

변이형협심증 환자의 진단에 있어 Bedside Intravenous Ergonovine Test의 임상적 유용성에 관한 연구

울산의대 서울중앙병원 내과

송재관 · 박성욱 · 두영철 · 김재중 · 박수길 · 박승정 · 이종구

= Abstract =

Clinical Feasibility of Bedside Intravenous Ergonovine Test on the Diagnosis of Variant Angina

Jae-Kwan Song, M.D., Seong-Wook Park, M.D., Young-Cheoul Doo, M.D.,
Jae-Joong Kim, M.D., Su-Kil Park, M.D.,
Seung-Jung Park, M.D., Simon Jong-Koo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan

Establishment of a noninvasive diagnostic method to document coronary vasospasm would be useful in the management of the patients with variant angina, especially in the screening of the patients, evaluation of the therapeutic efficacy of the prescribed drugs and determination of the activity of the disease. The present study was performed to clarify the clinical feasibility and diagnostic validity of bedside intravenous ergonovine test and to determine the variables affecting the diagnostic sensitivity of the test.

The study group consisted of 59 patients with chest pain in whom diagnostic coronary angiography with intracoronary acetylcholine challenge test for the induction of coronary vasospasm was performed : 30 patients were proven to have variant angina and 29 patients to have atypical chest pain. Bedside ergonovine test was done one day after the diagnostic coronary angiography and reversible ST segment displacement(elevation or depression) and/or T wave changes in ECG with ergonovine injection was used as the only positive criteria of the test. A bolus of ergonovine maleate(0.025 or 0.050mg) was injected intravenously at 5 minute intervals up to total cumulative dosage of 0.25 mg, and blood pressure and a 12-lead ECG were recorded every 3 minutes after each injection. Intravenous nitroglycerin of 0.25mg was administered for the termination of the test when hypertension(systolic BP>200mmHg), hypotension(systolic BP<90mmHg) or significant arrhythmia was observed.

Twenty seven out of 30 patients with variant angina developed chest pain or discomfort during the test and among them 22 showed simultaneous reversible ECG changes. In 29 patients with atypical chest pain 11 patients(38%) complained of chest pain or discomfort without reversible ECG change during the test, and the overall sensitivity and specificity

of the bedside ergonovine test were 73% and 100% respectively. The mean cumulative dose of ergonovine which evoked the positive response was 117microgram. The patterns of reversible ECG changes of the positive response were variable : 50% (11/22) showed significant ST segment elevation, while ST segment depression(18%) and T wave changes without ST segment displacement(32%) were observed with ergonovine injection. Degree of disease activity of the variant angina, number of spasm-induced vessels and presence of concomitant fixed lesion are important variables affecting the sensitivity of the test. The changes of blood pressure and heart rate were minimal during the test and there was neither significant arrhythmia nor test-related mortality.

Thus we concluded that bedside intravenous ergonovine test is a safe, sensitive and highly specific test for coronary vasospasm in selected group of patients with chest pain syndrome. Further study with other methods besides ECG to document myocardial ischemia seems to be necessary for improvement of the sensitivity of bedside ergonovine test.

KEY WORDS : Variant angina · Bedside ergonovine test.

서 론

관동맥연축(coronary vasospasm)에 의한 변이형협심증 진단에 있어 자각증상이 있을 당시의 심전도기록이 미비한 경우 임상적으로는 약제투여나 과호흡(hyperventilation)¹⁾ 등의 처치를 통하여 관동맥연축의 유발을 시도하게 되는데, 그 중에서 ergonovine 제제가 가장 표준이 되는 약제로 알려져있다²⁾. 하지만 ergonovine의 투여는 주로 침습적인(invasive) 관동맥촬영술과 같이 시행되어져 왔으며 양성반응의 판정기준에 관동맥촬영소견이 포함되어 그 민감도 및 특이도가 높게 보고되어 있다. 관동맥질환중 심한 죽상경화에 의한 관동맥협착(fixed stenotic disease)의 경우 운동이나 약제를 이용한 여러가지 비침습적인(non-invasive) 부하검사들이 확립되어 있어 진단 및 치료에 큰 도움을 주고있으나 관동맥연축은 아직까지 비침습적인 검사방법이 설정되어 있지않은 상태이다. 특히 우리나라처럼 관동맥연축에 의한 협심증이나 심근경색이 비교적 많은 경우^{3,4)} 비침습적인 검사방법의 확립은 연축의 진단뿐만 아니라 치료효과의 판정 및 질환의 활동도(activity) 측정에 도움이 되리라 사료된다. 이에 저자들은 심도자실이 아닌 병실에서 ergonovine을 정주하여 심전도를 기록하는 Bedside IV Ergonovine Test의 진단적 가치와 부작용, 그리고 변이형협심증 진

단의 민감도에 미치는 요인들을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1. 방 법

1991년 3월부터 8월까지 간헐적인 흉통을 주소로 서울중앙병원에 입원하여 변이형협심증으로 진단받은 30명과 비특이적인 흉통으로 확진된 29명을 대상으로 하였다. 변이형협심증의 진단은 입원 도중 자연적으로 관동맥연축이 유발되어 심전도에 기록되거나 심도자실에서 관동맥조영술 및 관동맥내 acetylcholine 주입시 혈류장애가 동반된 심외막관동맥의 subtotal 혹은 완전폐쇄가 유발되며 흉통, 심전도 변화가 같이 있는 경우를 기준으로 하였다⁴⁾. 대조군으로 이용된 비특이적 흉통질환군은 관동맥조영술상 협착병변이 없고 관동맥내 acetylcholine 주입시 심외막관동맥의 내경이 큰 변화가 없거나 미만성 수축이 유발되며 심근허혈의 주관적, 객관적 지표가 없는 경우로 한정하였다.

2. Bedside I.V Ergonovine Test의 방법

Ergonovine test는 관동맥촬영술이 시행된 바로 그 다음날 6시간 이상의 공복후에 시행되었는데 병력청취에서 관동맥연축이 강하게 의심되는 경우 관동맥촬영 전날 시행되기도 했다. 모든 환자에서 가능한 경우 운동부하검사를 실시하고 자세한 병

력청취를 병행하여 심한 관동맥협착에 의한 협심증이 의심되는 경우는 대상환자에서 제외시켰다. 상지에 정주로(IV line)를 확보하고 ergonovine maleate용액(10mg/cc)을 5분 간격으로 주사하였는데 첫 용량은 25microgram(이하 mcg)으로 시작하여 총투여량이 50, 100, 150, 200, 250mcg이 되도록 25~50mcg씩 증량시켰다. Ergonovine 주입후 3분마다 12 lead 심전도를 기록하였으며, 흉통시작의 유무와 환자상태에 대한 관찰, 그리고 부정맥진단을 위한 심전도 감시가 동시에 시행되었으며 5분마다 혈압및 맥박을 측정하여 활력증후를 기록하였다. Test는 응급처치및 심폐소생술에 능한 시술자 1인과 보조자 2인이 참여하였고 심폐소생술에 이용되는 각종기구나 약제들이 준비된 상황에서 시행되었다.

Ergonovine test는 양성반응이 나오거나 ergonovine 총투여량이 250mcg에 다다를 경우, 또한 심한 고혈압이나(수축기 혈압>200mmHg), 저혈압(수축기혈압<90mmHg) 혹은 심각한 부정맥이 유발되는 경우 nitroglycerin 250mcg을 투여하며 종료하였다.

3. 용어의 정의

a) Bedside I.V. Ergonovine test의 양성반응 : Ergonovine 정주시 흉통이 유발되며 동시에 가역적인 심전도 변화가 동반되는 경우를 검사의 양성반응으로 판정하였는데, Ergonovine 정맥주입후 기록된 심전도에서 ST절의 이동(1mm 이상의 상승 혹은 하강)이나 T파의 변화(역위, peaking 혹은 pseudonormalization)가 관찰되었다가 nitroglycerin 투여로 이러한 변화들이 사라지고 ergonovine 투여전에 기록된 심전도와 같아지는 경우를 가역적인 심전도변화(reversible ECG changes)로 정의하였다.

b) 변이형협심증의 활동도(disease activity) : 입

Table 1. Clinical characteristics of patients with variant angina

	Variant angina (N=30)
Male/Female	22/ 8
High activity/Low activity	17/13
Pure spasm/Mixed disease	21/ 9
Single V. spasm/Multi V. spasm	21/ 9

원당시 흉통발작이 1주일에 5회 이상인 경우 활동도가 높은 것(high disease activity)으로 정의하였다.

c) Mixed disease : 관동맥조영술상 50% 이상의 협착이 있으며 intracoronary acetylcholine test에서 바로 그부위 혹은 다른 혈관 부위에 subtotal or total occlusion이 유발되는 경우 관동맥협착과 연축이 동시에 증명된 "mixed" disease로 정의하였다.

결 과

1. 대상환자

변이형협심증 환자 30명의 평균연령은 54 ± 8 세로 비특이적인 흉통을 호소한 환자 29명의 평균연령(57 ± 10 세)과 통계적인 차이가 없었다. 변이형협심증군은 남자가 22명, 여자가 8명 이었고 대조군은 남자가 6명, 여자가 23명으로 남녀비는 양군에서 큰 차이를 나타내었다. 변이형 협심증 환자들을 세분하여 보면 입원당시 활동도가 높았던 경우(high disease activity)가 17례인 반면 13례가 낮은 활동도를 나타내었고 관동맥촬영술 및 intracoronary acetylcholine test 결과 단일혈관연축(single vessel spasm)이 21예, 다혈관연축(multi-vessel spasm)이 9예 였으며 9명의 환자가 협착 병변과 연축이 동시에 증명된 mixed disease였고 21예는 정상 관동맥에 연축이 발생되었었다(표 1). 단일혈관연축 21예에서 연축이 증명된 혈관을 보면 우관상동맥이 9례로 가장 많았고 좌전하행동맥이 8례, 좌회전지가 4례이었다.

2. Bedside I.V. Ergonovine Test의 결과

Ergonovine 정주시 변이형협심증환자 30명중 27명(90%)에서 흉통이 유발되었으며 이중 22명(73%)에서 가역적인 심전도변화를 동반하였다. 비특이적인 흉통을 호소한 29명중에서 ergonovine test중 38%(11례)에서 흉부불쾌감이나 흉통이 재연되었으나 가역적인 심전도 변화를 동반한 예는 없어 ergonovine test의 양성판정을 가역적인 심전도변화를 기준으로 하였을 경우 전반적인 민감도(sensitivity)는 73%였고 특이도(specificity)는 100%이었다(표 2). ST절의 상승을 양성판정의

Table 2. Results of ergonovine test

	Variant Angina (N=30)	Atypical Chest Pain (N=29)
Chest pain or discomfort	27/30(90 %)	11/29(38 %)
Reversible ECG changes	22/30(73 %)	0/29(0 %)

Overall sensitivity : 73 % (22/30)

Overall specificity : 100 % (29/29)

기준으로 하였을 경우 민감도는 37 % (11/30)이었고 ST절의 하강과 T파의 변화는 각각 13 % (4/30), 23 % (7/30)의 민감도를 나타내었다. 양성판정의 심전도변화 기준을 ST절의 이동(상승 혹은 하강)으로 제한하였을 경우 그 민감도는 50 % (15/30)이었다. 흉통없이 가역적인 변화를 나타낸 예는 없었으며 양성반응을 나타낸 ergonovine의 평균 용량은 $117 \pm 70 \text{mcg}$ 이었다.

3. Ergonovine test의 민감도에 영향을 미치는 변수

표 3은 ergonovine test시 흉통과 가역적인 심전도 변화의 발현에 관여하는 변수들을 정리한 것으로 흉통유발에는 변이형협심증의 진단당시 활동도와 연축이 증명된 혈관의 갯수에 따른 차이가 분명하였지만 pure spasm과 mixed disease는 흉통의 유발빈도에서 통계학적인 차이가 없었다($P > 0.5$). 하지만 변이형협심증의 활동도가 높고 연축이 multivessel이며 “mixed” disease일수록 ergonovine test의 양성기준인 가역적인 심전도변화가 잘 동반되었으며 이는 통계학적인 유의성이 인정되었다($P < 0.001$). 즉 활동도가 높은 군의 ergonovine

test의 민감도는 95 %인 반면에 활동도가 낮은 군은 46 % 이었으며 단혈관연축인 경우 66 %, 다혈관 연축이 89 %의 민감도이었고 pure spasm과 “mixed” disease는 각각 67 %, 89 %를 나타내었다(그림 1, 2, 3).

변이형협심증 환자들 중 ergonovine test에서 음성으로 판정된 8례를 분석해 보면 ergonovine 정주시 흉통유발이 되지않은 경우가 3례 있었고 흉통은 유발되었으나 가역적인 심전도 변화가 동반되지 않는 것이 5례 이었다(표 4). 흉통이 유발되지 않는 3례중 2례는 활동도가 낮으며 관동맥촬영상 단일혈관에 pure spasm이 증명된 경우였고 흉통은 유발되나 심전도 변화가 동반되지 않는 5례중 활동도가 낮으며 관동맥촬영상 단일 혈관에 pure spasm이 증명된 경우가 4례로 역시 대부분(80 %)을 차지하였다.

4. 가역적인 심전도변화의 양상

Ergonovine test시 심근허혈의 객관적인 지표로 사료되는 심전도 변화는 다양하여 그림 4처럼 ST절의 현저한 상승및 방실차단을 보이는 경우도 있었지만 그림 5처럼 ST절의 하강을 기록하는 경

Table 3. Factors affecting the results of the test(%)

	Chest (+)	Pain (-)	ECG (1)	Changes (2)
1. Clinical activity				
high	100	0	95	5
low	77	23	46	54
chi-square	$p < 0.01$		$p < 0.01$	
2. No of vessel				
single V. spasm	86	14	66	34
multi V. spasm	100	0	89	11
chi-square	$p < 0.01$		$p < 0.01$	
3. Pure vs mixed				
pure spasm	90	10	67	33
mixed disease	89	11	89	11
chi-square	$p > 0.05$		$p < 0.01$	

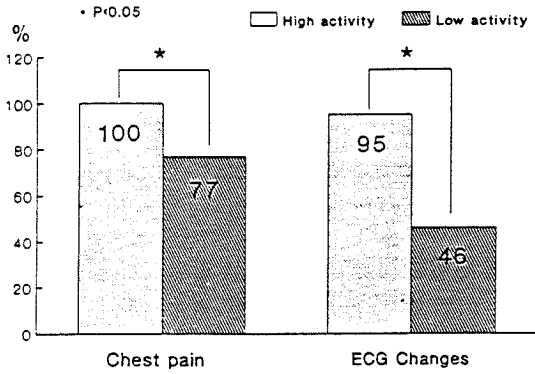


Fig. 1. Effect of clinical activity on the results of bedside ergonovine test : more frequent development of chest pain and reversible ECG changes during the bedside IV ergonovine test in the patients with high disease activity (chest pain attack more than 5 times per week).

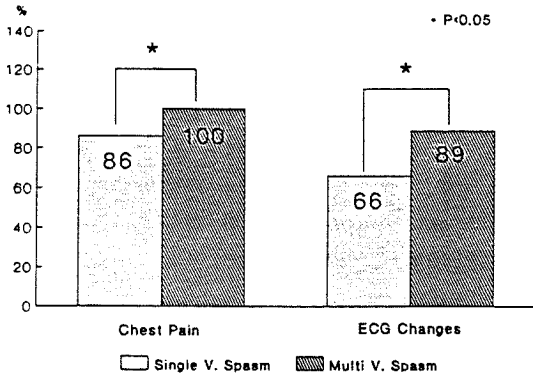


Fig. 2. Effect of numbers of spasm-induced coronary vessels on the results of bedside ergonovine test : chest pain and reversible ECG changes developed more frequently in patients with multivessel spasm.

우도 있었으며 ST절의 이동은 불분명하며 T파의 변화만 관찰된 경우도 있었다. 가역적인 심전도 변화가 유발되어 양성판정을 받은 22례중 11례(50%)에서 ST절의 상승이 기록되었고 ST절 하강이 4례(18%)이었으며 pseudonormalization을 포함한 T파의 변화(역위나 peaking)가 7례(32%) 관찰되었다(표 5). 방실차단이 기록된 3례는 모두 ST절의 현저한 상승을 동반하였다.

5. Ergonovine 투여에 따른 활력증후의 변화와 부작용

그림 6은 ergonovine 정주시 총투여량에 따른

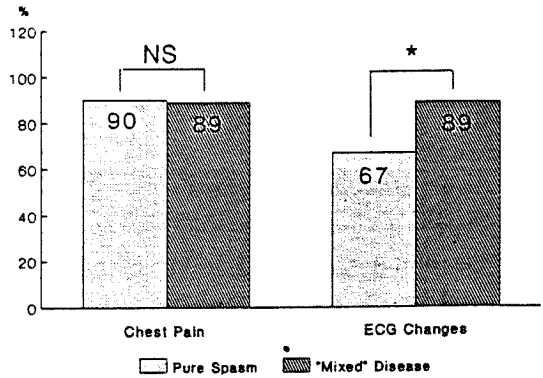


Fig. 3. Effect of concomitant fixed coronary artery stenosis on the results of bedside ergonovine test : while there was no difference in the development of chest pain during the test, reversible ECG changes developed more frequently in the patients with mixed disease.

Table 4. Characteristics of the patients with negative test

• No chest pain :	3pts
Pure & single V. spasm with low disease activity ;	2
Single V. spasm with low activity & mixed component ;	1
• Chest pain without ecg changes	5pts
Pure & single V. spasm with low disease activity ;	4
Pure & multi V. spasm with high disease activity ;	1

Table 5. Patterns of reversible ECG changes

ST segment elevation	
more than 1mm	11/22(50%)
ST segment depression	
more than 1mm	4/22(18%)
Minimal changes*	7/22(32%)
AV block with ST elevation	3/22(14%)

*T wave changes with insignificant ST segment displacement

혈압과 심박수의 변화를 본 것으로 test전 혈압이 $125 \pm 18/77 \pm 13$ mmHg에서 ergonovine 총투여량이 250mcg에 도달했을 경우 $140 \pm 28/83 \pm 14$ mmHg로 약 12%의 증가가 관찰되었다.

맥박은 기저치 69 ± 17 /min에서 ergonovine 투여시 71 ± 10 /min로 큰 변화가 없었다. 혈압과 심박수의 변화는 변이형협심증군과 대조군사이에 통계학적인 유의성이 없었다.

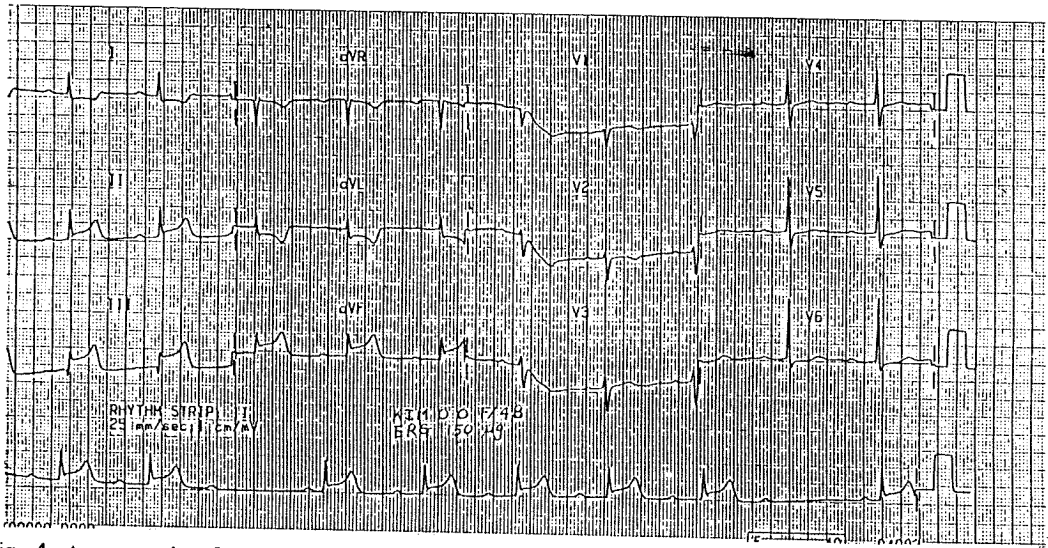


Fig. 4. An example of marked ST segment elevation with AV block during the bedside IV ergonovine test.

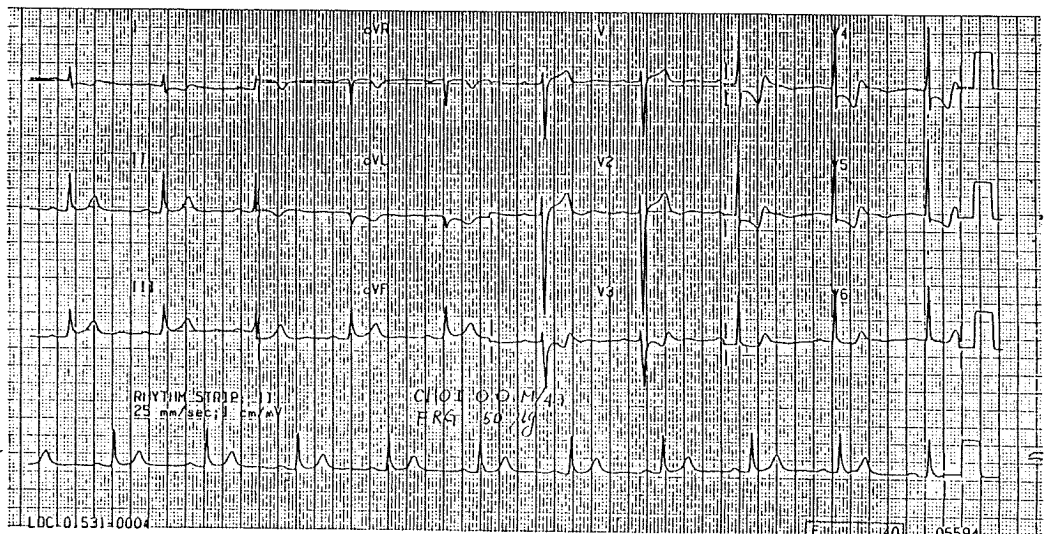


Fig. 5. An example of prominent ST segment depression during the bedside IV ergonovine test.

Ergonovine 정주시 2례에서 두통을 호소하였고 심와부동통및 오심이 2례에서 관찰되었고 견갑부 위 통증이 나타난 경우가 1례 있었다. 이들 증상이 심하여 ergonovine test를 중단한 예는 없었으며 상기 증상 모두 nitroglycerin 주입으로 3-5 분뒤 소실되었다.

고 안

Ergonovine이 관동맥 연속의 유발에 이용된 것

은 1975년 Heupler에 의해 처음 보고되었으며⁵⁾ 그 이후 연속의 인위적인 유발에 사용되던 다른 약제들(metacholine^{6,7)}, histamine⁸⁾ 등)이나 조작법들(cold pressor test⁹⁾, hyperventilation with Tris buffer infusion¹¹⁾에 비해 민감도및 특이도가 높아 연속유발의 표준방법으로 여러 학자들에 의해 인정되었다²⁾. 본래 이 약제는 자궁수축력이 뛰어난 lysergic acid의 유도체로 처음 순환기임상에 도입된 것은 관상동맥허혈을 증명하기위해 1949년 Stein이 사용했다고 하며¹⁰⁾ 이후 특별한 주목을

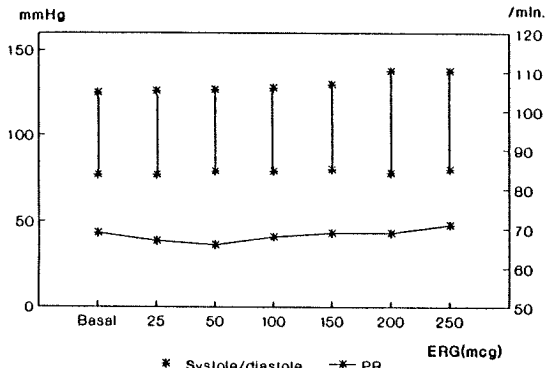


Fig. 6. Hemodynamic changes after IV ergonovine.

받지 못하다가 1972년부터 Cleveland clinic에서 관동맥촬영술과 함께 관동맥연축을 증명하기 위해 시도되었다¹¹⁾.

관혈적인 관동맥촬영술과 같이 시행되는 ergonovine test는 대개 50~100mcg을 초회용량으로 정주하고 2~5분간격으로 100~150mcg씩 증량시켜 총투여량이 400mcg에 도달할때까지 투여하는 것이 보편적이나 소요되는 시간을 줄이기 위해 200 혹은 400mcg을 한번에 주입하는 경우도 있다고 한다¹²⁾. 이 약제의 약물동력학의 특징을 보면 약효발효시간이 1.8~3분 사이로 매우 빠르고 약효의 반감기가 32분에서 116분까지 보고되어 있어¹³⁾ 어느 방법이나 마찬가지로 결과를 초래할 것이라고 예상된다. Ergonovine 정맥주입 후 3~5분 뒤 관동맥촬영과 심전도기록, 흉통의 발생유무를 관찰하는 이 검사법의 민감도는 98%, 특이도는 99%에 가깝다는 것이 초기의 결과이다^{2,11)}.

본 연구를 시행하기 앞서 가장 염두에 두었던 것은 안전성에 관한 지침을 확정하는 것으로 자세한 병력청취와 운동부하검사를 통해 심한 관동맥협착에 의한 협심증을 제외하는 과정이 제일 중요하다고 사료된다. Ergonovine 자체가 혈관수축작용을 갖고있기때문에 약물투여에 따른 혈압상승이 기대되었으나^{14,15)}, 250mcg에 도달할 때까지 기저치보다 약 12%의 미약한 혈압 상승이 관찰되었으며 맥박은 큰 차이가 없어 활력증후의 큰 변화나 이에 의한 후유증은 없었다. 고혈압이 있는 경우 혈관의 긴장도에 영향을 미치는 약제를 모두 끊고 시행해야 하는 본 검사법의 제약때문에 베타차단제나 칼슘길항제를 투여하지 못했

지만 ergonovine 투여로 심한 고혈압(수축기 혈압>200mmHg)이 유발되어 250mcg까지 투여하지 못한 경우는 2례에 불과했고 검사의 민감도에 큰 영향을 미치지 않았다. Ergonovine의 총 투여량이 검사의 예민도에 영향을 미친다는 확실한 자료들은 없었지만 Waters등에 따르면 대부분의 변이형 협심증 환자들이 200mcg 이하에서 양성반응을 나타내었다고 보고되었기에¹⁶⁾ 본 연구에서는 총 투여량을 250mcg까지만 하기로 결정하였으며 그 방법은 안정성 확보를 위하여 25~50mcg씩 점차적으로 증량하는 방법을 사용하기로 했다.

관혈적인 관동맥촬영술과 함께 시행되던 ergonovine test의 양성판정 기준은 ergonovine 주입으로 유발된 국소적인 관동맥연축이 관동맥조영술에서 확인되고 이로 인한 심근허혈의 지표로서 흉통 혹은 가역적인 심전도변화의 동반이 일반적으로 요구된다^{3,11)}. 관동맥연축을 유발시켰을 때의 심전도 변화의 양상은 처음 이형협심증의 증례에서 발표된 ST절의 상승외에 ST절의 하강 혹은 ST절의 이동이 동반되지 않은 T파의 변화 등 다양하게 나타날 수 있으며 경우에 따라서는 심전도 변화가 전혀 동반되지 않은 예도 있을 수 있다. 실제로 박 등이 발표한 논문에 의하면 18예 중에서 ST절의 상승이 11예(61%), ST절의 하강이 2예(11%), ST절의 이동없이 T파만 변화한 경우가 2예(11%)이었고 3예(17%)에서는 심전도상의 변화가 전혀 없었다고 한다³⁾. 또한 Ergonovine Test를 비관혈적으로 처음 이용한 Waters 등의 보고에 의하면¹⁶⁾ ST절의 상승만을 양성반응으로 하였을 때 변이형협심증이 의심되던 62명중 35명(56%)만이 양성으로 판정되어 심전도상의 양성판정 기준이 ST절의 상승으로 국한될 경우 그 민감도를 크게 낮출 수있음을 시사하였다. 관동맥연축과 연관된 심전도 변화의 다양함은 심근허혈과 심전도변화간의 복잡한 관계를 나타내는 현상일 뿐이지 어느 특정한 형태만이 심근허혈을 대표한다고 볼수는 없으며¹⁷⁾ 동일한 환자들을 대상으로 ergonovine test를 시간간격을 두고 반복하여 실시하였을 때 심전도변화가 상이했었다는 Whittle 등의 보고를¹⁸⁾ 토대로 저자들은 ergonovine 투여시 동반되는 ST절과 T파의 모든 변화들을 양성반응으로 정하였다.

본 연구에서 얻을 수 있었던 결론 중의 하나로 ergonovine 주입으로 유발된 흉통은 심근허혈의 비특이적인 소견이라는 점을 들 수 있다. 즉 변이형협심증 환자의 90%에서 ergonovine 정주로 흉통이 발생되었지만 비특이적 흉통질환군의 약 40%에서도 흉통 혹은 흉부불쾌감이 관찰되어 관동맥연축에 의한 심근허혈과의 감별이 어려워 가역적인 심전도변화만이 양성판정의 기준이 될 수 밖에 없었다. Ergonovine이 관동맥연축을 유발하는 기전에 관해 확실한 해답을 제공하지 못하는 것과 마찬가지로 관동맥연축이 배제된 비특이적 흉통질환군의 상당수에서 ergonovine 투여시 흉통이나 흉부불쾌감이 유발되는 현상을 설명할 수는 없었다¹⁹⁾. Ergonovine 투여로 인한 식도경련이 언급되고 있으나^{20,21)} 상기 환자들중 1예에서만 식도내압측정에서 식도경련이 증명되었을 뿐이어서 ergonovine의 다른 약리작용을 시사한다고 사료되며, 특히 nitroglycerin 정주로 증상이 호전되는 것을 보면 ergonovine의 비특이적인 혈관수축작용에 의한 효과일 가능성이 있으리라고 본다.

저자들이 시행한 Bedside Ergonovine Test의 전체 민감도 및 특이도가 각각 73%, 100%로 관혈적인 관동맥촬영과 동반된 ergonovine test에 비해 민감도가 뒤지는 것을 알 수 있었다. 이에 관한 설명으로는 여러가지를 들 수 있으나 이중 관동맥연축이 유발되더라도 주관적인 증상이나 심전도 변화까지 초래되지 않았을 가능성을 가장 큰 요인으로 꼽을 수 있다. 심근허혈이 진행될 때 심전도 변화가 초래될 때까지의 시간적인 간격이 있을뿐만 아니라 심전도 변화의 예민성이 떨어진다는 사실들은 동물실험이나 관동맥풍선성형술시 풍선의 확장으로 완전폐쇄를 유발한 실험에서 증명된 바 있어²²⁾ 관동맥촬영술이 배제된 본 검사법의 한계점이라 볼 수 있다. 향후 심근허혈을 비관혈적이며 객관적으로 그리고 예민하게 입증할 수 있는 방법들이 Bedside Ergonovine Test와 병행되면 이 검사법의 민감도를 크게 향상시킬 수 있으리라 사료된다. 특히 본 연구에서 음성으로 판정된 8명중 5례(63%)에서 흉통은 유발되었으나 심전도변화가 동반되지 않았는데 이들의 흉통이 심근허혈의 이차적인 증상일 가능성이 많아 가역적인 심전도변화로 기준으로 한 본 연구가 Bedside

IV Ergonovine Test의 민감도를 낮추었을 가능성은 충분히 있다고 보며 심근허혈을 좀 더 예민하게 감지할 수 있는 방법이 이용되면 본 test의 민감도를 크게 향상시킬 수 있으리라 사료된다.

본 검사법으로 음성판정을 받은 변이형협심증 환자중 3명은 ergonovine 투여로 흉통이 전혀 유발되지 않았다. 이는 총투여된 ergonovine의 양이 부족했을 가능성도 있으며 관동맥연축의 유발에 사용된 약제인 acetylcholine과 ergonovine의 차이점이라고 볼 수 있다. 즉 본원에서 동일한 환자들을 대상으로 acetylcholine과 ergonovine을 연속유발에 동시에 사용해본 결과에 의하면 연속유발의 일치율이 90%를 넘었지만 일부의 환자에서는 acetylcholine과 ergonovine의 주입에 따른 반응양상이 상이했다⁴⁾. 본 연구에서 관동맥연축 진단의 표준방법으로 관동맥촬영시 시행된 관동맥내 acetylcholine test를 이용하고 비관혈적인 선별검사의 약제로는 ergonovine을 사용하였기 때문에 이것이 본 검사법의 민감도를 낮추었을 가능성도 있으며 이점에 관해서는 계속적인 연구가 필요하다고 본다.

관동맥협착에 의한 협심증의 진단 및 치료효과의 판정에 가장 널리 이용되는 운동부하검사의 민감도 및 특이도에 협착이 일어난 혈관의 개수가 큰 영향을 미친다는 것은 주지의 사실이다. 하지만 현재까지 IV ergonovine test의 민감도나 특이도에 영향을 미치는 변수들이 거론된 적은 없어 본 저자들은 이번 연구에서 연령, 성, 수축기 심근기능 등을 포함한 여러가지 임상지수들이 Bedside IV Ergonovine Test의 결과에 미치는 효과를 분석해 보았다. 그 결과 관동맥연축이 증명된 혈관의 수, 변이형협심증의 임상활동도의 정도 및 병발된 관동맥협착의 여부 등이 본 검사법의 민감도에 큰 영향을 미침을 알 수 있었다. 즉 1주일에 5회 이상 흉통을 경험해 임상활동도(clinical activity)가 높은 것으로 판정된 군에서는 민감도가 95%로 활동도가 낮은 군의 46%에 비해 월등히 높았으며 순수한 연축만 있는 군에서는 민감도가 67% 정도 이었지만 관동맥협착의 요소가 같이 있는 경우 민감도가 89%로 크게 높아졌다. 또한 단일혈관에서 연축이 있었던 경우와 두개의 혈관이상에서 연축이 증명되었던 경우 그 민감도는 각각 66%, 89%로

나타났다. 아마도 이러한 변수들은 비침습적인 Bedside I.V. Ergonovine Test의 결과를 해석할 때 꼭 참조되어야할 사항들이라고 사료된다. 저자들의 연구에서 또 한가지 특기할 사항은 변이형협심증의 임상발현시 동반되는 가역적인 심전도변화가 ST절의 상승에 국한되지 않았다는 점을 들 수 있다. 이전에 외국에서 보고된 문헌들은 ergonovine 투여시 양성반응을 보이는 거의 모든 환자에서 ST절의 상승을 볼 수 있다고 되어있지만^{16,23)} 본 연구에서는 ST절의 상승이 50%였고 그외 ST절의 하강이나(18%) T파의 변화(32%)도 많이 관찰되었다. 물론 심근허혈이 더 오랫동안 지속되었을 경우 모든 예에서 ST절의 상승이 기록되었을 가능성도 있지만 임상의 실제 적용에 있어 가역적인 심전도 변화 자체가 중요한 것이지 어떤 특정형태만이 진단적 가치가 있는지를 알음을 입증할 수 있었고 이는 앞서 언급된 대로 국내에서 발표된 박 등의 논문과도 일치하는 결과이다³⁾.

Ergonovine을 이용한 관동맥연축 유발검사는 그 자체가 인위적이기 때문에 자연적인 연축에 의한 임상발현과의 연관성이 항상 거론되는 문제점이다. 즉 ergonovine이라는 약물에 대한 연축이 실제 임상환자들의 협심증과 같지 않을 것이라는 회의적인 시각은 ergonovine test를 운동부하검사처럼 변이형협심증의 진단 뿐만 아니라 치료효과의 판정이나 임상활동도를 평가하기 위한 도구로 사용하고 싶어하는 여러 임상가들이 가장 두려워하는 것이기도 하다. 소수의 환자들을 대상으로 치료효과의 판정이나 임상활동도를 평가한 논문들이 있으나 아직 이에 관한 해답으로는 부족한 감이 있으며 그 결과마저 서로 상반되는 점이 있다. 즉 Theroux²³⁾와 Waters²⁴⁾ 등이 보고한 바에 의하면 Bedside IV Ergonovine Test가 치료효과 판정이나 활동도 평가에 도움이 되었다고 하였지만 Winniford 등은 ergonovine test가 음성이다라고 24시간 심전도상에 심근허혈의 증거가 기록된 예가 몇 있었으며 그 반대로 ergonovine test가 양성인 환자가 정상 Holter 기록을 갖고있는 경우도 있었다고 반박하였다. 이에 대한 임상연구를 어렵게 만드는 요인으로 자연발생적인 연축과 약제에 의한 연축유발과의 연관성이라는 문제외에 변이형협심증의 자연경과중 그 임상활동도가 스스로 변

화한다는 점도 들 수 있다. 아마도 잘 계획된 대단위 임상연구가 시행되어야 해결할 수 있는 문제점이라 사료되며 변이형협심증 환자들이 비교적 많은 우리나라에서 시도할 수 있는 큰 과제라고 생각된다.

요 약

변이형협심증 환자의 진료에 있어 관동맥연축을 증명하기 위한 비관혈적인 검사방법의 확립은 선별검사(screening test)로서의 기능뿐만 아니라 투여된 약물의 효과판정 및 추적검사를 통한 활동도 측정 등에 유용하리라 사료된다. 이에 저자들은 1991년 3월부터 8월 까지 변이형협심증 환자 30명(남자 22명, 평균연령 54세)과 관동맥촬영술 및 acetylcholine 투여검사로 관동맥연축이 배제된 대조군 29명(여자 23명, 평균연령 57세)을 대상으로 Bedside Intravenous Ergonovine Test를 시행하여 이 검사법의 진단적 가치 및 검사의 예민도에 영향을 미치는 변수들을 알아보았다. 운동부하검사가 음성인 환자들을 대상으로 6시간 공복시킨 뒤 앙와위에서 상지정맥을 통하여 25~50 microgram(이하mcg)을 5분 간격으로 투여하며 흉통의 유무 및 심전도를 매 5분마다 기록하였으며 총투여량이 250mcg에 도달하거나 양성반응을 보이는 경우 nitroglycerin 250mcg을 정주하였다. Ergonovine 투여시 전형적인 흉통발작이 있으며 심전도상에서 가역적인 ST절의 이동이나 T파의 변화가 있는 경우 양성으로 판정하였다.

1) 변이형협심증 환자 30명중 27명(90%)에서 흉통이 유발되었으며(ergonovine 평균투여량 117 ± 70 mcg) 이중 22명(73%)에서 가역적인 심전도변화를 동반하였다. 대조군 29명중 11명(38%)에서 ergonovine 정주시 흉부불쾌감이나 흉통을 호소하였으나 심전도변화가 동반된 예는 없어 Bedside IV Ergonovine Test의 전체 민감도는 73% 이었고 특이도는 100% 이었다. ST절의 이동(상승 및 하강)만을 양성판정 기준으로 하였을 때 본 검사법의 민감도는 50% 이었다.

2) Ergonovine 투여시 혈압은 기저치보다 약 12% 정도 증가되었으나 맥박은 큰 변화를 나타내지 않아 안전하게 시행될 수 있었으며 두통 및 심부동통을 호소하는 경우가 각 2례 있었고 어깨통증을

1례에서 호소하였으나 이들 모두 nitroglycerin 정주로 정상화되었으며 본 검사법의 민감도나 특이도에 영향을 미치지지는 않았다.

3) 양성관정을 받은 심전도 변화의 유형을 보면 ST절의 상승이 50%였고 ST절의 하강이 18%, ST절의 이동없이 pseudonormalization을 포함한 T파의 변화만을 보인 경우가 32% 이었고 ST절의 상승과 함께 2도 방실차단이 3례에서 유발되었다.

4) 변이형협심증 진단 당시의 활동도(degree of clinical activity), 관동맥연축이 증명된 혈관의 갯수 그리고 관동맥협착병변의 동반유무 등이 본 검사법의 민감도에 결정적인 영향을 미치고 있었다.

이상으로 Bedside IV Ergonovine Test는 선택된 환자에서 관동맥연축을 증명하기위해 안전하게 사용될 수있는 선별검사로 사료되며, 향후 본 검사법의 민감도를 높이기 위하여 심전도외에 심근허혈을 객관적으로 진단할 수있는 방법이 병행되어야 하겠다.

References

- 1) Yasue H, Nagao M, Omoto 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 : 56-62, 1978
- 2) Bertrand ME : *Provocative testing for coronary artery spasm with ergonovine, In Coronary artery spasm, Conti CR 1st Ed. p87-102, New York and Basel, Karger Dekker INC. 1986*
- 3) 박영배 · 이영우 : 관동맥경련에 관한 연구. 순환기 18(2) : 161-176, 1988
- 4) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 송재관 · 성인환 · 이종구 : Acetylcholine 및 Ergonovine을 이용한 관동맥연축 유발검사. 순환기 21(5) : 842-848, 1991
- 5) Heupler F, Proudfit W, Siegel W, Shirey E, Razavi M, Sones M : *The ergonovine maleate test for the diagnosis of coronary spasm. Circulation* 52(Suppl. II) : 11, 1975
- 6) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F : *Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. Circulation* 50 : 534-539, 1974
- 7) Endo M, Hirokawa K, Kaneko N, Hase K, Inoue Y, Konno S : *Prinzmetal's variant form of angina : Coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by metacholine. N Engl J Med* 294 : 252-255, 1976
- 8) Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N, Baim DS, Harrison DC : *Histamine provocation of clinical coronary artery spasm : implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. Am Heart J* 102 : 819-822, 1981
- 9) Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, Verani MS, Zacca N, Jarmal N, Miller RR, Luchi RJ : *Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. Circulation* 62 : 925-932, 1980
- 10) Stein I : *Observation on the action of ergonovine on the coronary circulation and its use in the diagnosis of coronary artery insufficiency. Am Heart J* 37 : 36-45, 1949
- 11) Heupler FA : *Provocative testing for coronary arterial spasm : Risk, method and rationale. Am J Cardiol* 46 : 335-337, 1980
- 12) Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM : *Frequency of provoked coronary arterial apasm in 1089 patients undergoing coronary arteriography. Circulation* 65 : 1299-1306, 1982
- 13) Lablanche JM, Delforge MR, Beuscart RJ, Tilmant PY, Thieuleux FA, Bertrand ME : *Effects hemodynamiques et coronaires de la methyl-ergometrine. Arch Mal Coeur* 76 : 1047-1056, 1983
- 14) Brazenor M, Angus JA : *Ergometrine contracts isolated canine coronary arteries by a serotonergic mechanism : no role for-adrenoreceptors. J Pharmacol Exp Ther* 218 : 530-536, 1981
- 15) Yokoyama M, Henry PD : *Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine partially mediated by a serotonergic mechanism. Circulation* 69(Suppl II) : 100, 1979
- 16) Waters DD, Theroux P, Szlachet J, Dauwe F, Crittin J, Bonnan R, Mizgala HF : *Ergonovine testing in a coronary care unit. Am J Cardiol* 40 : 922-930, 1980
- 17) Feldman RL, Hill JA, Whittle JL, Conti CR, Pepine CJ : *Electrocardiographic changes with coronary artery spasm. Am Heart J* 106 : 1288-1297, 1983
- 18) Whittle JL, Feldman RL, Pepine CJ, Curry RC,

- Conti CR : *Variability of electrocardiographic responses to repeated ergonovine provocation in variant angina patients with coronary artery spasm. Am Heart J* 103 : 161-167, 1982
- 19) Chahine RA : *The diagnosis of coronary artery spasm in the cardiac catheterization laboratory, in Cardiology Clinics : Invasive cardiology, Alter BR, W.B. Saunders Comp p19-28, 1985*
 - 20) Dart AM, Alban-Davies H, Lowndes RH : *Ergometrine-induced "angina"-a diagnostic pitfall, Br Heart J* 43 : 104, 1980
 - 21) Kock KL, Long A, Curry RC : *The ergonovine stress test : A provocative test for diffuse esophageal spasm or variant angina. Am J Cardiol* 45 : 440, 1980
 - 22) Hill JA, Pepine CJ : *Myocardial ischemia and chest pain : A misunderstood and oversimplified relationship ? in Cardiology Clinics : silent myocardial ischemia. Pepine CJ, W.B. Saunders comp p621-625, 1986*
 - 23) Theroux P, Waters DD, Affaki GS, Cuttin J, Bonan R, Mizgala HF : *Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. Circulation* 60 : 504-510, 1979
 - 24) Waters DD, Szlachcic J, Theroux P, Dauwe F, Mizgala H : *Ergonovine testing to detect spontaneous remissions of variant angina during long term treatment with calcium antagonist drugs. Am J Cardiol* 47 : 179-183, 1981
 - 25) Winniford MD, Johnson SM, Mauritsen DR, Hills LD : *Ergonovine provocation to assess efficacy of long term therapy with calcium antagonists in Prinzmetal's variant angina. Am J Cardiol* 51 : 684-688, 1983