

관상동맥 확장증에서 관상동맥 내 Nitrate 및 Nicorandil 투여 후 Fractional Flow Reserve의 변화

전남대학교병원 심장센터,¹ 광주심장센터,² 전남대학교 의과대학연구소³

김 원¹ · 정명호³ · 길광채² · 정우곤² · 홍영준¹ · 이승현¹ · 박옥영¹
박우석¹ · 김주환¹ · 안영근³ · 조정관³ · 박종춘³ · 강정채³

The Changes of Fractional Flow Reserve after Intracoronary Nitrate and Nicorandil Injection in Coronary Artery Ectasia

Weon Kim, MD¹, Myung Ho Jeong, MD³, Gwang Chae Gill, MD², Woo Gon Jeong, MD²,
Young Joon Hong, MD¹, Seung Hyun Lee, MD¹, Ok Young Park, MD¹,
Woo Seok Park, MD¹, Ju Han Kim, MD¹, Young Keun Ahn, MD³
Jeong Gwan Cho, MD³, Jong Chun Park, MD³ and Jung Chae Kang, MD³

¹The Heart Center of Chonnam National University Hospital, ²The Gwangju Heart Center,

³Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Little data exist relating to the mechanism of myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia (CAE). The purpose of this study was to evaluate the fractional flow reserve (FFR), as an index of myocardial ischemia, in patients with CAE. **Subjects and Methods** : Ten patients (7 males, 54.0 ± 12.6 years) who diagnosed as CAE, by coronary angiographies, between March 2002 and July 2002, were analyzed. The clinical diagnosis of all the patients was unstable angina. FFR were performed using a pressure wire on the patients diagnosed with slow flow CAE from their coronary angiograms. After measurement of the baseline FFR using adenosine $20 \mu\text{g}$ for the right coronary artery, and $24 \mu\text{g}$ for the left anterior descending artery, the changes in the FFR with $500 \mu\text{g}$ of intracoronary nitrate and 2 mg of Nicorandil were observed. **Results** : Smoking was the most frequently associated risk factor. Type I CAE, according to Markis' classification, was the most prevalent at 60.0%. The values of the baseline FFR in the left anterior descending artery and right coronary artery, following the intracoronary injection of adenosine were both normal, and there were no significant changes in the FFR following the intracoronary injections of nitrate and Nicorandil. **Conclusion** : The value of the FFR with CAE was normal, and an intracoronary injection of vasodilators did not change the FFR in patients with CAE. Therefore, vasodilator therapy might be beneficial for patients with symptomatic CAE. (**Korean Circulation J 2003;33(1):37-43**)

KEY WORDS : Coronary disease ; Ischemia ; Blood flow velocity.

논문접수일 : 2002년 9월 30일

심사완료일 : 2002년 11월 9일

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학교 의과대학연구소

전화 (062) 220-6243 · 전송 (062) 228-7174 · E-mail : myungho@chollian.net

서 론

관상동맥 확장증(coronary artery ectasia : CAE)은 관상동맥의 비정상적인 확장, 확대를 지칭하는데 일반적으로 인접한 정상적인 관상동맥 분절보다 1.5배 이상 늘어난 경우를 말한다.¹⁾ 관상동맥의 확장은 관상동맥경화증과 관련되며, 확장 부위에서 느린 관상동맥 혈류(slow flow or slow dye progression)를 동반하기도 하고 심근허혈로 인한 협심증, 심근색색증 등의 급성 관상동맥 증후군의 발생을 증가시킨다.²⁻⁵⁾

최근 들어 관상동맥의 기능적 협착 정도를 평가해 줄 수 있는 기술이 개발되어 널리 사용되고 있는데, 그 중 심근분획 혈류예비력(fractional flow reserve ; FFR)은 심근 관류(myocardial perfusion)에 영향을 미치는 관상동맥의 협착 정도를 정확하게 반영하여 주는 병변-특이적 기능적인 지표(functional index)로 알려져 있다.^{6,7)}

저자 등은 한국인에서 CAE의 유병률과 관상동맥 조영술상의 특성 및 임상적 중요성에 대해 결과를 발표한 바 있으며,⁸⁾ 아스피린과 칼슘길항제의 투여가 장기적 임상관찰 결과 매우 효과적임을 보고하였다. 그러나 드물게는 증상을 동반하는 관상동맥 확장증 환자에서 혈관확장제의 투여가 증상완화에 도움이 되는 예도 있었다. 따라서 본 연구에서는 기존의 고찰을 토대로 유의한 협착이 없는 CAE 환자에서 관상동맥 확장이 심허혈을 일으키는 기전에 대하여 알아보려고 하였다. 즉, 관상동맥의 확장 및 느린 혈류가 기능적인 협착을 유발하여 심근허혈을 일으키는지, 관상동맥 혈관확장제인 nitrate와 nicorandil 투여가 관상동맥 혈류에 미치는 변화에 대하여 FFR을 이용하여 정량적인 분석을 하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2002년 3월부터 2002년 7월까지 전남대학교병원 심장센터에 불안정형 협심증으로 내원하여 진단적 관상동맥 조영술을 시행한 환자 중 유의한 협착을 동반하지 않는 CAE 환자 10예(남 7, 평균연령 54.0 ± 12.6)을 대상으로 하여 adenosine 투여 후 FFR 을 측정하고, 이후 nitrate 및 nicorandil 관상동맥 투여 후 FFR의 변

화를 측정하였다.

방 법

관상동맥 확장증의 정의 및 분류는 Coronary Artery Surgery Study(CASS)⁹⁾의 정의를 적용하여 인접 정상 관상동맥 분절의 1.5배 이상의 확장을 보이거나, 정상 관상동맥의 가장 큰 분절의 직경의 1.5배 이상인 경우로 정의하였다. 위의 기준으로 진단하기 어려운 경우는 확장된 분절 상, 하부의 평균 직경의 1.5배 이상이 되었을 때 CAE로 진단하였다. CAE의 형태학적 분류는 Markis의 분류방법¹⁰⁾을 적용하였다(Fig. 1).

관상동맥 조영술은 좌측 혹은 우측 대퇴동맥을 Seldinger 방법으로 천자하여 경피적으로 심도자를 삽입하여 확립된 방법으로 시도하였다. 관상동맥 조영술에서 ‘느린 관상동맥 혈류’의 정의는 일반적인 압력의 조영제의 주입에도 불구하고 3회의 심주기가 경과하여도 조영제가 관상동맥의 하부까지 도달하지 못한 경우로 정의하였다.

심근분획 혈류예비력의 측정은 압력철선(0.014 inch pressure monitoring systems, WaveMap & Wave-Wire®, EndoSonics, USA)을 유도 도자 개구부에 위치시킨 후 압력철선과 유도 도자에서 각각 측정된 압력이 일치하는지를 확인한 후 압력철선을 관상동맥 원위부로 삽입하여 위치시킨 후 측정하였다. 관상동맥 미세 혈관을 확장시켜 혈류 충만 상태를 유도하기 위하여 adenosine을 20 내지 24 μg 을 관상동맥 내로 주입하였으며, 이 순간 압력철선을 통한 병변 원위부의 최저 평균혈압과 유도도관을 통한 평균 대동맥압의 혈압을 동시에 측정하여 평균 대동맥 혈압에 대한 병변 원위부 혈압의 비로 FFR 값을 구하였다. 이후 3~5분 후 Isosorbide dinitrate 500 μg 과 Nicorandil 2 mg을 각각 관상동맥 내로 주입하여 FFR 값을 측정하였다(Fig. 2).

심장초음파도는 Acuson Sequoia C-259 심초음파 기기를 이용하여 좌심실 구혈율은 Modified Simpson's 공식을 이용하여 측정하였다. 관상동맥질환의 위험인자로서 고혈압, 흡연, 당뇨병, 고지혈증, 가족력 등을 조사하였다. 고혈압은 내원 당시 항고혈압제를 복용하고 있었거나 약제를 복용하기 전 혈압이 140/90 mmHg 이상인 경우로 하였으며, 당뇨병은 경구혈당강하제 혹은 인슐린을 사용하고 있던 환자나 식전 혈당이 126

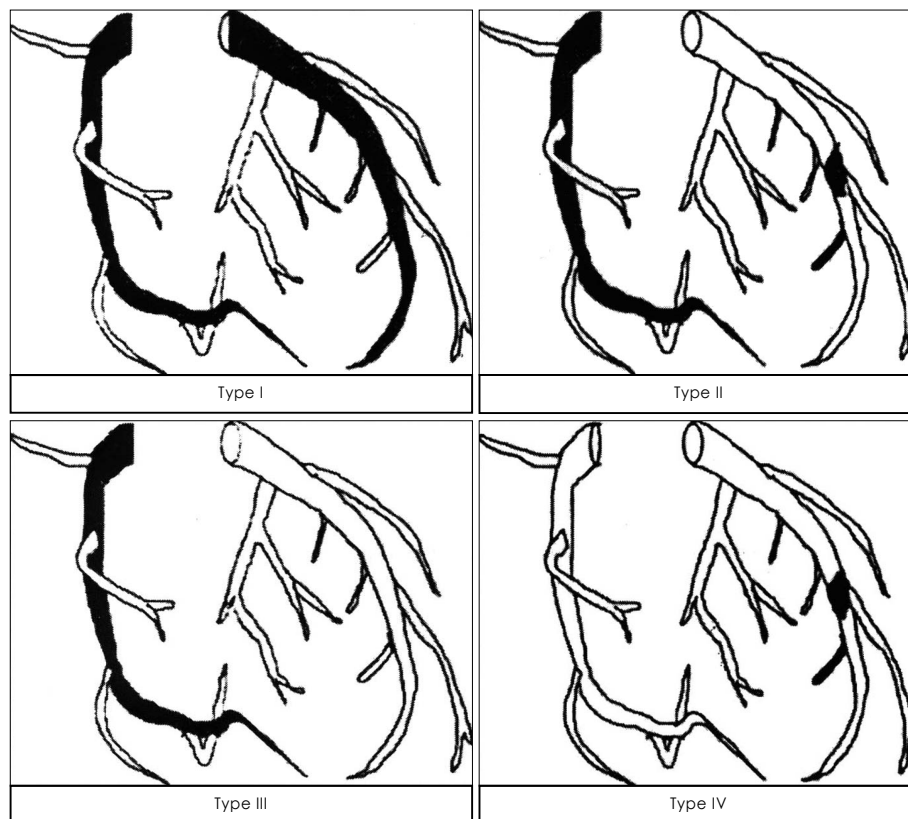


Fig. 1. Markis' classification for coronary artery ectasia.¹⁰⁾

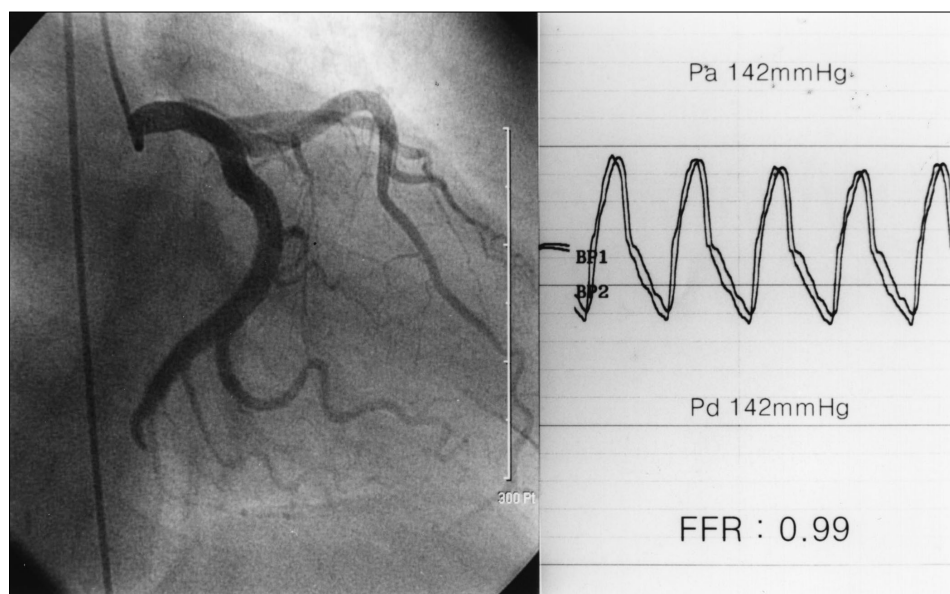


Fig. 2. A diagnostic coronary angiogram showed marked dilation and slow flow in the left circumflex coronary artery. The fractional flow reserve was 0.99, which was not changed after intracoronary injections of nitrate and nicorandil.

mg/dL 이상인 환자에서 경구 당부하검사를 이용하여 확립된 기준치를 이용하였다. 고콜레스테롤혈증은 총 콜레스테롤이 240 mg/dL 이상인 경우로 하였다. 심혈관 질환의 가족력은 직접적인 혈연관계가 있는 가족 중에 협심증, 심근경색증, 뇌졸중, 돌연사가 있는 경우로 정의하였다. 운동부하 검사는 Modified Bruce protocol을 이용하여 확립된 방법으로 시행하였고, 심근 관류 스캔은 ^{99m}Tc tetrofosmin을 이용하여 휴식기 영상과 adeno-sine 주입 후 stress 영상을 구하여 시행하였다.

통계 방법

모든 자료는 평균표준편차로 나타내었고, 양 군 사이의 FFR 값은 SPSS for windows 10.0을 이용하여 Student's unpaired t-test 등으로 비교하였으며, p 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징

대상 환자는 남자가 7예이었고, 평균 연령은 54.0 ± 12.6 세(범위 38~74세) 이었다. 위험인자는 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등은 없었고, 흡연만 5예에서 있었다. 내원 시 진단명은 전체에서 불안정형 협심증이었고, 내원 시 심초음파도 검사에서 좌심실 구혈율은 $66.4 \pm 5.3\%$ 로서 정상범위였다. 심전도 검사에서 T파 역전 6예, 비정상 Q파 1예 있었다. 환자의 임상증상 개선 후에 시행할 수 있었던 운동부하 심전도는 4예 중 3예에서 양성이었으며, 심근관류 스캔은 2예 중 2예 모두 양성이었다. 염증 인자는 erythrocyte sedimentation rate 10.9 ± 14.2 mm/hour, C-reactive protein 0.89 ± 0.79 mg/dL, fibrinogen 228.5 ± 41.8 $\mu\text{g/dL}$ 이었다(Table 1).

관상동맥 조영술과 FFR 측정 결과

관상동맥 조영술에서 10예 전체에서 유의한 협착은 없었으며, 전 예에서 느린 조영제의 진전(slow dye progression)과 조영제의 와류(turbulent flow)를 보였다. Markis 분류상 I형 6예, II형 2예, III, IV 형이 각각 1예씩이었다.

좌전하행지에서 실시한 FFR 값은 adenosine 24 μg 주입 후 0.98 ± 0.11 , Nicorandil 2 mg 주입 후 $0.98 \pm$

Table 1. Baseline clinical characteristics of the patients

	n (%)
Age	54.0 ± 12.6
Male	7 (70)
Smoking	5 (50)
Stress tests	
Treadmill test	3/4 (75)
Myocardial perfusion scan	2/2(100)
Inflammatory markers	
ESR (mm/hr)	10.9 ± 14.2
CRP (mg/dL)	0.89 ± 0.79
Fibrinogen ($\mu\text{g/dL}$)	228.5 ± 41.8

ESR : erythrocyte sedimentation rate, CRP : C-reactive protein

Table 2. The values of fractional flow reserve

	Adenosine	Nitrate	Nicorandil	p
LAD	0.98 ± 0.11	0.98 ± 0.12	0.93 ± 0.13	NS
RCA	0.96 ± 0.12	0.97 ± 0.11	0.96 ± 0.12	NS

LAD : left anterior descending artery, RCA : right coronary artery

0.12 , nitrate 500 μg 주입 후 0.93 ± 0.13 로서 차이가 없었다($p=\text{NS}$). 우관동맥에서 실시한 FFR 값은 adenosine 20 μg 주입 후 0.96 ± 0.12 , Nicorandil 2 mg 주입 후 0.97 ± 0.11 , nitrate 500 μg 주입 후 0.96 ± 0.12 로서 차이가 없었다($p=\text{NS}$, Table 2).

고 찰

CAE에 대한 체계적인 연구는 Markis 등¹⁰⁾에 의해 1976년부터 본격적으로 이루어졌다. 관상동맥 조영술상의 유병율은 1~2% 정도로 보고 되어 있으며, 국내에서도 본 교실의 연구⁸⁾에 의하면 1.29% 정도로 외국의 보고와 비슷한 것으로 보고 되었다.¹¹⁻¹³⁾

CAE의 병인에 대한 연구는 주요하게 동맥경화의 변형된 형태라는 의견이 받아들여지고 있는 듯 하다. 즉, 일반적인 동맥경화 죽상반의 축적 과정 초기에는 관상동맥 직경의 감소를 일으키지 않고 혈관 벽이 바깥쪽으로 두꺼워지는 대상성의 비대가 야기되는 것처럼, 관상동맥 크기의 증가는 동맥경화의 진행에 있어서 관상동맥 직경의 감소를 막기 위한 대상성 확장을 의미하며, 혈관 재구성(arterial remodelling) 과정의 일환으로 그 병인을 이해할 수 있을 것이다.¹⁴⁾ 이에 대하여, Markis

등¹⁰⁾은 사후 부검 예에서 CAE의 확장된 혈관에서 동맥경화성 병변에서 보이는 diffuse hyalinization과 중막, 내막의 손상을 발견하였고 내막, 중막 손상이 없으면 확장은 일어나지 않는다고 하였고, Tomaru 등¹⁵⁾은 급사한 CAE 환자의 심근내막 조직검사에서 심근허혈로 인한 심근세포의 퇴화를 관찰하고 동맥경화에 의한 심근허혈이 관상동맥의 변형을 가져왔다고 보고하였다.^{11,16)} 병인과 관련하여 acetylcholine esterase inhibitor가 주성분인 제초제를 살포하는 농부들에서 CAE가 많았고, 제초제에 노출된 개의 관상동맥 중막에서 fibrinoid necrosis가 야기되었다는 보고^{17,18)}와 nitroglycerin을 사용하는 탄약 제조공장에서 일한 후 주말에 협심증을 일으킨 환자들을 분석하여 nitrate에 의한 만성적인 혈관 이완이 CAE와 유사한 증상을 유발한다는 Lange 등¹⁹⁾의 연구를 보면, 만성적인 nitrate의 노출이 관상동맥 중막과 내막의 hyaline degeneration을 유발하여 관상동맥의 확장을 일으킬 수도 있다는 것이다.

CAE가 심근허혈과 관련이 있다는 몇몇 보고가 있다. 운동부하 심전도 등의 허혈 유발 검사의 결과가 CAE 환자에서 일반 협심증 환자보다 양성 반응이 더 많았으며,²⁰⁾ CAE 환자들의 운동 전, 후 관상정맥동 lactate level을 측정하여 정상인보다 감소되어 있음을 밝히고 ectasia가 심허혈을 유발함을 주장하였고, 아울러 느린 혈류 등의 관상동맥 혈류 장애가 관상동맥의 직경이 증가할수록 더 자주 관찰됨을 보고한 Kruger 등²¹⁾의 연구를 보면 CAE가 심근허혈과 밀접히 연관되어 있다는 것을 알 수 있다.

FFR은 심근 관류에 영향을 끼치는 심외막 관상동맥 병변의 협착 정도를 반영하여 주는 병변-특이적인(lesion-specific) 기능적인 지표로 잘 알려져 있다.³⁾ 이러한 FFR은 1이라는 절대 값을 갖고 있으며, 혈압 및 심박수 등의 혈액역학적 변수에 영향을 받지 않으며, 심근허혈을 유발하는 유의한 협착 병변의 진단 기준인 0.75라는 기준 수치를 가지고 있다.^{22,23)}

본 연구에서는 이러한 FFR을 이용하여 CAE 환자의 확장된 관상동맥과 이에 따른 느린 혈류가 혈전 형성에 기여하는 것과 더불어 형태학적 협착이 있는 것처럼 기능적인 심근허혈을 유발할 수 있는지 알아보려고 하였다. 본 연구의 결과에서는 좌전하행지와 우관상동맥에서 모두 0.95 이상의 양호한 정상 값을 보였고, 이러한 값은 nitrate와 nicorandil 투여 후에도 변하지 않았다.

이러한 결과는 CAE에서 대동맥 압력과 관상동맥 원위부의 압력차가 없다는 것이며, CAE를 보이는 관상동맥에서 형태학적, 기능적인 협착은 없다는 것을 보여준다고 하겠다.

본 연구의 초점은 CAE가 심근허혈을 일으키는 주된 기전이 무엇인가 하는 것이었다. 혈관의 확장이라는 형태학적 변화가 심허혈과 연관이 있기 위해서는 “느린 혈류”가 혈전 형성 등의 유발 이외의 다른 기능적인 협착이나 미세혈관의 장애를 초래하는 기능적인 변화를 같이 가지고 있지 않을까 하는 것이었다.³⁻⁵⁾ 또, 심허혈의 변화는 nitrate 혹은 nicorandil 등의 관상동맥 확장제의 투여에 의해 기능적인 협착이 변화할 수 있을 것이라는 가설을 세워 보았다. 본 교실의 장기적 임상 관찰에서 칼슘길항제가 임상적으로 증상 조절에 유용하였는데,⁸⁾ 관상동맥 확장제의 투여에 의해 증상이 완화되는 환자도 있었다. 때로는 혈관확장제의 의해 증상이 더욱 악화되는 환자도 있으며, 이는 혈관확장제에 의해 기능적인 협착이 심하여진다면 칼슘길항제에 의해 완화될 수 있을 것으로 생각하였다. 그러나 본 연구를 진행하는 과정에 FFR 값이 정상치를 보였으며, 관상동맥 확장제의 투여 후에도 FFR의 변화가 없어서 칼슘길항제의 효과를 알아보는 연구는 할 수 없었다.

CAE에서 허혈의 기전을 밝힌 연구는 거의 없는데, Lierde 등²⁴⁾은 증례 연구라는 한계는 있지만 느린 혈류를 보이는 협심증 환자에서 관상동맥 도플러를 시행하여 관상동맥 혈류 예비력(coronary flow reserve : CFR)은 정상적임을 보고하였고, 이러한 느린 혈류가 항상 미세혈관의 병변에 기인하지 않으며, 관상동맥 내 혈전 형성에 중요하다고 하였다. 그렇지만 좌심실 조직검사를 실시하여 미세혈관의 비후와 내강 감소, 미토콘드리아 이상 등이 있음을 발견한 Mangieri 등³⁾의 결과처럼 느린 관상동맥 혈류와 미세혈관의 기능적 폐쇄에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 CAE 환자의 FFR 값은 정상이어서 기능적 협착은 존재하지 않음을 알 수 있었지만 심근허혈과 무관함을 결론짓기에는 좀 더 많은 연구가 있어야 될 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 첫째, 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 시행하였고 둘째, Doppler flowmetry를 이용하여 관상동맥 내 혈류와 CFR을 측정하여 FFR과 상호 보완적으로 기능적인 평가를 수행하지 못하였으며

셋째, 관상동맥 초음파 검사가 병행되어 동맥경화반의 존재 여부 등을 파악하는 형태학적 평가가 함께 이루어지지 못하였다는 점 등이다.

결론적으로 관상동맥 확장증 환자에서 FFR 값은 정상이었으며, nitrate, Nicorandil 등의 혈관확장제의 투여는 FFR 값을 감소시키지 않았다.

요 약

배경 및 목적 :

CAE(coronary artery ectasia) 환자에서 심근허혈을 일으키는 기전에 대한 연구는 많지 않다. 본 연구는 FFR(fractional flow reserve)을 통해 정량화된 관상동맥 혈류를 측정해보고자 하였고, 관상동맥 확장제인 nitrate와 Nicorandil 투여 후의 FFR이 영향을 받는지 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법 :

2002년 3월부터 2002년 7월까지 전남대학교병원 심장센터에 불안정형 협심증으로 내원하여 진단적 관상동맥 조영술을 시행한 환자 중 유의한 협착을 동반하지 않으며 느린 혈류를 동반한 CAE 환자 10예(남 7, 평균연령 54.0 ± 12.6)을 대상으로 하였다. adenosine 주입 후 기본 FFR을 측정하고, 이후 nitrate 500 μ g 및 Nicorandil 2 mg 투여 후의 FFR의 변화를 측정하였다.

결 과 :

대상 환자는 남자가 7예 이었고, 평균 연령은 54.0 ± 12.6 세(범위 38~74세) 이었다. 위험인자는 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등은 없었고, 흡연만 5예에서 있었다. 내원 시 진단명은 전체에서 불안정형 협심증이었고, 내원 시 심초음파도 검사에서 좌심실 구혈율은 $66.4 \pm 5.3\%$ 로서 정상범위 이었다. 관상동맥 조영술에서 10예 전체에서 유의한 협착은 없었으며, 전 예에서 느린 조영제의 진전(slow dye progression)과 조영제의 와류(turbulent flow)를 보였다. Markis 분류상 I형 6예, II형 2예, 3, 4형이 각각 1예 이었다. 좌전하행지에서 실시한 FFR 값은 adenosine 24 μ g 주입 후 0.98 ± 0.11 , Nicorandil 2 mg 주입 후 0.98 ± 0.12 , nitrate 500 μ g 주입 후 0.93 ± 0.13 로 차이가 없었다($p=NS$). 우관동맥에서 실시한 FFR 값은 adenosine 20 μ g 주입 후 0.96 ± 0.12 , Nicorandil 2 mg 주입 후 0.97 ± 0.11 , Nitrate 500 μ g 주입 후 0.96 ± 0.12 로서 차이

가 없었다($p=NS$).

결 론 :

관상동맥 확장증 환자에서 FFR 값은 정상이었고, nitrate와 Nicorandil 등과 같은 혈관확장제의 투여는 FFR 값을 감소시키지 않았다. 즉, 증상을 동반하는 CAE 환자에서 혈관확장제는 혈액학적 변화를 악화시키지 않고 증상을 완화시킬 수 있음을 시사하였다.

중심 단어 : 관상동맥 질환 ; 허혈 ; 혈류속도.

REFERENCES

- 1) Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, Mudd JG, Gosselin AJ. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-8.
- 2) Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin EL, el-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysm: study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977;62:597-607.
- 3) Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, Dell'Italia LJ, Scibilia G, Motta P, Campa PP. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:375-81.
- 4) Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon: a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202.
- 5) Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, Foussas SG, Cokkinos DV. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol* 2001;88:1030-2.
- 6) Pijls NH, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
- 7) Pijls NH, van Gelder B, van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-93.
- 8) Kim W, Jeong MH, Kim KH, Lee SW, Kim NH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery ectasia. *Korean Circ J* 2000;30:1205-12.
- 9) CASS Principal Investigators and their Associates. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1983;68:939-50.
- 10) Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Hermann MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-22.
- 11) Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia: its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54:392-5.
- 12) Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, Foussas SG, Cokkinos DV. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78:136-41.

- 13) Williams MJ, Stewart RA. *Coronary artery ectasia: local pathology or diffuse disease?* *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33:116-9.
- 14) Davies MJ. *Coronary artery remodelling and the assessment of stenosis by pathologists.* *Histopathology* 1998;33:497-500.
- 15) Tomaru A, Takigawa K, Kagawa N, Suzuki Y, Sue H, Arai T, Inoue H, Hamada M, Yishikawa M, Nishiyama N, Okano H. *Coronary artery ectasia: a case report and literature review.* *Angiology* 1993;44:415-9.
- 16) Swanton RH, Thomas MC, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peple MM, Williams BT. *Coronary artery ectasia: a variant of occlusive coronary arteriosclerosis.* *Br Heart J* 1978; 40:393-400.
- 17) Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. *Origins of coronary artery ectasia.* *Lancet* 1996;347:136-7.
- 18) England GF. *Herbicides and coronary artery ectasia (letter).* *MJ Aust* 1981;68:260.
- 19) Lange RL, Reid MS, Tresch DD, Keelan MH, Bernhard VM, Coolidge G. *Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure.* *Circulation* 1972;46:666-78.
- 20) Sayin T, Doven O, Berkalp B, Akyurek O, Gulec S, Oral D. *Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease.* *Int J Cardiol* 2001;78:143-9.
- 21) Kruger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadh A. *Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasia and aneurysm ("dilated coronaropathy").* *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1461-70.
- 22) de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. *Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve.* *Circulation* 1996;94:1842-9.
- 23) de Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. *Coronary flow reserve calculated from pressure measurement in humans: validation with positron emission tomography.* *Circulation* 1994;89:1013-22.
- 24) van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, de Geest H, Piessens J. *Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries.* *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:117-20.