

난치성 이형 협심증 환자에서 Clonidine 치료경험¹⁾에

원광대학교 의과대학 내과학교실

전일문 · 원수연 · 정진원 · 박양규 · 박옥규

= Abstract =

A case of Refractory Variant Angina Relieved by Clonidine

Il Mun Jeon, M.D., Soo Yeon Won, M.D., Jin Won Jeong, M.D.,
Yang Kyu Park, M.D., Ock Kyu Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University, School of Medicine, Iri, Korea

Coronary spasm may be induced by a variety of physiologic and pharmacologic stimuli but specific receptor blockade has not been consistently shown to prevent the attacks.

Most patients with variant angina respond well to treatment with calcium antagonists and nitrates. A small proportion of patients are refractory to this therapy.

We report a case of the patient with a 9-year-history of variant angina who has been refractory to high doses of calcium antagonists and nitrates. The repeated addition of clonidine was consistently effective in abolishing both symptoms and objective evidence of myocardial ischemia in this particular patient.

KEY WORDS : Variant angina · Coronary Spasm.

서 론

이형 협심증은 1959년 Prinzmetal이 처음 보고한 이후로¹⁾, 병태생리학적으로 크게 2가지 유형으로 분류하여 연구 되어왔다¹⁾. 하나는 관상 동맥 경화증에 동반된 연속적이고, 다른 한가지는 정상 관상 동맥의 일시적 연속에 의한 기능적 협착이다²⁾.

두가지 유형 모두 심근경색, 심기능 장애, 부정맥 및 방실블록 등의 합병증을 야기할 수 있으며, 관상 동맥 경련에서 임상양상, 기전 및 치료 등은 관상 동맥 경화증에 의한 협착과 상이하여 많은연구가 진행되고 있으나 아직은 불분명한 상태이다²⁾³⁾⁴⁾. 여러가지 생리적 또는 약리적 자극으로 관상 동맥 경련을 유발할 수는 있지만, 그 경련을 완전히 예방할 수 있는 치료법은 아직 없다²⁾⁵⁾⁶⁾. 다행히 대

부분의 환자에서 칼슘차단제와 nitrate 약물요법으로 좋은 효과를 보이며, 극히 일부의 환자에서 난치성 경과를 보여 심장 신경절제 또는 자가 심장 이식수술등을 시행하는 경우 까지도 있는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

저자들은 고용량의 칼슘차단제와 nitrate에 반응하지 않는 9년동안의 기왕력을 가진 이형 협심증 환자에서 clonidine 투여로 증상 경감및 심근허혈을 나타내는 지표의 현저한 호전을 관찰하고, 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○영, 54세, 남자.

주 소 : 흉통

현병력 : 환자는 9년전부터 특히 휴식시, 밤중 또는 아침에 발생하는 수분정도의 반복적인 조이는 듯한 흉통이 있어왔으며 심할때는 오심과 발한이 동반 되었고 운동과 연관성은 없었다. 내원 15일전부터 통증 강도와 빈도가 증가하여 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 하루 1갑 정도 20년 동안 흡연한 것 외에는 고혈압, 당뇨병, 가족력 등에서 심질환의 위험인자 없음.

이학적 소견 : 입원시 환자는 다소 긴장되고 불안해 보였으며, 입원당시 혈압은 130/70mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20/분 및 체온 37°C이었다. 신장 168cm, 체중 62kg였으며 비교적 전신상태는 양호한 편이었다.

경동맥 및 말초동맥 박동은 정상이었으며 경정맥 파형 및 압 또한 정상이었다. 흉곽의 기형은 없었고, 심첨박동은 정상적으로 촉진 되었으며 정상 심음을 들을 수 있었고 심 잡음은 없었다. 복부 및 사지 이학적 검사상 정상이었다.

일반검사 소견 : 말초혈액 검사 소견에서 혈색소 14.1g/dl, 적혈구용적 45%, 7400/mm³, 혈소판 350 000/mm³였고 혈침속도는 8mm/hr(Westergreen)였다. 총 콜레스테롤 264mg/dl, HDL- 콜레스테롤 53 mg/dl였고 중성지방 75mg/dl 였다. 소변 검사는 정상이었다.

흉부사진 : 심흉비는 0.48로 정상 범위였으며 양 폐야의 혈관 음영에 이상 소견이 없었다.

심전도 소견 : 특이한 이상소견이 없었다.

심초음파 검사 : M형, 이면성 심초음파상 심실 중격 및 심실벽 두께와, 좌우심방 및 심실의 크기는 정상범위 였으며, Doppler 심에코도상 혈류이상은 없었다.

운동부하 검사 : Bruce방법을 이용하여, 총8분 44 초간 10Mets운동량을 보였으며 최고맥박은158회/분(95% Max predicted attained 166bpm) 최고 혈압은 180/80mmHg이었으며, 운동부하 검사상 음성이었다.

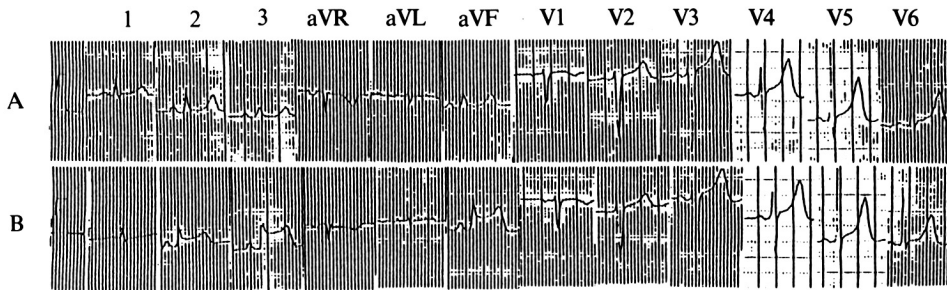


Fig. 1. Electrocardiographic findings during ergonovine test in the patient with variant angian.

A : The control electrocardiogram

B : Ergonovine induced ST elevation in lead 2, 3 and aVF at a dose of 0.25mg.

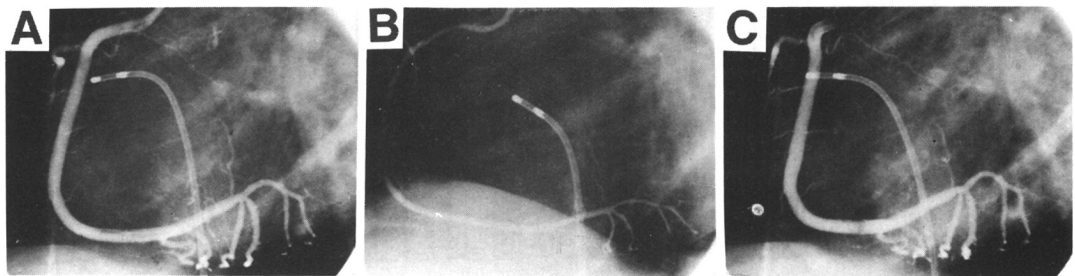


Fig. 2. Right coronary arteriogram in the left anterior oblique projection.

A : The control angiogram is normal.

B : After intravenous administration of ergonovine 0.25mg diffuse spasm of the right coronary artery was shown.

C : The spasm was completely relieved by intracoronary administration of nitroglycerin.

Holter recording : 수회의 증상과 연관된 ST절 상승, 하강이 있었다.

좌심도자 ; 좌심실 조영술, 관상동맥 조영술 및 동시 실시한 ergonovine 유발검사 : 좌심실압 130/6 mmHg, 대동맥압 130/70mmHg(평균 100mmHg), 좌심실조영상 좌심실의 구혈율은 69%였고, 국소 운동 장애는 없었다. 좌,우 관동맥 촬영을 시행했으며, 좌 전하행지와 좌 회선지 근위부의 약간의 협착 이외는 정상이었다. Ergonovine 0.25mg 투여에

의하여 흉통과 동반된 ST절 상승이 II, III,aVF에서 보였으며, 이때 시행한 관동맥 조영술에서 우 관동맥 근위부의 전반적인 심한 협착이 관찰되었다(Fig. 1, Fig. 2).

치료 및 경과 : 이형 협심증으로 진단하고 투여한 isosorbide-5-mononitrate(60mg/day)와 칼슘차단제인 diltiazem(180mg/day)로서 경미한 증상호전을 보였으나 92. 2. 증상악화되어 칼슘차단제를 nifedipine(60mg/day)로 대체하여 치료하였다. 약간의

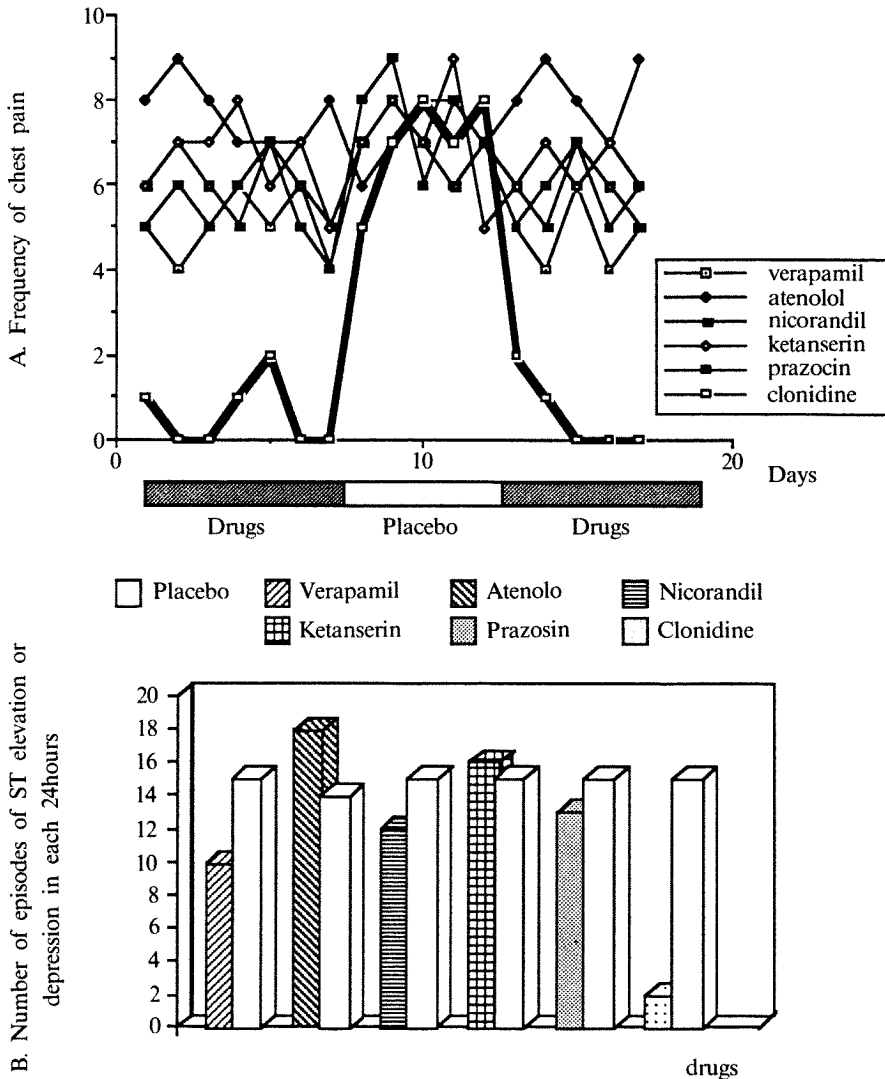


Fig. 3. Comparison of drug efficacy in the patient with variant angina.
A : Symptom diary throughout the different treatment period.
B : Ambulatory monitoring of the ST-segment throughout the different treatment period.
An excellent response was documented for both symptoms and ischemic ST-segment shifts to clonidine.

증상호전을 보이다가 다시 악화되어 92. 3. 원인적 분석에 도움을 얻기위하여 다시 관상동맥 조영술을 시행하였으나, 전과 동일한 결과를 보였다. 연구 기간동안 본 환자에서 isosorbide-5-mononitrate (60 mg/day)와 nifedipine(60mg/day)을 지속적으로 투여했으며, 각 투여약물(veropamil, prazosin, ketanserin, atenolol, and clonidine)을 위약과 비교 투여하여 평가하였다. 치료기간 동안 약물투여 마지막 2일동안 24hr Holter monitoring과 전 치료기간 증상기록을 통하여 분석하였다.

그 결과 위약에 비하여 ketanserin은 효과가 없었고, atenolol투여로 오히려 증상이 악화되는 양상을 보였고, prazosin, verapamil, 그리고 nicorandil 투여로 약간의 증상경감효과가 있었으나 통계적 유의성은 없었고, clonidine 투여후 현저한 증상호전 및 Holter monitoring에서 ST절 상승 또는 하강 횟수의 현저한 감소를 보였다(Fig. 3).

고 안

이형 협심증은 임상적인 측면 및 관상 동맥조영술에서 아주다양한 양상을 보인다. 급성 심근 경색증, 부정맥(심실빈맥 또는 세동) 및 급사등을 초래할 수 있으며, 관상 동맥 우회로술 후 흉통발생이 수술 전에 진단하지 못한 이형협심증에 의한 경우도 자주 보고되고 있어 그 중요성이 점점 더해가고 있다⁹⁾¹⁰⁾. 이형협심증의 대부분의 환자는 발생후 6개월내에 중증 합병증이 발생되는 경우가 많은 것으로 되어 있으며, 보고에 따라 차이가 있지만 보통 급성심근경색은 10~20%, 급사는 3~10% 정도까지 되는 것으로 보고되고 있다³⁾⁴⁾. 이형협심증 환자는 또한 심실빈맥, 심실세동, 고도의 방실블록, 등이 통증과 동반되어 나타날 수 있어서 급사의 위험률을 증가시킨다⁹⁾¹¹⁾. 초기 3~6개월 동안 문제가 발생되지 않은 대부분의 환자에서 임상상 호전 및 합병증 등의 발생이 감소한다고 되어 있으며, 이러한 경우 ergonovine 유발검사를 하면 음성으로 나타나는 비율이 높아진다고 보고되고 있다³⁾⁵⁾⁹⁾.

이형 협심증은 관상동맥의 기능적 협착에 의하기 때문에 임상양상, 생리적 기전 및 치료등에서 안정형 협심증과는 차이가 있다. 여러가지 치료방법들이 사용 또는 시도 되고 있으며¹²⁾¹³⁾, 약물요법으로 ni-

trates는 설하, 경구, 또는 정맥 투여제로 사용될수 있는데, 만성 안정성 협심증에서의 중요한 장점 중의 하나가 심근 산소 요구를 감소시켜 중요한 항 협심증 효과를 나타내는데 반하여 이형 협심증은 단지 경련된 관상동맥의 직접적인 혈관 확장 효과만으로 항 협심증 효과를 나타낸다¹⁴⁾¹⁵⁾. 칼슘 차단제는 이형 협심증 환자에서 관상동맥 경련을 예방하는데 아주 효과적이라고 되어 있으며, nitrates와 병합사용하는 것이 주 치료방법으로 되어 있다. Nifedipine, diltiazem은 유사한 좋은 효과를 보이며, verapamil은 상대적으로 반응이 약한 것으로 알려지며, 드물게 한가지 약제에만 반응이 좋은 경우도 있다. 통상적으로 최대 허용용량을 사용한다¹⁶⁾¹⁷⁾. β -blocker는 만성 안정성 협심증에서는 효과가 좋은 것으로 알려져 있으나 이형협심증 환자에서는 다양하게 보고하고 있다¹⁹⁾. 본 환자에서는 atenolol약물투여후에 증상이 악화되는 양상을 보였다. Aspirin은 이형협심증이 불안정형 협심증으로 되었을 때 유용하며, 일반적인 상태에서 고용량 aspirin은 관상동맥을 확장시킬 수 있는 prostaglandin E2의 생성을 억제 하는 것으로 되어 있다²⁰⁾. 이외에도 다른 많은 약제가 시도되고 있으며, 난치성 이형협심증에서 심장 신경절단술, 심장 이식수술, 심한 관상 동맥질환 동반시의 관상동맥 우회로술, 또는 경피적 풍선확장술 등까지 하는 경우도 보고되고 있다⁸⁾²¹⁾.

본 증례에서는 이형협심증이 수년동안 상당히 다양한 경로를 취하는 것을 알 수 있었으며, 반복적인 관상동맥 조영술로 확인한 결과, atheromatous plaque가 임상적 악화를 일으키는 원인이 되지 않음을 확인했다. 관상동맥 수축은 교감신경 α -receptor에 의한다고 보고되고 있으며, 이는 비특이적 α -blocker인 phentolamine, phenoxybenzamine 투여로 증명하였다. 관상동맥 경련 유발에도 신경계의 영향이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이외에도 다른 emotional, humoral factors가 관여하는 것으로 보고되고 있다²⁾⁶⁾¹²⁾²²⁾.

Prazosin은 선택적 α_1 -차단제로 난치성 이형 협심증에서 효과가 있다는 논문이 있었으나²³⁾, 본 증례에서는 반응이 미약한 것으로 보아 아마도 이러한 neural modulation은 α_1 -receptor에 의존되는 것은 아닐 것으로 추측되며, 본 증례에서 현저한

임상호전을 보인 clonidine은 아마도 관상동맥 경련유발에 중요한 neural influence를 차단시켜 관상동맥 경련의 역치를 변화시킴으로써 효과를 나타내는 것으로 사료된다²⁴⁾.

요 약

보편적인 치료제인 칼슘차단제와 nitrate에 반응하지 않는 난치성 이형협심증 환자에서, clonidine 투여로 현저한 임상호전을 보여, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Prinzmetal M, Kenamer R, Mrellis R, Wada T, and Bor N : *Angina a variant form of angina pectoris*. *Am J Med* 27 : 375, 1959
- 2) Toyo-oka T, Aizawa T, Suzuki N, Hirata Y, Miyachi T, and Shin WS : *Increased plasma level of endothelin - 1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris*. *Circulation* 83 : 476, 1991
- 3) Severi S, Davies G, Maseri A, Marzullo P, and Labbate A : *Long - term prognosis of "variant" angina with medical treatment*. *Am J Cardiol* 46 : 226, 1980
- 4) Cipriano PR, Koch FH, Rosenthal SJ, and Schroeder JS : *Clinical course of patients following the demonstration of coronary artery spasm by angiography*. *Am Heart J* 101 : 127, 1981
- 5) Heupler FA : *Provocative testing for coronary arterial spasm : risk, method and rationale*. *Am J Cardiol* 46 : 335, 1980
- 6) David DW, Jadwiga S, Raoul B, Douglas M, Franz D, and Pierre T : *Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease*. *Circulation* 67 : 310, 1983
- 7) kimura E, and Kisida H : *Treatment of variant angina with drugs : A survey of 11 cardiology institutes in Japen*. *Circulation* 63 : 844, 1981
- 8) Clark DA, Quint RA, Mitchell RL, and Angell WW : *Coronary artery spasm : medical management, surgical denervation, and autotransplantation*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73 : 332, 1977
- 9) Waters DD, Szlachcic FJ, Miller D, and Theroux P : *Clinical characteristics of patients with variant angina complicated by myocardial infarction or death within 1 month*. *Am J Cardiol* 49 : 658, 1982
- 10) Waters DD, Theroux P, Crittin J, Dauwe F, and Mizgala HF : *Previously undiagnosed variant angina as a cause of chest pain after coronary artery bypass surgery*. *Circulation* 61 : 1159, 1980
- 11) Miller DD, Waters DD, Szalachcic J, and Theroux P : *Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina*. *Circulation* 66 : 588, 1982
- 12) Kaski JC, Tousoulis D, Mcfadden E, Crea F, Pereira WI, and Attilio M : *Suppression of exercise - induced angina by magnesium sulfate in patient with variant angina*. *JACC* 12 : 1177, 1988
- 13) Silverman CB, Heupler FA, and Yiannikas J : *Variant angina : Comparison of patients with and without fixed severe coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 54 : 1173, 1984
- 14) Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, and Harrison DC : *Randomised double - blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm*. *Am Heart J* 103 : 44, 1982
- 15) Aizawa T, Ogasawara K, Nakamura F, Hirose A, Sakuma T, Nagashima K, and Kato K : *Effect of nicorandil on coronary spasm*. *Am J Cardiol* 63 : 1208, 1989
- 16) Schroeder JS, Lamb IH, Bristow MR, Ginsburg R, Hung J, and McAuley BJ : *Prevention of cardiovascular events in variant angina by long term diltiazem therapy*. *J AM Coll Cardiol* 1 : 1507, 1983
- 17) Danchin N, Juilliere Y, Anconina J, Perrin O, Seltou - Suty C, and Cherrier F : *Comparative Effects of oral molsidomine and nifedipine on methylergometrine - induced coronary artery spasm*. *Am J Cardiol* 67 : 1208, 1991
- 18) Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabetznik B, Liang C, Heupler F, Achuff S, Reichel N, Geltman E, Kerin NZ, Neff RK, and Braunwald E : *Nifedipine therapy for coronary - artery spasm. Experience in 127 patients*. *N Engl J Med* 302 : 12, 1980
- 19) Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, and Robertson D : *Exacerbation of vasotonic angina pectoris*

- by propranolol. *Circulation* 65 : 281, 1982
- 20) Miwa K, Kambara H, and Kawai C : *Effect of aspirin in large doses on attacks of variant angina. Am Heart J* 105 : 351, 1983
 - 21) Corcos T, David PR, Bourassa MG, Guiteras VP, Robert J, Mata LA, and Waters DD : *Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. J Am Coll Cardiol* 5 : 1046, 1985
 - 22) Scholl JM, Benacerraf A, Ducinetiere P, Chabas D, and Brau J : *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, 1986
 - 23) Tzivini D, Keren A, Benhorin J, Gottlieb S, Atlas D, and Stern S : *Prazosin therapy for refractory variant angina. Am Heart J* 105 : 262, 1983
 - 24) Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, and Maseri A : *Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. Am J Cardiol* 62 : 832, 1988