰하고, 각 환자들의 임상적 특성을 고찰하기

위하여 이 연구를 시행하였다. 또한 이같은 관상동맥 연축이 관상동맥 질환의 여러 위험 인자들과 상호 연관성이 있는지 규명하고자 하였다.

방 법

1. 대상 환자

1993년 3월부터 1995년 8월까지 고려대학교병원에서 협심증과 심근경색의 진단하에 입원하여 관상동맥 조영술을 시행한 환자중 관상동맥 조영술상 정상이거나 25% 이하의 경미한 협착이 있는 100예를 대상으로 하여 acetylcholine과 ergonovine을 이용하여 관동맥 연속 유발 검사를 실시하였다. 대상 환자의 연령은 19세에서 75세(평균 51세)였고 성별은 남자 47예, 여자 53예였다. 관상동맥 조영술 실시 이전의 병력, 심전도 소견, 운동부하 검사 및 24시간 보행 심전도를 토대로한 임상적 진단은 Table 1과 같다.

2. 방 법

1) 관상동맥 연속 유발 검사

대상 환자의 관상동맥 조영술은 통상의 방법으로 우대퇴동맥을 통하여 시행하였으며, 조영술 시행전 복용 중이던 심혈관계 약제(칼슘운 차단제, 베타차단제, 알파차단제, nitrates 제제)는 최소 24시간 이상 투약을 중단하였다. 관상동맥 조영술전에 관상동맥 연속 유발 검사 중의 심전도 변화를 즉시 기록하기 위해 12 유도 심전도를 부착하였다. 또한 임시형 심장박동기를 삽입하여 유발검사중에 완전 방실 차단이나 서맥의 발생에 대비하였다. 연속 유발 약제를 좌우 관상동맥에 다 투여하여 검사할 수 없으므로 좌, 우관상동맥중 하나를 선택하여 검사하였다. 즉, 약물 투여 관동맥의 선택은 운동 부하 심전도나 24시간 활동 심전도상 ST절의 허혈성 변화를 보이는 유도에 일치하는 혈관이나 관동맥 조영상 경미한 병변을 보인 혈관을 선택하였고 그 외의 경우는 우관동

맥을 선택하여 약물을 투여하였다. 조영제는 비이온화 제품인 ultravist을 사용하였다. Acetylcholine은 생리 식염수에 희석하여 20 μ g(A1), 50 μ g(A2), 100 μ g(A3)을 순차적으로 증량하여 50초에 걸쳐서 서서히 주사하였고 매회 2분 간격으로 약제를 투여하였다. Acetylcholine 투여 이후 관동맥의 변화가 소실되면 Ergonovine 5 μ g(E1), 10 μ g(E2), 25 μ g(E3)을 혈관의 변화가 보일때까지 순차적으로 증량 투여하여 연속 유발 검사를 시행하였으며, 유발검사가 끝나면 마지막으로 nitroglycerin 200 μ g을 관동맥 내에 주입하였다. 경우에 따라 유발검사 전 동서맥이 있거나 환자가 검사중 심한 흉부 불쾌감을 호소하여 검사를 원치 않는 경우 Ergonovine 검사만을 시행하였고 중증의 고혈압이 있거나 뇌경색의 과거력이 있는 경우는 Acetylcholine만을 단독으로 투여하였다. 약물투여후 관상동맥 조영술상 의미 있는 관동맥 수축이 확인되고 전형적인 흉통이나 심전도 상의 변화가 있으면 같은 약물로 더이상의 약물 유발 검사를 시행하지 않았다. 결과의 분석은 관동맥 조영상을 스크린에 투사하여 확장기말 영상에서 관동맥의 각 분획별로 동맥내경을 캘리퍼로 측정하여 computerized quantitative analyzer로 분석하였고 내경변화는 다음과 같은 식으로 구하였다.

$$\% \text{ change} = 100 \times (\text{Db} - \text{Da}) / \text{Db}$$

Da : Diameter after acetylcholine or ergonovine

Db : Diameter before acetylcholine or ergonovine

이 결과 심외막 관동맥이 50% 이상으로 의미 있는 혈관 수축이 있을 때 연속양성군으로 분류하였다.

2) 관상동맥 확장기능의 평가

전형적인 노작성 흉통이 있고 심근허혈이 유발되는 소견이 있었으나 관상동맥 연속이 유발되지 않았던 6예는 미세혈관 기능장애에 의한 흉통으로 판단하여 관상동맥 내로 Doppler wire(FloMap[®], Cardiometrics)를 삽입 후 관동맥내로 acetylcholine, ergonovine, adenosine의 약물 투여후와 심방 조율후의 관상동맥 내의 혈류 변화를 측정하여 관상동맥 확장 예비력을 측정하였다. 혈류 변화가 기준치와 비교하여 100% 이상 증가하지 않았을 때를 확장기능이 감소한 것으로 간주하였다.

3) 위험 인자의 분석

대상 환자의 흡연력은 과거에 전혀 흡연의 경험이 없던 경우와 금연한 경우, 그리고 현재 흡연중인 경우는

Table 1. Clinical diagnosis of the study patients

Clinical diagnosis	N=100
Spontaneous angina	18
Mixed angina	38
Chronic stable angina	27
Unstable angina	9
Myocardial infarction	4
Atypical chest pain	4

하루 한갑 이하 또는 이상 피우는 군으로 나누어 비교하였다. 고혈압은 수축기 160mmHg, 확장기 95mmHg 이상의 혈압이 지속되고 있어 투약한 경우로 하였고 혈중 콜레스테롤은 12시간 금식후 효소법에 의해 측정하여 총콜레스테롤이 220mg/dl 이상의 경우를 고지혈증 군으로 분류하였다. 당뇨의 유무는 병력과 소변 검사에서 당검출 및 두번 이상 공복 시와 식후 2시간에 혈당을 측정하였으며, 음주 여부는 비음주군과 음주군으로 나누었고 음주군은 일주일에 5회 이상 음주의 경우는 과음군으로 간주하여 비교하였다.

4) 통계 처리

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고 SAS를 이용하여 흡연, 고혈압, 당뇨 및 음주 여부, 고콜레스테롤 혈증과 연축발생 여부와는 chi-square 검정을 이용하여 분석하였으며, 관동맥 내경변화는 분획별 분산 분석법(Analysis of Variance)으로 분석하였다. P값이 0.05 이하인 경우 통계적 유의성을 부여하였다.

결 과

1. 유발 검사 시행 전의 관상동맥 조영상의 특성

대상 환자 100명의 연축 유발검사 실시전의 관상동맥 조영상 관동맥 조영술상 정상으로 판측된 예는 70예(70%)였으며 30예(30%)에서 25% 이하의 경미한 내경 협착을 보였다. 협착이 있던 혈관의 분포는 좌전하행지가 14예(48%)로 가장 많았고 우관동맥이 9예(30%), 좌회선지 6예(19%), 대각선지가 1예(3%) 순이었다.

2. Acetylcholine 및 ergonovine을 이용한 유발 검사에서의 관동맥 조영술 소견

Acetylcholine 및 ergonovine을 이용한 관동맥 연축 유발 검사를 실시하였을 때 유발 여부에 대한 소견은 Table 2에서 보는 바와 같다. 100명의 환자중 acetylcholine과 ergonovine test를 모두 시행한 경우는 75예, acetylcholine test만 시행한 경우는 12예, ergonovi-

Table 2. Provocation of coronary spasm with acetylcholine and ergonovine (N=75)

	Erg(+)	Erg(-)
Ach(+)	17	15
Ach(-)	4	39

Ach : acetylcholine test, Erg : ergonovine test,
(+) : Spasm induced, (-) : Spasm not induced

ne test만 시행한 경우는 13예였다.

연축 유발 검사상 어느 한 약제에라도 연축을 보인 경우는 52(52%)에 였으며 이중 2명을 제외한 50예에서 내경 협착이 50% 이상으로 나타나 이들을 연축 양성 군으로 간주하였다. Acetylcholine과 ergonovine test를 모두 시행한 75예중 17예는 acetylcholine 검사와 ergonovine 검사에 모두 양성, 15예는 acetylcholine 검사 양성, ergonovine 검사 음성, 39예는 acetylcholine 검사와 ergonovine 검사에서 음성의 소견을 나타내어 acetylcholine test 및 ergonovine test의 일치도(concordance)는 75%(17+39/75)였고 ergonovine test를 기준으로 보았을 때는 acetylcholine test의 민감도(sensitivity)는 81%(17/21), 특이도(specificity)는 72%(39/54)였다. 연축이 관찰된 예는 총 52명이었으며 이중 2예(3.8%)에서 50% 미만의 변화를 보였으며, 대상중 70~80%의 연축을 보인 예가 21예(40.3%)로 가장 많았고 50~60%의 연축이 19예(36.5%), 90~95%의 심한 연축을 보인 예가 10예(19.2%)로서 50% 이상의 연축이 52명중 50명(96.2%)에서 보였다.

3. 유발된 관상동맥 연축의 모양

관상동맥 연축 유발검사상 연축이 유발된 관동맥 조영술의 모양은 Table 3에서 보는 바와 같다. 연축이 유발된 50명의 환자중 미만성 연축을 보인 경우가 16예(32%)였고, 국소적 연축을 보인 경우가 34예(68%)였다. 또한 단일 혈관의 연축을 보인 경우가 47예, 2혈관 이상에서 연축을 보인 예가 3예로 나타났다. 단일 혈관의 경우 좌관상동맥에 연축 유발 검사한 76예중 좌전하행지가 23예(48.9%)로 가장 많았고 좌회선지 5예(10.6%), 우관상동맥 검사 24예중 19예(40.4%)에서 연축이 관찰되었으며 단일 혈관에서 다분절 국소 연축을 보인 경우도 8예(17%)에서 관찰되었다. 2혈관 이상의 연축을 보인 경우는 좌관상동맥에 유발 검사를 시행한 76예중 좌전하행지와 좌회선지가 동시에 연축을 보인 경우로 3예(3.9%)에서 관찰되었다(Table 3).

4. 기질적 병변 유무에 따른 연축유발의 빈도

관동맥의 기질적 병변과 연축 유발과의 관계를 보았을 때, 관동맥 조영술상 정상 소견을 보인 예에서 연축이 발생한 경우는 70예중 29예(41.4%)에서 있었으며 기질적 협착이 있던 30예중 23예(76.7%)에서 나타나 유의하게 병변이 있는 경우 연축이 빈번하게 발생하였다(p

=0.001). 이때 협착부위와 연속부위가 일치하는 경우는 17예로 73.9%(17/23)였다.

5. 유발 검사중 흉통 및 심전도의 변화

관동맥 연속의 소견을 보였던 환자 군에서(N=50) 연속이 유발될 때 특징적인 흉통을 호소한 예가 40예(80%)였고 연속이 없었던 환자군(N=50)에서 흉통을 호소한 예는 7예(14%)였다(Table 4). 관동맥 연속이 유발될 때의 12 유도 심전도 변화를 살펴보면 ST분절의 변화가 관찰된 예가 40(76.9%)예였고, 아무런 변화가 없었던 예는 12예(23.1%)였다.

6. 관상동맥 연속과 위험 인자와의 관계

관상동맥의 위험인자중 흡연과 고콜레스테롤혈증, 당뇨, 음주를 연속양성군과 음성군에서 비교하였고 acetylcholine과 ergonovine에 반응도와도 각각 비교하였다. 흡연여부는 연속양성군 50예중 21예(42%)로 음성군 50예중 6예(12%)에 비해 3배 이상 높았으며($p<0.05$). 또한 이 21예중 하루 한갑 이상 피우는 흡연자가 12예(57%)로 나타났다. 그러나 고혈압(32% vs 31%), 고콜레스테롤혈증(16% vs 25%), 당뇨(6% vs 4%), 음주(44% vs 25%)는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1). 특히 흡연 여부는 흡연군과 비흡연군에서 acetylcholine과 ergonovine에의 연속반응도를 비교했을 때 비흡연군의 경우 acetylcholine에 연속양성을 보인 예가 17예, 음성인 예가 33예였으며 흡연군의 경우 연속양성이 8예, 음성이 2예로 의미 있게 흡연군에서 acetylcholine에 대한 연속 양성률(80%)이 비흡연군(34%)에 비해

Table 3. Location of coronary artery spasm

CA* tested (100)	Single coronary artery(N=47)					(%)
	Proximal	Mid	Distal	Diffuse	Multifocal	Total
LCA(76)						
LAD	6	7	0	6	4	23(48.9)
LCX	0	2	0	2	1	5(10.6)
RCA(24)	4	2	2	8	3	19(40.4)
Total	10(21.3)	11(32.4)	2(4.3)	16(34)	8(17)	47
Multiple coronary artery(N=3)						
LAD+LCX			3			3

CA* : Coronary artery

Table 4. Chest pain during provocation test

	Spasm positive(N=50)	Spasm negative(N=50)
Chest pain(+)	40(80%)	7(14%)
Chest pain(-)	10(20%)	43(86%)

높았으며(odd ratio=7.8, $p=0.011$, 95%CI). ergonovine에대한 반응 여부도 흡연군에서는 연속양성이 5예, 음성이 5예였으며 비흡연군에서는 연속양성이 13예, 음성이 39예로 흡연군에서 연속 양성률(50%)이 비흡연군(25%)에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.055$) (Fig. 2).

7. 관상동맥내 Doppler 법을 이용한 관상동맥 혈류 예비력의 측정

Acetylcholine이나 ergonovine test에서 관동맥 연속이 유발되지 않았던 48예중 유발검사중에 평소에 느꼈던 전형적인 흉통과 심전도에서 ST절의 변화가 6예(12.5%)에서 관찰되었고 이들을 대상으로 관상동맥내 Doppler법을 이용하여 관상동맥 확장능 예비력을 측정하여 본바 6예중 4예(66.7%)에서 관상동맥 확장능의 예비력이 감소하여 미세혈관 협심증으로 진단되었다.

8. 흉통 발생과 일중변동 주기와의 관계

대상환자(N=100)의 검사전 흉통의 발생시간은 자정에서 오전 8시 사이에 흉통이 발생한 예가 39명(39%),

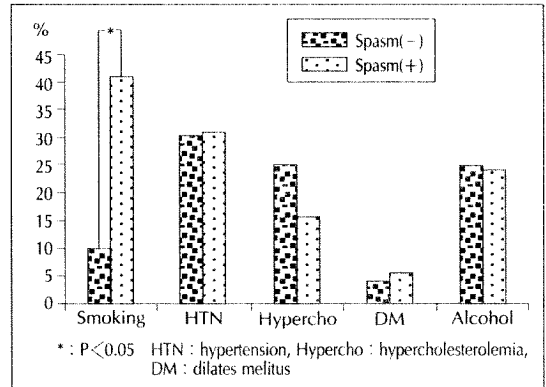


Fig. 1. Prevalence of risk factors.

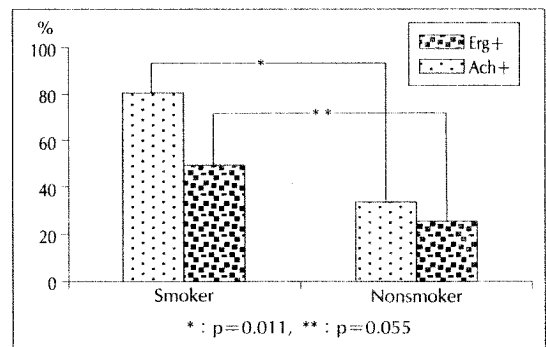


Fig. 2. Relationship between spasm and smoking.

Table 5. Circadian variation of chest pain

	Spasm(+)(N=50)	Spasm(-)(N=50)
12AM - 8AM	28(56%)*	16(32%)
8AM - 12AM	9(18%)	15(30%)
Nonspecific	13(26%)	19(38%)

Nonspecific : anytime or unknown

* : $p=0.03$, Relative risk : $=2.9$: 95% confidence interval(1.04 - 8.16)

그 외의 시간(오전 8시~자정)대가 29명(29%)이었으며 나머지 32명(32%)은 발생시간이 특별치 않거나 잘 기억하지 못하는 경우였다. 그러나 연축 양성군(N=50)에서는 자정에서 오전 8시대가 28명(56%), 그 외의 시간대가 9명(17%)였으며 음성군에서는 각각 16명(33%), 15명(30%)으로 연축 양성군에서 자정부터 오전시간대에 흉통이 발생한 예가 음성군에 비하여 유의하게 많았다($p=0.03$, relative risk 2.9 : 95% confidence interval 1.04~8.16)(Table 5).

고 안

1910년 Osler는 관상동맥의 분지가 좁아지거나 경련을 일으키면 협심증이 유발될 수 있음을 제시하였으나 1950년대 말까지는 병리 조직학적 연구와 마취 상태의 동물실험 결과로 협심증과 심근경색은 기질적인 협착에 의해서만 일어나는 것으로 생각하였다. 그러나 1959년 Prinzmetal이 운동이나 스트레스에 의한 심근 산소 요구량의 증가가 없이도 안정시 관상동맥의 수축에 의해 심근허혈이 초래되는 변형 협심증을 보고한 뒤⁸⁾ 지금까지 관동맥 연축에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다⁹⁻¹¹⁾. 그 결과 관동맥 연축은 변형 협심증뿐만 아니라 안정 및 불안정 협심증과 급성 심근경색증 등의 발병 기전에서도 중요한 역할을 하는 것이 밝혀진 바 있다¹²⁻¹⁵⁾.

Yasue등은 관동맥 연축이 일중변동(circadian variation)의 특징이 있어 주로 이른 아침에 잘 발생하고 오후에는 빈도가 낮아 자율 신경계의 α -수용체의 자극으로 혈관 연축이 일어날 수 있음을 epinephrine과 norepinephrine을 이용하여 증명하였고 α -차단제나 부교감신경 억제제인 atropine을 사용하여 변형 협심증을 억제할 수 있는 것도 보고하였다¹⁶⁾. 저자들의 이번 연구에서 보면 흉통의 발생 시간은 연축 양성군에서는 자정부터 오전 8시 사이에 흉통이 발생한 예가 28예(56%), 그 외의 시간(오전 8시~밤 12시)대가 9예(17%)였

으며 연축 음성군에서는 각각 16예(32%), 15예(30%)로 연축 양성군에서 자정부터 오전에 흉통이 발생한 경우가 유의하게 많아 연축으로 인한 흉통 발생은 일중 변동 주기의 경향이 있음을 보여주는 소견으로 생각되었다. 연축의 발생 기전중 세포내 칼시움 이온의 증가도 혈관 평활근의 수축을 일으키는 것으로 알려져 있는데¹⁷⁻¹⁸⁾ hydrogen 이온은 Ca 이온과 경쟁적으로 작용하여 칼시움이 심근 수축 단백질과 작용하는 것을 차단하는 효과를 갖고 있다¹⁹⁻²⁰⁾. 따라서 과호흡과 H^+ 이온을 감소시키는 Tris-buffer액을 주입할때 관동맥의 연축이 일어나는 것을 관찰하였고²¹⁾ 칼시움 차단제를 사용하면 관동맥 평활근이 확장되는 것도 보고되었다²²⁾. 따라서 연축유발검사 실시 이전에 복용하던 칼시움 차단제를 중단하여 칼시움 차단제의 연축 예방효과를 제거하는 것이 필요하다. 그러나 이와 같은 일중 변화, α -adrenergic receptor 자극, 세포내 칼시움 증가 등의 기전보다 최근 가장 중요시되고 있는 것은 관동맥의 내피세포 손상에 의해 관동맥 연축이 일어난다는 것으로서 대부분 변형 협심증이 어느 정도 관동맥의 죽상 경화를 동반한 40대 이후에 잘 생기고 관동맥 연축이 주로 죽상경화 부위에서 일어난다는 것이 이러한 가설을 뒷받침하고 있다²³⁻²⁴⁾. 따라서 관동맥 조영술상 정상인 소견을 보였을 지라도 죽상경화 초기에 혈관 내피세포의 변화를 알 수 없고 따라서 이같은 내피세포 기능의 장애가 오면 혈관 확장제인 endothelium-derived nitric oxide(EDNO)나 prostacyclin(PGI_2)의 분비 장애가 일어나며 혈관 수축제인 endothelin과 thromboxane A_2 가 생성되어 혈관 수축 작용을 나타내고 serotonin, thrombin, angiotensin II, vasopressin 등도 혈관 수축에 작용하여 관상동맥 연축에 관여하는 것으로 보고 있다²⁵⁾. 임상적으로 관동맥 연축이 의심되는 경우에 관동맥 연축을 일으키기 위해 과호흡⁵⁾, cold pressor 검사 및⁶⁾ 운동 등의 자극과 acetylcholine, ergonovine, histamine, dopamine, serotonin 등의 여러 약제를 투여하여 다양한 정도의 수축이 일어나는 것을 여러 연구자들이 보고하였다^{7,26-34)}. 현재 가장 널리 쓰이고 있는 방법은 ergonovine 정주에 의한 연축 유발검사로 가장 높은 예민도와 특이도를 보이는 것으로 알려져 있다³⁴⁾. Ergonovine은 교감신경의 α -수용체와 serotonin 수용체를 자극하여 혈관벽의 평활근을 수축시키는 것으로 알려져 있으며 정주에 의한 연축 유발 검사는 중증 고혈압이 있거나 뇌경색 등의 전

력이 있는 환자에서는 사용시에 위험성이 있을 수 있다³⁵⁾. Acetylcholine을 이용한 관동맥 연속 유발 검사는 ergonovine을 사용한 유발검사에 비하여 민감도가 떨어지고, 유발된 연속증의 양상이 좀더 미만성으로 국소적 연속증이 아닌 광범위한 혈관 수축을 보이는 경우가 많이 있다는 단점이 있다. 그러나 관상동맥의 병변은 보이지 않지만 내피세포의 손상이 있는 예에서는 acetylcholine이 관상동맥의 수축을 유발시키므로 1988년 이후 acetylcholine을 이용한 검사가 도입되어 많이 이용되고 있다. Okumura등은 acetylcholine test의 관동맥 연속 유발검사의 민감도는 90%, 특이도는 99%로 보고하였다⁷⁾. 본 연구에서 acetylcholine과 ergonovine test를 모두 시행한 예(N=75)에서 acetylcholine 주사로 연속증이 유발된 경우는 32예로서 이중 17예에서 ergonovine에 의해 연속증이 유발되었고, 15예에서는 연속증이 유발되지 않았다. 한편 acetylcholine test로 관동맥 연속증이 일어나지 않은 43예중 39예에서 ergonovine으로도 연속증이 유발되지 않았다. 따라서 ergonovine test를 기준으로 하였을 때 acetylcholine test의 예민도는 81%, 특이도는 72%이며 결과의 일치도는 75%였다. 다른 국내 연구에 의하면 동일한 환자에서 acetylcholine 관동맥 투여와 ergonovine 정주검사를 연이어 시행한 결과 일치도는 92%였으며 acetylcholine test의 예민도를 100%, 특이도를 88%로 보고하여 acetylcholine의 관동맥내 투여를 이용한 유발 검사가 유용한 검사임을 제시하였고 특히 다혈관 연속증의 진단에 안전하고도 유용한 검사임을 주장하였다⁴⁾. 그러나 이같은 성적의 차이는 대상환자 선정에서 차이가 있기 때문인 것으로 생각되므로 좀더 다수의 대상이나 검사 대상자의 조건이 비슷하다면 이같은 검사의 결과도 역시 비슷할 것으로 보인다. 이중 acetylcholine 양성, ergonovine 음성인 군의 특성 및 결과의 해석에는 여러가지 가능성이 있을 수 있을 것이며 첫째, acetylcholine 검사의 위양성(false positive)이거나 둘째, acetylcholine 검사 후의 혈액학적 인 변화에 의해서 ergonovine 검사가 위음성(false negative)으로 나오거나 셋째, 실제로 acetylcholine에 의해서는 연속증이 발생하나 ergonovine에 의해서는 연속증이 유발되지 않은 범주의 연속성 기전이 있음을 뜻한다고 볼 수 있을 것이다.

Acetylcholine의 관동맥 주사에 의한 관동맥 연속 유발 검사는 acetylcholine의 작용시간이 극히 짧아서 대

부분의 경우 유발된 연속증이 저절로 해소되고 acetylcholine을 투여치 않은 다른 관동맥에는 영향이 없으므로 큰 위험성 없이 실시할 수 있지만, acetylcholine test의 시행에 따르는 합병증은 일시적인 동서맥, 동정지, 방실차단 및 저혈압이 발생하기도 하므로 미리 장치한 인공 박동기로 이같은 부작용에 대처하고 있다. 본 연구에서 시행된 연속 유발검사에서 의미있는 방실차단이나 심한 심근 허혈로 인한 부작용이나 심근 경색이 발생한 경우는 없었던 것으로 보아 이같은 부작용이 많지 않음을 알 수 있었다.

Acetylcholine이 혈관확장을 일으키는 기전은 혈관 내피세포의 muscarinic 수용체에 작용하여 EDRF의 분비를 유도하는 것으로 이 EDRF에 의한 혈관확장은 acetylcholine의 혈관 평활근에 대한 직접적인 혈관 수축효과를 상쇄하며 어떠한 원인이든지 혈관 내피세포의 손상으로 인한 기능 장애가 초래되면 acetylcholine에 의한 EDRF의 분비 장애로 혈관 수축이 일어난다³⁶⁻³⁸⁾. 본 연구에서 저자들은 관동맥 연속증의 여러 원인중 최근 가장 중요하게 부각되고 있는 혈관 내피세포 기능장애의 위험인자를 알아보기 위해 관동맥 연속증이 의심되는 환자에서 acetylcholine을 관동맥내로 투여하였으며 관동맥 질환의 여러 위험인자와 비교하였다. 그 결과 관동맥 연속증 양성군은 음성군에 비해 기존의 관동맥 질환의 위험인자중 혈중 콜레스테롤, 고혈압, 당뇨, 음주 여부는 거의 차이가 없었으나 흡연율은 연속증 양성군에서 음성군보다 3배 이상 높은 것을 관찰할 수 있었다.

흡연이 관동맥 수축을 일으키는 효과에 대해서는 Crayer등이 흡연 직후 5분 이내 혈중 epinephrine과 norepinephrine치가 상승하며 10분 내지 12분에 최고치에 도달하는 것을 관찰하여 흡연이 급성 혈관수축 효과가 있는 것을 관찰하였다³⁹⁾. 또한 Celemajer등은 고지혈증과 당뇨병이 없는 정상혈압의 건강한 성인 200명의 관상동맥에서 고해상력(high-resolution)초음파와 도플러를 사용하여 반응성 충혈(Reactive hyperemia)과 설하 nitroglycerin 투여로 혈류 증가에 의한 혈관내경 확장이 흡연군에서 소실되거나 장애가 있고 흡연량에 반비례하여 혈관 확장이 일어나는 것을 관찰하여 흡연이 혈관 내피세포 의존형 동맥혈관 확장의 장애를 초래할 수 있음을 제시한 바 있다⁴⁰⁾. 이와 같이 흡연은 여러 작용에 의해 혈관 내피세포의 손상과 기능장애를 초래할 수 있고 그 결과로 관상동맥에서도 연속증을 일으키는 하

나의 위험인자로 작용할 수 있음이 이론적으로 제시되었다. Yasue등은 acetylcholine을 관동맥내 투여시 30세 이상의 환자에서만 관동맥 수축이 일어나는 것을 관찰하여 acetylcholine에 의한 관동맥 연축이 어느정도 죽상 경화가 진행된 때에만 일어날 것으로 제시했으며²³⁾, 본 연구에서도 acetylcholine에 의해 연축이 일어난 32명 중 한명만이 18세였으며 관동맥 조영상 병변이 없어 역시 죽상 경화가 내피세포 장애에 중요한 역할을 한다고 생각할 수 있었다. 본 연구에서 acetylcholine에 의해 관동맥 연축이 일어난 32예중 22명(70%)은 25% 미만의 경미한 병변이 있었으며 10예(30%)에서 거의 정상을 보였다. 따라서 acetylcholine에 의한 연축이 혈관 내피세포의 장애로 인한 것으로 가정할때 정상을 보인 10예에서도 관동맥 조영상으로는 보이지 않는 내피세포의 손상을 예상할 수 있으며 이로 인한 내피세포 장애가 있을 것임을 추론할 수 있을 것이다.

본 연구에서 acetylcholine이나 ergonovine을 이용한 유발검사에서 심외막 관상동맥의 연축이 일어나지 않은 48예에서 약물 유발 검사중에 이전에 느꼈던 것과 같은 전형적인 흉통과 심전도 변화가 6예(12%)에서 있었고 이들을 대상으로 관동맥내 Doppler 검사나 관정맥동(coronary sinus)의 혈류 측정법으로 관상동맥 혈관확장 기능 예비력을 평가하여 보았을때 심방조를 및 dipyridamole 투여에 따른 혈류증가가 미미하게 보여 주어 관동맥 확장 예비능이 감소된 예가 6예중 4예(66.7%)에서 보여 이들은 심외막 관상동맥의 연축에 의한 것이 아닌 미세혈관의 혈관확장 기능 저하에 따라 나타나는 미세혈관 협심증(X-중후군)으로 진단되어 정상 관상동맥 조영술 조건이 있고 약물부하로 연축이 없는 예에서 협심증의 증상이 있을 때에는 미세혈관 협심증의 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한점

이번 연구에서 연축관련 혈관을 선택함에 있어 연축 유발 약물은 운동부하 심전도나 24시간 활동 심전도에서 ST절의 허혈성 변화를 보이는 유도과 일치하는 혈관을 선택하여 투여하였지만 좌, 우 관상동맥 중에서 하나만 선택하여 acetylcholine과 ergonovine을 투여하였기 때문에 약물을 투여하지 않은 관상동맥에 약물을 투여하였을때 연축이 있었을지도 모른다는 점이다. 따라서

이번 연구의 성적을 해석할 때에는 약물투여 혈관에서 변화가 없었던 예에서도 약물을 투여하지 않았던 다른 혈관에 약물유발 검사를 시행하였다면 일어날수도 있는 변화를 감안해야 할 것으로 보인다. 이는 실제로 약물을 투여하지 않았던 혈관에 약물부하 검사를 시행하였다면 관상동맥의 연축이 일어날수도 있었을 것이므로 한 혈관만 선택하는 것보다 연축의 빈도가 더 높았을 가능성이 있었을 것이다.

또한 저자들은 연축 양성의 기준을 심외막 관동맥 내 경협착이 50% 이상일 때로 하였는데 이전의 다른 연구들에서는 연축양성의 기준을 75% 이상 혹은 75~90% 이상으로 하거나 50% 이상의 협착을 양성으로 보는 등 아직까지 확립된 정설이 없는 상태이다. 하지만 본 연구에서 양성기준을 50% 이상 연축으로 하였을 때 연축양성율은 50%(50/100)였으며 이중 75% 이상의 협착을 보인 예가 31예(62%)로 양성군중 2/3 이상에서 75% 이상의 협착을 보였으며 실지 50~60%의 협착은 19예(38%)에서 나타났다. 따라서 대부분의 연축 양성군은 75% 이상의 내경 협착을 보였지만 위양성이 다소 포함되어 있을 가능성을 배제하지 못한다는것도 이 연구의 제한점이 된다고 할 수 있다. 그러나 50~60%의 협착을 보인 예에서도 흉통과 심전도의 변화가 나타나는 예도 있다는 점과 전형적인 흉통이 있는 환자에서 시행한 약물 유발검사가 50~60% 정도의 협착이 무의미한 것은 아닐 수도 있다는 점을 감안한다면 50% 이상의 연축을 넓은 의미에서 양성으로 보는 것도 타당한 것이 아닐까 생각된다.

이같은 제한점들을 극복하기 위해서는 약물부하 검사의 새로운 방법이 개발되어 양측 혈관을 동시에 검사할 수 있는 연구가 시행되어야 할 것이며 양성도를 판정하는 정립된 기준이 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 및 방법 :

협심증이나 심근경색증이 있는 허혈성 심장병 환자중에서 관상동맥 조영술상 정상이거나 경미한 병변만 보인 100예를 대상으로 acetylcholine과 ergonovine을 이용하여 연축 유발검사를 시행하여 연축유발의 양상을 관찰하였으며 또한 연축유발과 관상동맥 질환의 위험인자와의 관계를 규명코저 하였으며 다음과 같은 결과를 얻었

다.

결 과 :

1) 연속 유발검사상 어느 한 약제에 양성을 보인 연속 양성군은 50명(50%)이었으며, acetylcholine과 ergonovine에 모두 양성을 보인 예는 17명(22.6%), acetylcholine 양성 ergonovine 음성인 예는 15명(20%), acetylcholine 음성이고 ergonovine 양성인 예는 4명(5.3%), 모두 음성인 예는 39명(52%)의 소견을 나타내어 acetylcholine test 및 ergonovine test의 일치도 75%였고 acetylcholine test의 민감도와 특이도는 각각 81%, 72%였다.

2) 연속이 유발된 50명의 환자중 연속의 발생부위의 관동맥 분지별 분포는 단일혈관연속 47예중 좌전하행지 23예, 우관동맥 19예 순이었고 2혈관 이상의 혈관연속은 좌전하행지 및 좌회선지 3예였다.

3) 연속이 없었던 50예중 약물검사시 이전에 느꼈던 전형적인 흉통이나 심전도 변화가 6예(12%)에서 있었고 이중 Doppler 검사로 관상동맥 혈관확장능 예비력 검사시 감소된 예가 4예(66.7%)였다.

4) 흡연여부는 연속양성군 50예중 21예(42%)로 음성군 50예중 6예(12%)에 비해 연속양성군에서 흡연율이 유의하게 높았다.

결 론 :

이상의 결과는 제한된 예에서의 관찰이기는 하나 관상동맥 조영술상 증상이거나 경미한 병변이 있는 예에서의 허혈성 심장질환의 원인으로 심외막 관상동맥의 수축이 대부분 관여하나 일부에서는 관상 혈류 예비력의 감소로 인한 미세혈관 기능 장애가 심근허혈을 일으키는 기전으로 관여함을 알 수 있었다. 또한 이같은 관상동맥의 수축은 흡연군에서 많은 것으로 보아 흡연이 내피세포 기능 장애를 유발하고 관상동맥의 수축을 유발하는 요인으로 제시할 수 있을 것으로 보인다. 그러나 이같은 기전을 확실히 규명하기 위해서는 더 큰 규모의 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

References

1) Yasuo M, Masaharu O, Hiroshi O, Hidetoshi N, Fumio Y, Kazuhiro K, Takashi F, Masunori M, Reizo K : Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST

segment elevation in patients with variant angina. *Am Heart J* 106 : 509, 1983

2) 박영배 : 관상동맥 경련. 대한의학협회지 36 : 1231, 1994

3) 한규록 · 최동주 · 최영진 · 박선수 · 김용진 · 손대원 · 오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : Ergonovine 관동맥내 투여를 이용한 관동맥 연속 유발검사 소견에 관한 연구. 순환기 24 : 53, 1994

4) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 송재관 · 성인환 · 이종구 : Acetylcholine 및 Ergonovine을 이용한 관동맥연속 유발 검사. 순환기 21 : 842, 1991

5) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al : Suppression of exercise induced angina by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 79 : 597, 1989

6) 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 angina. *Magnesium* 5 : 144, 1986

7) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al : Sensitivity and Specificity of Intracoronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 12 : 883, 1988

8) Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N : Angina pectoris. *Am J Med* 27 : 357, 1989

9) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG : Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina. Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* 288 : 745, 1973

10) Hillis LD, Braunwald E : Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299 : 695, 1978

11) Meller J, Pichard A, Dack S : Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina : A proved hypothesis. *Am J Cardiol* 37 : 938, 1976

12) Maseri A, L'Abbate A, Barodi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra A, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distance 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

13) 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

14) Maseri A, Severi S, DeNes M, L'Abbate A, Marzilli M, Ballestra A, Parodi O, Biagini A, Distance

- A : Variant angina : One aspect of continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 42 : 1019, 1978
- 15) Oliva PB, Breckinridge JC : Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation* 56 : 366, 1977
 - 16) 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
 - 17) Somlyo AP, Somlyo AV : Vascular smooth muscle II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels. *Pharmacol Rev* 22 : 249, 1970
 - 18) Bohr DF : Vascular smooth muscle update. *Circ Res* 32 : 665, 1973
 - 19) Fleckenstein A, Nakayama K, Fleckenstein-Crun G, Byon YK : Interactions of H ions, Caantagonistic drugs and cardiac glycosides with excitation-contraction coupling of vascular smooth muscle. In *Ionic Action on Vascular Smooth Muscle*, edited by Betz Berlin, Springer-Verlag, pp 117, 1976
 - 20) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Nozaka K, Nakajima : Alkalosis-induced coronary vasospasm. *N Engl J Med* 78 : 1212, 1988
 - 21) Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa K, Tanaka S : coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. *circulation* 58 : 56, 1978
 - 22) 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
 - 23) Yasue G, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H : Response of angiographically normal human coronary artery to intracoronary injections of acetylcholine by age and segment : possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 81 : 482, 1990
 - 24) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H : Modulation of coronary vasomotor tone in humans : Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *circulation* 83 : 391, 1991
 - 25) Luscher TF, Tanner FC : Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertension* 6 : 283S, 1993
 - 26) Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al : Multivessel coronary spasm in acetylcholine. *circulation* 77 : 535, 1988
 - 27) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 성인환 · 김상위 · 이종구 : 관동맥 조영상 정상 소견을 보인 환자에서 관동맥내 아세틸콜린 주사에 의한 관동맥 조영 소견의 변화. *대한내과학회잡지* 40 : 597, 1990
 - 28) 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 · 배종화 : 관상동맥질환 환자에서 관상동맥내 Acetylcholine 유발 검사의 임상적 의의에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 43 : 169, 1992
 - 29) Yokoyama M, Akita H, Hirata K-I, et al : Super-sensitivity of isolated coronary artery to Ergonovine in a patient with variant angina. *Am J Med* 89 : 507, 1990
 - 30) 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
 - 31) Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Carlos J, Maseri A : Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. *circulation* 75 : 577, 1987
 - 32) Ginsbury R, Brinstow MR, Kantrowitz N et al : Histamine provocation of clinical coronary artery spasm. *Am Heart J* 102 : 819, 1981
 - 33) Crea R, Chiechia S, kaski JC, Davies GJ, Margonaato A, Miran DO, Maseri A : Provocation of coronary spasm by dopamine in patients with active variant angina intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina patients with variaant angina. *N Engl Med* 324 : 648, 1991
 - 34) Furchgott R, Zawadski D : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *nature* 288 : 373, 1980
 - 35) Furchgott RF : Role of endothelium in response of vascular smooth muscle. *Circul Res* 53 : 557, 1983
 - 36) 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
 - 37) 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

- 38) Furchgott RF : *Role of endothelium in response of vascular smooth muscle. Circul Res* 53 : 558, 1983
- 39) Quillen JE, Rossen JD et al : *Acute effect of cigarette smoking on the coronary Circulation. J Am Coll Cardiol* 22 : 642, 1993
- 40) 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 heavy young adults. Circulation* 88 : 2149, 1993