Acetylcholine에 유발된 관동맥연축에서 L-Arginine의 효과

고려대학교 의과대학 내과학교실
박창규 · 오동주 · 서홍석 · 이은미 · 안정천
송우혁 · 임도선 · 김영훈 · 심완주 · 노영무

= Abstract =

Effects of L-Arginine on Coronary Artery Spasm Induced by Intracoronary Acetylcholine in Patients with Angina Pectoris with Normal Coronary Angiogram

Chang Gyu Park, M.D., Dong Joo Oh, M.D., Hong Seog Seo, M.D., Eun Mi Lee, M.D., Jung Chun Ahn, M.D., Woo Hyuk Song, M.D., Do Sun Lim, M.D., Young Hoon Kim, M.D., Wan Joo Shim, M.D., Young Moo Ro, M.D.

Department of Internal Medicine, Guro Hospital, Korea University, Seoul, Korea

Background : Coronary spasm can be induced by acetylcholine(ACh). ACh causes vasodilation when the endothelium is intact by releasing nitric oxide(NO). The aim of this study was to investigate whether L-arginine, the precursor of NO, could preserve endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary artery spasm.

Methods : NO precusor L-arginine(20mg/kg/min) was infused intravenously for 30 minutes in nineteen patients with coronary spastic angina. Coronary spasm of the epicardial coronary artery (>75%) was induced by intracoronary injection of acetylcholine in incremental doses(ACh : A1 20ug, A2 50ug, A3 100ug) ; the spasm was then documented angiographically in all patients with coronary spastic angina. After the administration of L-arginine, intracoronary injection of acetylcholine was repeated as the same method in all coronary spastic angina patients.

Results : After systemic infusion of L-arginine, the constrictor response to ACh was significanfly attenuated : no spastic response in 8 cases(42%), increased doses of ACh for provoking spasm in 8 cases(42%), and no change in 3 cases(16%). There were no significant changes in blood pressure and heart rate after the administration of L-arginine.

Conclusion : The fact that L-arginine attenuated vasospasm, provoked by ACh in human coronary arteries, suggests the possibility that L-arginine may be used in the prevention and treatment of coronary spasm.

KEY WORDS : L-arginine · Spasm · Nitric oxide.

교신저자 : 박창규, 152 - 050 서울 구로구 구로동 80번지 전화) (02) 818 - 6635, 전송) (02) 837 - 1966

서 론

관동맥 연축은 변이형 협심증뿐 아니라[1-3] 혼합형 협심증(mixed angina)[4], 급성 심근 경색증[5,6], 돌연사[7,8]의 중요한 원인으로 작용하는 것으로 알려져 왔다. 그러나 관동맥 연축의 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않다[9].

관동맥 연축을 일으키는 유발약제로 흔히 이용되는 아세틸콜린은 혈관 내피세포가 정상일 때는 일산화질소(NO)를 분비하여 혈관확장을 일으키지만 혈관내피세포의 장애가 있어 NO 분비가 불충분하면 혈관 평활근에 직접적으로 작용하여 혈관수축을 일으킨다[10-14]. 따라서 아세틸콜린에 의해 관동맥 연축이 일어난 경우 NO 생성이나 분비장애를 가정할 수 있으며 NO 생성의 주요기관인 혈관내피세포의 손상이나 기능장애가 관동맥 연축을 일으키는 중요원인으로 제안되고 있다[15-17]. 최근 혈관내 초음파검사로 관찰한 일부보고에 의하면 비록 관상동맥조영술에 의한 혈관내 병변이 없거나 최소병변만 보이는 예에서도 국소 연축이 있는 예의 전예에서 동맥경화성 병변을 보여 이같은 혈관의 연축이 있으면 내피세포의 손상을 포함하는 경화성 병변이 있어 NO 분비의 장애가 연축의 원인이 될 수 있음을 시사한 바 있다[18].

NO는 동맥의 혈관내피세포에서 일산화질소 합성효소(nitric oxide synthase : 이하 NOS)에 의해 일정하게 생성되는데 이 NO의 전구체가 L-arginine이다[19-23]. 아세틸콜린에 의해 관동맥 연축이 유발되었다면 NO 분비장애가 그 원인으로 작용할 수 있고, NO의 전구체인 L-arginine의 투여는 혈관연축을 완화시키는 효과를 보일 가능성이 있다. 따라서 저자들은 관동맥 연축에 의한 협심증이 의심되는 환자에서 아세틸콜린을 투여하여 관동맥 연축이 확인된 경우 L-arginine을 투여하여 연축완화 효과가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

고려대학교 부속병원에 노작성 및 휴식시 흉통을 주소로 입원한 환자중 관상동맥 조영술상 정상 내지 25% 이내의 경미한 협착을 보인 예에서 관상동맥 내에 아세틸콜린을 투여하여 심외막 관동맥에 국소성으로 75% 이상 심한 연축이 유발된 19예를 대상으로 하였다. 대상환자의 연령은 18 73세(평균 40세)였고, 성별은 남자 11예, 여자 8예였다.

2. 방 법

대상환자는 복용중이던 협심증 치료제를 관상동맥 조영술을 시행하기 최소한 24시간 전에 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 우심실 첨부에 삽입하여 유발 검사중 완전 방실 차단이나 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 좌관동맥에 약물 투여하였다. 조영제는 비이온화 제품인 Omnipaque를 사용하였고 아세틸콜린은 일본동경 제일약품사 제품으로 생리식염수에 희석시켜 사용하였다. 아세틸콜린의 투여용량은 20 μg(A_1), 50 μg(A_2), 100 μg (A_3)를 순차적으로 증량하여 50초에 걸쳐서 서서히 주사하였고 매회 아세틸콜린 투여는 2분 간격으로 하였다. 아세틸콜린 투여가 끝난 후 관동맥이 정상소견으로 돌아온 뒤 생리식염수(0.9% Saline)을 30분간 IV 투여 뒤 다시 아세틸콜린 유발검사를 시행하였고 L-arginine을 20mg/Kg/min을 30분간 IV 투여한 다음 20분 뒤 아세틸콜린 유발검사를 다시 한번 시행한 뒤 nitroglycerin 200 μg을 관동맥 내에 주입하고 검사를 종결하였다. 약물투여 전과 후로 동일한 조건에서 관상동맥 조영술상 심외막 관동맥에 국소성으로 75% 이상 심한 연축이 유발되고 흉통이나 심전도 변화가 생기면 더 이상 각각의 약물유발검사를 시행하지 않았다. 약물투여에 따른 관동맥 변화는 동맥내경을 캘리퍼로 측정하여 computerized quantitative analyzer로 분석하였다.

통 계

모든 측정치는 평균±표준편차를 표시하였고, Sig-mastat 2.0(Zendel Scientific)을 이용하여 Student t-test와 Mann-Whitney 검정을 하였고 p값이 0.05 미만일때 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 관동맥 질환 위험인자 및 연축이 유발된 부위

관동맥 내 아세틸콜린에 의해 연축이 유발된 총 19예의 환자중 11명(58%)이 남자였다.

관동맥 연축 환자중 고혈압과 흡연은 각각 6예에서 있었고 당뇨는 3예, 총 콜레스테롤이 240mg/dl 이상의 고지혈증은 1예 있었다(Table 1).

아세틸콜린 투여에 관동맥 연축이 유발된 혈관은 좌전하행지가 9예 우관동맥이 7예, 좌회선지가 2예였으며 1예에서 좌전하행지와 좌회선지가 동시에 연축이 유발되었다. 관동맥 연축은 근위부에서 11예(58%), 중간부에서 6예(32%), 말단부에서 2예(19%)로 주로 근위부와 중간부에서 일어났다.

2. 관동맥 연축이 유발된 아세틸콜린 농도

기저 관동맥 조영술상 관동맥연축이 일어난 아세틸콜린 농도는 아세틸콜린 20μg(A_1)에서 9예(47%), 아세틸콜린 50μg(A_2)에서 8예(42%), 아세틸콜린 100μg(A_3)에서 2예(11%)였다.

그러나 L-Arginine 20mg/kg을 30분간 IV후 관동맥 연축을 일으키기 위한 아세틸콜린 농도는 A_1에서 3예(16%), A_2에서 3예(16%), A_3에서 5예(26%)였고 8예(42%)에서는 A_3 농도에서도 관동맥 연축이 유발되지 않았다(Fig. 2).

Table 1. Subject characteristics

Male : Female=11 : 8
Mean age : 54.1±14.4 (range : 18-73)
Hypertension : 6
Smoking : 6
Diabetes : 3
Hyperlipidemia : 1

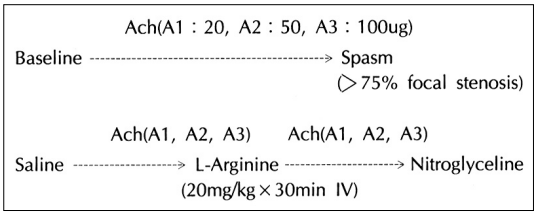

Fig. 1. Schematic representation of the infusion protocol.

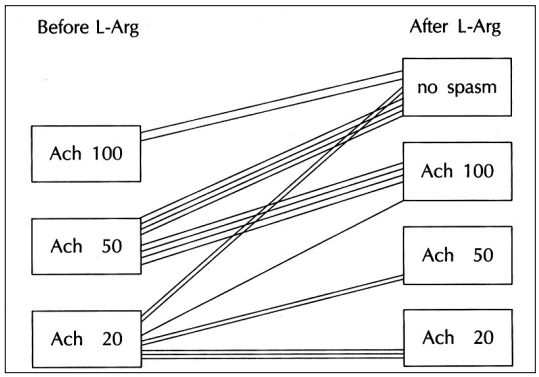

Fig. 2. Dosage(ug) of acetylcholine(Ach) provoking spasm.

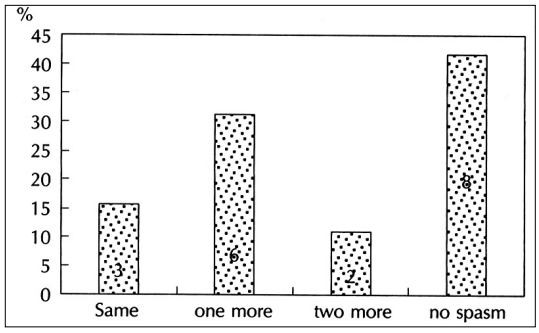

Fig. 3. Dose increment of Ach for provoking spasm after L-Arginine.

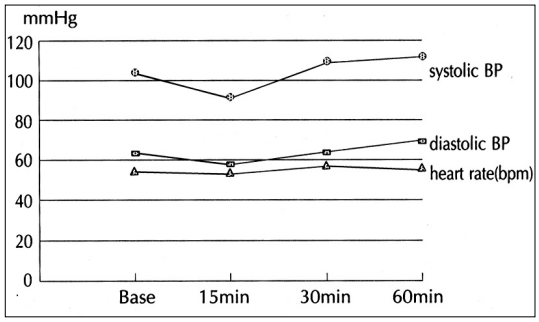

Fig. 4. Hemodynamic change after L-Arginine infusion.

L-Arginine 투여후 연축이 유발된 11예의 경우에도 연축을 일으키기 위해 용량을 증가시켜야 했으며 아세틸콜린투여량은 3예에서만 같은 용량에 연축을 일으켰으며, 6예에서는 한 단계 증가된 아세틸콜린 농도에서, 2예에서는 2단계 증가된 아세틸콜린 농도의 투여로 연축이 유발되었다(Fig. 3).

3. L-Arginine 주사후 혈역학적 변화

L-arginine의 투여에 따른 혈압과 심박수의 변화를 살펴보았는데 기저치, L-arginine 투여 15분, 30분, 60분에 관찰한 수축기 및 이완기혈압, 심박수의 유의한 변화는 관찰할 수 없었다(Fig. 4).

고 안

1980년 Furchgott가 토끼 대동맥에서 아세틸콜린 투여시 정상혈관내피세포가 존재할 때면 용량증가에 비례한 혈관확장이 일어나지만 혈관내피세포를 제거하면 아세틸콜린에 의해 혈관수축을 일으키는 것을 발견하여 아세틸콜린이 혈관내피세포에 의한 혈관확장작용과 혈관평활근을 직접 수축시키는 두 가지 상반된 작용이 있음을 밝혔고[10], 그 후에 Yasue등은 변형협심증에 아세틸콜린을 투여하여 28명에서 관동맥 연축이 유발되는 것을 관찰하였다[11]. 아세틸콜린이 혈관확장을 일으키는 기전은 혈관내피세포 muscarinic 수용체에 작용하여 EDRF 분비를 유도하는 것이다. 그러나 어떠한 원인이던지 혈관내피세포의 손상이 초래되면 아세틸콜린은 EDRF를 분비하는 것이 아니라 직접 혈관평활근에 작용하여 혈관수축을 일으킨다[18]. 이러한 이유 때문에 NO의 생성이나 분비장애가 관동맥연축의 주요원인으로 간주되고 있다.

여러 약제가 생체내에서 NO 활성도를 높일 수 있는데 Feelisch등[24]은 니트로글리세린 등의 nitrovasodilator가 NO로 전환되어 혈관확장작용을 나타낸다고 하였으며, 최근에는 NO의 전구물질인 L-arginine의 투여가 혈관확장에 효과가 있다는 연구가 진행되었는데 Drexler등[25]은 L-arginine이 혈관내피세포 장애에 회복작용이 있으며, Creager등[26]은 고콜레스테롤증 환자에서 L-arginine이 혈관확장작용을 향상시킨다고 보고했다. 따라서 저자들은 혈관내피세포 장애에 의한 NO의 결핍이 관동맥 연축을 일으키는데 중요한 원인으로 작용한다면 NO의 전구체인 L-arginine을 외부에서 공급해주면 NO 공급이 호전되어 관동맥 연축에 효과가 있을 것으로 생각하였고, 본 연구결과 대상 19예중 3예를 제외하고 16예에서 L-arginine 투여에 의한 관동맥 연축의 경감 효과를 확인하였다. 관동맥 연축에서 L-arginine투여의 효과는 3가지 기전을 가정할 수 있는데 첫째, 이미 제시한 바와 같이 L-arginine이 생체 내에서 NO로 전환되어 혈관내피세포 장애로 인한 NO의 생성, 분비장애를 교정했을 가능성이다. 실제로 8예에서는 관동맥내 아세틸콜린 100μg 투여에도 연축이 발생되지 않았고, 8예에서는 아세틸콜린 용량을 증가시켜서 연축이 유발됐다는 사실은 L-arginine이 상당부분 NO로 전환되어 아세틸콜린을 투여에 따른 혈관확장 효과를 나타냈을 가능성을 간접적으로 시사하고 있다. 둘째, L-arginine 투여 뒤 관동맥 연축 경감효과를 보인 것은 먼저 발생된 관동맥 연축에 의한 preconditioning 효과도 생각해 볼 수 있다. 저자들은 이러한 가능성을 최대한 배제하기 위해 우선 생리식염수만 투여한 뒤 아세틸콜린 연축유발검사를 시행했고 생리식염수 투여시는 별다른 차이가 없음을 확인한 뒤, L-arginine 투여 뒤에 다시 시행한 아세틸콜린 관동맥 연축유발검사는 현저한 연축경감효과를 보였기 때문에 pre-condition 효과보다는 L-arginine의 효과라고 생각되며 preconditioning 효과를 완전히 배제하기 위해 보다 많은 예를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다. 세째, L-arginine투여에 의한 관동맥 연축경감 효과가 생체 내에서 NO의 생성증가에 의한 것이 아니고 L-arginine 자체의 직접적인 혈관확장 효과에 기인했을 가능성이 있다. 더구나 본 연구에서 L-arginine을 다량 투여하였기 때문에 그러한 개연성은 충분히 가능하다. 그러나 Clarkson등[28]을 비롯한 많은 연구에서 L-arginine을 경구투여나 IV로 투여시 토끼와 사람 모두에서 고지혈증에 의한 혈관내피세포 기능장애의 호전을 보고하였기 때문에[29-36] 본 연구에서도 L-arginine이 혈관내피세포 기능장애를 호전시켜 혈관연축완화 효과를 나타냈을 것으로 사료되지만 L-arginine 자체의 직접적인 혈관확장작용을 완전히 배

제할 수는 없을 것으로 생각된다.

금번 연구에서 L-arginine 투여시 수축기 및 이완기 혈압과 심박수를 기저치 15분, 30분, 60분마다 각각 측정했지만 유의한 변화를 보이지 않았다. Koifman 등[37]은 L-arginine 투여시 심박수에는 유의한 변화가 없었지만 평균혈압은 유의하게 감소된 것을 보고하였다. 하지만 Otsuji등[38]은 금번 연구에서 본 바와 같이 심박수와 평균혈압의 유의한 변화가 없어서 본 연구와 비슷한 소견을 보였다.

관동맥 연축은 일중변동(circardian variation)의 특징이 있어 주로 이른 아침에 잘 발생하고 오후에는 빈도가 낮아 아침에는 가벼운 운동만으로도 연축이 일어날 수 있는 반면 오후에는 운동에 의해 연축이 잘 일어나지 않는 것으로 보고되었는데[27] 따라서 저자들은 관동맥 연축유발 검사를 시행한 뒤 바로 L-arginine 투여하고 다시 관동맥 연축유발 검사를 시행하였다.

19예의 적은 예를 대상으로 했지만 본 연구결과는 아세틸콜린에 의해 관동맥 연축이 유발된 협심증 환자에서 L-arginine 정맥투여가 관동맥 연축을 효과적으로 경감시켰음을 보여줬으며, 앞으로 관동맥 연축을 예방하기 위하여 NO의 전구체인 L-arginine을 투여하는 것에 대한 연구가 많이 진행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

아세틸콜린에 의해 유발된 관동맥 연축은 혈관내피세포 손상이나 장애로 인한 EDRF의 생성장애와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 EDRF 전구체인 L-arginine의 투여가 아세틸콜린에 의한 관동맥 연축에 어떠한 작용을 나타내는지 잘 알려지지 않고 있다.

방 법 :

관동맥내 아세틸콜린(A_1 : 20 μg, A_2 : 50 μg, A_3 : 100 μg)을 순차적으로 증량 투여하여 관동맥 연축이 일어난 19명(남 11명 여 8명, 평균나이 54.1±14.4)을 대상으로 L-arginine(20mg/kg/min)을 30분간 IV 투여후 다시 아세틸콜린으로 유발검사를 시행하였고 nitroglycenine(NG) 200 μg/IC 투여후 검사를 종결하였다.

결 과 :

1) 연축유발 부위는 LAD 9예, RCA 7예, LCx 2예, LAD+LCx 1예였고 이중 8예(42.1%)에서 L-arginine 투여후 전혀 관동맥 연축이 유발되지 않았으며 6예(31.6%)에서는 한 단계 증가된 아세틸콜린용량에서, 2예(10.5%)에서는 두 단계 증가된 아세틸콜린용량에서 관동맥 연축이 유발되어 전체 16/19예(84.2%)에서 L-arginine 투여에 의한 관동맥 연축 감소효과를 보였다.

2) L-arginine 투여시 15분 간격으로 60분간 측정한 혈압과 맥박은 유의한 변화를 보이지 않았으며 1예(5.3%)에서만 오심, 구토가 있었다.

결 론 :

L-arginine 투여는 아세틸콜린에 유발된 관동맥 연축환자의 84.2%에서 유의한 연축완화 효과를 나타냈으며, L-arginine 투여로 인한 혈역학적 변화와 부작용은 미미하였다. 이는 L-arginine이 관동맥 연축의 예방 및 치료에 이용될 가능성을 제시하는 소견으로 생각된다.

References

1) Maseri A, Severi S, DeNes M, L'Abbate A, Matzilli 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) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N : Angina pectoris I.A variant form of angina pectoris. Am J Med 27 : 357, 1959
4) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S : *Exertional engina pectors caused by coronary arterial spasm : Effects of various drugs. Am J Cardiol 43 : 647, 1979*
5) Maseri A, L'Abbate A, Barodi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra A, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distante 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

6) Oliva PB, Breckinridge JC : *Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. Circulation 56 : 366, 1977*
7) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y : *Clinical characteristics associated with myocardial infarction arrhythmias and sudden death in patients with vasispastic angina. Circulation 75 : 1110, 1987*
8) Miller DD, Waters DD, Szlachcic J, Theroux P : *Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. Circulation 66 : 588, 1982*
9) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M : *Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis : A review. Circ Res 52 (Suppl 1) : I-147, 1983*
10) Furchgott R, Zawadski D : *The obligrtory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288 : 373, 1980*
11) Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al : *Multivessel coronary spasm in acetylcholine. Circulation 77 : 535, 1988*
12) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P : *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerstic coronary arteries. N Engl J Med 315 : 1046, 1986*
13) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 성인환 · 김상위 · 이종구 : 관동맥 조영상 정상소견을 보인 환자에서 관동맥내 아세틸콜린 주사에 의한 관동맥 조영 소견의 변화. 대한내과학회잡지 *40 : 597, 1990*
14) 강흥선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 · 배종화 : 관상동맥질환 환자에서 관상동맥 내 *Acetylcholine* 유발검사의 임상적 의의에 관한 연구. 대한내과학회잡지 *43 : 169, 1992*
15) Furchgott RF : *Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res 53 : 557, 1983*
16) 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*
17) 박창규 · 진동규 · 임도선 · 김영훈 · 서홍석 · 심완주 · 오동주 · 노영무 : *Acetylcholine*으로 유발된 관상동맥 연축의 특징 및 위험인자에 관한 연구. 순환기 *25 : 1122, 1995*
18) Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE : *Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. JACC 23 : 352-7, 1994*
19) Moncada S, Higgs A : *The L-arginine-nitric oxide pathway. New Engl J Med 2002, 1993*
20) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA : *Biosynthesis of nitric oxide for L-arginine : A pathway for the regulation of cell function and communication. Biochem Pharmacol 38 : 1709, 1989*
21) Furchgott LJ, Buga GM, Byrns RE, Woods KS, Chaudhuri G : *Endothelium-derived relaxing and contracting factors. FASEB J 3 : 2007, 1989*
22) Pamer RMJ, Ashton DS, Moncada S : *Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Eur Heart J 333 : 664, 1988*
23) Marletta MA : *Nitric oxide synthase structure and mechanism. J Biol Chem 268 : 12231, 1993*
24) 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*
25) Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, McCredie R, Robinson J, McCarthy SN, Keech, Celermajer DS, Deanfield JE : *Oral L-Arginine Improves Endothelium-dependent Dilation in Hypercholesterolemic Young Adults. J Clin Invest 97 : 1989, 1996*
26) Jeremy RW, McCarron H, Sullivan D : *Effects of Dietary L-Arginine on Atherosclerosis and Endothelium-Dependent Vasodilatation in the Hypercholesterolemic Rabbit : Response According to Treatment Duration, Anatomic Site, and Sex. Circulation 94 : 498, 1996*
27) Girerd XJ, Hirsch AT, Cooke JP, Dzau VJ, Creager MA : *L-Arginine augments endothelium-dependent vasodilatation in cholesterol-fed rabbits. Circ Res 67 : 1301, 1990*
28) Cooke JP, Audon NA, Girerd XJ, Hirsch AT, Creager MA : *Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. Circulation 83 : 1057, 1991*
29) Rubanyi GM : *Reversal of hypercholesterolemia-induced endothelial dysfunction by L-arginine. Circulation 83 : 1118, 1991*
30) Kuo L, Davis MJ, Cannon MS, Chilian WM : *Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend into the coronary microcirculation : Restoration of endothelium-dependent responses by L-arginine. Cire Res 70 : 465, 1992*
31) Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan BA, Billingham ME : *Antiatherogenic effect of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. J Clin Invest 90 : 1168, 1992*
32) Wang B-Y, Singer AH, Tsao PS, Drexler H, Kosek J, Cooke JP : *Dietary arginine prevents atherogenesis in the coronary artery of the hypercholesterolemic rabbit. J Am Coll Cardiol 23 : 452, 1994*
33) Boger RH, Bode-Boger SM, Mugge A, Kienke S, Brandes R, Dwenger A, Frolich JC : *Supplementation of hypercholesterolemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. Atherosclerosis 117 : 273, 1995*
34) Koifman B, Wollman Y, Bogomolny N, Chernichowsky T, Finkelstein A, Peer G, Scherez J, Blum M, Laniado S,

Iaina A, Keren G：*Improvement of Cardiac Performance by Intravenous Infusion of L-Arginine in Patients With Moderate Congestive Heart Failure. JACC 26：1251, 1995*

35) Otsuji S, Nakajima O, Waku S, Kojima S, Hosokawa H, Kinoshita I, Okubo T, Tamoto S, Takada K, Ishihara T, Osawa N：*Attenuation of acetylcholine-induced vaso-constriction by L-arginine is ralated to the progression of atherosclerosis. Am Heart J 129：1094. 1995*