

이형 협심증에서의 관동맥 긴장도*

서울대학교 의과대학 내과학교실

한경일 · 한기훈 · 박승우 · 김영권 · 손대원 · 이명묵 · 박영배 · 서정돈

= Abstract =

The Vasomotor Tone In Vasospastic Angina

Kyung Il Han, M.D., Ki Hoon Han, M.D., Seung Woo Park, M.D.,
Suk Keun Hong, M.D., Dae Won Sohn, M.D.,
Myoung Mook Lee, M.D., Young Bae Park, M.D., Jung Don Seo, M.D.

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

To evaluate the coronary vasomotor tone in vasospastic angina, we compared the diameters of non-spastic segments of vasospastic group with those of control group. The internal diameters of each segment of three major coronary arteries were measured on the basal coronary angiogram, and nitroglycerin administration after provocation with ergonovine or acetylcholine.

The vasospastic angina group consisted of 26 patients(20 males, 6 females, mean age of 54 years) and control group consisted of 25 patients(7 males, 18 females, mean age of 55 years). The basal coronary arterial diameters in vasospastic angina group were smaller than those in control group($p < 0.05$) except the distal segment of right coronary artery. The percent dilation ratio** in vasospastic angina group was greater than that in control group($p < 0.05$).

In vasospastic angina group there was no significant difference in the degree of constriction after provocation with ergonovine or acetylcholine between proximal and distal segment. These observations suggest that in vasospastic angina, basal coronary arterial tone is increased in the entire coronary arterial tree and the localized spasm may reflect local hyperresponsiveness.

Percent Dilation Ratio** = $\frac{\text{diameter after nitroglycerin} - \text{basal diameter}}{\text{basal diameter}} \times 100$

KEY WORDS : Coronary artery spasm · Coronary vasomotor tone.

*본 논문의 요지는 1990년도 추계 순환기 학술대회에서 발표된 내용임.

*본 논문은 1991년도 서울대학교 병원 특진 연구비 보조로 이루어 졌음.

서론

관상 동맥 긴장도의 변화는 국소적 관상 동맥 연축에 의한 이형 협심증의 기전으로써 뿐만 아니라 전반적 혈관 긴장도의 증가로 인하여 안정성 협심증 환자에서 협심증을 일으키는 역치를 변화시키는 등 심근 허혈을 일으킬 수 있는 동적 기전으로 인정되고 있다^{6,14}). 이형 협심증 환자의 경우 증상을 유발시키는 국소 관상 동맥 연축뿐 아니라 전반적 관상 동맥 긴장도가 증가되어 있다고 보고되고 있다¹²).

이에 저자들은 연축이 발생되지 않는 부위에서, 즉 정상 혈관의 기저 상태의 혈관내경과 퍼센트 확장비를 정의하고 이를 연축이 유발되거나 증명된 이형 협심증군과 정상 대조군을 비교하고자 하였으며 ergonovine이나 acetylcholine으로 유발 검사시 근위분절과 원위 분절 사이에 차이가 있는지를 평가해 보고자 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대 상

1988년 10월 부터 1990년 7월 까지 본원에 내원한 환자 중 관상동맥조영술을 시행 하고 ergonovine 또는 acetylcholine 으로 유발 검사를 한 51명을 대상으로 하였으며 이들을 2군으로 나누어 제 1군은 이형 협심증 군으로 의미있는 기질적 협착이 없고 과거에 심근 경색증 병력이 없으며 ergonovine 이나 acetylcholine 으로 유발 검사 시 양성 반응으로 나타난 26명을 대상으로 하였으며 제 2군은 대조군으로서 관동맥 조영술 상 의미있는 기질적 협착이 없고 흉통이 없거나 비전형적인 흉통을 호소하며 ergonovine 이나 acetylcholine 으로 유발검사시 음성으로 나타난 25명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 관동맥 조영술

모든 항협심증 약물은 심혈관 조영술을 시행하기 24시간 이전에 끊었으며 흉통이 투약 중단시 발생하였을 경우에는 니트로글리세린 설하정만으

로 조절하였다. 시술 전처치로서 diazepam 10mg을 경구로 투여하였다. 표준 방법 우심도자술과 좌심도자술을 시행한 후 우전사위 30도 각도에서 좌심실 조영술을 시행하였다. 관동맥 조영술은 Judkins 방법으로 시행하였다.

유발검사는 ergonovine을 0.05mg, 0.1mg, 0.2mg을 정맥내 주사하였고 2분 뒤 심혈관 조영술을 기록하였다. 첫 용량으로 반응하지 않은 경우는 다음 용량으로 투여하였다. acetylcholine 투여량은 우관동맥은 20 μ g, 50 μ g을 순차적으로 투여하였으며 좌관동맥은 20 μ g, 50 μ g, 100 μ g 순으로 투여하였으며 유의한 관동맥 협착이 발생하면 acetylcholine 증량을 하지 않았다. acetylcholine은 관동맥 내로 주사 후 2분 뒤 심혈관 조영술을 실시하였다.

협착 발생 유무와 관계없이 유발 검사 후 니트로글리세린을 200 μ g 관동맥내로 주사 후 2분 뒤 심혈관 조영술을 실시하였다.

2) 분 석

심혈관 조영 필름을 Targano projector의 화면을 이용하여 계측하였으며 투사방향은 우관동맥은 좌전사위 60도 좌전하행지와 좌선회지는 우전사위 30도에서 각각 확장말에 측정하였다. 측정부위는 관상동맥을 우관동맥과 좌전하행지는 근위부, 중간부, 원위부로 좌선회지는 근위부와 원위부로 나누고 각 분절의 가장 근위부에서 측정하였다 (Fig. 1). 7F 관동맥 카테터의 직경인 2.33mm로 실제 계측된 카테터의 직경을 나누어준 값을 확대 계수로 하여 실제 혈관 직경을 교정 산출하였다. 경련이 온 부위와 90% 이상 경련이 온 그 원위부는 측정에서 제외시켰다.

결 과

1. 환 자

제 1군은 남자 20명과 여자 6명으로 평균 연령은 54세 였고 연령 범위는 35세 부터 75세 였다. 제 2군은 남자 7명 여자 18명 평균 연령은 55세 였고 연령 범위는 29세 부터 68세 였다.

2. 기저 관상동맥 내경

이형 협심증 환자군에서 기저 내경은 근위, 중간부위, 원위 좌전하행지에서는 각각 3.37 ± 0.10 ,

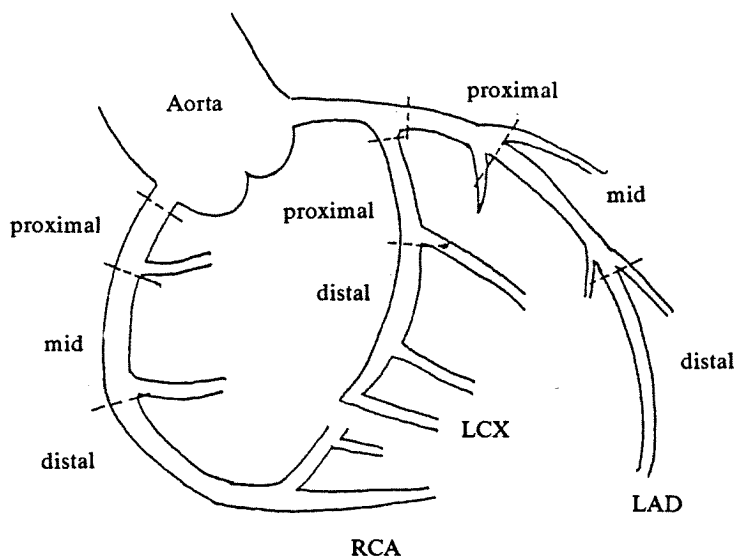


Fig. 1. The location of measurement.

3.02±0.10, 2.35±0.09mm 이었으며 근위, 원위 좌선회지는 각각 2.91±0.10, 2.49±0.10mm 이었고 근위, 중간부위, 원위 우관동맥은 각각 3.04±0.15, 2.95±0.15, 2.73±0.16mm 이었다. 이에 대해 대조군에서의 기저 내경은 근위, 중간부위, 원위 좌전하행지에서는 각각 3.70±0.11, 3.45±0.10, 2.86±0.09mm 이었으며 근위, 원위 좌선회지는 각각 3.26±0.11, 3.14±0.13mm 이었고 근위, 중간부위, 원위 우관동맥은 각각 3.61±0.15, 3.36±0.13, 3.00±0.12mm 이었다.

이형 협심증 환자군에서 대조군에 비해 기저 상태의 관상 동맥 내경이 원위 우측 관상 동맥분절을 제외한 각 분절에서 의미있게 작았다($p<0.05$)(Table 1, Fig. 2).

3. 퍼센트 혈관 확장비

기저상태 내경에 대한 기저내경과 니트로글리세린 투여 후와의 내경 차이의 퍼센트 비 (percent vasodilation ratio)도 이형 협심증군에서는 32.4±2.8(%) 대조군에서는 9.4±2.0(%)로 이형 협심증 환자군에서 의미있게 컸다($p<0.05$)(Table 2, Fig. 3).

이형 협심증 환자군에서 ergonovine 또는 acetylcholine에 의한 수축정도(니트로글리세린 투여 후의 내경에 대한 유발검사했을 때 내경 차이 변화의 퍼센트 비)가 근위 분절에서는 34.4±3.5(%) 원위분절에서는 36.9±4.3(%)로 근위분절과 원위 분절 사이에 의미있는 차이는 없었다(Table 3, Fig. 4).

Table 1. The basal coronary artery diameter (mm)

Location	Group I	Group II	p value
LAD proximal	3.37±0.10	3.70±0.11	<0.05
mid	3.02±0.10	3.45±0.10	<0.05
distal	2.35±0.09	2.86±0.09	<0.05
LCX proximal	2.91±0.10	3.26±0.11	<0.05
distal	2.49±0.10	3.14±0.13	<0.05
RCA proximal	3.04±0.15	3.61±0.15	<0.05
mid	2.95±0.15	3.36±0.13	<0.05
distal	2.73±0.16	3.00±0.12	NS

MEAN±S.E.

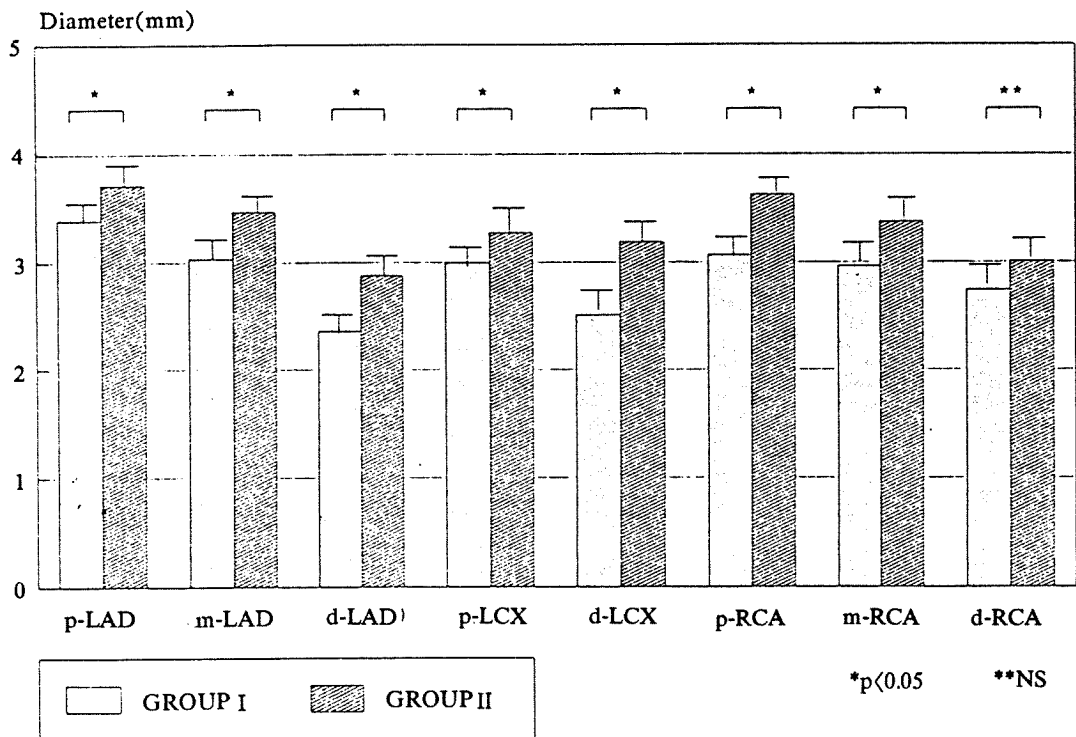


Fig. 2. The basal coronary artery diameter(mm).

Table 2. The percent dilation ratio(%)

Location	Group I	Group II	p value
LAD proximal	34.3± 12.3	16.3± 2.4	<0.05
mid	16.6± 7.1	1.5± 7.5	<0.05
distal	36.3± 11.4	7.5± 3.9	<0.05
LCX proximal	19.3± 7.0	10.8± 3.3	<0.05
distal	29.9± 8.9	12.1± 6.1	<0.05
RCA proximal	41.4± 6.1	7.7± 7.7	<0.05
mid	38.2± 7.5	14.0± 4.0	<0.05
distal	39.2± 5.9	15.0± 10.0	<0.05
Total	32.4± 2.8	9.38± 1.9	<0.05

MEAN±S.E.

고 안

관상동맥 경련의 개념은 Osler¹⁾가 협심증의 주기적인 발생을 설명하기 위해 도입하였으나 Keener와 Resnik²⁾등이 협심증 환자의 관상동맥이 심하게 섬유화되어 있고 석회화되어 있다고 함으로써 평판을 잃게 되었다. 그 후 Prinzmetal³⁾ 등은

죽상경화된 부위의 혈관 긴장도가 증가되었으며 임상적으로는 이형협심증의 원인일 것이라고 제안하였으며 1962년 Gensini⁴⁾등이 혈관조영술을 통해 이것을 증명하였다. 1970년도가 되어서 비로써 MacAlpin⁵⁾ 등에 의해 경련의 개념이 다시 도입되기 시작하였다. 현재 관상동맥 긴장도 변화에 의한 역동적인 관동맥의 내경 감소는 죽상경화나 혈전에 의한 고정적인 관동맥 내경 감소와

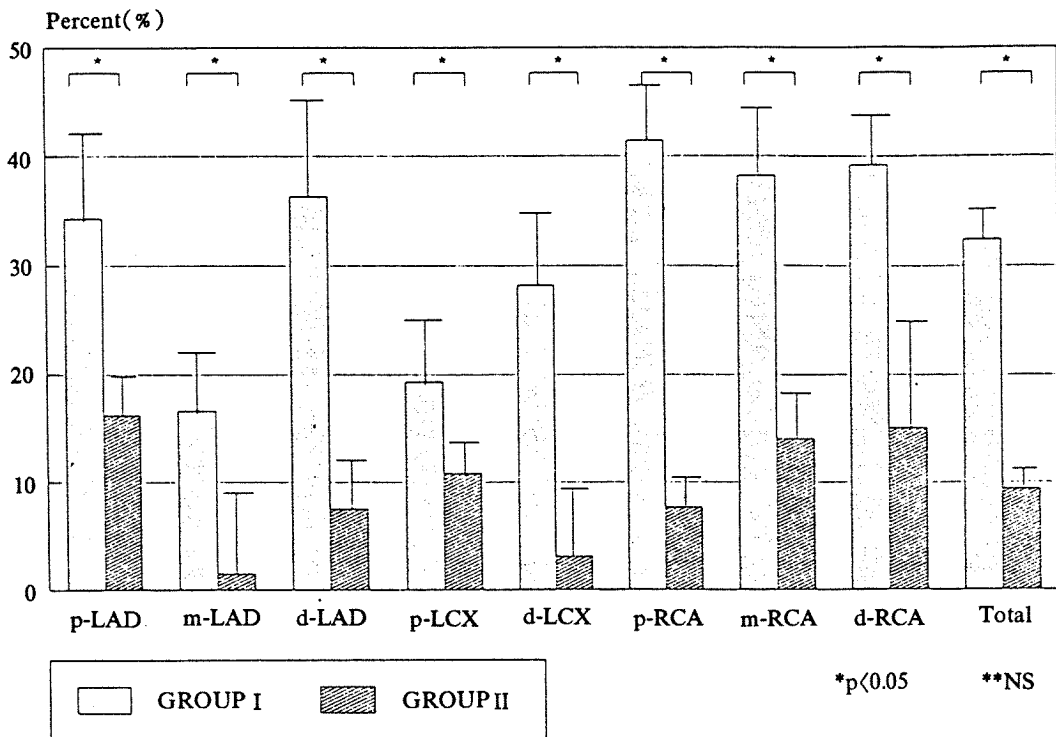


Fig. 3. The percent dilation ratio(%).

Table 3. The percent constriction ratio(%)

Location	Proximal	Distal	p value
LAD	29.8± 3.7	37.2± 8.4	NS
LCX	34.8± 8.3	29.4± 10.5	NS
RCA	46.7± 16.4	41.2± 22.6	NS
Total	34.4± 3.5	36.8± 4.3	NS

MEAN± S.E.

더불어 허혈성 심질환의 주요 원인으로 되어 있다^{6, 14)}. 만성 안정성 협심증 환자에서 죽상 경화 변화는 많아도 이형 협심증을 일으키는 경우는 드물다. 과량의 콜레스테롤을 먹인 토끼의 경우 관상동맥의 반응은 주로 ergonovine에 대하여 과민감성(hypersensitivity)를 보이며 경한 과반응성(30% 이내)를 보이지만 폐쇄적 연축은 보이지 않는다^{22, 23)}. 이형 협심증 환자의 혈장 콜레스테롤치는 만성 안정성 협심증 환자에서의 수치와 유사하다²⁷⁾. 그러므로 죽상경화 plaque 및 혈장 콜레스테롤치는 관동맥 연축의 직접원인이기 보다는 조절역할을 나타낼 것으로 추측된다²¹⁾. 또한 이형 협심증이

없는 환자의 기질적 협착부위에서 ergonovine에 의한 연축은 기하학적으로 예측되는 것보다 적은 것²⁴⁾으로 보아 이형 협심증환자에서 기질적 협착부위의 연축은 국소 과반응성(hyperreactivity)의 결과일 가능성이 크다. 관동맥 연축은 국소 과반응성(hyperreactivity)와 국소 과민감성(hypersensitivity)의 조합에 의해 일어난다고 생각할 수 있는데 연축을 일으키는 양이 연축을 일으키지 않는 혈관에서 수축을 일으키는 용량보다 작지 않기 때문에 주로 국소 과반응성(hyperreactivity)의 현상으로 생각된다²¹⁾. 매우 고농도의 acetylcholine을 정상 관상동맥내 주입시에만 심근허혈을

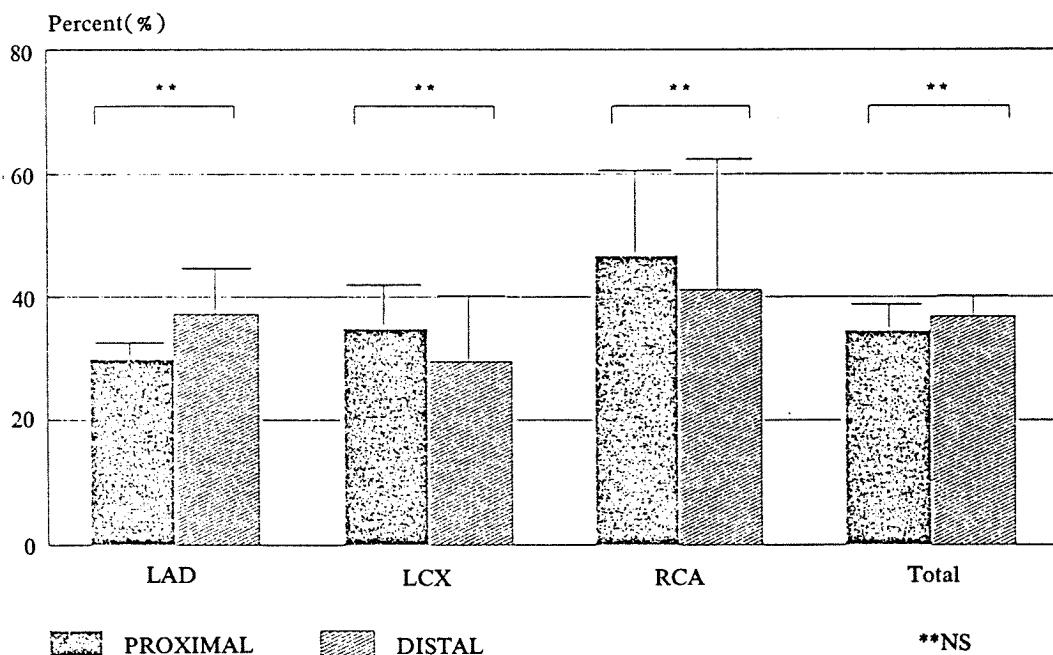


Fig. 4. The percent constriction ratio(%).

일으킬 정도의 수축을 가져오며 이러한 수축도 대개 미만성이며 위치는 연속이 잘 일어나는 근위부보다는 주로 원위부에서 일어난다고 알려져 있다¹⁰⁾.

관동맥의 연속에 관여하는 중요한 기전으로 생각되는 관동맥의 긴장도는 관동맥 내피세포에 의하여 조절되며 그 기전은 내피세포에서 생성되는 확장 물질(endothelium derived relaxing factor, EDRF)과 수축을 일으키는 물질에 의하여 조절된다¹³⁾. EDRF는 반감기가 매우 짧은 nitric oxide로 추정되고 있으며 내피세포에서 L-arginine으로부터 생성된다. 이것의 유리를 촉진하는 것으로서는 혈류와 bradykinin, histamine, vasopressin 등의 autacoid, 혈소판에서 생성된 adenosine diphosphate와 triphosphate (ADP and ATP), serotonin, thrombin 등이 있다. EDRF는 guanylate cyclase를 활성화하여 혈관의 근육에 작용하여 혈관 확장과 함께 혈소판의 작용을 억제한다¹⁴⁾. Nitrate 등의 약물도 EDRF와 비슷한 작용기전을 갖는 것으로 관동맥의 연속이 있거나 유발되었을 경우에 사용하면 관동맥의 연속이 바로 완화될 수 있다¹⁵⁾.

그외에 손을 꼭 쥐 후 30초뒤, cold compressor test 후 1분 뒤 연속이 유발되는 이형 협심증 환자의 경우도 있으므로 neural trigger²⁵⁾도 기여할 것으로 여겨지나 이식된 심장에서도 연속이 관찰²⁶⁾되므로 1차적 요인일 가능성은 적다. 관동맥의 연속은 우리나라를 비롯한 동양에서는 관동맥 질환의 원인으로서 서양에 비하여 빈도가 높은 것으로 추측되고 있으며 이것은 정상 관동맥 조영 소견을 보이는 급성 심근경색증이 서양에 비하여 높은 빈도로 나타나는 것으로도 추측할 수 있다¹⁷⁾. 이형 협심증 증상을 보이는 환자에서 정상 관동맥 조영소견을 보이는 빈도는 서양 백인에서 보다 동양에서 높은 것¹⁸⁻²⁰⁾으로 보아 인종 차이에 따른 요인의 차이도 관여할 것으로 생각된다.

이번 연구에서 우관동맥의 원위부의 기저 내경이 대조군과 이형 협심증군에서 유의한 차이를 보이지 않은 이유는 각 개인 마다의 우측 또는 좌측의 우위도 (dominance) 차이 때문이거나 우관동맥의 원위부가 X-선 발생기와 가까운 위치이어서 필름상에 가장 확대가 되고 이로 인한 측정상의 오차가 높아졌을 가능성때문으로 추측된다.

이번 연구를 통하여 이형 협심증 환자군에서 전반적인 관동맥 긴장도가 높아져 있다고 생각되며 관동맥 연축의 발생은 이런 기저 관동맥 긴장도 증가와 더불어 여러 다양한 내부적 자극물질에 대한 국소적인 혈관 장애가 부가적으로 작용되리라 여겨진다.

요 약

관상 동맥 혈관 긴장도의 변화는 국소적 관상 동맥 연축에 의한 이형 협심증의 기전으로써 뿐만 아니라 전반적 혈관 긴장도의 증가에 의한 안정성 협심증 환자에서의 협심증을 일으키는 역할을 변화시키는 등 심근 허혈을 일으킬 수 있는 동적 기전으로 인정되고 있다. 이형 협심증 환자의 경우 증상을 유발시키는 국소 관상 동맥 연축뿐 아니라 전반적 관상 동맥 긴장도가 증가되어 있다고 보고되고 있다.

이에 저자들은 이형 협심증 환자의 관상 동맥 조영술상 기저상태와 ergonovine 또는 acetylcholine 투여 후의 각 분절에서의 내경변화를 정량적으로 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 협심증 증상 및 관상 동맥 조영술로 증명된 기질적 협착이 없는 이형 협심증 환자는 26명(남 20명, 여 6명, 연령분포 54.2 ± 9.1 세)이며 흉통이 없거나 비전형적인 흉통을 호소하나 관상동맥 조영술상 ergonovine이나 acetylcholine으로 의미있는 관상 동맥 연축을 보이지 않은 대조군은 25명(남 7명, 여 18명, 연령분포 55.0 ± 10.5 세)이었다.

2) 이형 협심증 환자군에서 대조군에 비해 기저상태의 관상 동맥 내경이 원위 우측 관상 동맥분절을 제외한 각 분절에서 의미있게 작았으며($p < 0.05$) 기저상태 내경에 대한 기저내경과 니트로글리세린을 준후의 내경 차이의 퍼센트 비(percent vasodilation)도 이형 협심증군에서는 32.4 ± 2.8 (%) 대조군에서는 9.4 ± 2.0 (%)로 이형 협심증 환자군에서 의미있게 컸다($p < 0.05$).

3) 이형 협심증 환자군에서 ergonovine 또는 acetylcholine에 의한 수축정도(니트로글리세린준 뒤의 내경에 대한, 유발검사했을 때 내경 변화의 퍼센트 비)가 근위 분절에서는 34.4 ± 3.5 (%) 원위분절에서는 36.9 ± 4.3 (%)로 근위분절과

원위분절 사이에 의미있는 차이는 없었다.

이상의 결과들로서 이형 협심증 환자에 있어서는 국소적 혈관 수축이외 다른 부위에서도 전반적으로 관상 동맥 긴장도가 증가해 있다고 추측할 수 있다.

References

- 1) Osler W : *The Lumlean lectures on angina pectoris II. Lancet* 1 : 839-844, 1910
- 2) Keeler CS, Resnik WH : *Angina pectoris : A syndrome caused by anoxemia of the myocardium. Arch Intern Med* 41 : 769-807, 1938
- 3) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wade T, Bor N : *Angina pectoris : I.A variant form of angina pectoris : Preliminary report. Am J Med* 27 : 375-388, 1959
- 4) Gensini GG, Digiorgi S, Murad-Netto S, Black A : *Arteriographic demonstration of coronary artery spasm and its release after the use of a vasodilator in a case of angina pectoris and in the experimental animal. Angiography* 13 : 550-533, 1962
- 5) MacAlpin RN, Kattus AA, Alvaro AB : *Angina pectoris at rest with preservation of exercise capacity : Prinzmetal's variant angina. Circulation* 47 : 946-957, 1973
- 6) 박영배, 이영우 : 관상동맥 경련에 관한 연구 · 순환기 18 : 161, 1988
- 7) Maseri A, Severi S, DeNes M, L'Abbate A, Marzilli M, Ballestra A, Parodi O, Biagini A, Distanti A, Pesola A : *"Variant angina" : One aspect of a continous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Am J Cardiol* 42 : 1019, 1978
- 8) Hillis LD, Braunwald E : *Coronary artery spasm. N Engl J Med* 299 : 695, 1978
- 9) Pickering GW : *Vascular spasm. Lancet* 2 : 845, 1951
- 10) Newman CM, Hackett DR, Fryer M, El-Tamimi HM, Davies GJ, Maseri A : *Dual effects of acetylcholine on angiographically normal human coronary arteries in vivo (abstract). Circulation* 76(suppl IV) : IV-238, 1987
- 11) Meller J, Pichard A, Dack S : *Coronary artery spasm in prinmetal's angina : a proved hypothesis. Am J Cardiol* 37 : 938, 1976
- 12) Hoshio A, Kotake H, Mashiba H : *Significance*

- of coronary artery tone in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 14 : 607, 1989
- 13) Willerson JT, Hillis LD, Winniford M, Buja LM : Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. *J Am Coll Cardiol* 8 : 245, 1986
 - 14) Epstein SE, Talbot TL : Dynamic coronary artery tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 8 : 245, 1986
 - 15) Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al : Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. *N Engl J Med* 229 : 1271, 1978
 - 16) Lindsay J, Pichard A : Acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 54 : 902, 1984
 - 17) 최동주 · 고광곤 · 김효수 · 김철호 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 정상 관동맥 조영술을 보이는 급성 심근경색증의 임상적 고찰 : 순환기 18 : 350, 1988
 - 18) MacAlpin RN : Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. *Am J Cardiol* 46 : 143-153, 1980
 - 19) Maseri A, Severi S, De Nes M, et al : "Variant" angina : one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 42 : 1019-1035, 1978
 - 20) Wiener L, Kasparian H, Duca PR, et al : Spectrum of coronary arterial spasm : clinical, angiographic, and myocardial metabolic experience in 29 cases. *Am J Cardiol* 38 : 945-955, 1976
 - 21) Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC : Coronary artery spasm and vasoconstriction. *Circulation* 81 : 1983-1989, 1990
 - 22) Curry RC, Pepine CJ, Sabom MB, Feldman RL, Christie LG, Conti R : Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease. *Circulation* 1977 ; 56 : 803-809, 1977
 - 23) Brown BG, Lee AB, Bolson EL, Dodge HT : Reflex constriction of significant coronary artery stenosis as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise. *Circulation* 1984 ; 70 : 18-24
 - 24) Feedman B, Richmond DR, Kelly DT : Pathophysiology of coronary artery spasm. *Circulation* 66 : 705-709, 1982
 - 25) Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, Davis G, Maseri A : Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 74 : 1255-1265, 1986
 - 26) Buda AJ, Fowles RE, Schroeder JS, Hunt SA, Cipriano PR, Stinson EB, Harrison DC : Coronary artery spasm in the denervated transplanted human heart. *Am J Med* 70 : 1144-1149, 1981
 - 27) Scholl JM, Benacerraf A, Ducimetiere P, Chabas D, Brau J, Chapelle J, Thery JL : Comparison of risk factors in vasospastic angina without significant fixed coronary narrowing to significant fixed coronary narrowing and no vasospastic angina. *Am J Cardiol* 57 : 199-202, 1986