

정상 관동맥 소견을 보이는 급성 심근경색 환자에서의 Acetylcholine Induced Coronary Spasm

울산의대 서울 중앙병원 내과

박승정 · 박성욱 · 김재중 · 송재관 · 박선미 · 성인환 · 이종구

= Abstract =

Acetylcholine Induced Coronary Spasm in Patients with Acute Myocardial Infarction with Angiographically Normal or Near Normal Coronary Arteries

Seung-Jung Park, M.D., Seong Wook Park, M.D., Jae Joong Kim, M.D.,
Jae-Kwan Song, M.D., Sun Mee Park, M.D.,
In Whan Seong, M.D., Jong-Koo Lee, M.D.

Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

Recent studies suggest that coronary endothelial dysfunction in atherosclerosis may contribute to the predisposition both for coronary spasm as well as for thrombus formation. The integrity of at least one aspect of endothelial function can be assessed by the intracoronary administration of acetylcholine.

Eleven(13.4%, mean age 48 ± 13 , male 11) out of 82 consecutive patients with acute myocardial infarction showed angiographically normal or near normal coronary arteries at 7~10 in-hospital days. Ten(91%) had history of heavy smoking and 7 patients(64%) had no history of previous angina. Anterior myocardial infarction was in 8 and inferior in 3 patients.

After intracoronary administration of acetylcholine(incremental dose of 20, 50ug for the right and 20, 50, 100ug for the left), 9(82%) of 11 infarct related arteries showed total or subtotal occlusion, but only in 3(17%) out of 18 non-infarct related arteries of 10 patients. Multivessel spasm was noticed in 3. Ergonovine test(graded doses of 0.05, 0.1 and 0.2 mg intravenously) was performed 30 minutes after completion of acetylcholine test in 5 patients. In 1 patient, acetylcholine test was positive and but ergonovine test was negative.

Conclusion : 1) Eleven(13.4%) out of 82 patient with acute myocardial infarction had angiographically normal coronary arteries.

2) Ach positive responses of infarct-related arteries are more frequent(82%) than that of non-infarct related arteries(17%), suggesting that the infarction might be related to coronary artery spasm.

3) Positive Ach responses of non-infarct related arteries occurred in 30% of Patients.

4) Ach and Erg induced vasospasm developed at the same site in 5, which suggests

that local hyperreativity might be related to spasm.

KEY WORD : Acetylcholine induced coronary spasm · Acute myocardial infarction · Normal or near normal coronary artery.

서 론

관동맥 조영 소견상 정상 소견을 보이는 급성 심근경색 환자의 경우는 기존의 ergonovine 유발 검사로도 결론적인 원인 규명이 어려웠고, 또한 정상 관동맥군에서 경색후 합병증이나 허혈성 심질환의 재발 빈도가 낮아서 그 예후가 비정상 관동맥군에 비해서 다소 양호하리라고 보고되고 있으나¹⁾²⁾, 이에 따른 치료 역시 경험에 의존 할 수밖에 없었다.

본 연구는 이러한 정상 관동맥 소견을 보이는 급성 심근경색 환자에서 관동맥 내로 acetylcholine (이하 Ach.)을 투여 해보으로써 관동맥경련(coronary spasm)의 원인적 역할을 규명해보고자 하는데 의의가 있으며, 기존의 ergonovine(이하 Erg.) 유발 검사와 그 수축반응도 (contractile responses)를 비교해보고, 특히 심근경색에 관련되지 않은 관동맥(non infarct related arteries)에 Ach.유발검사를 동시에 시행하므로써, 심근경색 후 치료 방향 설정에 이론적 근거를 제시하고자 하며, 이러한 급성 심근경색 환자군에서 Ach. 유발검사의 임상 이용도 및 안전도를 평가해보고자 하였다.

대상 및 방법

급성 심근경색 환자로 관동맥 조영술을 시행한 82 예중, 정상 또는 50% 미만의 경증협착병변을 보인(near normal, minimal irregularity) 경우, 11예(평균 연령 48±13세, 남자 11예)를 대상으로 하였다. 관동맥 조영술은 심근경색후 7~10일에 시행하였으며, 통상적인 방법으로 Judkins혹은 Amplatz카테타를 이용하였다. 조영술 시행전 적어도 3일 동안은 심혈관계 약제는 모두 투약을 중지하였다. 관동맥내 ach.을 투여할 때는 우심실첨부에 일시적인 인공 심박기를 분당 55회로 작동 준비시킨 후에 투여하였다. Ach.은 20 μ g(A1), 50 μ g(A2), 100 μ g (A3)을 0.9% 식염수에 희석하여 5cc

정도로 만들어 20초에 걸쳐서 점차 증량 투여하였다. Ach.의 증량 투여 시간 간격은 4분으로 하였으며, 관동맥내 주사후 2분 후에 관동맥 조영을 반복하였다.

Ach. 유발검사의 판정 기준은 심근경색에 관련되었던 혈관 (infarct-related artery, 이하 IRA)의 경우는 Ach. 투여후에 흉통이나 심전도의 변화가 없더라도 혈관 조영소견상 완전 폐쇄(total or sub-total)경련을 보인 경우를 양성 반응으로 하였으며 (Fig. 1.) 심근 경색에 관련되지 않은 주관동맥(non infarct-related artery, 이하 NIRA)의 경우는 흉통이나 심전도 변화가 동반되는 완전 폐쇄 경련을 양성으로 하였다.

Erg. 정주는 Ach. 검사가 끝나고 30분이 경과한 후에 실시한다. Erg.은 정맥 주사로 역시 증량 투여 (50, 100, 200 μ g) 한후, 투여후 3분마다 좌우 관동맥을 반복 조영한다. IRA에 조영소견상 의의있는 경련이 생기거나, 객관적인 심근 허혈의 증상이 있으면, nitroglycerine을 관동맥내 투여하고 검사를 끝낸다. Erg. 유발검사의 판정은 75% 이상의 내경 감소를 보이면서 흉통이나 심전도변화를 보이는 경우를 양성으로 하였다.

모든 관동맥 조영소견은 cinevideo-densitometer (Vanguard XR-70) 를 이용하여 내경의 협착 정도를 분석(quantitative analysis) 하였다.

결 과

1) 관동맥 조영술을 시행한 82 예의 급성심근경색증 환자 중, 11예(13.4%)에서 조영소견상 내경 50% 미만의 협착병변을 보이거나 정상소견을 보였으며, 전 예가 남자로 평균 연령은 48±13세였다. 11예중 10예(91%)에서 20pack-year 이상의 흡연력이 있었으며, 7예(64%)에서는 협심증의 병력 없이 급성 심근경색증이 발생하였다. 심근경색은 전예에서 Q파를 보이는 전층(transmural) 심근경색이었으며, 경색의 부위는 전벽 심근경색

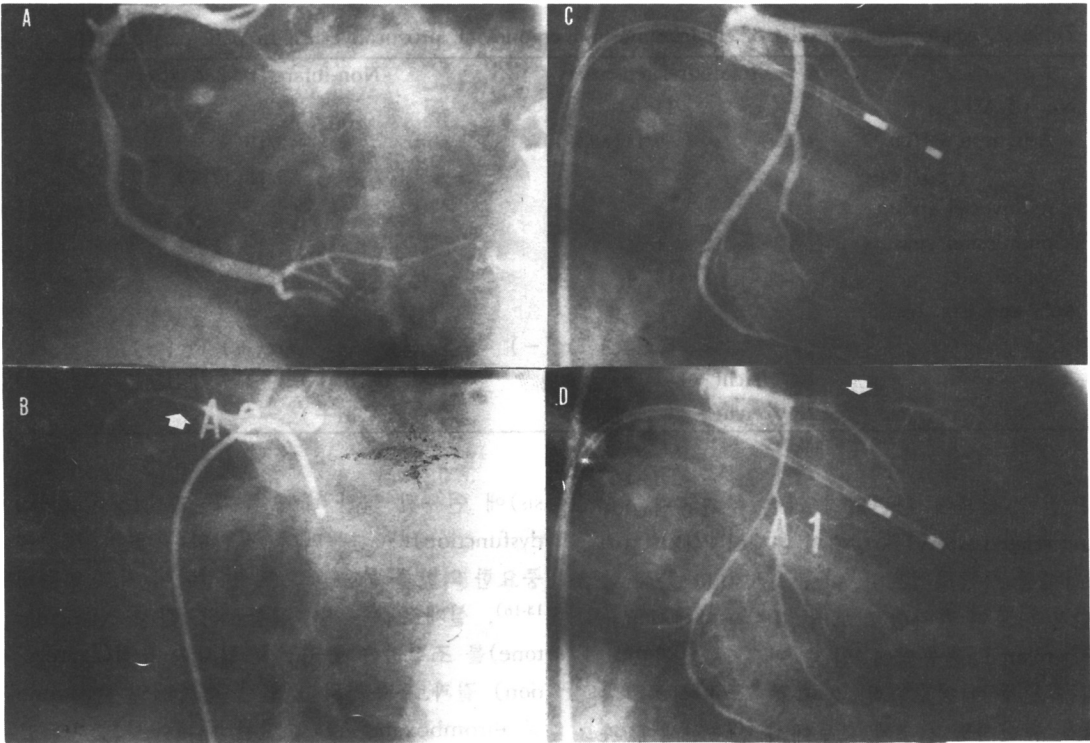


Fig. 1. A : Initial right coronary angiogram demonstrating normal coronary arteries without any luminal irregularities. B : after acetylcholine intracoronary injection of 50ug demonstrating total occlusion of the proximal portion of right coronary artery. C : initial left coronary arteriography and after acetylcholine 20ug intracoronary injection(D) demonstrating subtotal occlusion of proximal portion of LAD.

Table 1. Clinical profiles of study patients

Total numbers of coronary angiogram in acute myocardial infarction from June '89 to Jan '91

82

Acute MI with angiographically normal or near normal coronary arteries.

11(13.4%)

Age (mean, yrs)	48 ± 13
Sex(M/F)	11/0
Previous Angina History	4
Smoking	10
MI, Anterior	8
Inferior	3

MI : myocardial infarction

이 8예, 하벽 심근경색이 3 예였다(Table 1).

2) 심근경색에 관련된 관동맥(infarct-related ar-

tery)은 11분지 중에, 9분지 (82%)에서 Ach에 양성 반응을 보였고, 이중 다혈관 경련이 3예, 다병변 경련이 1예 있었으며, 총 13부위에 경련반응을 보였다. Ach 양성인 5예에서는 Erg검사도 병행 하였으며, 이중 4예는 Erg도 양성이었으나 1예는 Ach은 양성이었으나 Erg는 음성이었다(Table 2).

3) 심근경색에 관련된 관동맥에 경련 반응이 있을 때는 증상이나 심전도 소견에 의의있는 변화는 없었으며, Ach에 의한 반응은 관동맥 조영 소견상 완전 폐쇄 경련이거나 subtotal인 경우를 양성 반응으로 하여, 경련에 의한 협착 정도는 평균 97.6%였으며, Erg 양성인 4예는 모두 Ach에 양성인 경우로 경련에 의한 협착정도는 81.7%로 Ach에 의한 경련 부위와 동일하였다.

Table 2. Angiographic results of actylcholine and ergonovine provocative test in patients with MI

	Infarct-related artery		Non-infarct related artery			
No. of Ach. test	11		18			
Ach. test(+)/Pts	9/11(82%)		3/10(30%)			
(+)/Vessel			3/18(17%)			
multivessel spasm	3					
multilesion spasm	1					
spasm site	13		3			
Ach. and Erg. test(5)						
	Erg(+)	Erg(-)	Erg(+)	Erg(-)		
	Ach(+)	4	1	Ach(+)	1	1
	Ach(-)			Ach(-)		

4) 심근 경색에 관련되지 않은 주관동맥(non infarct-related artery)은 10예의 환자에서 18분지에 Ach검사를 시행하였으며, 이중 3분지(17%)에 양성 반응을 보여 환자별로 보면 30% 환자에서 non infarct-related 관동맥에 양성 반응을 보였으며, 이때는 모두 심전도변화 및 흉통 등의 심허혈의 증상을 동반하였다. 3예 모두에서 심근경색에 관련된 관동맥은 Ach 검사에 양성반응을 보였다. 3예중 2예에서 Erg검사를 병행한 경우로, 이중 1예는 Erg 양성, 1예는 음성이었다. Erg에 양성인 1예의 경련에 의한 협착 정도는 82% 였다.

고 안

급성 심근경색증 환자의 일부에서는 관동맥 조영 소견상 정상 소견을 보이는 경우가 있는데, Campeau등³⁾에 의해 처음 서술된 이래 1~12%의 빈도를 보고하고 있다⁴⁻⁸⁾. 이런 경우 주된 원인 기전으로는 관동맥 경련(spasm) 및 혈전(thrombi) 형성을 들 수 있으며, 심근염이나 판막질환 같은 기존 심질환을 갖고 있는 경우는 관동맥 색전이 그 원인기전 일수도 있으며, 그외 비후성 심근병증에서와 같이 상대적으로 심근의 산소 요구량이 증가하는 경우와 기능적으로 관동맥 혈류가 심하게 감소하는 경우로 악성 고혈압, 심한 대동맥판막 질환, 폐색전증, 쇼크나 급성빈혈 등이 심근경색을 유발시키는 예를 들 수 있겠다^{1,9-12)}.

최근 들어서 관동맥의 죽상경화증(atherosclero-

sis)에 연유된 혈관 내막의 기능장애(endothelial dysfunction)가 관동맥의 경련이나 혈전 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 인정되어 지고 있는데¹³⁻¹⁶⁾, 실제로 관동맥 평활근의 긴장도(vascular tone)를 조절하는 주기전을 혈소판 응집(aggregation) 결과로 유리되는 혈관 수축제인 serotonin 및 thromboxane A2와, 혈관 내피에서 분비되는 물질로써 혈관 이완 및 항혈소판 응집 작용을 갖는 prostacycline(PGI2)의 길항 작용으로 이해하고 보면¹⁷⁾, 죽상경화로 인한 내피 손상이 경련 유발에 기여하리라는 가정은 쉽게 받아들여 질 수 있겠다. 하지만 관동맥경련의 기전에 관해서는 아직도 정확히 밝혀진 것이 없는 실정이며, 자율 신경계를 통한 혈관긴장도 조절 기능의 이상 및 혈관 내에 순환하고 있는 혈관 수축 물질에 대한 비특이적인 과민 반응(nonspecific hypersensitivity)등¹⁸⁾을 그 기전으로 설명하고 있다. 임상적으로는 변이형 협심의 진단이나 관동맥경련을 유발시키는 방법으로 ergonovine maleate 정주 검사를 시행하고 있으며, 실제로 그 예민도는 98% 이상으로 높게 보고되어 있으나 ergonovine maleate가 선택적인 serotonin수용체를 통하여 작용 한다는 사실로 미루어¹⁹⁾, ergonovine 유발검사로써 혈관내피세포의 기능장애가 관여되는 다른 여러 가능성 있는 관동맥경련 기전을 모두 설명 할 수는 없을 것으로 사료된다. 최근 들어 acetylcholine에 의한 혈관 이완 작용은 혈관의 내피세포가 유지된 상태에서 만 이루어진다고 보고된 이래, 혈관내막은 확산이

가능한 수용성 물질 endothelium-derived relaxing factor(이하 EDRF)를 분비하여 혈관을 이완 시키므로써 혈관긴장도 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다^{20,21)}. EDRF의 생리학적인 역할은 혈관 이완작용 외에도 혈소판 응집을 방해하여¹⁸⁾, 혈소판응집의 결과로 유리 되는 serotonin, thromboxane A2등에 의한 혈관 수축작용을 길항하므로써 혈관 긴장도 조절에 관여한다. 일반적으로 죽상경화증(atherosclerosis)이 혈관의 긴장도에 미치는 영향은 serotonin 이나 다른 혈관 수축제에 대한 혈관의 수축반응이 커지고^{22,23)}, acetylcholine에 의한 혈관 내막 의존성 이완 작용(endothelium-dependent relaxation)이 손상되는 것으로 밝혀 졌으며 이미 동물실험 및 사람의 관동맥에서 이를 증명하였다²⁴⁻²⁶⁾. 이는 혈관내피세포의 손상 혹은 기능저하로 인하여 EDRF 분비가 감소되어 serotonin 및 thromboxane A2등의 혈관 수축작용을 길항하지 못하기 때문으로 이해할 수 있는데, 이러한 죽상경화증에 의한 EDRF 분비의 감소는 병소 부위에 국소적인 혈소판응집(adhesion & aggregation)과 백혈구 유착 및 투과를 증가시켜 결국 죽상경화증의 악화를 조장하게 된다²⁷⁾. 혈관 내피세포 손상이나 기능저하는 관동맥 경련의 주된 원인적 요인으로 사료되나 그외의 평활근의 과민 반응(receptor density의 증가), 혈소판 및 염증 세포들로부터의 혈관 수축물질 형성, 염증세포들에 의한 free radical 형성 및 자율신경계의 국소적인 기능이상 등이 복합적으로 관여하는 것으로 보고있다²⁸⁾.

더우기 정상 관동맥 소견을 보이는 심근경색의 경우, 관동맥 경련이 그 주된 원인이 될 수도 있으나 acetylcholine에 의한 심한 수축반응(완전 폐쇄수축, 양성반응)이있다고 해서, 곧 이러한 환자의 심근경색이 관동맥 경련에 의한 것으로만 단정적으로 설명 할 수는 없겠다. 혈관의 내피세포는 EDRF 뿐만이 아니라, tissue plasminogen activator 및 prostacyclin을 분비하여 내막을 non-thrombogenic하게 유지하게 되는데 내피세포가 손상된 상태에서는 내막에 혈전이 쉽게 생길 수 있으며(thrombogenic), 이러한 경우는 관동맥내 혈전형성이 심근경색의 직접적인 원인이 될 수 있다¹⁴⁾.

결국 관동맥 경련과 혈전 사이에는 밀접한 관계가 지워져 있으며, 많은 경우에 있어서는 이러한 경련과 혈전이 촉발해서 일어난다는 사실을 관찰하였다²⁹⁻³²⁾.

본 고찰에서는 심근경색에 관련된 혈관의 경우 Ach 유발검사로 82%에서 양성 반응을 보였는데 이는 조영 소견상으로는 정상 혹은 거의 정상으로 보이지만 이미 미시적인 조기 죽상 경화증(premature atherosclerosis)이 진행되어 혈관 내막의 기능 이상을 갖고 있다는 간접적인 증거가 될 수 있겠다. 더우기 Erg 검사를 같이 시행한 5예중 4예에서는 Ach으로 양성 반응을 일으킨 같은 자리에 75% 이상의 수축 반응을 보였는데 이러한 경우 관동맥경련이 급성 심근경색의 직접적인 원인적 역할을 했을 것으로 추측 할 수 있으며, 또한 2가지 다른 검사로 같은 자리에 수축반응을 일으킨 것으로 보아서는 어느 한 자리의 국소적인 병리기전이 관동맥 경련에 크게 관여하고 있으리라는 가정을 쉽게 이해할 수 있겠다.

과거 이런 환자들에서의 Erg검사가 뚜렷한 결론을 제시하지 못했고 경색후에도 운동부하 검사 등으로 통상적인 경험에 바탕을 두고 치료방향을 설정하게 되는데, Ach 유발검사로 심근경색에 관련되지 않은 관동맥(non-infarct related artery)의 병적인 경련 여부를 확인해보므로써 보다 적극적인 치료지침을 세울 수 있겠다. 본 고찰에서는 non-infarct related 관동맥 18분지중 3분지(17%), 3예(30%)의 환자에서 Ach 유발검사에 양성 반응을 보였으며 이때 심근경색에 관련된 관동맥은 모두 Ach 검사에 양성반응을 보인 경우였다. 본 연구에서는 관동맥조영 및 Ach 검사를 급성 심근경색후 7~10 일에 시행하였는데, 이 시점에서의 non-infarct related관동맥의 Ach 유발검사 양성반응이 과연 임상적으로 환자의 장기예후에 어떤 중요성을 갖는 것인지는 추후 계속적인 추적 관찰을 요하는 과제인 것이다.

구미의 임상 문헌고찰에서 정상 관동맥조영소견을 보인 심근경색증의 빈도는 1~2%이며 박⁸⁾ 및 본 고찰에서의 빈도가 12~13.4% 로 현저히 높은 이유는 아직 확실히 규명 할 수는 없으나, 일본^{33,34)}이나 한국³⁵⁾에서 많은 변이형 협심증의

예를 보고하는 것으로 미루어 동양에 그 빈도가 다소 많은 것으로 추측해 볼 수 있겠으며, 따라서 부분적으로 관동맥경련이 관여할 것으로 생각되는 정상관동맥 심근경색증의 빈도 역시 구미에 비해 높은 것으로 이해되나, 이 역시 계속적인 추적관찰을 요하는 과제로 사료된다. 임상적으로 이런 환자들은 협착 병변이 있는 심근경색증 환자 군에 비해서 평균 연령이 낮아, 35세 미만인 경우가 16~45%에 이르는 것으로 보고하고 있으며^{36,37)} 본 고찰에서도 평균 연령이 48세로 다소 젊은 층임을 알 수 있다. 위험 인자와의 관계는 적으나 특히 흡연은 혈전 인자로서 중요한 역할을 하는 것으로 생각하고 있으며^{38,39)}, 본 고찰에서도 11예중 10예(91%)에서 20pack-year 이상의 흡연경력을 갖고 있었다. 7예(64%)에서는 과거력상 전혀 흉통이나 협심증의 병력이 없었으나 4예에서는 최근 2개월 내에 한두번 정도의 비정형 휴지기 흉통을 호소하였다. 그외 정상관동맥소견을 보이는 환자군에서의 특징은 심내막 심근경색의 빈도가 다소 높은 것으로 되어있으나⁴⁰⁾, 본 고찰에서는 11예 전예가 전층(transmural) Q wave 심근경색소견을 보였다.

결 론

정상 관동맥조영 소견을 보이는 급성심근경색증은 임상적으로 고유한 특성을 갖는 환자군으로 사료되며 비교적 젊은 연령층에서 협심증의 병력 없이 나타나며 대부분의 경우에서 흡연의 경력을 갖는다. 이러한 경우 병리 기전으로는 관동맥 경련 및 혈전 형성이 중요한 역할을 할 것으로 사료되는데, 본 연구에서는 Ach을 관동맥 내로 투여 해 보므로써 혈관내막의 기능이상(endothelial dysfunction)이 경증의 죽상경화증과 관련되어 관동맥 경련 및 혈전형성을 촉발할 수 있다는 가정 및 관동맥경련의 기전을 설명해보고자 하였다.

정상 관동맥 급성 심근경색증 환자에서의 Ach 관동맥내 투여에 의한 경련 유발 검사는 비교적 안전하고 임상적으로도 유용한 정보를 얻을 수 있는 중요한 검사로 사료되며, 특히 30%의 환자에서는 non-infarct related 관동맥에도 경련성 양성 반응을 보이는 것을 확인 할 수 있었는데, 이의 임상적인 의의 및 장기 예후에 미칠 영향등은 추후

계속적으로 관찰 연구되어야 할 과제로 사료된다.

References

- 1) Maseri AL, Abbate A, Baroldi G, et al : *Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction*. *N Engl J Med* 229 : 1271, 1978
- 2) Buja LM, Willerson JT : *Clinicopathologic correlates of acute ischemic disease syndromes*. *Am J Cardiol* 47 : 343, 1981
- 3) Campeau L, Lesperance J, Bourassa MG, Ashkian PB : *Myocardial infarction without obstructive disease at coronary arteriography*. *Can Med Assoc J* 99 : 837, 1968
- 4) Arnett EN, Roberts WC : *Acute myocardial infarction and angiographically normal arteries : An unproven combination*. *Circulation* 53 : 395, 1976
- 5) Andrew Rosenbalt, Arthur Selzer : *The nature and clinical features of myocardial infarction with normal coronary arteriogram*. *Circulation* 55 : 578, 1977
- 6) 박승정 · 정남식 · 조승연 · 심원홍 · 이웅구 : 관동맥조영촬영영상 유의한 협착을 보이지 않은 심근경색증 환자 6예 보고. *순환기* 17 : 175, 1987
- 7) 최동주 · 고팡곤 · 김효수 · 김철호 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈이영우 : 정상 관동맥 조영술을 보이는 급성 심근경색증의 임상적 고찰. *순환기* 18 : 345, 1988
- 8) 박승우 · 박대균 · 최기준 · 권현철 · 조명찬 · 김준수 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 정상 관동맥 조영상을 갖는 급성 심근경색증의 임상상. *대한내과학회잡지* 39 : 6 : 737, 1990
- 9) Handerson RR, Hansing CE, Razavi M, Rowe GC : *Resolution of an obstructive coronary lesion as demonstrated by selective angiography in a patient with transmural infarction*. *Am J Cardiol* 31 : 785, 1973
- 10) O'Reilly RJ, Spellerg RD : *Rapid resolution of coronary artery emboli*. *Ann Intern Med* 81 : 348, 1974
- 11) Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley B : *Coronary artery embolism and myocardial infarction, a clinicopathologic study of 55 patients*. *Ann Intern Med* 88 : 155, 1978
- 12) Weisse AB, Lehan PH, Ettinger PO, Moschos

- CB : *The fate of experimentally induced coronary artery thrombosis. Am J Cardiol* 23 : 299, 1969
- 13) 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
 - 14) Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RA, Gimbrone MA Jr : *Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. J Exp Med* 160 : 618, 1984
 - 15) 송재관 : 내피세포유래 혈관확장물질과 관동맥경련. *순환기부록* 20 : 3, 487, 1990
 - 16) 최동주 · 조명찬 · 김준수 · 김영권 · 김치정 · 손대원 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 관동맥 조영술상 관동맥 연축을 동반한 심근경색증. *순환기* 20 : 4 : 668, 1990
 - 17) Mehta JL : *Prostaglandins : regulatory role in cardiovascular system and implications in ischemic heart disease. Int J Cardiol* 4 : 249, 1983
 - 18) Ginsburg R, Bristow MR, Davis K, Dibiasse A, Bilingham ME : *Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. Circulation* 69 : 430, 1984
 - 19) Yokoyama M, Goldman M, Henry PD : *Super-sensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine in partially mediated through a serotonergic mechanism. Circulation* 60(suppl 2) : 2-100, 1979
 - 20) Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, et al : *Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. Proc Natl Acad Sci USA.* 72 : 2106, 1982
 - 21) Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, et al : *Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. Ann Rev Physiol* 48 : 307, 1986
 - 22) Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S : *Endothelium-dependent inhibition of platelets aggregation. Br J Pharmacol* 88 : 411, 1986
 - 23) Henry PD, Yokoyama M : *Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine : Mediation by a serotonergic mechanism. J Clin Invest* 66 : 306, 1980
 - 24) Bosaller C, Habib JB, Yamamoto H, William C, Wells S, Henry PD : *impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary and rabbit aorta. J Clin Invest* 79 : 170, 1985
 - 25) Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AG : *Effect of hypercholesterolemia on the vascular reactivity in the rabbit. Circ Res* 58 : 552, 1986
 - 26) Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG : *Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. Circ Res* 58 : 783, 1986
 - 27) Ross R : *The pathogenesis of atherosclerosis-An update. N Engl J Med* 314 : 488, 1986
 - 28) Ganz P, Alexander RW : *New insights into the cellular mechanisms of vasospasm. Am J Cardiol* 56 : 11E, 1985
 - 29) Helletrom HR : *Coronary artery vasospasm : the likely immediate cause of myocardial infarction. Br Heart J* 41 : 426, 1979
 - 30) Hills LD, Brownwald E : *Coronary artery spasm. N Engl J Med* 299 : 695, 1978
 - 31) Gerts SD, Uretsky G, Wajsborg RS, Navot N, Gotsman MS : *Endothelial cell damage and thrombosis formation after partial arterial constriction : relevance to the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction. Circulation* 63 : 476, 1982
 - 32) Zelinger AB, Abramowitz BM, Schick EC, Ryan TJ : *Variant angina culminating in coronary thrombosis and myocardial infarction. Chest* 82 : 288, 1982
 - 33) Miwa K, Goto M, Lee JD, Matsuyama F, Shimizu H, Kato T, Hara A, Nakamura T : *Super-sensitivity of coronary arteries in variant angina to spasm induced by intracoronary acetylcholine. Am J Cardiol* 61 : 77, 1988
 - 34) Okumura K, Yasue H, Horio Y, Takaoka K, Matsuyama K, Kugiyama K, Fujii H, Morikami Y : *Multivessel coronary spasm in patients with variant angina : a study with intracoronary injection of acetylcholine. Circulation* 77 : 535, 1988
 - 35) 박영배 · 이영우 : 관상동맥 경련에 관한 연구. *순환기* 18 : 161, 1988
 - 36) Betriu A, Pare JC, Sanz GA, Cassals F, Magria J, Castaner A, et al : *Myocardial infarction with normal coronary arteries : a prospective study. Am J Cardiol* 48 : 28, 1981
 - 37) Thompson SI, Vieweg WVR, Alpert JS, Hagan AD : *Incidence and age distribution of patients*

- with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. Catheter Cardivasc Diag 3 : 1, 1977*
- 38) Chesbro JH, Fuster V, Elveback LR, Fry RL : *Strong family history and cigarette smoking as a risk factors of coronary artery disease in young adults. Br Heart J 47 : 78, 1982*
- 39) Fuster V, Chesbro JH, Frye RL, Elveback LR : *Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young : the effect of cigarette smoking, strong family history and medical therapy. Circulation 63 : 546, 1981*
- 40) Legrand V, Deliege M, Henrard L, Boland J, Kuibertus H : *Patients with myocardial infarction and normal arteriogram. Chest 82 : 678, 1982*