

정상 관상동맥 조영 소견을 보이는 흉통 환자에서 말초 혈관 내피 세포 기능과 관상 동맥 혈류 예비력의 관계

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

박철수 · 윤호중 · 임상현 · 조은주 · 정해익 · 전희경
이종민 · 오용석 · 정욱성 · 김재형 · 최규보 · 홍순조

Relation between Peripheral Vascular Endothelial Function and Coronary Flow Reserve in Patients with Chest Pain and Normal Coronary Angiogram

Chul-Soo Park, MD, Ho-Joong Youn, MD, Sang-Hyun Ihm, MD,
Eun-Joo Cho, MD, Hae-Ok Jung, MD, Hui-Kyung Jeon, MD,
Jong-Min Lee, MD, Yong-Seok Oh, MD, Wook-Sung Chung, MD,
Jae-Hyung Kim, MD, Kyu-Bo Choi, MD and Soon-Jo Hong, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Previous studies suggest the endothelium dependent coronary vasodilation is impaired in many patients with microvascular angina. However, the relationship between the peripheral vascular endothelial function and coronary flow reserve (CFR) in these patients remains elusive. The relationship between the peripheral vascular endothelial function and CFR was sought in patients with chest pain and a normal coronary angiogram. **Subjects and Methods** : In 32 subjects (mean age 58 ± 9 yrs, M : F = 9 : 23) with chest pain and a normal coronary angiogram, the flow mediated dilation (FMD) was assessed in the brachial artery by measuring the change in brachial artery diameter in response to hyperemic flow. In all subjects, the intima-media thickness (IMT) of the carotid artery was also measured using a 15 MHz linear array transducer. Subjects were divided into 2 groups according to their CFR : ≥ 2.1 or < 2.1 , as measured with transthoracic echocardiography in the distal left anterior descending coronary artery. **Results** : The percentage FMD was $6.04 \pm 5.78\%$ in those with a CFR < 2.1 and $11.77 \pm 6.82\%$ in those with a CFR ≥ 2.1 ($p < 0.05$). The CFR was closely related to the peripheral FMD ($r = 0.361$, $p < 0.05$). The average IMT were 0.71 ± 0.26 and 0.68 ± 0.14 mm in those with CFR < 2.1 and ≥ 2.1 ($p = \text{NS}$), respectively. The percentage FMD was not related to the IMT ($p = \text{NS}$). **Conclusion** : Microvascular dysfunction is primarily related to endothelial dysfunction, rather than advanced atherosclerosis, and this endothelial dysfunction is a generalized process that involves whole arteries in patients with chest pain and a normal coronary angiogram. (Korean Circulation J 2004;34(5):485-491)

KEY WORDS : Angina, microvascular ; Endothelium, vascular.

논문접수일 : 2003년 12월 10일

심사완료일 : 2004년 2월 18일

교신저자 : 윤호중, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (02) 3779-1325 · 전송 : (02) 3779-1374 · E-mail : younhj@catholic.ac.kr

서론

흉통을 호소하여 관동맥 조영술을 시행받은 환자의 약 20% 정도는 정상 관동맥 조영 소견을 보이지만¹⁾²⁾ 이런 환자는 약물치료에도 불구하고 지속적으로 흉통을 호소하여 많은 진단적, 치료적인 문제를 가지고 있다.³⁾ 1973년 Kemp 등⁴⁾에 의하여 흉통, 정상 관상동맥 조영소견 그리고 빠른 심방 조율 시 ST 분절의 하강을 보이는 경우를 X 증후군 또는 미세 혈관 협심증으로 명명하였고 협심증의 한 형태로 분류되면서 이에 대한 관심과 연구가 있어왔지만 아직도 그 진단 및 병인이 명확하지 않다. 이전의 침습적 또는 비침습적인 몇몇 연구⁵⁾⁶⁾에서 이러한 미세 혈관 협심증에서 관동맥의 내피세포 의존성 혈관 확장능의 장애가 중요한 병인으로 보고 되고 있으나 모든 환자에서 관찰되는 소견은 아니다. 또한 Lekakis 등⁷⁾은 정상 대조군과의 연구에서 미세혈관 협심증 환자에서 혈류 의존성 혈관 확장능(flow mediated dilation, FMD)으로 대변되는 말초 혈관 내피세포 기능이 감소되어 있음을 보고하고 내피세포의 기능장애가 관상동맥에만 국한되어 있는 것이 아니라 전신 혈관을 침범하는 전반적인 과정으로 주장한 바 있으나 관상동맥 혈류 예비력(coronary flow reserve, CFR)을 측정하지 않음으로써 CFR과 FMD사이의 직접적인 관계를 제시하지는 못했다.

이에 저자들은 흉통, 정상 관상 동맥 조영술 및 운동 심전도상 양성을 보이는 미세 혈관 협심증이 의심되는 환자를 대상으로 CFR, 상완동맥에서의 FMD, 경동맥의 내막 중막 두께(Intima media thickness)를 함께 측정하여 이들 환자에서 동맥 경화증의 존재 및 혈관 내피세포의 기능장애 여부를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

가톨릭 의대 성모 병원에 흉통을 주소로 내원하여 시행한 관상동맥 조영술상 정상 소견을 보이고 운동 심전도상 양성인 32명(남 : 여=9 : 23, 평균 연령=58세)을 대상으로 하여 CFR을 측정하여 CFR 2.1 이상인 군 22명과 미만인 군 10명으로 나누어 연구를 시행하였다. 운동 심전도상 J-point로부터 0.08초 떨어진 부위에서 2

mm이상의 상행형 ST분절 하강이나 1 mm이상의 수평형, 혹은 하행형 하강을 보였을 때를 양성으로 판정하였다.

대상 중에서 심근경색의 과거력, 심전도 상 심방 세동 및 좌각차단, 중등도 이상의 심장 판막질환, 비후성 심근증, 심장 초음파 검사 상 벽운동 장애 및 좌심실 구혈률이 50% 이하, 관상동맥 조영술 중 ergonovine 또는 acetylcholine을 이용한 관상동맥 연속 검사 상 양성을 보이는 경우와 50% 이하의 중등도 및 경미한 협착을 보이는 경우도 본 대상에서는 제외시켰다.

방 법

경흉부 심초음파를 이용한 관상동맥 좌전하행지 원위부 혈류의 측정 및 CFR의 평가

12 MHz의 고주파 탐촉자(Ultraband transducer, H-P Sonos 5500)를 좌측 쇄골 중앙선상의 4번째와 5번째 늑간 사이에 위치시킨 후 심첨 2방도를 변형시켜서 심첨부를 보이게 한 후 기계에 내장되어 있는 낮은 속도 범위(low velocity range)를 갖는 색 도플러를 작동시켜서, 심첨부 근처에 붉은색의 관상의 전향적 혈류가 관찰되면, 가능한 sample volume을 혈류 방향에 수평이 되도록 각도를 조절한 후 간헐 파형 도플러 상 이완기가 주를 이루는 혈류를 확인한 후 최소 3번 이상의 심주기에서 최대 이완기 혈류 속도(peak diastolic velocity, PDV, cm/sec), 평균 이완기 혈류 속도(mean diastolic velocity, MDV, cm/sec), 속도 시간 적분(velocity time integral, VTI, cm)을 측정하였고 0.56 mg/kg의 dipyridamole을 정주 한 후 매 분마다 각각 상기한 PDV, MDV, VTI를 측정하였다. CFR은 안정시의 PDV, MDV, VTI에 대한 dipyridamole 정주 후 측정한 PDV, MDV, VTI의 각각의 값 중 가장 큰 값의 비로서 각각의 CFR을 구할 수 있는데 본 연구에서는 PDV를 이용한 CFR을 분석하였다.

상완동맥 FMD 및 경동맥 IMT 측정(Fig. 1)

검사전날 오전 10시 이후에는 모든 약제들을 중단하고 검사 당일 공복상태에서 고해상도 심초음파(Hewlett-Packard Sonos 5500)와 고주파 탐촉자(15 MHz linear array transducer)를 이용하여 내피세포 기능을 측정하였다. 이면성 초음파로 상완동맥 혈관의 내경을 측정하

고, 도플러초음파를 사용하여 혈류량을 측정하였다. 이후 혈압계를 사용하여 환자의 우측 상완부에 혈압계 cuff를 감은 후 250 mmHg의 압력까지 가하여 요골동

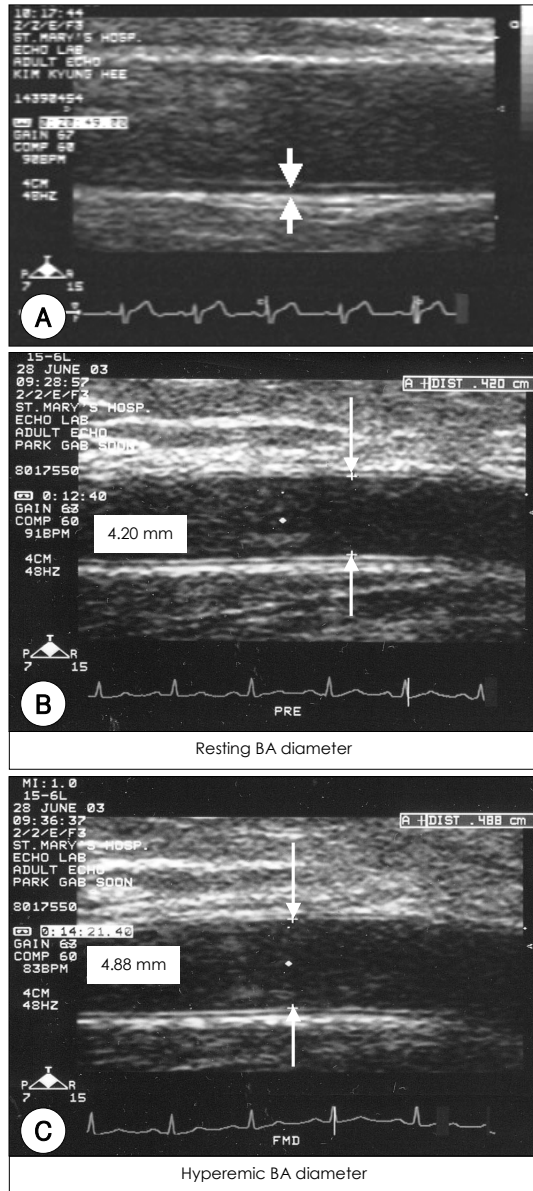


Fig. 1. Measurement of intima media thickness (IMT) of common carotid artery (A) and flow mediated dilation (FMD) of brachial artery. Using 15 MHz transducer, baseline brachial artery diameter was measured (B) and after compressing forearm with cuff in 250 mmHg for 5 min, the cuff was released and then hyperemic brachial artery diameter (C), was measured, %FMD was calculated with the percent of increment of brachial artery diameter divided by hyperemic brachial artery diameter. BA: brachial artery, IMT: intima media thickness, FMD: flow mediated dilation.

맥의 맥박이 사라짐을 확인 후 5분간 기다리고 나서 혈압계를 0 mmHg로 감압하여 1분 경과 시 같은 방법으로 혈관의 내경과 혈류량을 측정하였다. %FMD는 기저 상태의 혈관내경과 과혈류 때의 혈관내경 증가치의 백분율로 표시하였다. 또한 니트로 글리세린(NTG) 의존성 혈관 확장능(NTG mediated dilation, NMD)은 FMD의 측정 후 혈관의 직경이 정상으로 돌아온 것을 확인한 후 NTG 400 ug을 설하 투여하고 3분 후에 다시 혈관의 직경을 측정하여 증가치의 백분율로 표시하였다. 기타 측정 방법은 박 등⁸⁾의 이전 연구와 동일하게 하였다. 경동맥의 IMT의 측정은 우측경동맥을 이용하였다. 경동맥을 세부위로 나누어서 측정하였으며, 총경동맥에서 경동맥 팽대부로 이행하는 경계부위를 기준으로 하여 근위부 1 cm구간에서 총경동맥 IMT, 원위부 1 cm구간에서 경동맥 팽대부 IMT를 측정하였다. 경동맥 팽대부에 내경동맥으로 이행하는 경계부위를 기준으로 하여 원위부 1 cm구간에서 내경동맥 IMT를 측정하였다. 혈관 내강과 혈관내막의 경계부위에서 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지의 거리를 IMT로 정의하였으며, 각 경동맥의 IMT는 1 cm구간을 2 mm간격으로 6부위에서 측정 후 평균치를 각 경동맥의 IMT로 하였다.

통계 분석

모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계분석에는 윈도우 용 SPSS 10.0(Statistical Package for Social Science) 프로그램을 이용하였고 각 군간의 FMD의 비교는 Student's T검정과 비모수적 Mann-Whitney 검정으로 비교하였으며 FMD와 CFR, FMD와 IMT,

Table 1. Clinical characteristics

	CFR \geq 2.1	CFR<2.1	p
Number	22	10	NS
Age (yr)	58 \pm 8	57 \pm 10	NS
Male sex (%)	4 (18)	5 (50)	NS
NIDDM (%)	2 (9)	2 (20)	NS
HTN (%)	11 (50)	7 (70%)	NS
Smoking (%)	0 (0)	2 (20)	NS
TC (mg/dL)	185 \pm 38	186 \pm 23	NS
TG (mg/dL)	132 \pm 63	170 \pm 95	NS
HDL (mg/dL)	41 \pm 8	44 \pm 10	NS

NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus, HTN: hypertension, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein, CFR: coronary flow reserve

IMT와 CFR의 관계는 Pearson correlation test를 시행하였다. 통계적 유의성은 p 값이 0.05미만인 경우로 하였다.

결 과

환자의 임상적 특성

대상 환자의 평균 연령은 58세였으며 CFR 2.1 이상인 군과 미만인군 사이에 연령, 성별, 고혈압과 당뇨병의 유병율, 혈중 총 콜레스테롤, 중성 지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 두 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

CFR

CFR은 2.1 미만인 군에서 1.85 ± 0.23 , 2.1 이상인 군에서 3.17 ± 0.66 이었고($p < 0.05$) PDV는 안정시에는 CFR 2.1미만인 군 18.9 ± 7.7 cm/sec과 2.1 이상인 군 18.5 ± 8.9 cm/sec로 유의한 차이가 없었으나 과 혈류시에는 CFR 2.1 미만인 군에서 34.9 ± 14.6 으로 2.1이상인 군 57.5 ± 25.2 cm/sec에 비해 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.05$). MDV는 안정시와 과 혈류시 두 군간에 유의한 차이는 없었고 VTI는 안정시에는 두 군간에 차이가 없었으나 과 혈류시에는 CFR 2.1 미만인 군에서 12.6 ± 4.3 cm로 2.1이상인 군 18.1 ± 6.8 cm에 비해 유의하게 감소되어 있었다(Table 2).

%FMD (Fig. 2A)

%FMD는 CFR 2.1 미만인 군에서 $6.04 \pm 5.78\%$ 로 CFR 2.1 이상 군의 $11.77 \pm 6.82\%$ 에 비해 현저히 감소되어 있었다($p < 0.05$).

Table 2. Parameters of coronary flow dynamics

	CFR ≥ 2.1	CFR < 2.1	p
CFR	1.85 ± 0.23	3.17 ± 0.66	< 0.05
Rest PDV (cm/sec)	18.9 ± 7.7	18.5 ± 8.9	NS
Hyperemic PDV (cm/sec)	34.9 ± 14.6	57.5 ± 25.2	< 0.05
Rest MDV (cm/sec)	16.1 ± 7.1	14.1 ± 3.6	NS
Hyperemic MDV (cm/sec)	28.7 ± 12.6	38.1 ± 13.2	NS
Rest VTI (cm)	8.4 ± 2.4	8.1 ± 2.5	NS
Hyperemic VTI (cm)	12.6 ± 4.3	18.1 ± 6.8	< 0.05

CFR: coronary flow reserve, PDV: peak diastolic velocity, MDV: mean diastolic velocity, VTI: velocity time integral

%NMD (Fig. 2B)

%NMD는 CFR 2.1 미만인 군에서 $12.5 \pm 8.7\%$, CFR 2.1 이상 군에서 $16.1 \pm 10.4\%$ 로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = NS$).

IMT (Fig. 2C)

IMT는 CFR 2.1 미만인 군에서 0.71 ± 0.25 mm, CFR 2.1 이상 군에서 0.68 ± 0.14 mm로 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = NS$).

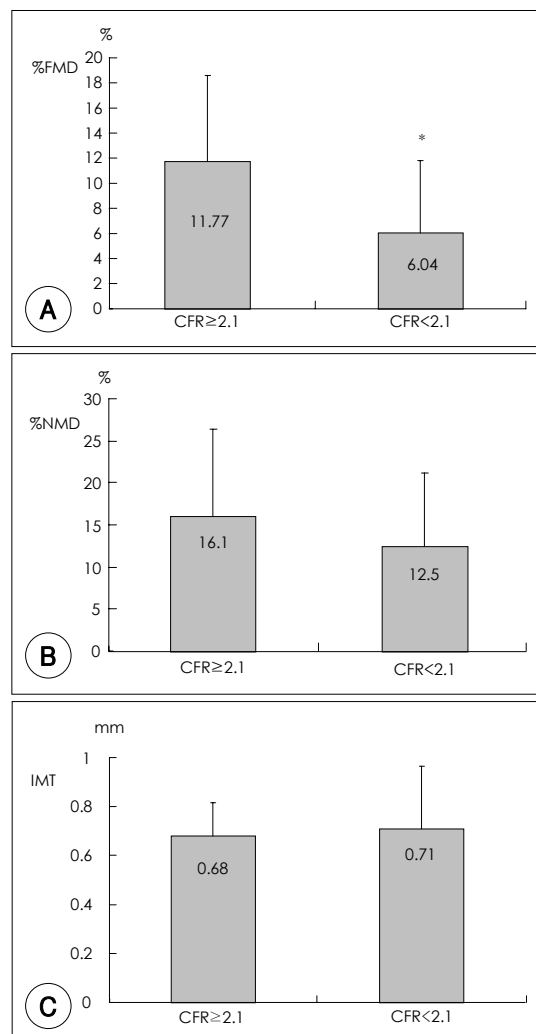


Fig. 2. %flow mediated dilation (%FMD) and %nitroglycerine (NTG) mediated dilation (%NMD) and Intima media thickness (IMT) according to the coronary flow reserve (CFR). IMT: intima media thickness, FMD: flow mediated dilation, NTG: nitroglycerine, NMD: NTG mediated dilation, CFR: coronary flow reserve. *: $p < 0.05$.

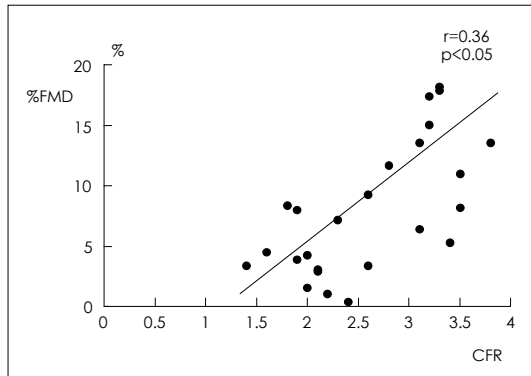


Fig. 3. The relationship between coronary flow reserve (CFR) and %flow mediated dilation (%FMD). CFR: coronary flow reserve, FMD: flow mediated dilation.

%FMD와 CFR의 관계(Fig. 3)

전 환자를 대상으로 %FMD와 CFR의 관계는 상관계수 0.36으로 양의 상관 관계를 보였다($p < 0.05$).

고 찰

흉통을 호소하지만 정상 관상동맥 조영소견을 보이는 환자에서 흉통의 원인은 아직까지 명확하지 않고 이중 운동 심전도상 양성 소견을 보이는 경우를 미세 혈관 협심증으로 명명하고 있다. 미세혈관 협심증의 병태 생리학적 기전으로서 미세 혈관 기능 장애에 의한 심근 허혈, 전 미세동맥 혈관의 저항의 증가에 의한 adenosine의 분비 증가로 인한 흉통 유발, 흉통 감지 역치의 감소, 심근중의 초기 형태 등으로 설명하고 있다.⁹⁻¹¹⁾ 또한 최근의 연구¹²⁾에서 미세 혈관 협심증의 더 엄격한 진단 기준으로 엄선한 환자에서는 이전에 병인의 한가지로 제시되었던 젖산의 생성이 정상임을 보고하였다. 이렇듯 아직까지 미세혈관 협심증의 병인은 불분명하지만 이러한 환자의 약 50%정도에서 CFR의 감소가 그 원인으로 보고 되고 있다.¹³⁾¹⁴⁾

CFR은 심외막 관상동맥의 협착을 평가하는 좋은 방법이며 또한 흉통을 호소하지만 정상 관동맥 조영술을 보이는 환자에서 미세혈관의 기능을 평가하는데 좋은 검사 방법으로 이용되고 있다. CFR을 측정하기 위하여 Doppler-tip catheter, Doppler-tip guide wire, Digital subtraction angiogram 및 Coronary sinus thermodilution 방법들이 사용되어 왔으나,¹⁵⁾¹⁶⁾ 모두 관혈적인 검사방법들이다. Hozumi 등¹⁷⁾에 의해 경흉부 심초음파를 이

용한 CFR의 측정이 표준 검사 방법으로 알려진 Doppler guide wire를 이용한 방법과의 비교에서 상관 계수 0.94의 일치를 보이는 우수한 검사 방법임이 밝혀진 이후 비관혈적인 CFR의 측정 방법으로 많이 이용되어 왔다.

정상인에서의 CFR의 범위와 심근 허혈을 시사하는 범위에 대한 정확한 수치는 아직까지 결정되지 못했으나 탁 등¹⁸⁾의 연구 및 기타 연구에서¹⁹⁾²⁰⁾ 정상 CFR은 3.0 이상으로 생각되고 있다. Redberg 등²¹⁾은 심각한 심외막 관상동맥의 협착을 시사하는 CFR은 2.1미만이라고 보고한 바 있고 윤 등²²⁾은 정상 관동맥 소견을 보인 환자에서 경식도 심초음파를 이용한 CFR의 연구에서 역시 2.1미만을 심근 허혈을 의미하는 범위로 제시한바 있다.

상완 동맥 FMD는 1989년 Anderson과 Mark에 의해 처음으로 측정된 이후 여러 방면에서 연구되어 왔다.²³⁾ FMD의 정확한 기전은 아직 명확하지 않지만 과혈류에 의해 유발된 shear stress로 인해 내피 세포의 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)의 인산화(phosphorylation)가 일어난다고 이로 인해 nitric oxide가 생성됨으로써 상완동맥의 확장이 일어난다고 생각된다.²⁴⁾ Takase 등²⁵⁾은 관상동맥 질환이 의심되는 환자에서 상완동맥 FMD와 관상동맥 조영술을 시행하여 adenosine 정주 후에 관상동맥 확장능으로 표현되는 내피세포 기능장애와의 강한 연관 관계를 증명하여 상완동맥 FMD가 관상동맥 내피세포기능을 진단하는 비 침습적인 방법이 될 수 있음을 보고하였다. 또한 Celermajer 등²⁶⁾은 FMD의 감소가 여러 가지 다른 심혈관 질환의 위험인자와 유의한 연관성이 있음을 보고하였고 더 나아가 Enderle 등²⁷⁾은 상완동맥 FMD의 측정이 관상동맥 질환의 진단에 유용함을 관동맥 조영술 소견과 비교해서 보고하였다.

본 연구의 결과에 의하면 미세 혈관 협심증이 의심되는 환자 중에서 CFR 즉 미세 혈관 확장능이 감소되어 있는 CFR 2.1미만인 환자에서 2.1이상인 환자에 비해 말초 혈관 FMD의 감소가 관찰되었는데 이는 미세 혈관 기능 장애가 관상동맥에만 국한된 것이 아니고 전신 혈관의 전반적인 병적 과정임을 보여주고 있으며 두 군간의 NMD의 차이는 없고 FMD의 차이만 관찰됨으로써 이러한 미세 혈관 기능장애의 주된 병태 생리적 기전은 평활근 세포의 반응성의 감소보다는 내피 세포 기능장애가 주된 것으로 생각된다. 또한 FMD와 CFR은 상관계수 0.36으로 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보여 미세 혈관 협심증의 진단에 있어서 말초 혈관 FMD

의 측정이 미세혈관 확장능 장애의 진단에 도움이 될 수 있음을 시사하고 있다.

부검을 통한 연구에서 경동맥 IMT와 관상동맥 동맥 경화증의 정도가 강한 상관관계가 있음이 증명되었고²⁸⁾ 또한 심혈관 질환의 위험인자와도 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다.²⁹⁾ 특히 Craven 등³⁰⁾은 관동맥 조영술상 관상 동맥 질환이 있는 군과 정상 군 사이의 경동맥 IMT의 유의한 차이를 보고하는 등 경동맥 IMT는 관상 동맥의 동맥 경화증을 반영하는 지표로 제시되어 왔으나 미세 혈관 협심증에서 경동맥 IMT의 증가여부는 명확하지 않았다. 본 연구에서 경동맥의 IMT와 상완 동맥 FMD는 연관성이 없었고 IMT는 심장의 미세 혈관의 CFR과도 연관성이 없어서 CFR로 대변되는 미세 혈관 기능의 장애는 진행된 동맥경화증의 결과이기 보다는 초기 동맥 경화증에서 보이는 내피세포 기능의 장애가 주된 병인일 가능성을 시사하고 있다.

본 연구의 제한점으로는 대상 환자수가 많지 않음으로 인해 FMD와 CFR의 상관계수가 0.35정도로 아주 좋은 상관관계를 보이지는 못하였고 흉통을 호소하지만 정상 관상동맥 조영술 소견과 운동 심전도상 양성을 보이는 미세 혈관 협심증의 적지 않은 환자에서 CFR이 정상이므로 이러한 내피 세포능의 장애와 CFR의 감소만으로 모든 미세 혈관 협심증 환자의 흉통의 원인을 제시할 수 없다는 것이다. 또한 정상 대조군과의 비교 연구가 없음으로 해서 FMD의 분석에 있어서 CFR이 비교적 정상인 미세혈관 협심증 군과 정상 대조군사이의 FMD의 차이를 알 수 없었고 대상 환자에서 관상 동맥 혈관내 초음파를 시행하지 않아서 비록 정상 관상 동맥 조영 소견을 보이지만 진행된 관상동맥 동맥 경화증의 존재를 배제할 수 없었다.

결론적으로 본 연구의 결과 미세 혈관 협심증 환자중 50%정도에서 관찰되는 CFR의 감소는 내피 세포 기능의 장애가 전신 혈관에 전반적으로 침범한 결과이고 이런 환자에서 말초 혈관 FMD의 측정은 중요한 진단적 가치가 있는 것으로 사료되며 이후 정상 대조군을 포함한 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

미세 혈관 협심증의 약 50%에서 관상동맥 확장능의

감소가 보고되고 있다. 특히 내피세포 의존성 혈관 확장능의 감소가 관상동맥에만 국한된 것인지 혹은 전신 말초 혈관 까지 침범하는 전반적인 병적 과정인지를 연구하고자 하였고 실제 FMD와 CFR의 연관성을 보고 동맥 경화의 지표인 경동맥의 IMT와의 관계도 알아 보고자 하였다.

방 법 :

흉통을 호소하고 운동심전도상 양성이지만 정상 관동맥 조영술 소견을 보인 32명(남 : 여=9 : 23, 평균 연령=58세)의 환자를 대상 CFR 2.1이상인 군 22명과 이하인 군 10명으로 나누어 연구를 시행하였고 경흉부 심초음파를 이용해 안정시 그리고 dipyridamole 정주후 관상 동맥 간헐 도플러 지표들을 얻어 관동맥 혈류 예비력을 구하고 상완동맥에서 고주파 심초음파를 이용해 안정시 그리고 과 혈류시 상완동맥 직경을 측정하여 FMD를 계산하였으며 NTG 400 ug 설하 투여 후 다시 상완동맥 직경을 측정하여 역시 NMD도 측정하였다. 또한 모든 환자에서 경동맥 IMT를 측정하였다.

결 과 :

FMD는 CFR 2.1 미만 군에서 2.1이상 군에 비해 유의하게 감소되어 있었고($p<0.05$) FMD와 CFR은 유의한 양의 상관 관계가 있었다($r=0.36, p<0.05$).

IMT는 두군에서 유의한 차이가 없었고 IMT와 CFR, IMT와 FMD 또한 유의한 연관성이 없었다($p=NS$).

결 론 :

미세 혈관 협심증의 중요한 병인인 관상동맥 확장능의 감소는 심장의 미세 혈관에만 국한된 것이 아니고 전신의 말초 혈관에 침범하는 전반적인 병적인 과정으로 주로 내피 세포능의 감소가 원인으로 생각된다. 또한 이런 환자에서 IMT는 CFR이나 FMD와 연관이 없었으므로 진행된 동맥 경화증 보다는 초기 동맥 경화의 과정으로 생각된다. 미세 혈관 협심증이 의심되는 환자에서 말초 혈관의 FMD는 CFR과 유의한 관계가 있으므로 이런 환자에서 FMD의 측정은 진단적인 의미가 있다.

중심 단어 : 미세혈관 협심증 ; 혈관 내피세포.

REFERENCES

- 1) Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. *Selective cine coronary arteriography: correlation with clinical findings in 1000 patients.* Circulation 1966;33:901-10.
- 2) Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frey RL. *Seven year survival of patients with normal or near normal coronary ar-*

- teriograms. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479-83.
- 3) Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK. Long term observations in patients with angina and normal coronary arteriogram. *Circulation* 1973;47:36-43.
 - 4) Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-6.
 - 5) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659-64.
 - 6) Quyyumi AA, Cannon RO 3rd, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992;86:1864-71.
 - 7) Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stamatiopoulos SF, Mouloupoulos SD. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:541-6.
 - 8) Park KR, Bae JH. Comparison of the endothelial function between healthy subjects and patients with coronary artery disease or risk factors of atherosclerosis. *Korean Circ J* 2001;31:544-50.
 - 9) Operk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kubler W. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981;63:817-25.
 - 10) Turei M, Galassi AR, Glazier JJ, Kaski JC, Maseri A. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;60:503-7.
 - 11) Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kubler W. Four year follow-up in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation* 1989;80:1610-6.
 - 12) Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, Buzzigoli G, Pecori N, Perissinotto A, Ferrannini E, L'Abbate A, Marzilli M. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461-70.
 - 13) Reis SE, Holubkov R, Lee JS, Sharaf B, Reichel N, Rogers WJ, Walsh EG, Fuisz AR, Kerensky R, Detre KM, Sopko G, Pepine CJ. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1469-75.
 - 14) Hasdai D, Holmes DR Jr, Higano ST, Burnett JC Jr, Lerman A. Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1133-40.
 - 15) White CW, Wilson RF, Marcus ML. Methods of measuring myocardial blood flow in humans. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:79-94.
 - 16) Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:459-74.
 - 17) Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1251-9.
 - 18) Thak SJ, Kim W, Shim KS, Shin JH, Kim HS, Choi BI. Regional differences of coronary flow dynamics in angiographically normal coronary arteries. *Korean Circ J* 1996;25:968-77.
 - 19) Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. *Circulation* 1991;83:61-9.
 - 20) White CW, Wilson RF, Marcus ML. Methods of measuring myocardial blood flow in humans. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:79-94.
 - 21) Redberg RF, Sobol Y, Chou TM, Malloy M, Kumar S, Botvinick E, Kane J. Adenosine-induced coronary vasodilation during transesophageal Doppler echocardiography: rapid and safe measurement of coronary flow reserve ratio can predict significant left anterior descending coronary stenosis. *Circulation* 1995;92:190-6.
 - 22) Youn HJ, Foster E. Transesophageal echocardiography (TEE) in the evaluation of the coronary arteries. *Cardiol Clin* 2000;18:833-48.
 - 23) Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989;79:93-100.
 - 24) Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
 - 25) Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535-9.
 - 26) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
 - 27) Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998;80:349-54.
 - 28) Holme I, Enger SC, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Lund-Larsen PG, Solberg LA, Strong JP. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. *Arteriosclerosis* 1981;1:250-6.
 - 29) Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24:1297-304.
 - 30) Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR 3rd. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990;82:1230-42.