

변이형 협심증 환자의 장기 예후 및 임상적 특징

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실

유상용 · 신대희 · 정정임 · 윤준영 · 하동천 · 조성원 · 정상식

Long-Term Prognosis and Clinical Characteristics of Patients With Variant Angina

Sang-Yong Yoo, MD, Dae-Hee Shin, MD, Jeong Ihm Jeong, MD, Juneyoung Yoon, MD,
Dong Cheon Ha, MD, Sung-Won Cho, MD and Sang-Sig Cheong, MD

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung Asan Hospital, Gangneung, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: The overall prognosis of patients with vasospastic angina (VA) is relatively good. However, the long-term prognosis and its influencing factors are not well understood in Korean patients. **Subjects and Methods:** Between August 1996 and January 2007, 256 consecutive patients with VA were reviewed (215 men, 53 ± 9 years). Coronary spasm was confirmed via intravenous ergonovine provocation in all study patients during coronary angiography. Major adverse cardiac events (MACEs) were defined as myocardial infarction (MI), resuscitation from cardiac arrest, or repeat hospitalization due to recurrent angina. **Results:** The 256 patients were followed for an average of 59 months (range, 5 months to 11 years). Thirty-one patients (12.1%) were lost to follow-up. Cardiac deaths occurred in 6 patients (2.3%), non-fatal MIs occurred in 3 patients (1.2%), and MACEs occurred in 52 patients (20.3%). The rates of survival at 1, 3, and 5 years were 99%, 97%, and 97%, respectively, and the rates of MI-free survival at 1, 3, and 5 years were 99%, 96%, and 95%, respectively. Rates of MACE-free survival at 1, 3, and 5 years were 91%, 81%, and 62%, respectively. MI at initial presentation and current smoking were factors significantly associated with MACEs; these factors were also independent predictors of MACE-free survival. **Conclusion:** Despite treatment with calcium channel blockers, recurrent episodes of angina were frequently observed, whereas sudden cardiac death and non-fatal MI were rare. Smoking and myocardial infarction at admission were independent risk factors for cardiac death, non-fatal MI, and repeat hospitalization due to recurrent angina in patients with variant angina. (*Korean Circ J* 2008;38:651-658)

KEY WORDS: Angina pectoris, variant; Prognosis.

서 론

변이형 협심증 환자의 예후에 대해서는 구미와 일본에서 서로 다른 생존율을 보고하고 있지만, 같은 동 (東)아시아권인 일본의 경우를 보면 99%, 96%의 비교적 높은 1년 및 3년 생존율을 보고하고 있다. 204명을 대상으로 평균 1.5년을 추적 관찰한 국내 보고에 의하면¹⁾ 추적 기간 동안에 심장사

(cardiac death)는 2.4%에서 관찰되었고 심한 관상동맥 협착질환을 동반한 경우나 약물을 임의로 중단한 경우가 장기 예후에 영향을 주는 인자라고 보고하였다. 일본과 마찬가지로 우리나라 역시 변이형 협심증의 빈도는 구미와 비교해 볼 때 비교적 높은 질환임에도 불구하고 장기 예후에 대한 국내 연구는 부족한 실정이다. 이에 저자들은 변이형 협심증을 진단 받은 환자들을 대상으로 임상적 특징과 장기 예후 및 예후에 영향을 주는 인자들에 대해 후향적으로 연구하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 1996년 9월 1일부터 2006년 12월 31일까지 강

Received: August 14, 2008

Revision Received: September 10, 2008

Accepted: September 17, 2008

Correspondence: Sang-Sig Cheong, MD, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung Asan Hospital, 415 Sacheon-myeon, Bangdong-ni, Gangneung 210-711, Korea
Tel: 82-33-610-3124, Fax: 82-33-641-8130

E-mail: sscheong@gnah.co.kr

릉아산병원 순환기내과에 입원하여 관상동맥조영술을 시행 받은 5,075명의 환자 중 자발적 연속 및 에르고노빈(ergonovine) 정주에 의한 관상동맥 연속이 증명된 연속적인 변이형 협심증 환자 256명이 대상이 되었고, 후향적으로 의무기록을 조사하여 임상적 특징 및 평균 59개월(6개월~11년) 동안의 임상 추적에 의한 질병의 경과를 관찰하였다. 대상 환자의 평균 연령은 53세(25~80세)로 남자가 215명이었다.

관상동맥 조영술 및 에르고노빈 유발검사

설하 nitroglycerin을 제외하고 관상동맥조영술 시행 전 적어도 3일 동안 칼슘통로 길항제, 베타차단제, 질산염 제제 등은 투약을 중지하였다. 통상적인 Judkin씨 방법으로 요골동맥이나 대퇴동맥 천자 후 관상동맥조영술을 시행하였고 주요 심외막 관상동맥의 내경이 50% 이상의 협착을 보이는 경우를 관상동맥 협착질환(coronary artery obstructive disease)으로 정의하였다. 유발약제로는 에르고노빈이 사용되었으며 3분 간격으로 50 μ g (E1), 100 μ g (E2), 200 μ g (E3)의 순으로 단계적으로 증량하였고 투여 경로로는 좌측 상지의 말초정맥을 이용하였다. 시술 도중 심전도, 동맥압, 맥박수 등을 지속적으로 모니터하였고 각 단계마다 심전도 및 관상동맥조영을 반복 시행하였으며 E3 투여 3분 후, 혹은 양성소견을 보이면 곧바로 질산염 제제 200 μ g를 관상동맥 내로 투여하였다.

검사 후 지연반응을 방지하기 위해 nifedipine 10 mg를 설하 투여하였다. 유발검사의 판정은 정상인 관상동맥이나 기준에 동맥경화성 협착이 있는 관상동맥의 완전 폐쇄 혹은 정상인 관상동맥 분절의 75% 이상의 협착을 보이고, 흉통이나 심전도의 변화 등 심근허혈의 증상이나 증후를 보이면서 관상동맥 내 질산염 제제 투여 후에 국소적 협착과 심전도 변화가 유발검사 전 상태로 회복되고 흉통이 소실된 경우를 양성으로 판정하였다.

약물치료 및 임상 추적

에르고노빈 유발검사에서 관상동맥 연속이 증명된 모든 환자에게 칼슘통로 길항제와 질산염 제제를 단독 혹은 병합 투여 하였으며 퇴원 후 1~2개월 간격으로 흉통의 빈도를 관찰하여 약물의 투여 용량 및 간격을 증감 조절하였다.

추적기간 동안의 사건 중 사망(심장사 혹은 비 심장사), 급성 심근경색증의 발생여부, 경피적 관상동맥성형술이나 관상동맥 우회수술 시행여부 및 협심증의 재발에 의한 입원 등을 조사하였으며 주요심장사건(major adverse cardiac events, MACEs)은 추적기간 동안 발생한 사건 중 비 심장사를 제외한 모든 사건들을 포함한 경우로 정의하였다. 본원 추적이 되지 않는 환자들에 대해서는 환자와의 전화 통화를 이용하여 정보를 얻었고 주요심장사건이 발생한 환자들 경우에는 의무기록이나 친인척과의 전화 통화로 정보를 제공받았다.

통계분석

통계 분석은 Statistical Package for Social Science (SPSS) 프로그램(version 12.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이용하였다. 모든 통계값은 평균±표준편차로 표시하였고 명목척도 간의 통계학적 차이를 비교하기 위해 Student T 검정을, 범주형 자료에 대하여는 카이제곱 검정을 시행하였다. 생존분석을 위하여 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고, 주요심장사건에 영향을 미치는 인자를 예측하기 위하여 단변량과 다변량 Cox 회기 모형을 사용하였으며 그 결과는 상대위험도(relative hazard ratio)와 95% 신뢰구간으로 표시하였다. P값은 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징

대상 환자의 평균 연령은 53±9세였으며(25~80세) 남자가 215명이었다. 안정시 흉통을 주소로 하는 경우가 228명(89.1%)이었고, 특히 새벽에 흉통을 호소하는 경우가 165명(64.5%)이었다. 단지 노작성 흉통만 호소하는 경우가 3명(1.2%)이었으며 실신을 주소로 내원한 경우도 10명(3.9%)이었고, 전체 환자 중 75.8%의 환자가 응급실을 통해 내원하였다. 내원 당시 임상적으로 변이형 협심증을 의심했던 경우가 131명(51.2%)이었고 급성 심근경색증으로 발현한 경우가 22명(8.6%)이었으며 이 중 ST분절상승 심근경색증이 16명(6.3%)이었다. 위험인자로는 고혈압이 183명(71.5%), 흡연이 161명(62.5%), 당뇨병이 25명(9.8%), 협심증 기왕력이 17명(6.6%)이었고, 총 cholesterol 치는 176±37 mg/dL, 중성지방이 150±111 mg/dL, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)은 47±14 mg/dL였다. 음주 후 증상이 발생한 경우나 증상이 악화되는 경우는 69명(26.6%), 음주와 무관한 경우는 171명(66.8%)이었다. 흉통의 빈도를 임의로 네 개의 군으로 나누어 조사한 결과 한 달에 3회 미만의 흉통이 있었던 경우가 106명(41.4%)으로 가장 많았고, 주 5회 이상의 빈번하게 흉통이 있었던 경우는 33명(12.9%)이었다. 심초음파로 측정된 환자들의 평균 좌심실 박출률은 64.8±7.0%였다(Table 1).

관상동맥조영술 및 에르고노빈 부하 검사 소견

에르고노빈 부하 검사상 양성소견을 보인 총 256명의 환자 중에서 관상동맥조영 소견상 50% 미만의 관상동맥 내강의 기질적 협착을 보인 경우가 206명(80.5%)이었고 50% 이상의 협착을 보인 경우가 50명(19.5%)이었다. 이 중 단혈관 질환은 38명(14.8%), 두 혈관 질환은 12명(4.7%)이었으나 세 혈관 질환이나 좌관상동맥 주간부의 병변을 보인 환자는 없었다. 75% 이상의 기질적 협착이 있고 운동부하검사나 Thallium SPECT상에서 심근허혈이 증명된 18예(7%)에

서는 경피적 관상동맥 성형술을 시행하였다 (Table 2).

에르고노빈 유발 관상동맥조영 소견상 다혈관에 연축이 유발된 경우는 33명 (12.9%)이었으며, 연축을 일으킨 혈관은

Table 1. Clinical characteristics of 256 patients with variant angina

Age (years)	53 ± 9 (range, 25-80)
Gender, n (%)	
Male	215 (84.0)
Female	41 (16.0)
Chief complaints, n (%)	
Morning resting chest pain	165 (64.5)
Not-morning resting chest pain	63 (24.6)
Syncope	10 (3.9)
Atypical chest pain	10 (3.9)
Dyspnea	4 (1.6)
Effort chest pain	3 (1.2)
Change of mental status	1 (0.4)
Route of admission, n (%)	
ED	194 (75.8)
OPD	62 (24.2)
Initial clinical diagnosis, n (%)	
Variant angina	131 (51.2)
Unstable angina	92 (35.9)
Myocardial infarction	22 (8.6)
STEMI	16 (6.3)
Non-ST elevation MI	6 (2.3)
Atypical chest pain	11 (4.3)
Risk factors	
Hypertension, n (%)	183 (71.5)
Smoking, n (%)	161 (62.5)
Dyslipidemia, n (%)	128 (50.0)
Total cholesterol (mg/dL)	176 ± 38
TG (mg/dL)	150 ± 111
HDL-C (mg/dL)	47 ± 14
LDL-C (mg/dL)	100 ± 35
Diabetes, n (%)	25 (9.8)
Prior CAD, n (%)	17 (6.6)
Prior stroke, n (%)	7 (2.7)
Family history of CAD, n (%)	2 (0.8)
Aggravation of chest pain after alcohol consumption, n (%)	
Aggravated	69 (27.0)
Not related	171 (66.8)
Undetermined	16 (6.3)
Activity of chest pain, n (%)	
Once	20 (7.8)
<3 times/month	106 (41.4)
>3 times/month- <5 times/week	93 (36.3)
>5 times/week	33 (12.9)
EF (%)	64.8 ± 7.0

CAD: coronary artery disease, ED: emergency department, EF: ejection fraction, HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol, MI: myocardial infarction, OPD: outpatient department, STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction, TG: triglyceride

우관상동맥이 131예 (44.6%)로 가장 많았고, 좌전하행지가 121예 (41.2%), 좌회선동맥이 42예 (14.3%)였다. 5예 (2.0%)에서는 세 혈관 모두에서 연축이 증명되었다 (Table 3).

약물치료

칼슘통로 길항제는 진단 이후 모든 환자에서 사용되었으며 이 중 diltiazem이 251명 (98.0%), dihydropyridine (DHP)-칼슘통로 길항제가 168명 (65.6%)에서 사용되었고, 질산염 제제는 194명 (75.8%)에서 사용되었으며, 163명 (63.7%)에서는 diltiazem과 DHP-칼슘통로 길항제의 병용 요법이 이루어졌다. 약물 투여 방법으로 248명 (96.9%)에서 하루 2회 용법으로 투여되었다 (Table 4). 추적관찰 도중 자의로 약물 투여를 중단한 경우는 17명 (6.6%)이었으며 이 중 1명이 돌연심장사 (sudden cardiac death)하였다.

추적관찰

평균 59개월 (6개월~11년) 동안의 추적기간 동안 총 256명의 환자 중 225명 (87.9%)에서 추적 관찰이 가능했으며 추적

Table 2. Baseline coronary angiographic variables

Results	N (%)
No significant fixed disease	206 (80.5)
Significant fixed disease	50 (19.5)
One vessel disease	38 (14.8)
Two vessels disease	12 (4.7)
Triple vessels disease	0 (0)
Left main disease	0 (0)
Percutaneous coronary intervention	18 (7.0)

Table 3. Ergonovine-provoked coronary angiographic variables

Results	N (%)
Single vs. multivessels spasm	
Single vessel spasm	223 (97.1)
Multivessels spasm	33 (12.9)
Pure vs. mixed angina	
Pure vasospastic angina	206 (80.5)
Mixed angina	50 (19.5)
Spasm site	
LAD only	92 (35.9)
LCX, only	24 (9.4)
RCA, only	107 (41.8)
LAD, LCX	9 (3.5)
LCX, RCA	4 (1.6)
RCA, LAD	15 (5.9)
LAD, LCX, RCA	5 (2.0)
Spasm artery	
LAD	121 (41.2)
LCX	42 (14.3)
RCA	131 (44.6)

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

가능한 225명의 환자 중 90명 (40%)은 본원 이외의 병원에서 추적 중이었다. 사망은 추적기간 중 총 14명 (5.5%)의 환자에서 발생하였고 이 중 8명은 비 심장사였으며 나머지 6명 모두가 돌연심장사를 하였다. 돌연심장사를 한 6명의 사망시기는 진단 이후 평균 1.7년에 발생하였으며 남자가 4명이었고 평균 나이는 54세였다. 이 중 1명을 제외하고는 모두 칼슘통로 길항제나 질산염 제제를 복용 중이었다. 심장사를 한 6명 중 4명이 진단 당시 350 μ g 용량의 에르고노빈 유발검사에서 우관상동맥에 연속이 증명되었고, 2명이 50 μ g의 용량에서 좌전하행동맥에 연속이 증명되었다. 모두 단혈관 연속이었고 관상동맥조영 소견상 50% 이상의 기질적 협착을 보인 환자는 없었다. 심장사한 6명 모두가 돌연심장사하였기 때문에 그 원인에 대해서는 정확히 알 수 없었다. 비치명적 심근경색증은 3명에서 관찰되었고 3명 모두 돌연심장사에서 회복된 환자들이었다. 협심흉통의 재발에 의해 입원한 예는 48명 (18.8%)이었으나 대부분인 41명 (85.4%)에서는

Table 4. Follow-up medications

Results	N (%)
Discharge medications	
CCB	256 (100.0)
Diltiazem	251 (98.0)
Dihydropyridine-CCB	168 (65.6)
Verapamil	0 (0)
Nitrate	194 (75.8)
Molsidomine	13 (5.1)
Nicorandil	1 (0.4)
Statin	104 (40.6)
Aspirin	67 (26.7)
ARB/ACEI	75 (29.3)
Beta-blocker	1 (0.4)
Dosing interval	
QD	7 (2.8)
BID	248 (96.9)
TID	1 (0.4)
Stop all medications during follow-up	17 (6.6)

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, BID: twice a day, CCB: calcium channel blocker, QD: once daily, TID: three times a day

복용 중인 약물 조절만으로 퇴원할 수 있었고 7명 (14.6%)에서는 기존 관상동맥 병변의 진행이나 새로운 협착 병변으로 경피적 관상동맥 성형술을 시행 받았다. 심장사와 비치명적 심근경색증이나 돌연심장사에서 회복한 경우 및 추적 관찰 기간 동안 협심흉통의 재발에 인한 입원을 모두 포함한 주요 심장사건은 52명 (20.3%)에서 관찰되었다 (Table 5 and 6).

생존율 및 장기 예후에 영향을 미치는 인자

평균 59개월의 추적기간 동안 심장사가 없는 1년, 3년, 5년, 10년의 생존율은 99.2%, 97.0%, 97.0%, 97.0%였고 심장사가 없는 평균 생존기간은 129.9 ± 1.4 개월이었으며, 비치명적 심근경색증이 없는 1년, 3년, 5년, 10년의 생존율은 각각 99.2%, 95.9%, 95.9%, 94.7%였고 비치명적 심근경색증이 없는 평균 생존기간은 126.0 ± 2.0 개월이었다. 주요심장사건이 없는 1년, 3년, 5년, 10년의 생존율은 각각 91.1%, 81.4%, 78.1%, 62.4%였고 주요심장사건이 없는 평균 생존기간은 103.6 ± 3.6 개월이었다 (Fig. 1). 장기 추적기간 동안 심장사, 비치명적 심근경색증 및 협심 흉통에 의한 재입원 등에 영향을 주는 인자들을 분석하기 위해 다혈관 연속유무, 의미 있는 관상동맥 협착질환의 유무, 나이, 성별, 흡연 여부, 고혈압 유무, 당뇨병 유무, 진단 당시 심근경색증의 유무 등 8가지 변수에 대해 단변량 및 다변량 Cox 회귀 분석을 실시하였다. 이 8가지 변수 중 추적기간 동안의 생존율과 심근경색증이 없는 생존율에 영향을 미치는 인자는 없었으나, 흡연 (비교위험도 2.2, 95% 신뢰구간 1.117~4.234,

Table 5. Clinical events during follow-up

Results	N (%)
Death	14 (5.5)
Non-cardiac death	8 (3.2)
Cardiac death	6 (2.3)
Non-fatal MI or aborted SCD	3 (1.2)
Repeated admission due to recurrent chest pain	48 (18.8)
PCI	7 (14.6)
Adjust medications	41 (85.4)

MI: myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, SCD: sudden cardiac death

Table 6. Predictors of survival, MI-free survival, and MACE-free survival

Variables	Survival			Survival without MI			Survival without MACEs		
	p univ.	p Cox	RR	p univ.	p Cox	RR	p univ.	p Cox	RR
Multivessels spasm	0.349	—	—	0.360	—	—	0.448	—	—
Any significant CAD	0.206	—	—	0.114	—	—	0.212	—	—
Age	0.814	—	—	0.987	—	—	0.876	—	—
Sex	0.018	—	—	0.110	—	—	0.430	—	—
Smoking	0.105	—	—	0.188	—	—	0.022	0.004	2.2*
Hypertension	0.05	—	—	0.102	—	—	0.674	—	—
Diabetes	0.739	—	—	0.635	—	—	0.269	—	—
MI at admission	0.475	—	—	0.089	—	—	0.016	0.016	2.7 [†]

*95% confidence interval (1.12-4.23), [†]95% confidence interval (1.20-6.00). CAD: coronary artery disease, MACEs: major adverse cardiac events, MI: myocardial infarction, RR: relative risk

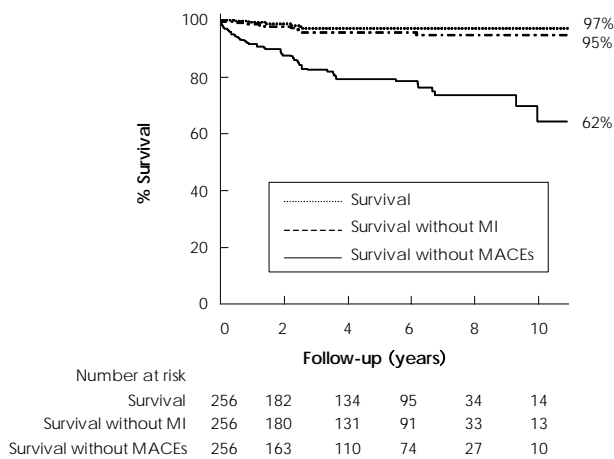


Fig. 1. Survival (top), MI-free survival (middle), and MACE-free survival (bottom) for the entire patient population (256 patients). Each point represents a cardiac death, a non-fatal MI, or recurrent angina requiring repeat admission. MACE: major adverse cardiac event, MI: myocardial infarction.

$p=0.004$)과 진단 당시에 심근경색증으로 내원한 경우 (비교 위험도 2.7, 95% 신뢰구간 1.195~6.002, $p=0.016$)만이 협심증의 발생으로 재입원을 포함한 주요 심장사건이 없는 생존율에 영향을 미치는 인자들이었다 (Table 6).

고 찰

변이형 협심증은 1959년에 Prinzmetal 등²⁾에 의해 처음으로 기술되었고 Oliva 등³⁾이 관상동맥조영술을 이용하여 변이형 협심증 환자에서 흉통의 기전으로 관상동맥 연축을 증명한 이후 관상동맥 연축은 전형적인 변이형 협심증뿐만 아니라, 급성 심근경색증 등의 허혈성 심 질환의 발생기전으로 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 관상동맥 연축은 정상 관상동맥 분절 및 병변이 있는 관상동맥 분절에서도 발생할 수 있으며, 큰 심외막 혈관 (epicardial vessel)뿐만 아니라 미세혈관 (microvessels)에서도 발생하여 심근허혈을 유발할 수 있다고 알려져 있다.⁵⁾ 관상동맥 연축의 정확한 병태생리적 기전은 잘 알려지지 않고 있지만 최근 연구들에 의하면 혈관내피세포의 기능장애, 칼슘에 대한 혈관 평활근의 과민반응, autonomic tone의 상승, 산화 스트레스 (oxidative stress) 및 유전자 감수성 (genetic susceptibility)의 증가 등이 기여할 것이라는 보고들이 있다.⁶⁾

관상동맥 질환 중 변이형 협심증의 빈도는 서양보다는 동양에서 더 흔한 것으로 보고되고 있지만 각 연구마다 인종 및 연구 대상 환자의 특성이 다르고, 관상동맥 연축의 진단기준 및 연축을 유발시키는 약제와 방법이 서로 다르며, 일단 임상적으로 의심을 하고 유발검사 등의 적극적인 검사를 해야 하는 경우가 많기 때문에 실제 정확한 유병률을 알기는 쉽지 않다.⁷⁾ 변이형 협심증 환자의 유병률은 이탈리아의 경우 Lanza 등⁸⁾의 연구에 의하면 1991년부터 2002년까지 약 10여 년간의 연구에서 관상동맥 질환이 의심되었던 환자

의 약 1.5%로 보고하고 있고, 이 중에서 관상동맥조영술에 의해 변이형 협심증이 진단된 경우는 약 22.8% 정도였다. 북미의 경우는 임상적으로 협심증이 의심되었던 환자의 약 2~4% 정도로 보고하고 있고,⁹⁾ 프랑스의 경우 Bertrand 등¹⁰⁾은 1979년 6월부터 1980년 10월까지 관상동맥조영술을 시행한 1,089명 모두에게 methylergonovine maleate 0.4 mg를 대퇴정맥으로 bolus 주사하여 관상동맥 연축을 유발하였고 양성소견의 기준을 정상인 관상동맥이나 기존에 동맥경화성 협착이 있는 관상동맥의 완전 폐쇄, 정상인 관상동맥 분절의 75% 이상의 협착, 연축이 질산염 제제 등이나 자발적으로 소실된 경우로, 본 연구의 양성소견 기준과 동일하게 정의하였을 때 유병률을 12.3%로 보고하고 있다. 반면에 일본인을 대상으로 한 연구들의 유병률을 보면 유발 약제로 관상동맥 내 acetylcholine을 사용했을 경우가 약 32.3%에서¹¹⁾ 에르고노빈을 사용했을 때에는 29%로 다소 높게 보고하고 있다.¹²⁾ 같은 동아시아권인 국내의 경우를 보면 Kang 등¹³⁾은 본 연구와 동일한 유발 약제 및 양성기준을 사용하였을 때 5년간 관상동맥조영술에 의해 관상동맥 질환으로 진단된 환자의 약 13.2%에서 혈관연축이 증명되었다고 보고하고 있고, Lee 등¹⁴⁾은 에르고노빈을 관상동맥 내에 주입하여 관상동맥에 95% 이상의 내강 감소나 혈류의 차단을 양성기준으로 하였을 때 6년간 관상동맥조영술을 시행한 전체 환자의 4.69%에서 혈관연축이 증명되었다고 보고하고 있다. 본 연구에서 약 10년간 5,075명의 환자에서 관상동맥조영술이 시행되었고, 이 중 2,138명 (42.1%)에서 경피적 관상동맥성형술이 시행되었다. 따라서 관상동맥조영술을 시행한 환자의 약 5.0%의 빈도로, 관상동맥조영술을 통해 관상동맥질환을 진단받은 환자 중에서는 약 12.0% 정도의 빈도에서 변이형 협심증이 진단되었다. 따라서 보고된 자료로만 보면 국내의 변이형 협심증 환자의 유병률은 북미와 유럽과 마찬가지로 같은 동아시아권인 일본의 유병률에 비해 상당히 낮게 보고되고 있다. 그러나 저자들은 본 연구와 같은 기간 내에 변이형 협심증의 진단을 관상동맥조영술을 시행하지 않고 비침습적인 에르고노빈 유발 심초음파 검사만으로 진단한 경우도 적지 않음에도 불구하고 본 연구에는 이러한 예들이 포함되지 않아 실제 유병률은 본 연구에서 보고하고 있는 유병률보다는 더 높을 것으로 추정된다.

연령, 고혈압, 흡연, 고지혈증, 당뇨병 등이 동맥경화 및 안정형 협심증의 중요한 위험인자가 된다는 것은 이미 널리 알려진 사실이지만, 변이형 협심증의 경우에는 다른 위험인자들보다 흡연이 더 중요한 위험인자로 알려져 있다. 일본인을 대상으로 한 보고에 의하면 특히 흡연율은 변이형 협심증 환자에서 안정형 협심증 환자보다 더 높으며 (60~91%) 변이형 협심증의 발병에 독립적인 위험인자로 보고하고 있다.¹⁵⁾ 국내의 경우도 마찬가지로 변이형 협심증 환자의 흡연율을 적게는 41%¹⁶⁾에서 많게는 74%¹⁾까지 보고하고 있으며 흡연을 관상동맥 연축의 독립적인 위험인자로 보고하고 있

다.¹⁷⁾ 본 연구에서도 63%의 환자에서 진단 당시 흡연을 하고 있었고 과거 흡연력이 있었던 환자들을 모두 합하면 75%의 높은 흡연율을 보이고 있지만 흡연 여부가 변이형 협심증 발병에 어느 정도 기여를 하는지는 알 수 없었다.

협심증통이 운동과는 무관하고, 주로 밤이나 새벽시간에 발생되어 일중변동 (circadian variation)을 특징으로 하거나,¹⁸⁾ 음주 후에 발생하는¹⁹⁾ 등의 전형적인 변이형 협심증의 임상상으로 나타나 초기 진단 당시부터 변이형 협심증을 의심할 수가 있었던 경우가 전체 환자의 51%였지만, 나머지 49%의 환자 중에서 급성 심근경색증을 제외하면 초기 내원 당시에 불안정 협심증으로 임상진단한 경우가 약 36% 정도였다. 이는 불안정 협심증이 변이형 협심증의 중요한 한 임상형태임을 알 수 있었고 혼하지는 않지만 실신 또한 변이형 협심증의 한 임상형태였다. Sueda 등²⁰⁾은 187명의 변이형 협심증 환자를 대상으로 한 연구에서 우관상동맥 근위부의 연축이 증명된 환자 중 약 13% 정도가 과거에 실신을 경험한 적이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 실신의 과거력은 알 수 없었지만 우관상동맥의 연축이 증명된 환자 중 6%에서 실신이 주 증상이었고, 실신을 주소로 내원하였던 10명의 환자 중 8명에서 우관상동맥 연축이 증명된 점으로 볼 때, 혼하지 않은 임상양상이지만 실신 역시 변이형 협심증 환자의 주 증상이 될 수 있으며, 특히 우관상동맥의 연축에 의해 발생할 수 있다는 점을 고려해야 하겠다.

관상동맥 연축을 유발하는 요인으로서 일중변동, 육체적 및 정신적인 스트레스, 과호흡, 마그네슘 결핍 등 생리적인 요인과, catecholamine, parasympathomimetic agents, alcohol, 에르고노빈, 베타차단제 등의 약물적인 요인들로 나누어 볼 수 있다. 관상동맥 연축은 주로 늦은 밤이나 새벽에 협심증통이 발생하는 일중변동을 한다고 알려져 있지만 그 이전에 대해서는 자율신경계 활성도의 변화가 원인일 것이라고 가정할 뿐 아직 명확하게 밝혀지지는 않았다. 변이형 협심증 환자 중 약 26.8% 정도에서 협심증통은 음주와 연관이 있으며, 발생시간은 개인마다 차이가 있지만 주로 알코올의 혈중농도가 사라져갈 때쯤인 수시간 후에 발생하는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 본 연구에서도 비록 환자의 주관적인 판단이었지만 음주 후 수시간 후에 주로 협심증통이 발생하는 경우가 전체 환자의 약 27% 정도로 기존의 연구와 비슷한 결과를 보이고 있었다. 알코올의 혈중농도가 높지 않고 오히려 사라져갈 때 협심증통이 발생하기 때문에 알코올 자체가 관상동맥의 연축을 조장하는 것이 아니라 알코올 섭취로 인한 다른 이차적인 이유가 원인일 것이라는 가정하에 많은 연구들이 있었지만 아직 그 이전에 대해서는 명확하게 알려진 바가 없다.

본 연구에서 관상동맥 연축이 유발되는 혈관부위는 우관상동맥, 좌전하행동맥, 좌회전동맥의 순으로 국내의 다른 보고들과 유사한 결과를 보였고,^{11,17)} 다혈관에 연축이 증명된 경우는 12.9%로 다른 연구들^{1,22)}과 비교해 볼 때 상대적으로

적었는데, 본 연구에서는 양쪽 관상동맥을 동시에 촬영하지 않았고 대부분에 환자에서 우관상동맥을 먼저 선택하여 유발검사를 시행하였기 때문에 다혈관 연축의 빈도는 확실히 않을 수 있다.

30년 전만 하여도 변이형 협심증 환자의 예후는 매우 불량하다고 생각되었지만,²³⁾ 혈관조영술의 발달과 더불어 변이형 협심증에 대한 병태생리적인 이해가 늘어나고, 칼슘통로 길항제의 사용이 늘어나면서 변이형 협심증 환자의 예후에 큰 영향을 주게 되었다. 본 연구에서 평균 59개월 동안의 추적 관찰 중 전체 환자의 생존율은 97%였으며, 비 치명적 심근경색증이 없는 생존율은 95%였다. 1980년도에 보고되었던 구미지역의 연구결과들의 1년 생존율을 보면 Severi 등²⁴⁾의 보고에서는 95%, Water 등²⁵⁾은 96%, Mark 등²⁶⁾은 88%, Walling 등²⁷⁾은 95%로 보고하고 있으나 본 연구에서의 1년 생존율은 99%로서 구미지역보다 다소 높았다. 그 이유로, 변이형 협심증의 예후와 관련된 인자라고 알려져 있는 의미 있는 관상동맥 협착 병변이, 비록 연구마다 의미 있는 협착의 기준이 다르기는 하지만, 70%~75% 이상인 경우가 본 연구에서는 전체 환자의 19.5%로서 50% 이상의 구미지역 연구들²⁴⁻²⁷⁾에 비해 상대적으로 적었고 추적기간 동안의 칼슘통로 길항제 사용률이 93%로서 구미지역 연구의 67%²⁵⁾나 73%²⁷⁾보다도 상대적으로 많았기 때문으로 생각된다. 이는 29%의 환자만이 75% 이상의 의미 있는 관상동맥 협착병변을 가지고 있고 98%의 높은 칼슘통로 길항제의 사용률을 보이고 있는 일본의 98%의 높은 3.4년 생존율²⁸⁾과 크게 다르지 않아 보인다. 추적기간 중 6명만이 심장사를 하였고 비치명적인 심근경색증이 3명 밖에 없었기 때문에 그 위험인자를 분석하기에는 어려움이 있었으나 심장사한 환자들의 특징을 살펴보면 진단 이후 평균 20개월 이후에 모두 돌연심장사를 하였고, 임의로 약물 복용을 중단하고 10개월 후에 사망한 1명을 제외하고는 모두 칼슘통로 길항제 및 질산염 제제를 하루 두 차례씩 복용하고 있었다. 평균 나이는 54세로 비교적 젊었고, 이 중 남자가 4명이었으며, 고혈압이 있는 환자와 흡연자는 2명이었지만 당뇨를 가진 환자는 없었고, 관상동맥 조영술상 의미 있는 협착병변을 가진 환자도 없어 비교적 관상동맥 질환 발생의 위험률이 높지 않았던 환자들이었다. 이는 변이형 협심증이 기존의 전형적인 안정형 협심증과는 다른 병태생리를 가질 뿐만 아니라 기존에 알려졌던 예후 인자들 이외에 다른 인자들이 심장사나 급성 심근경색증의 발생에 관여하였을 가능성을 배제할 수 없었지만 본 연구에서 그 인자들을 알 수는 없었다. 본 연구에서 추적기간 중 협심증통의 재발로 인한 입원은 전체 환자의 약 19%에서 관찰되었는데 이에 관여하는 인자로서 현재 흡연자이거나 초기 진단 당시 급성 심근경색증으로 초기 임상 발현된 경우였다. 협심증통의 재발에 의한 입원시기는 추적기간 동안 고루 발생하였는데, 이는 변이형 협심증의 활성도는 진단 후 시간이 지나면서 없어져서 약 6~12개월 이후에는

약물투여를 줄이거나 중단해 볼 수 있다는 보고²⁹⁾와는 다소 상이한 결과를 보이고 있다. 따라서 진단 당시 급성 심근경색증이 있었던 경우나 현재 흡연자의 경우에는 약물을 중단하지 않는 것이 안전할 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

연구의 제한점

흉통의 증상이 비전형적이고 상대적으로 관상동맥 질환의 위험인자가 적었다고 판단되었던 비교적 젊은 환자들은 침습적인 검사인 관상동맥 조영술보다는 비침습적인 에르고노빈 유발 심초음파 검사로 변이형 협심증을 진단하였기 때문에, 본 연구결과가 연구기간 동안 본원에서 진단된 모든 변이형 협심증 환자들의 임상증상 및 예후를 반영했다고 보기는 어렵다. 따라서 향후 에르고노빈 유발 심초음파로 진단된 변이형 협심증 환자를 포함한 분석이 필요할 것으로 판단된다. 본 연구에서 전체 256명의 대상 환자 중 31명 (12.1%)에서 장기간 추적을 할 수 없었기 때문에 임상사건 발생률이 비교적 낮은 변이형 협심증 환자를 대상으로 예후를 관찰한 본 연구의 중요한 한계라고 볼 수 있다. 또한 모든 환자를 변이형 협심증 진단에 비교적 특이도가 높은 방법으로 알려진 에르고노빈으로 관상동맥 조영술을 시행하여 관상동맥 연축을 증명하였지만 검사 방법의 제한성 때문에 대상 환자들의 정확한 다혈관 연축의 빈도를 평가하는 데는 어려움이 있었다. 본 연구에서는 모든 환자에서 장기간 증상이 없다고 하여 약물투여를 중단하지 않았기 때문에 자연 치유율에 대해서는 알 수 없었으며 추적기간 중 급증이 얼마나 협심증으로 인한 재입원을 줄일 수 있는지에 대해서는 향후 연구가 필요한 부분이다.

요 약

배경 및 목적

일본과 마찬가지로 우리나라 역시 변이형 협심증의 빈도는 구미와 비교하여 볼 때 비교적 높은 질환임에도 불구하고 장기 예후에 대한 국내 연구는 부족한 실정이다. 이에 저자들은 변이형 협심증을 진단 받은 환자들을 대상으로 임상적 특징과 장기 예후 및 예후에 영향을 주는 인자들에 대해 후향적으로 연구하였다.

방 법

1996년 9월 1일부터 2006년 12월 31일까지 강릉아산병원 순환기내과에 입원하여 에르고노빈 유발 관상동맥 조영술을 시행한 결과 변이형 협심증으로 진단된 256명을 대상으로 하였다.

결 과

대상 환자의 평균 연령은 53세였고 새벽에 흉통을 호소하는 경우가 165명 (64.5%)으로 가장 많았으며 실신을 주스로 내원한 경우도 10명 (3.9%)이었다. 내원 당시 급성 심근경

색증으로 발현한 경우가 22명 (8.6%)이었다. 음주 후 증상이 발생한 경우나 증상이 악화되는 경우는 69명 (27%)이었다. 관상동맥조영 소견상 50% 미만의 관상동맥 내강의 기질적 협착을 보인 경우가 206명 (80.5%)이었고 50% 이상의 협착을 보인 경우가 50명 (19.5%)이었다. 에르고노빈 유발 관상동맥조영 소견상 다혈관 연축이 유발된 경우는 33명 (12.9%)이었으며 연축을 일으킨 혈관은 우관상동맥이 131예 (44.6%)로 가장 많았다. 진단 이후 칼슘통로 길항제는 모든 환자 (100%)에게 사용되었으며, 추적관찰 도중 자의로 약물투여를 중단한 경우는 17명 (6.6%)이었고 이 중 1명이 돌연 심장사하였다. 평균 59개월 (6개월~11년) 동안 사망한 6명이 모두 돌연심장사하였다. 돌연심장사한 6명의 사망 시기는 진단 이후 평균 1.7년에 발생하였으며 이 중 1명을 제외하고는 모두 칼슘통로 길항제나 질산염 제제를 복용 중이었다. 비 치명적 심근경색은 3명에서 관찰되었고 협심증의 재발에 의해 입원한 예는 48명 (18.8%)이었다. 추적기간 동안 1년, 3년, 5년, 10년의 생존율은 99.2%, 97.0%, 97.0%, 97.0%, 비 치명적 심근경색증이 없는 1년, 3년, 5년, 10년의 생존율은 99.2%, 95.9%, 95.9%, 94.7%였으며, 주요 심장사건이 없는 생존율은 각각 91.1%, 81.4%, 78.1%, 62.4%였다. 추적기간 동안의 생존율과 심근경색증이 없는 생존율에 영향을 미치는 인자는 없었으나, 흡연 (비교위험도 2.2, 95% 신뢰구간 1.117~4.234, $p=0.004$)과 진단 당시에 심근경색증으로 내원한 경우 (비교위험도 2.7, 95% 신뢰구간 1.195~6.002, $p=0.016$)만이 협심증의 발생으로 재입원을 포함한 주요심장사건이 없는 생존율에 영향을 미치는 인자들이었다.

결 론

변이형 협심증 환자의 장기 생존율은 비교적 양호하나 칼슘통로 길항제의 사용에도 불구하고 추적기간 동안 협심증의 재발에 의한 재입원은 적지 않았으며 이에 관여하는 인자로는 흡연과 초기에 급성 심근경색증으로 임상발현한 경우였음을 알 수 있었다.

중심 단어: 변이형 협심증; 예후.

Acknowledgments

본 논문의 요지는 2008년 제57차 ACC Annual Scientific Session에 발표되었음.

REFERENCES

- 1) Park SJ, Park SW, Kim JJ, et al. Increased basal coronary artery tone and hyperresponsiveness to acetylcholine and ergonovine in spasm related coronary artery in patients with variant angina. *Korean Circ J* 1994;24:928-36.
- 2) Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris: I. a variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27:375-88.
- 3) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina: documentation by coronary angiography. *N Engl J Med* 1973;288:745-51.

- 4) Hills LD, Braunwald E. Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 1978;299:695-702.
- 5) Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:847-51.
- 6) Ajani AE, Yan BP. The mystery of coronary artery spasm. *Heart Lung Circ* 2007;16:10-5.
- 7) Adlam D, Azeem T, Ali T, Gershlick A. Is there a role for provocation testing to diagnose coronary artery spasm? *Int J Cardiol* 2005;102:1-7.
- 8) Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;118:41-7.
- 9) Harding MB, Leithe ME, Mark DB, et al. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:107-11.
- 10) Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;65:1299-306.
- 11) Sueda S, Ochi N, Kawada H, et al. Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol* 1999;83:1186-90.
- 12) Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004;55:403-11.
- 13) Kang JA, Lee YS, Jeong SH, et al. Clinical characteristics of patients with variant angina. *Korean J Med* 2002;63:195-202.
- 14) Lee HC, Hong SR, Kim HS, et al. The risk factors of vasospastic angina. *Korean Circ J* 2002;32:224-32.
- 15) Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993;87:76-9.
- 16) Cheon BW, Rha SW, Wani SP, et al. Impact of smoking and smoking-related parameters on acetylcholine-induced coronary artery spasm. *Korean Circ J* 2006;36:661-5.
- 17) Jeong JY, Lim DS, Kang JA, et al. The study of coronary spasm by follow-up coronary angiography in variant angina. *Korean Circ J* 2002;32:791-7.
- 18) Ogawa H, Yasue H, Oshima S, Okumura K, Matsuyama K, Obata K. Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. *Circulation* 1989;80:1617-26.
- 19) Takizawa A, Yasue H, Omote S, et al. Variant angina induced by alcohol ingestion. *Am Heart J* 1984;107:25-7.
- 20) Sueda S, Mineoi K, Kondo T, et al. Characteristics of spasm-induced vessels in patients with vasospastic angina and a history of syncope. *J Cardiol* 1998;31:331-5.
- 21) Takizawa A, Yasue H, Omote S, et al. Variant angina induced by alcohol ingestion. *Am Heart J* 1984;107:25-7.
- 22) Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med* 1997;36:760-5.
- 23) Silverman ME, Flamm MD Jr. Variant angina pectoris: anatomic findings and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1971;75:339-43.
- 24) Severi S, Davis G, Maseri A, Marzullo P, L' Abbate A. Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. *Am J Cardiol* 1980;46:226-32.
- 25) Water DD, Miller DD, Szlachet J, et al. Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* 1983;68:258-65.
- 26) Mark DB, Califf RM, Morris KG, et al. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* 1984;69:880-8.
- 27) Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Theroux P. Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987;76:990-7.
- 28) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmia, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987;75:1110-6.
- 29) Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:195-9.