

## 변이형협심증 환자의 임상특성 및 장기추적관찰

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실  
박승정 · 박성욱 · 송재관 · 김재중 · 김태원  
두영철 · 김원호 · 강덕현 · 이종구

= Abstract =

### Clinical, Angiographic Characteristics and Long-term Follow-up in Patients with Variant Angina

Seung-Jung Park, M.D., Seong-Wook Park, M.D., Jae-Kwan Song, M.D.,  
Jae-Joong Kim, M.D., Tae-Won Kim, M.D., Young-Cheol Doo, M.D.,  
Won-Ho Kim, M.D., Duk-Hyun Kang, M.D., Jong-Koo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, Ulsan University,  
Seoul, Korea*

**Background :** Several studies from western institutes were done on the clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. In these reports, 61–92% of patients had significant coronary artery disease, and survival without myocardial infarction at 1 year was approximately 70–83%. These results differ from our clinical experiences with Korean patients with variant angina; however, no detailed study has been reported in Korea. The purpose of this study was to describe the clinical characteristics and long-term follow-up data of our Korean patients with variant angina.

**Methods :** Two hundred four consecutive patients with variant angina(M/F ; 166/38, mean age  $53 \pm 10$  year) were included. The diagnosis of variant angina was made by spontaneous spasm in 53, positive intravenous ergonovine(iv Erg) provocation in 52, intracoronary acetylcholine(ic Ach) provocation in 55, simultaneous iv Erg and ic Ach provocation in 48 and bedside intravenous ergonovine with 2-dimensional echocardiography in 33. The clinical and angiographic characteristics were examined in 204 patients and mean 1.5 year(6 month to 3.5 year) follow-up could be done in 165 for the evaluation of long-term prognosis.

**Results :** The Korean patients with variant angina were characterized by relatively low prevalences of significant coronary stenosis(25%), myocardial infarction and rate of cardiac death. Furthermore, survival and survival without myocardial infarction for the entire group were significantly better in our observation(1 year survival without myocardial infarction, 98%) than in other studies. During the follow-up period, 4(2%) out of 165 patients died, 1 developed myocardial infarction and ventricular fibrillation occurred in 2. Three of 4 death caused by stopping medication abruptly. Thirteen patients were angina free after discontinued medications during

the follow-up.

**Conclusion :** The overall prognosis of variant angina may be better in Korean patients. We believe that less severe coronary atherosclerotic disease and a high rate of treatment with calcium blockers may have contributed to the lower rate of cardiac death and myocardial infarction on our patients compared with those in previous studies.

**KEY WORDS :** Variant angina • Clinical characteristics • Long-term follow-up.

## 서 론

변이형 협심증(Variant angina)이 1959년 Prinzmetal<sup>1)</sup>에 의해서 처음 서술되어 휴지기의 반복되는 흉통을 특징으로 하고, 주관동맥의 연속이 그 중요 병리기전임이 알려진 이후로 관상동맥 연속은 심근허혈 발생에 있어 중요한 원인 기전의 하나로 불안정형 협심증, 무통성 심근허혈 및 급성 심근경색증의 발생에도 관여하는 것으로 밝혀졌다<sup>2-4)</sup>. 하지만 이러한 관동맥연축의 구체적인 병태생리에 대해서는 여러가지 설명이 이루어지고 있으나, 정확히 밝혀진 것이 없다고 볼 수 있겠다. 또한 변이형협심증 환자의 임상특성 및 예후에 대해서는 구미와 일본에서 서로 다른 생존율을 보고하고 있으며, 이는 대상환자의 서로 다른 임상특성 때문으로 사료된다. 특히 의의있는 기질적인 협착병변의 병합 여부가 장기예후에 크게 관여하는 것으로 되어있다<sup>29-32)</sup>. 본 고찰에서는 1990년부터 1993년 8월까지 변이형협심증 환자 204예를 대상으로 임상적 특성 및 관동맥조영소견 및 장기추적관찰소견을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

## 대상 및 방법

관동맥조영소견상 자연발생적인 관동맥연축 및 유발검사에 의해서 연속이 유발된 변이형협심증 171예와 관동맥 조영후에 ergonovine정주에 의한 심초음파검사로 연속이 확진된 33예의 환자(총 204예, 남/여 166/38, 평균연령  $53 \pm 10$ 세)를 대상으로 임상특성 및 관동맥조영소견을 분석하고 평균 1.5년(6개월~3.5년) 동안의 임상 추적관찰에 의한 질병의 자연경과를 관찰하였다.

### 1. Acetylcholine(Ach)에 의한 관동맥연축 유발

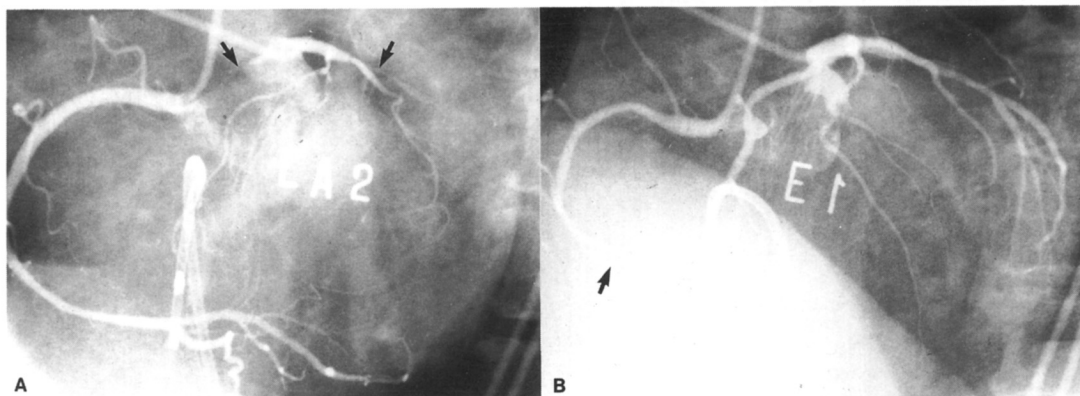
관동맥조영술 시행전 적어도 3일 동안은 심혈관계 약제는 모두 투약을 중지하였다. 관동맥내 Ach을 투여할 때는 우심실 침부에 일시적인 인공심박기를 분당 55회로 작동준비 시킨 후에 약물을 투여하였다. Ach은 20 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g을 0.9% 식염수에 희석하여 5cc 정도로 만들어 20초에 걸쳐서 점차 증량투여 하였다. Ach의 증량투여 시간은 4분 간격으로 하였으며, 관동맥내 투여후 2분 후에 심전도 및 관동맥조영을 반복하였다. 양성반응의 판정기준은 Ach투여에 의해서 흉통 및 심전도변화가 동반된 완전폐쇄 연속이 일어나는 경우로 하였다(Fig. 1, A). 관동맥연축이 유발되면 곧바로 nitroglycerin 200 $\mu$ g을 관동맥내로 투여하였다.

### 2. Ergonovine(Erg)에 의한 관동맥연축 유발

Ergonovine maleate를 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g의 순으로 단계적으로 증량하여 정맥으로 투여하였다. Erg투여 3분 후에 심전도 및 관동맥조영을 반복 시행하였다. 유발검사의 판정은 관동맥조영 소견상 75% 이상의 내경감소를 보이면서 흉통이나 심전도변화를 보이는 경우를 양성으로 하였다(Fig. 1, B). 심한 관동맥연축이 유발되면 곧바로 nitroglycerin 200 $\mu$ g을 관동맥내로 투여하였다. 검사후 delayed response를 방지하기 위해서 nifedipine 10mg을 설하투여 하였다.

### 3. Ergonovine Echocardiography에 의한 관동맥연축의 진단

불안정형 협심증의 진단하에 항협심증 약제들을 투여하는 상태에서 관동맥조영을 시행하여 정상소견을 보이는 경우는 약제의 경구투여를 적어도 3일 이상 중단하고 비침습적인 방법으로 ergonovine



**Fig. 1.** Multivessel coronary spasm in a patient was documented by acetylcholine(A) and ergonovine(B) provocation. A : Left anterior descending and left circumflex coronary arteries were totally occluded(arrow) after intracoronary injection of acetylcholine 100ug(LA2). B : In the same patient, 20 minutes later acetylcholine test, right coronary artery was also totally occluded(arrow) by intravenous injection of ergonovine 50ug(E1).

echocardiography(Erg Echo)를 시행하였다. Erg Echo의 시행은 ergonovine maleate를 25 $\mu$ g부터 시작하여 총투여량이 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350  $\mu$ g이 되도록 5분 간격으로 증량하여 정주 하였다.

Erg 주입후 3분마다 12유도 심전도 및 이면성 심초음파도를 이용하여 좌심실의 국소벽 운동장애 유무를 기록하였으며, 흉통 시작의 유무와 환자상태, 심전도 감시를 동시에 시행하였다. Erg 주입후에 기록된 이면성 심초음파에서 국소적인 좌심실벽 운동장애가 관찰되거나 심전도에서 ST-T절의 변화가 있으며, nitroglycerin 투여로 전술된 변화들이 사라지고 정상화되는 경우를 본 검사의 양성 반응으로 규정하였다<sup>22)</sup>

#### 4. 약물치료 및 추적관찰

관동맥 경련이 증명된 모든 환자에서 칼슘차단제(Nifedipine, diltiazem, amlodipine)와 nitrate제제를 단독 혹은 병합 투여하였다. 약물투여 후의 흉통의 빈도를 관찰하여 약물의 투여량을 증감 조절하였다. 퇴원후 1~2개월 간격으로 흉통의 빈도 및 임상적인 변화를 추적 관찰하였다.

## 결 과

### 1. 병력 및 증상

안정시 흉통을 주소로 하는 경우가 185예(91%)

였으며, 한밤중이나 새벽에 특징적인 협심흉통을 호소하는 경우가 161예(79%), 노작성 흉통이 발현된 경우 95예(47%), 음주와 관련되어 증상이 악화되는 경우는 35예(17%)였다. Nitroglycerin 설하정 투여를 시도했던 120예중 95예(79%)에서 신속한 흉통 소실반응을 보였다. 흉통의 빈도는 주 5회 이상의 잦은 흉통발작을 일으키는 환자는 41예(20%)였다. 병력 및 심전도소견 만으로 처음부터 변이형 협심증으로 진단할 수 있었던 경우가 118예(58%), 불안정형 협심증으로 발현한 경우가 50예(25%), 안정형 협심증 5예(2.5%), 비정형 흉통 10예(5%), 심근경색증으로 발현된 예가 20예(10%)였다. 위험인자로는 흡연이 131예(64%), 고혈압이 111예(54%), 당뇨병이 13예(6%), 협심증의 가족력이 13예, 총 cholesterol 치가 240mg% 이상인 경우가 16예로 평균 총 cholesterol 치는  $187 \pm 37$ mg%였고, HDL  $41 \pm 11$ mg%, 중성지방이  $182 \pm 115$ mg%였다(Table 1).

### 2. 심전도, Hoter 및 운동부하검사 소견

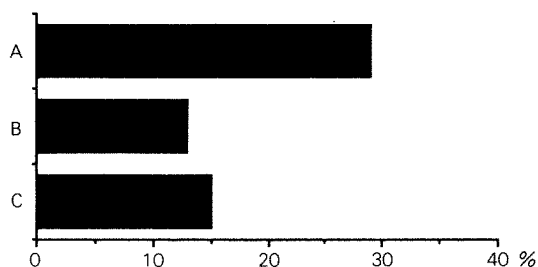
기저 심전도 이상소견을 보인 경우가 49예(24%)로 비특이적인 ST-T절의 변화를 보인 경우가 12예(6%), 좌심실비대 소견을 보인 경우가 11예, ST절 하강이 4예, ST절 상승을 보인 경우가 6예, T파 역위를 보인 경우가 16예(8%)였다. 입원 기간중

**Table 1.** Clinical characteristic of 204 patients with variant angina

204 Patients with documented Coronary Vasospasm	
Angiographically documented	171
Documented by Erg. Echo	33
Age(year)	53±10(34-81)
Sex(M/F)	166/38
Clinical Manifestation	
Typical variant angina	118(58%)
Unstable angina	50(25%)
Stable angina	5(2%)
Myocardial infarction	20(10%)
Atypical chest pain	10(5%)
Chest Pain characteristics	
Frequency of pain(times/week)	3.8±4.2
More than 5 times/week	36(18%)
Rest pain	185(91%)
Midnight and early morning pain	161(79%)
Effort pain	95(47%)
Pain related to alcohol ingestion	35(17%)
Prompt relief of pain by sublingual nitroglycerin	95/120(79%)
ECG changes during pain attack(n=143)	
ST elevation	23(16%)
ST depression	8(6%)
T inversion	9(7%)
No changes	98(71%)
Risk factors	
Hypertension	111(54%)
Smoking	131(64%)
Diabetes Mellitus	13(6%)
Family history	13
Total cholesterol>240mg%	16
Triglyceride	182±115mg%
HDL cholesterol	41±11mg%

Erg. Echo : intravenous ergonovine with 2-dimensional echocardiography.

ECG : electrocardiogram

**Fig. 2.** Diagnostic ECG changes during (A) chest pain at bedside, (B) Holter monitoring and (C) Treadmill exercise test.

흉통이 발생할 때 12유도 심전도를 시행했던 경우가 143예로, 그 중 23예(16%)에서 ST절의 상승을 보였으며, ST절 하강이 8예(6%), T파 역위가 9예로 흉통시 의미있는 심전도 변화를 보였던 경우는 40예(29%)였다. Holter monitoring을 시행한 46예 중에서는 6예(13%)에서만 흉통과 연관된 심전도 변화를 확인할 수 있었다. 운동부하검사(Treadmill test, Bruce protocol)는 모두 124예에서 시행하여 23예(19%)에서 양성반응을 보였으며 이중 1예에서는 심한 ST절의 상승을 보였다(Fig. 2).

### 3. 관동맥 조영소견 및 연속유발검사

관동맥 조영소견상 정상 혹은 거의 정상소견(normal or near normal)을 보인 경우가 152예(74%)로 50% 미만의 기질적인 질환이 있었던(near normal) 경우가 74예(36%)였다. 기질적인 협착병변을 보인 경우는 52예(26%)로 단일혈관질환이 46예, 두혈관질환이 6예였다. 병변의 협착정도는 70% 이하인 경우가 43예, 70% 이상인 경우가 9예로 평균 협착정도는  $34 \pm 17\%$ 였다. 관동맥조영 당시 53예(26%)에서는 자생적인 관동맥연축(spontaneous coronary spasm)을 보였다. Ach과 Erg 유발검사를 같이 시행한 경우가 48예(Ach 반응이 양성이며 Erg 검사가 음성인 경우가 13예였으며, 35예에서는 양쪽 반응모두 양성이었다), Ach 유발검사만 시행한 경우 55예, Erg 유발검사만 시행한 경우가 52예였다.

Ach 유발검사에 소요된 Ach의 양은 좌관동맥이  $71 \pm 34\mu\text{g}$ , 우관동맥이  $47 \pm 24\mu\text{g}$ 이었으며, Erg 유발검사에 소요된 양은 평균  $158 \pm 98\mu\text{g}$ 이었다. 연속유발 당시 흉통을 호소한 경우가 167예(82%)였다. 연속유발 당시 심전도변화를 관찰할 수 있었던 151예 중에서 의미있는 심근허혈의 변화를 일으켰던 경우가 102예(68%)로 ST절 상승을 보인 경우가 67예(44%), ST절 하강이 22예(15%), T파 역위를 보인 경우가 13예(9%)였다.

관동맥조영술로 관동맥연축을 확인 할 수 있었던 경우는 171예로, Ach에 의한 연속유발이 가능했던 98예중 46예(47%)에서는 다혈관에 관동맥연축을 일으켰다(Fig. 1). 연축을 일으킨 병소는 좌전하행지가 103예, 우관동맥이 110예, 좌회선동맥이 24예, 좌관동맥 주간부에 연축을 보인 경우가 2예 있었다(Table 2).

**Table 2.** Angiographic documentation of coronary spasm in 204 patients with variant angina

Extents of coronary artery disease	
1-vessel disease	46(23%)
2-vessel disease	6( 3%)
3-vessel disease	0
Normal	78(38%)
Near normal(<50% stenosis)	74(36%)
Severe stenosis(>70%)	9( 4%)
Mean degree of diameter stenosis(%)	$34 \pm 17$
Normal LV function	184(90%)
Spontaneous coronary spasm	53(26%)
Provoked spasm with Ach(i.c.) and Erg(i.v.)	48
Ach(+) and Erg(+)	35
Ach(+) and Erg(-)	13
Provoked spasm with Ach	55
with Erg	52
Requirement(ug) for spasm provokation	
Ach(i.c., left/right)	$71 \pm 34/47 \pm 24$
Erg(i.v.)	$158 \pm 98$
Multivessel spasm documented by Ach	46/103(45%)
ECG changes during coronary spasm(n=151)	
ST elevation	67(44%)
ST depression	22(15%)
T inversion	13( 9%)
No changes	49(32%)

LV : left ventricular, Ach : acetylcholine, i.c. : intracoronary

Erg : ergonovine maleate, i.v. : intravenous

#### 4. 흉통의 빈도가 5회/주 이상으로 높은 활성도를 갖는 환자군의 특성

흉통의 빈도가 5회/주 이상인 환자는 41예(20%)였다. 평균연령은  $53 \pm 10$ 세로 임상적으로는 휴지기흉통과 새벽에 발생하는 특징적인 흉통이 39예(95%)로 대조군(흉통의 빈도가 5회/주 미만인 환자군)의 83%에 비해 유의있게 많았다( $p < 0.05$ ). 임상형태로는 불안정형 협심증으로 발현되는 예가 다소 많았으며(37% vs 21%), 운동부하검사상 양성반응을 보이는 경우가 유의있게 많았다(20% vs 8%,  $p < 0.05$ ). 관동맥조영소견상 뚜렷한 특징은 50% 미만의 기질적인 협착병변을 갖는 경우가 21예(51%)로 대조군의 30%에 비해서 유의있게 많았다( $p < 0.01$ , Table 3). 그외 연속을 일으키는 병소나 위험인자 병력에는 유의있는 차이가 없었다.

#### 5. 운동부하검사상 양성반응을 보인 환자군의 특성

운동부하검사를 시행한 124예 중에서 23예(19%)에서 양성반응을 보였다. 운동부하검사는 Bruce

protocol로 시행하였으며 stage 1에서 양성반응을 보인 경우가 3예, stage 2에서 7예, stage 3에서 8예, stage 4에서 5예가 각각 양성반응을 보였으며, 이중 1예에서는 ST절의 상승을 보였다. ST절상승을 보인 경우는 stage 4에서 양성반응을 보였으며, 주 5회 이상의 흉통을 호소했던 높은 활성도의 환자로 관동맥조영소견은 50% 미만의 기질적인 변화를 갖는 거의정상(near normal)소견이었다. 평균연령은  $52 \pm 9$ 세로 임상적으로는 전형적인 변이형협심증 양상을 보인 경우가 12예(48%), 불안정형협심증으로 나타난 경우가 43%로 대조군(운동부하검사가 음성이었던 환자)의 13%에 비해서 유의있게 많았다( $p < 0.05$ ). 흉통의 양상도 노작성 흉통이 52%로 대조군의 34%에 비해서 많았으며, 흉통의 빈도도 5회/주 이상인 경우가 35%로 대조군의 15%에 비해서 많았다( $p < 0.05$ ). 또한 흉통발작시에 ST절이 상승되는 경우가 31%로 대조군의 17%에 비해서 다소 많았다( $p < 0.05$ ). 관동맥조영소견상 50% 이상의 협착병변이 있는 경우가 10예(45%)로 대조군의 22%(24/101예)에 비해서 유의있게 많았으며

**Table 3.** Comparison of clinical and angiographic characteristics between patients with high disease activity and with low activity

Patients with	High activity(n=41)	Low activity(n=163)
Age(year)	$53 \pm 10$	$53 \pm 10$
Frequency of chest pain	$7 \pm 6^{**}$	$2 \pm 1$
Rest pain	39(95%)*	136(83%)
Early morning pain	36(88%)*	109(67%)
Effort pain	16(39%)	69(42%)
Clinical manifestation		
Variant angina	21(51%)	91(56%)
Unstable angina	15(37%)*	35(21%)
Stable angina	0	5(3%)
Positive Treadmill test	8(20%)*	13(8%)
Positive ECG changes during evoked spasm	9(22%)	36(22%)
Spontaneous spasm	9(22%)	44(27%)
Coronary angiographic findings		
With $>50\%$ fixed disease	7(17%)	45(28%)
With $<50\%$ minimal diseases	21(51%)**	49(30%)
Essentially normal	13(32%)	69(42%)
Requirement(ug) for spasm provokation		
Ach(i.c., left/right)	$70 \pm 34/47 \pm 31$	$71 \pm 35/47 \pm 24$
Erg(i.v.)	$150 \pm 88$	$160 \pm 103$

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  Ach : acetylcholine, i.c. : intracoronary

Erg : ergonovine maleate, i.v. : intravenous

**Table 4.** Comparison of clinical and angiographic characteristics between patients with positive treadmill exercise test and with negative test

Patients with	Positive exercise test(n=23)	Negative(n=101)
Age(year)	52± 9	53± 10
Frequency of chest pain	5± 5	3± 4
>5 times/week	8(35%)*	16(15%)
Rest pain	20(87%)	85(84%)
Early morning pain	18(78%)	72(71%)
Effort pain	12(52%)*	34(34%)
Clinical manifestation		
Variant angina	12(48%)	63(62%)
Unstable angina	10(43%)*	13(13%)
Stable angina	0	3(3%)
ECG changes during pain		
at bedside, ST elevation	5(31%)*	12(17%)
ST depression	1(6%)	5(7%)
T inversion	1	3
Spontaneous spasm	4(17%)	25(25%)
Coronary angiographic findings		
With >50% fixed disease	10(43%)**	24(24%)
With <50% minimal disease	5(22%)	30(30%)
Essentially normal	8(35%)	47(47%)
Requirement(ug) for spasm provocation		
Ach(i.c., left/right)	67± 33/38± 17	71± 34/48± 25
Erg(i.v.)	140± 120	161± 102

\*p<0.05 \*\*p<0.01 Ach : acetylcholine, i.c. : intracoronary

Erg : ergonovine maleate, i.v : intravenous

( $p<0.01$ ), 단일혈관질환이 8예 두혈관질환이 2예였다. 다혈관연축을 보인 경우가 3예(13%)였으며, 연축의 병소는 좌전하행지가 14예, 우관동맥이 11예로 대조군과 차이가 없었다(Table 4).

## 6. 추적관찰

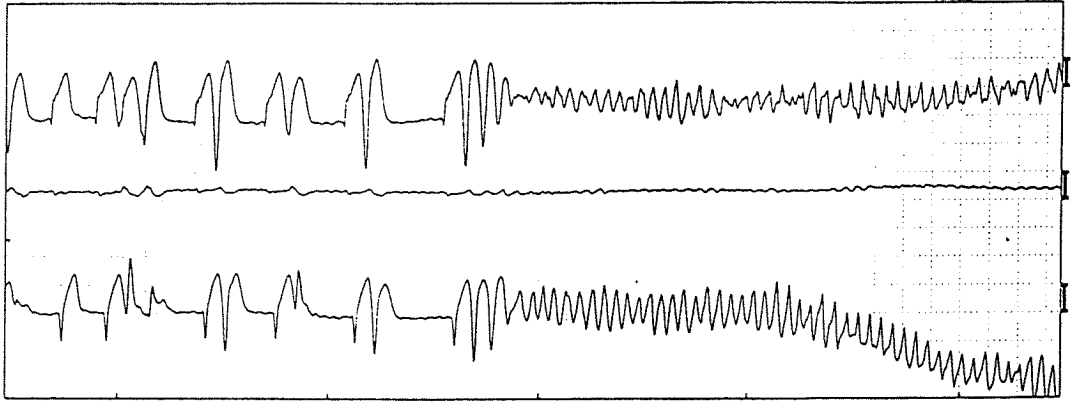
모든 환자는 관동맥연축을 확인한 후에는 칼슘차단제와 nitrate제제를 단독 혹은 병합 투여하였다. 평균 1.5년(6개월~3.5년) 동안 165명(81%)에서 추적관찰이 가능했으며, 이중 4명(2.4%)이 사망했으며, 13예(8%)에서는 추적관찰 기간중 약물투여를 중단할 수 있었다. 1.5년 추적기간중 생존율은 98%였으며, 사망환자 4명 모두 관동맥조영상 50%미만의 기질적인 협착병변을 보인 것이 특징으로 관동맥조영소견상 near normal을 보인 환자군의 5%였다(Fig. 4).

관동맥의 연축의 진단을 위해서 약물 중단후에

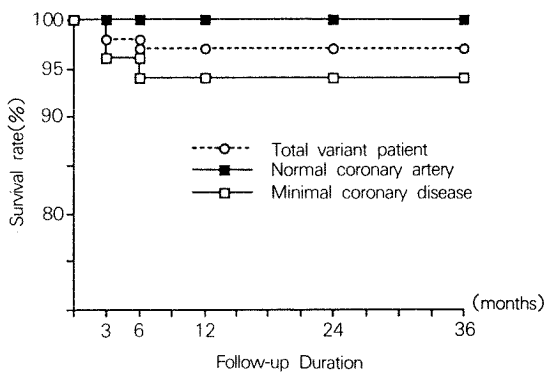
심실세동이 있었던 환자가 1예로 급성심근경색증 후에 생겼다(Fig. 3). 또다른 1예는 35세 여자로 관동맥조영술 중에 좌관동맥주간부에 자발적인 연축이 있었던 환자로 관동맥내 nitroglycerine 200ug 투여후에 심실세동이 생겼던 경우가 있었다. 그후 3년 동안의 추적기간중 적극적인 약물치료(aspirin 100mg qd, nifedipine 10mg tid, diltiazem 60mg tid, nicorandil 10mg tid) 중에도 잦은 흉통이 발생하여 nitroglycerin 설하투여를 필요로 할 정도로 비교적 약물반응이 좋지 않았다. 관동맥에 심한 기질적인 협착이 있었던 환자 6예에서 관동맥풍선확장성형술을 시행했으며, 1예에서 stent를 삽입하였다. 이들 환자는 추적기간중 임상적인 증상의 재발이 2예(2/7, 29%)에서 있었다.

## 7. 추적관찰중 사망한 예

추적이 가능했던 165명중 추적기간중 4명(2.4%)



**Fig. 3.** Ventricular fibrillation was documented by 24-hour Holter monitoring after stopped medications for the further evaluation of coronary vasospasm in a 72 year old male patient with frequent resting chest pain. Coronary angiogram under the antianginal medications, was essentially normal. The ECG monitoring showed underlying rhythm of atrial fibrillation associated with marked ST elevation and frequent PVC's just before developing ventricular fibrillation.



**Fig. 4.** Survival without myocardial infarction compared between the patients with normal coronary artery, near normal coronary artery, and significant coronary diseases. Survival curves were constructed by means of the standard life table analysis. There were no significant differences between the subgroups.

이 사망하였으며 모두 남자로 평균연령은  $53 \pm 12$  세였다. 이중 3예에서는 진단후 3개월 이내로 모두 갑작스런 약물중단이 급사의 원인이었다. 1예는 선천성 심방중격결손증에 동반된 관동맥연축으로 수술 직후 심한 관동맥연축에 의한 심근경색 및 심실세동으로 사망하였다. 4예의 공통적인 특성은 모두 50% 미만의 기질적인 병소에 동반된 연축이란 점과 관동맥연축 유발시 심전도 변화는 모두

해당 혈관부위의 ST절상승을 보였다. 이중 2예는 좌전하행지 근위부 연축으로 Erg 유발검사에 양성 반응을 보였으며, 1예는 좌전하행지 근위부 및 우관동맥원위부에 다혈관 경련을 보인 경우로 두혈관 모두 50% 미만의 기질적인 변화를 보였으며 이 경우는 Ach 유발검사만으로 양성반응을 보였고 Erg 유발검사는 음성이었다. 다른 1예 역시 우관동맥 원위부의 협착병변에 동반된 연축으로 Ach 및 Erg 유발검사에 모두 양성반응을 보였다. 임상적으로도 이중 3예는 최근 3개월 내에 흉통이 발발하여 그 빈도가 5회/주 이상으로 비교적 활성도가 높은 환자군임을 알 수 있었다. 2예에서 흡연의 경력이 있었으며, 당뇨나 고혈압의 합병은 없었다.

#### 8. 추적관찰중 약물투여를 중단할 수 있었던 예

추적기간(평균  $23 \pm 10$ 개월)중에 협심흉통 없이 약물투여를 3개월 이상 중단할 수 있었던 경우는 13예로 추적이 가능했던 165예의 8%였다(남/여, 10/3, 평균연령  $50 \pm 8$ 세). 이중 9예는 처음부터 변이형협심증 형태로 발현되었으며, 3예는 불안정형 협심증, 1예가 급성심근경색증으로 나타났다. 진단은 Erg 검사 양성인 6예, Ach 유발검사 양성 7예로 이중 3예에서는 Ach 반응은 양성이었으나 Erg 유발검사는 음성이었다. 흉통의 빈도가 1주일에 5회 이상이었던 경우는 1예(8%)뿐으로( $p < 0.01$ ) 대부분



분이 활성도가 낮은 환자군이었다. 평균 흉통의 빈도도  $2.2 \pm 1.6$ 회/주로 대조군( $3.8 \pm 4.2$ 회/주)에 비해서 적었다. 관동맥조영소견상 의의있는 협착 병변이 있었던 경우는 5예(5/13, 34%)로, 모두 단일혈관질환이었으며 대조군(47/152, 31%)과 의의있는 차이가 없었다. 협착의 정도는 모두 70% 이하로 관동맥확장성형술을 시행한 경우는 없었다. 연축의 병소는 좌전하행지가 6예, 우관동맥이 7예였으며, 다혈관연축이 있었던 예가 3예로 특기할 만한 특성은 없었다. 이중 1예는 갑상선기능항진증 환자로 갑상선 기능이 좋아지면서 약물투여를 중단할 수 있었다.

## 고 안

### 1. 관동맥연축의 병리기전으로써 재생내피세포(regenerated endothelium)의 역할

관동맥연축의 병리기전은 자율신경계의 기능장애에 의한 혈관조절기능의 이상, 이상대사물질들에 대한 죽상경화증이 진행된 혈관의 국소적인 과민 반응등 복합적인 원인요소로 설명할 수 있으나<sup>5)</sup> 아직 정확히 밝혀진 것이 없다고 볼 수 있겠다. 혈관의 내피세포는 Furchgott과 Zawadzki에<sup>6)</sup> 의해 내피의존성 혈관 이완반응이 관찰된 이래 혈관의 기저긴장도에 미치는 역할이 크게 강조되어 왔다. 실제로 관동맥의 내피세포를 풍선도자를 이용해서 제거한 경우는 serotonin 주입에 의해서 심한 혈관 수축반응을 보이게 되는데, 이는 serotonin에 대한 내피세포의 수축억제 효과가 소실되기 때문으로 설명할 수 있겠다<sup>7,8)</sup>. 최근들어 임상적으로는 고혈압, 고지혈증 및 관동맥풍선성형술 후의 혈관의 기계적 손상 등에 의한 혈관내피세포의 turnover가 증가하면서 내피세포의 재생이 이루어지게 되는데, 이러한 재생내피세포(regenerated endothelium)의 기능 이상이 죽상경화증을 포함하는 여러가지 심혈관계 질환의 중요한 병태생리 중의 하나로 이해되어지고 있다<sup>9-12)</sup>.

재생내피세포의 실험모형은 돼지에서 풍선도자를 이용하여 관동맥 혈관내피세포를 박리(denudation)함으로써 재생혈관내피세포를 만들 수가 있는데, 실제로 이러한 실험모델에서 histamine, serotonin 및 ergonovine에 의한 반복적인 관동맥연축을

유도하므로써<sup>13,14)</sup> 관동맥연축 발현에 재생내피세포의 원인적 역할을 규명하고자 하였다. 재생내피세포의 특성은 pertussis toxin sensitive G protein이 관여하는 내피세포 수용체의 선택적인 기능이상을 보여<sup>15,16)</sup> serotonin, 혈소판 및 UK14304( $\alpha_2$  수용체 agonist)에 의한 내피세포의존성 이완반응이 현저히 감소하고 아울러 serotonin, 혈소판, norepinephrine 및 endothelin-1에 대한 내피세포의존성 혈관수축 반응은 항진되는 소견을 보이는 것이 특징이다. 이는 재생내피세포에서의 내피세포의존성 이완물질(endothelium-dependent relaxing factor, EDRF)의 생성·혹은 분비의 감소와 여러 자극물질에 대한 내피세포의존성 수축물질(endothelium-derived contracting factor, EDCF)의 분비 등으로 설명하고 있다. 재생내피세포의 기능이상만으로는 관동맥연축 발생기전을 모두 설명하기는 어려우나 이러한 내피세포의존성반응의 이상이 죽상경화에 관련된 혈관의 비특이성 과반응(non-specific supersensitivity)에 관여하고<sup>17)</sup>, 국소적인 혈소판 응집시에 강력한 혈관수축을 길항하지 못하므로써 관동맥연축이 유발될 수 있다는 가정을 해볼 수 있겠다. 임상적으로는 EDRF 분비자극제인 acetylcholine을 관동맥내 주사했을 때 정상관동맥에서는 확장반응을 보인 반면, 죽상경화가 있었던 병소에서는 수축반응을 관찰하므로써 간접적으로 죽상경화에 의한 상대적인 EDRF의 감소를 증명하였다<sup>18)</sup>.

변이형협심증 환자에서 EDRF와 관동맥연축 유발과의 연관관계는 추후 계속적인 연구가 이루어져야 될 분야로 사료되나, 대부분의 관동맥연축이 죽상경화증이 어느정도 진행된 부위에 호발한다는 사실로 미루어<sup>19,20)</sup> 죽상경화증에 의한 EDRF의 감소로 국소적인 내피세포의존성 이완반응이 부분적으로 소실되어 관동맥연축이 유발될 수 있다는 설명을 가능하게 하였다. 특히 관동맥조영술상 정상소견을 보여 뚜렷한 죽상경화증의 변화가 없어 보이는 부위에도 경련이 유발되는 경우를 볼 수 있는데, 이미 관동맥조영술소견이 정상이어도 죽상경화증의 초기 현상으로 혈관내피세포가 손상되어 내피세포의존성 이완반응이 장애가 있을 수 있다는 것이 증명되어져 있다<sup>21)</sup>. 이러한 내피세포의존성반응 이상이 재생내피세포의 특성과 연계되어 있는 것으로 미루어, 관동맥연축의 병리기전으로

재생내피세포의 역할을 가정을 해 볼 수 있겠다.

## 2. 변이형협심증 환자의 임상적특성

병력상에서 휴지기흉통 및 밤중이나 새벽에 발현되는 협심흉통만으로도 58%의 환자에서 변이형협심증임을 의심할 수 있어서, 변이형협심증의 뚜렷한 임상적특징이 있음을 알 수 있겠다. 25%에서 불안정형협심증 양상을 보였으며, 특히 같은 기간 중에 불안정형협심증으로 발현된 모든 환자중에서는 18%에서 관동맥연축을 규명할 수 있었는데<sup>22)</sup> 이는 불안정협심증이 변이형협심증의 중요한 한 임상형태임을 알 수 있다. 급성심근경색증으로 발현된 경우는 심근경색후 관동맥조영소견상에서 의의있는 협착병변이 없고 Ach이나 Erg 유발검사에 양성을 보인 경우를 포함시켰는데, 이러한 약물에 의해서 유발된관동맥연축이 원인기전일 수도 있으나 경색후 내피세포및 평활근손상에 의한 결과론적인 현상일 수 있다는 논란의 여지는 있을 수 있겠다. 본 고찰에서는 환자가 호소하는 흉통발작시에 병상에서 시행한 심전도에서 의의있는 변화가 있었던 예는 29%로 그 예민도가 낮은 것을 알 수 있으며, Holter 감시의 경우는 13%에서만 흉통과 연관된 심전도 변화를 확인 할 수 있었다. 이는 Holter 감시의 경우 제한된 24시간만의 monitor로는 변이형협심증을 진단하는데 효과적인 방법이 아님을 알 수 있었다.

변이형협심증의 활성도가 높은 환자군의 특기할 만한 특성은, 관동맥조영소견상 50% 미만의 기질적인 병변을 갖는 경우가 많았던 점을 들 수 있다. 이는 임상적으로 변이형협심증을 관동맥죽상경화증의 한 질환(spectrum)으로 이해할 때 기질적인 변화가 minimal하다는 것은 변이형협심증을 죽상경화증의 초기 임상형태로 이해할 수 있는 근거가 될 수 있다고 볼 수 있으며, 병태생리학적인 측면에서도 죽상경화증의 초기형태인 혈관내피세포의 내피의존성반응의 기능이상만으로 병적인 관동맥경련 유발이 가능하리라는 것을 추측해 볼 수 있겠다. 특히 4명의 사망환자의 공통점이 모두 50% 미만의 기질적인 병변과 변이형협심증의 높은 활성도를 보인점으로 미루어 이러한 요소들이 환자의 예후에 영향을 주고 있음을 알 수 있겠다.

변이형협심증 환자에서 운동부하검사상 양성반

응을 보일 수 있는 확률은 ST절의 상승 및 하강변화를 포함해서 50~60%까지 보고되어 있으나<sup>4,23,24)</sup> 본 고찰에서는 19%로 상대적으로 낮은 빈도를 보이고 있다. 이는 대부분의 문헌고찰에서는 80% 이상의 대상환자가 의의있는 협착병변을 갖고 있는 환자인 반면<sup>24,25)</sup> 본 고찰의 대상환자군이 75%에서 정상 혹은 거의정상 관동맥조영소견을 보이는 환자라는 점에서 전혀 다른 환자군임을 알 수 있겠다. 관동맥조영상 기질적인 협착병변이 없는 경우에도 운동부하시 심전도변화는 ST절의 상승변화가 많은 것으로 보고되어 있으나<sup>23,24)</sup> 본 고찰에서는 대부분이 ST절 하강변화를 보였다. 하지만 변이형협심증 환자의 운동부하 심전도변화는 협착병변에 의한 협심증에 비해서 ST절의 상승 혹은 하강 변화가 운동부하검사를 시행하는 시간에 따라서, 환자의 경련활성도에 따라서 다양한 변화가 있을 수 있는 것이 특징이라고 볼 수 있겠다.<sup>3,26)</sup> 특히 5~8시까지의 오전시간에<sup>3)</sup>, 경련의 활성도가 높을수록<sup>25,27,28)</sup> 운동부하심전도에 양성반응을 보이는 경우가 많은 것으로 되어있다. 본 고찰에서 운동부하검사 양성율이 낮은 이유로는 우선 기질적인 협착병변을 갖는 mixed 형태가 적었으며, 대부분의 운동부하검사가 8시 이후에 무작위로 이루어진 점이 크게 영향을 주었을 것으로 사료된다. 하지만 본 고찰에서도 질병의 활성도가 높은 환자군에서 운동부하검사 양성반응이 많았고, 운동부하검사가 양성인 환자군의 활성도가 높았던 것으로 미루어, 질병의 활성도가 운동부하에 의한 관동맥연축에 관여한다는 것을 알 수 있었다. 운동부하와 관련된 관동맥연축의 병리기전은 확실하게 규명되어 있지는 않지만, 관동맥의 이완성조절반응이 감소되어 있는 상태에서의 교감신경계의 자극에 의한 과잉수축반응으로 생각되어 지고 있다.

## 3. 변이형협심증의 추적관찰

변이형협심증의 장기추적관찰 소견 및 생존율은 구미지역과<sup>4,29-32)</sup> 일본에서<sup>33-35)</sup> 보고된 것이 서로 다른 것을 알 수 있다. 우선 구미의 변이형협심증 환자대상군의 61~92%의<sup>29-32)</sup> 환자가 의의있는 협착병변을 갖고 있으며 심근경색증 없는 1년 및 3년 생존율이 각각 70~83% 및 63~77%로 되어 있으나, 일본의 고찰에서는 70~80%의 대상환자가

정상관동맥소견을 갖는 경우로 각각 99%, 96%의 높은 1년 및 3년 생존율을 보고하고 있다. 협착병변의 심한정도 특히 다혈관질환의 경우<sup>31)</sup>, 좌심실의 기능부전정도, 경련성의 높은 활성화도, 전벽과 후벽에 같이 ST절 상승을 보이는 경우 및 다혈관연축을 보이는 경우<sup>35,36)</sup>, 협심흉통 발발시에 심실 부정맥이나 전도장애를 보이는 경우<sup>38)</sup>가 변이형협심증 환자의 장기예후에 나쁜 영향을 준다고 보고되어 있다. 하지만 최근들어 순수한 관동맥연축이 관여하는 대상환자군에서는 관동맥 협착병변의 심한 정도와 생존율 사이에는 뚜렷한 상관관계가 없다고 보는 견해들이 늘고 있다<sup>33,38)</sup>. 본 고찰의 관찰 내용은 일본에서 보고된 내용과 일치되는 것을 볼 수 있는데, 환자대상군의 대부분(75%)이 관동맥조영상 의의있는 협착이 없는 정상 환자군이란 점이 근본적으로 구미에서의 고찰<sup>4,29-32)</sup>들과 다르기 때문에 추적관찰 기간중의 98%의 높은 생존율을 설명할 수 있겠다. 추적기간중 심근경색의 발생이 기질적인 협착병변의 심한 정도에 비례하는 것으로 미루어 보면<sup>31,35,37)</sup> 본 고찰에서의 낮은 심근경색증의 빈도 및 사망율을 이해할 수 있다고 본다. 또한 모든 환자를 대상으로 적극적인 칼슘 차단제 및 nitrate제제의 투여가 낮은 사망율에 기여했을 것으로 사료된다<sup>33,39)</sup>. 본 고찰에서는 추적기간중 4명만이 사망하여 그 위험인자를 분석하기에는 어려움이 있으나, 특기할만한 사항은 관동맥조영상 모두 50% 미만의 기질적인 병변이 있었던 예로 임상적으로는 질병의 활성화도가 높았던 환자들로 모두 칼슘차단제의 투약을 갑자기 중단한것이 급사의 결정적인 원인이었다는 점을 들 수 있겠다. 1예에서는 관동맥경련의 확진을 위해서 복용중이던 칼슘차단제를 중단하고 심실세동이 발현된 예가 있었는데 심폐소생이 가능했으나 심근경색증이 생겼다. 이에 역시 갑작스런 약물중단이 급사의 원인이 될 수 있다는 사실을 암시해주고 있다. 변이형협심증의 치유(spontaneous remission)율은 계획된 약물중단에 의한 연구결과가 없는 실정이나 1~2년 추적기간중 45~56%의 환자에서 가능하다고 되어 있으며<sup>40-42)</sup>, 협심증이 치유되는 환자군의 특성은 활성화도가 낮아서 Erg 유발검사로 진단된 경우가 많았다고 했다<sup>40)</sup>. 본 고찰에서 약물중단이

가능했던 경우는 13예(8%)로 역시 병의 활성화도가 낮은 환자가 많았으며 기질적인 협착병변이 있었던 경우는 대조군과 차이가 없었다. 이는 간접적으로 기질적인 협착병변의 유무가 병의 치유여부에 관여하고 있지 않음을 시사한다고 볼 수 있겠다. 변이형협심증은 전형적인 안정형협심증과는 다르게 한시적인 병리형태로 이해할 수 있겠는데, 이는 기질적인 협착병변을 동반한다 하더라도 변이형협심증 환자의 임상증상은 관동맥경련이 관여하여 환자마다 그 양상이 다양하며 대부분의 심혈관계 합병증이 질환의 발병초기에 발생한다는<sup>4,29,30,38)</sup> 관찰이 시간이 지나면서 협심증이 없어질 수 있다는 가정을 가능하게 하였다. 따라서 혹자는 약물투여후 협심증이 조절되면 6~12개월이 경과하면서 약물투여를 줄이거나 중단해 보아야한다고 주장하는 이들도 있다<sup>40)</sup>. 본 고찰에서 자연치유율이 구미의 보고에 비해서 낮은 이유는 우선 추적기간중 적극적인 약물중단을 시도해보지 않았다는데 있을 것으로 사료되며 추후 보다 계획적인 관찰을 통해 연구되어야 할 부분으로 사료된다.

#### 4. 본고찰의 문제점

본 고찰의 대상환자군이 Ach이나 Erg 유발검사에 양성인 환자로 이루어졌기 때문에 Ach 유발검사에 의한 의양성인 환자가 다소 포함되었을 가능성을 배제할 수 없으며, Erg 유발검사를 시행하면서 대상환자군의 정확한 다혈관연축빈도를 평가하는데 어려움이 있다고 볼 수 있겠다. Holter검사의 경우 모든 환자를 대상으로 시행하지 않았으며 무통성 심근허혈여부 및 빈도에 대한 연구가 이루어지지 못했다. 추적기간중 약물을 중단할 수 있었던 환자의 경우 협심증상은 없어졌지만 객관적인 치유의 근거가 없다는 점을 들 수 있다. 13예중 5예에서는 추적 Erg 심초음파 유발검사로 음성화된 것을 확인했으나 그중 3명은 처음 진단시 Ach 유발검사에서만 양성을 보였던 환자였다. 본 고찰에서의 자연 치유율은 정확히 평가할 수 없었으며 약물투여후 협심증이 조절된 환자를 대상으로 계획적인 약물중단의 과정을 거쳐 추후 관찰되어야 할 부분으로 사료된다.

## 요 약

### 연구배경 :

변이형 협심증(Variant angina)은 휴지기의 반복되는 흉통을 특징으로 하고, 주관동맥의 연축이 그 중요 병리기전임이 알려진 이후로 관상동맥 연축은 심근허혈 발생에 있어 중요한 원인 기전의 하나로 불안정형 협심증, 무통성 심근허혈 및 급성 심근경색증의 발생에도 관여하는 것으로 밝혀졌다<sup>2-4)</sup>. 하지만 이러한 변이형협심증에 대한 포괄적인 임상특성 및 장기추적관찰 소견에 대해서는 국내에서 아직 언급된 바가 없다고 볼 수 있겠다. 본 고찰에서는 1990년부터 1993년 8월까지 관동맥연축에 의한 변이형협심증 환자 204예를 대상으로 임상적 특성 및 관동맥조영소견을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 대상 및 방법 :

관동맥조영소견상 자연발생적인 관동맥연축, Ach 및 Erg 유발검사에 의해서 연축이 유발된 변이형협심증 171예와 관동맥조영후에 Erg 정주에 의한 심조음과검사로 연축이 확인된 33예의 환자(총 204예, 남/여 166/38, 평균연령  $53 \pm 10$ 세)를 대상으로 임상특성 및 관동맥조영소견을 분석하였다. 약물치료는 관동맥연축이 증명된 모든 환자에서 칼슘차단제(Nifedifine, diltiazem, amlodipine)와 nitrate제제를 단독 혹은 병합 투여하였으며, 약물투여 후의 흉통의 빈도를 관찰하여 약물의 투여량을 증감 조절하였다. 퇴원후 1~2개월 간격으로 흉통의 빈도 및 임상적인 변화를 관찰하여 6개월~3.5년(평균 1.5년)의 임상 추적관찰에 의한 질병의 자연경과를 관찰하였다.

### 결 과 :

입원 기간중 흉통이 발생할 때 12유도 심전도를 시행했던 경우가 143예로, 그 중 23예(16%)에서 ST절의 상승을 보였으며, ST절 하강이 8예(6%), T파 역위가 9예로 흉통시 의미있는 심전도 변화를 보였던 경우는 40예(29%)였다. Holter monitoring을 시행한 46예중에서는 6예(13%)에서만 흉통과 연관된 심전도 변화를 확인 할 수 있었다. 운동부하검사는 모두 124예에서 시행하여 23예(19%)에서 양성반응을 보였다. 관동맥 조영소견상 정상 혹은

거의 정상소견(normal or near normal)을 보인 경우가 152예(74%), 기질적인 협착병변을 보인 경우는 52예(26%)로 단일혈관질환이 46예, 두혈관질환이 6예였다. 관동맥 조영술로 관동맥연축을 확인 할 수 있었던 경우는 171예로, Ach에 의한 연축유발이 가능했던 98예중 46예(47%)에서는 다혈관에 관동맥연축을 일으켰다. 연축을 일으킨 병소는 좌전하행지가 103예, 우관동맥이 110예, 좌회선동맥이 24예, 좌관동맥 중간부에 연축을 보인 경우가 2예 있었다.

흉통의 빈도가 5회/주 이상으로 높은 활성도를 보인 환자는 41예(20%)였다. 임상적으로는 휴지기흉통과 새벽에 발생하는 특징적인 흉통이 의의있게 많았으며, 임상형태로는 불안정형 협심증으로 발현되는 예가 다소 많았고, 운동부하검사상 양성반응을 보이는 경우가 의의있게 많았다. 관동맥조영소견상 뚜렷한 특징은 50% 미만의 기질적인 협착병변을 갖는 경우가 대조군에 비해서 의의있게 많았다.

운동부하검사상 양성반응을 보인 환자군의 특성은 임상적으로는 불안정형협심증으로 나타난 경우가 많았으며, 흉통의 양상도 노작성 흉통이 많았고, 질병의 활성도도 의의있게 높았다. 또한 흉통발작시에 ST절이 상승되는 경우가 많았으며, 관동맥조영상 50% 이상의 협착병변이 있는 경우가 의의있게 많았다.

평균 1.5년(6개월~3.5년) 동안 165명(81%)에서 추적관찰이 가능했으며, 이중 13예(8%)에서 약물의 투여를 중단할 수 있었으며, 이들의 임상특성은 비교적 질병의 활성도가 낮은 환자들이었다. 추적기간중 4명(2.4%)이 사망하였으며 모두 남자로서 이중 3예에서는 진단후 3개월 이내로 모두 갑작스런 약물중단이 급사의 원인이었다. 4예의 공통적인 특성은 모두 50% 미만의 기질적인 병소에 동반된 연축이란 점과 관동맥연축 유발시 심전도 변화는 모두 해당 혈관부위의 ST절상승을 볼 수 있었다. 임상적으로 이중 3예는 최근 3개월 내에 흉통이 발발하여 그 빈도가 5회/주 이상으로 비교적 활성도가 높은 환자군임을 알 수 있었다.

### 결 론 :

관동맥연축의 병리기전은 자율신경계의 기능장애에 의한 혈관조절기능의 이상, 이상대사물질들에

대한 죽상경화증이 진행된 혈관의 국소적인 과민 반응등 복합적인 원인요소로 설명할 수 있으나<sup>5)</sup> 아직 정확히 밝혀진 것이 없다고 볼 수 있겠다. 변이형협심증 환자의 임상적특성은 병력상에서 휴지기흉통 및 밤중이나 새벽에 발현되는 협심흉통 만으로도 변이형협심증임을 의심할 수 있어서, 변이형협심증의 뚜렷한 증상의 특징이 있음을 알 수 있다. 본고찰의 관찰 내용은 일본에서 보고된 내용과 일치되는 것을 볼 수 있는데, 환자대상군의 대부분이 관동맥조영상 정상 환자군이란 점이 근본적으로 구미에서의 고찰<sup>4,29-32)</sup>들과 다르기 때문에 추적관찰 기간중의 98%의 높은 생존율을 설명할 수 있겠다. 또한 모든 환자를 대상으로 적극적인 칼슘차단제 및 nitrate제제의 투여가 낮은 사망율에 기여 했을 것으로 사료된다. 본 고찰에서 자연치유율이 구미의 보고 45~56%에 비해서 8% 정도로 낮은 이유는 우선 추적기간중 적극적인 약물중단을 시도해보지 않았다는데 있을 것으로 사료되며 추후 보다 계획적인 관찰을 통해 연구되어져야 할 과제로 사료된다.

## References

- 1) Prinzmetal M, Kennerly R, Wada T and Bor N : A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 27 : 375, 1959
- 2) Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T, Luchi RJ and McIntosh HD : The incidence and clinical implications of coronary spasm. *Circulation* 52 : 972, 1975
- 3) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K and Tanaka S : Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina : Role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 59 : 938, 1979
- 4) Maseri A, Severi S, De Nes M, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Parodi O, Bigini A and Distanto A : Variant angina : One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenic mechanisms, estimated incidence and clinical and angiographic findings in 138 patients. *Am J Cardiol* 42 : 1019, 1978
- 5) Conti CR, Pepine CJ, Curry BC Jr : Coronary artery spasm : An important mechanism in the patho-

physiology of ischemic heart disease. *Cur Prob Cardiol* 4 : 1, 1979

- 6) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 7) Brum JM, Sufan Q, Lane G, Bove AA : Increased vasoconstrictor activity of proximal coronary arteries with endothelial damage in intact dog. *Circulation* 70 : 1066-1073, 1984
- 8) Lamping KG, Marcus ML, Dole WP : Removal of the endothelium potentiates canine large coronary artery constrictor responses to 5-hydroxytryptamine in vivo. *Cir Research* 57 : 46-54, 1985
- 9) Florentin RA, Nam SC, Lee KT, Lee KJ, Thoma WA : Increased mitotic activity in aortas of swine. *Arch Path Lab Med* 88 : 463-464, 1969
- 10) Schwartz SM, Benditt EP : Aortic endothelial cell replication. Effect of age and hypertension in the rat. *Cir Research* 41 : 248-255, 1977
- 11) Flaherty JT, Pierce JE, Ferrans VJ, Patel DJ, Tucker WK, Fry DL : Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. *Cir Res* 30 : 23-33, 1981
- 12) Schwartz SM, Gajdusek CM, Selden SC : Vascular wall growth control. The role of endothelium. *Arteriosclerosis* 1 : 107-161, 1981
- 13) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Araki H, Nakamura M, Ishii Y, Tanaka K : Coronary artery spasm induced in atherosclerotic miniature swine. *Science* 221 : 560-562, 1983
- 14) Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Ishii Y, Tanaka K, Nakamura M : Coronary artery spasm induced in miniature swine : Angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 110 : 300-310, 1985
- 15) Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhutte PM : Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxations after balloon endothelium removal on porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Cir Res* 65 : 740-753, 1989
- 16) Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhutte PM : Loss of endothelial pertussis toxin-sensitive G protein function in atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 83 : 652-660, 1991

- 17) Vanhoutte PM, Shimokawa H : *Endothelium-derived relaxing factor and coronary spasm. Circulation* 80 : 1-9, 1989
- 18) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P : *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Eng J Med* 315 : 1046-1051, 1986
- 19) MacAlpin RN : *Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. Am J Cardiol* 46 : 143, 1980
- 20) 박영배 · 이영우 : 관상동맥경련에 관한 연구. 순환기 18 : 161-176, 1988
- 21) Werns SW, Walto JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B : *Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. Circulation* 79 : 287, 1989
- 22) 송재관 · 박성욱 · 박승정 · 이미화 · 이근찬 · 김재중 · 김원호 · 두영철 · 이종구 : 불안정형 협심증으로 발현한 관동맥연축 : *Ergonovine Echocardiography*를 이용한 Prospective study. 순환기학회초록집 935, 1993
- 23) Gaasch WH : *Exercise testing in variant angina. Chest* 74 : 612-614, 1978
- 24) De Servi S, Falcone C, Gavazzi A, Mussini A, Bramucci E, Curti MT, Vecchio C, Specchia G and Bobba P : *The exercise test in variant angina : Results in 114 patients. Circulation* 64 : 684-688, 1981
- 25) Waters DD, Szlachcic J, Bourassa MG, Scholl JM, Theroux P : *Exercise testing in patients with variant angina : Results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. Circulation* 65 : 265-274, 1982
- 26) Kemp GL : *Value of treadmill stress testing in variant angina pectoris. Am J Cardiol* 30 : 781-783, 1972
- 27) Theroux P, Waters DD, Affaki GS, Crittin 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
- 28) Waters DD, Szlachcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P : *Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina with active disease. Circulation* 67 : 310-315, 1983
- 29) Severi S, Davies G, Maseri A, Mayullo P, L'Abbate A : *Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. Am J Cardiol* 46 : 226-232, 1980
- 30) Waters DD, Szlachcic J, Miller DD, Theroux P : *Clinical characteristics of patients with variant angina complicated by myocardial infarction or death within 1 month. Am J Cardiol* 49 : 658-664, 1982
- 31) Waters DD, Szlachcic J, Miller DD, et al : *Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. Circulation* 68 : 258-265, 1983
- 32) Mark DB, Califf RM, Morris KG, et al : *Clinical characteristic and long-term survival of patients with variant angina. Circulation* 69 : 880-888, 1984
- 33) Nakamura M, Takeshita A, Nose Y : *Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. Circulation* 75(6) : 1110-1116, 1987
- 34) Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, Egashira S, Egashira K, Kikuchi Y, Nakamura M : *Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. Int J Cardiol* 18 : 331-349, 1988
- 35) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K : *Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. 78 : 1-9, 1988*
- 36) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Minoda K, Takaoka K, Matsuyama K, Kojima A, Koga Y, Takahashi M : *Simultaneous multivessel coronary artery spasm demonstrated by quantitative analysis of thallium-201 single-photon emission computed tomography. Am J Cardiol* 60 : 1009-1014, 1987
- 37) Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Theroux P : *Long-term prognosis of patients with variant angina. Circulation* 76 : 990-997, 1987
- 38) Miller DD, Waters DD, Szlachcic J, Theroux P : *Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. Circulation* 66 : 588-592, 1982
- 39) Schroeder JS, Lamb IH, Bristow MR, Ginsburg

- R, Hung J, McAuley BJ : *Prevention of cardiovascular events in variant angina by long-term diltiazem therapy. J Am Coll Cardiol 1 : 1507, 1983*
- 40) Waters DD, Bouchard A, Theroux P : *Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. J Am Coll Cardiol 2 : 195-199, 1983*
- 41) Freeman SB, Richmond DR, Kelly DT : *Long-term follow-up of verapamil and nitrate treatment of coronary spasm. Am J Cardiol 50 : 711-715, 1982*
- 42) Schick EC Jr, Liang C, Heupler FA Jr, et al : *Randomized withdrawal from nifedipine : Placebo-controlled study in patients with coronary artery spasm. Am Heart J 104 : 690-697, 1982*