

X 증후군 1예

인하대학교 의과대학 내과학교실

박태병 · 고광곤 · 김순혜 · 조철호 · 조상균 · 김삼수

서울대학교 의과대학 내과학교실

박 승 우

= Abstract =

A Case of Syndrome X

Tae Byung Park, M.D., Kwang Kon Koh, M.D., Soon Hye Kim, M.D.,

Chul Ho Cho, M.D., Sang Kyocho, M.D., Sam Soo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital

Seung Woo Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

Typically, patients afflicted with syndrome X complained of stress induced angina pectoris, and their electrocardiograms show corresponding ST-segment depressions during exercise. However, angiography is unable to demonstrate significant coronary artery luminal narrowing and significant coronary artery spasm to provocation test. And left ventricular performance at rest remains remarkably unimpaired. Syndrome X is characterized by reduction of coronary vascular reserve but without depression of left ventricular performance or negative effect on survival. The reduction of coronary vascular response is supposed to be resulted from reduced coronary vasodilator response due to abnormal contraction of coronary prearteriolar vessels.

This case is a 43-year-old female who has had exertional chest pain since 5 months ago. The chest pain was relieved by rest and sublingual nitroglycerin administration. The exercise electrocardiography showed significant ST segment depressions on lead II, III, aVF and V₄-V₆ at stage I, when she experienced chest pain. On 24 hour ambulatory electrocardiogram, significant ST segment depression was recorded at the time when the patient had chest pain. But coronary arteriography demonstrated normal coronary artery and no significant coronary artery spasm to provocation test with ergonovine maleate. On exercise thallium-201 scintigraphy, perfusion decrease was suspected on anterolateral wall of left ventricle. The patient was diagnosed as a syndrome X and was managed with isosorbide and nifedipine and her exercise tolerance increased significantly on follow up exercise test performed 1 month later. But she has complained of a few of attack of chest pain until now.

서 론

전형적인 협심증 증상이 있는 환자 중에서 관상동맥조영술 소견이 정상인 사람은 약 20%를 차지하는데¹⁾ 이들은 심장질환이 없다는 의사의 확신에도 불구하고 계속 흉통을 호소하는 경우가 많아 해결되어야 할 중요 과제로 남아있었다. Kemp는 이런 환자군을 지칭하여 X증후군이라고 처음으로 명명하였는데²⁾ 이들은 심방조율(atrial pacing)시 ST 분절 강하를 나타내었고 명명 당시 고려되지는 않았으나 많은 경우에서 운동부하심전도상 심근허혈 소견을 보인다. X증후군 환자들은 흉통에서는 관상동맥 조영술에서 병변이 발견된 환자들과 차이가 없지만 장기적인 예후는 월등히 좋아서 사망률에 영향을 주지 않는 것으로 보고되어 있다.

그 병태생리에 대한 연구가 활발히 진행되면서 X증후군 환자들은 관상혈관류의 예비력이 제한되어 있음이 밝혀졌고 비정상적인 관상세동맥전혈관수축(arteriolar coronary vasoconstriction)이 주요한 기전으로 알려져 있고 그리하여 Cannon은 X증후군보다는 미세혈관성 협심증(microvascular angina)이 적절한 병명이라고 제안하기도 하였다. 우리나라에서는 아직 이에 대한 문헌보고가 없는 상태이다. 저자들은 운동시 발생하는

흉통으로 내원하여 검사 결과 X증후군으로 진단되어 치료한 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 43세, 여자.

주 소 : 운동시 발생하는 흉통.

현병력 : 약 5개월 전부터 운동시 발생하고 휴식과 함께 사라지는 흉통을 느꼈다.

Nitroglycerin 설하제 투여에도 흉통은 소실되었다. 내원 2개월 전 기능부전성 자궁 출혈로 소파술을 받은 후부터 통증의 빈도와 강도가 점차 증가하여 정밀 검사위해 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 고혈압, 당뇨병, 허혈성 심질환의 과거력이나 가족력은 없었고 흡연력도 없었다. 기타 다른 특이사항도 없었다.

이학적 소견 : 신장 162cm에 체중 76kg으로 비만한 편이었으며 혈압 130/80mmHg였고 다른 활력소견 역시 정상이었다. 결막은 약간 창백하였고 폐, 심장의 청진소견과 복부의 이학적 검사상 이상소견은 없었다.

검사실 소견 : 혈색소 9.5g/dl, 헤마토크릿 29.0%로 빈혈소견 보였고 Fe, TIBC는 각기 87ug/dl, 350ug/dl로 정상범위였다. 뇨검사 및 간기능검사상 특이한 이상소견 없었고 total cholesterol 148mg

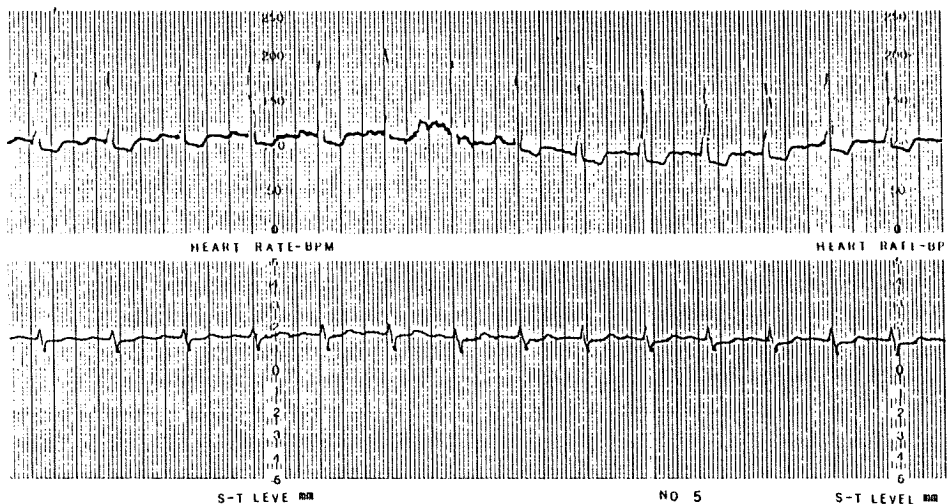


Fig. 1. 24 hour electrocardiography showed ST depression when the patient felt chest pain.

/dl, Triglyceride 299mg/dl, HDL-cholesterol 25 mg/dl로 고중성지방혈증 소견을 보였다.

흉부 방사선 소견: 이상 소견 없음.

심전도 소견: 표준 12지 유도 심전도는 이상이 없었으나 24시간 심전도에서는 전형적인 협심증 통증이 있을 때 ST-T분절 하강소견을 보였다(Fig. 1). 운동부하심전도에서는 Bruce protocol 제 1 단계 4Mets에서부터 유도 II, III, aVF 및 V₄-6에서 3~5mm의 ST분절 강하와 함께 환자가 흉통을 호소하기 시작하였으며(Fig. 2-A) 휴식과 nitroglycerin 설하제로 통증이 사라지고 10분의 경과 후에 ST분절은 정상화 되었다.

심초음파 소견: 판막의 형태나 운동, 심근의 운동 모두 이상소견 없었다.

관상동맥조영술 소견: 특별한 병변은 관찰되지 않았고 ergonovine을 총 0.35mg 정주한 후에도 관상동맥의 경련소견은 나타나지 않았다(Fig. 3).

핵의학 검사소견: Exercise thallium-201 scintigraphy에서는 stress때 좌심실 전벽부에서 관류감소가 의심되는 소견을 보였다(Fig. 4).

임상경과: 환자는 하루 isosorbide dinitrate 30 mg과 nifedipine 30mg으로 치료하여 흉통의 강도 및 빈도는 많이 감소하였으나 완전히 소실되지

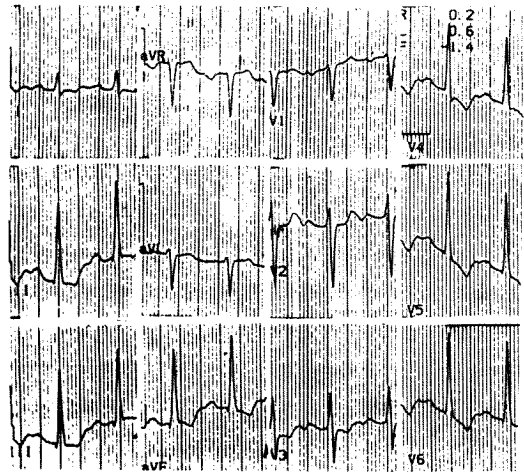


Fig. 2-B. Follow up exercise electrocardiography with medication. At stage 3 of Bruce protocol, ST-T changes in lead II, III, aVF and V₄, V₅, V₆ were shown accompanied by chest pain.

않아 투약 1개월 경과 후 운동부하 검사를 시행하였다. 그러나 이때에는 환자가 Bruce protocol 3단계까지 검사를 시행하여 운동능력의 증대를 보였고 이때 유도 II, III, aVF 및 V₃-V₆에서 ST 분절 하강과 함께 흉통이 발생하였으나 흉통의 정도는 nitroglycerin 설하제를 투여해야 할만큼 심하지는 않았고 ST분절은 5분 후에 정상화되었다(Fig. 2-B).

고 안

협심증 양상의 흉통을 보이지만 관상동맥조영술상 이상소견이 보이지 않는 경우 여러가지 질환을 생각할 수 있다. 즉 승모판탈출증이나 확장성 심근증 등의 심장질환이 그 원인일 수도 있고 근골격계질환, 식도의 운동실조 등이 그 원인인 경우도 있다. 또 특별한 기질적 원인이 밝혀지지 않는 경우 정신신체장애로 간주하는 수도 있다.

그러나 운동부하 심전도에서 뚜렷한 심근 허혈 소견을 보이고 환자의 증상 또한 전형적인 협심증 양상인데 관상동맥의 이상이 없는 경우에 대한 설명은 해결해야 할 주요 과제로 남아 있었다. 이러한 질환에 대한 증례가 맨 처음 보고된 것은 1967년에 Likoff등에 의해서이다³⁾. 그들은 운동부

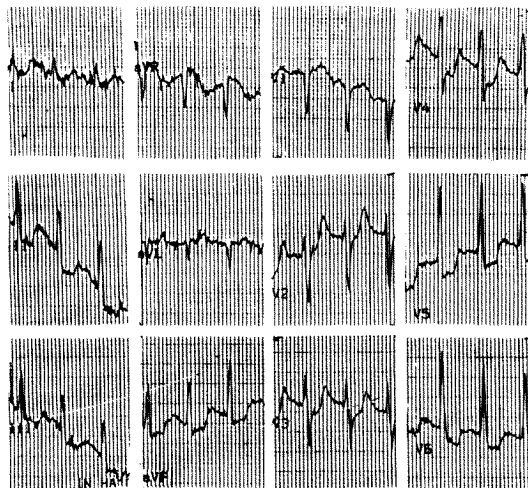


Fig. 2-A. Exercise electrocardiography at stage 1 of Bruce protocol. ST depressions in lead II, III, aVF, V₄, V₅ and V₆ were shown, accompanied by severe chest pain.

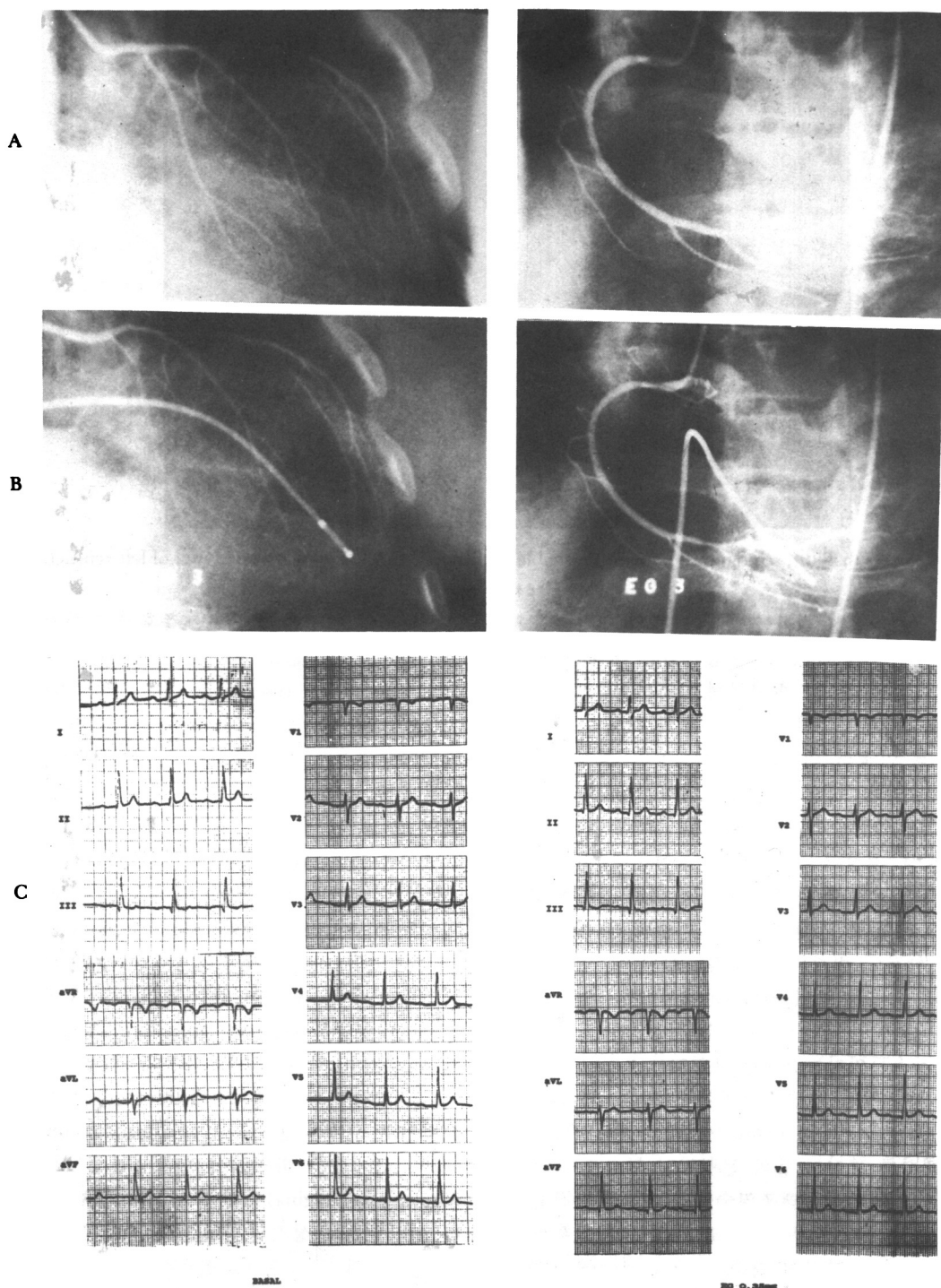


Fig. 3. Coronary angiography with provocation test of coronary artery spasm with ergonovine maleate (EG 3).

- a) Before ergonovine injection : no stenotic lesion was found.
- b) After ergonovine total 0.35mg injection : no significant spasm was found.
- c) EKG following injection of EG 3 demonstrated that significant ST-T segment changes were absent.

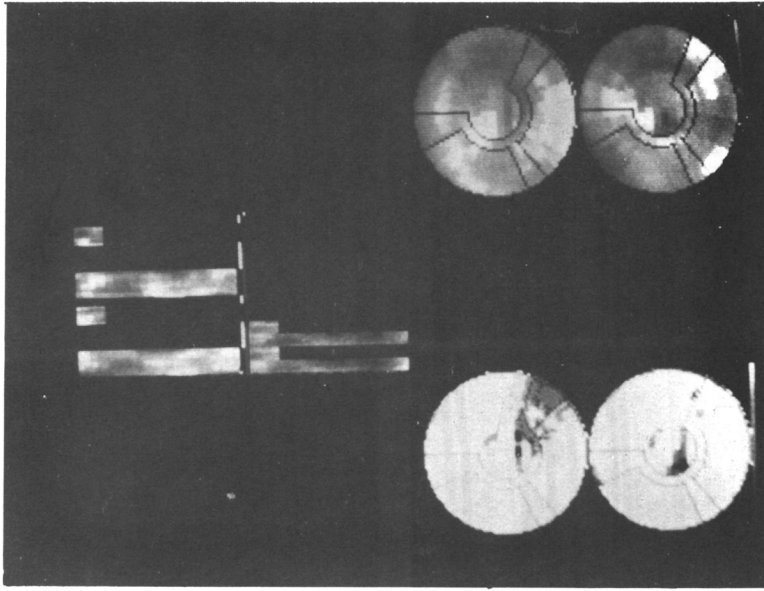


Fig. 4. Stress thallium scintigraphy showed reversible perfusion decrease at anterolateral wall of left ventricle.

하심전도상 허혈성 변화를 보인 15명의 협심증 환자에서 관상동맥조영술상 정상이었던 사례를 보고하였다. 이들은 이 환자군에 대한 추적연구를 계속하여 이 환자군에서 심근허혈의 대사적 증거가 있음과 아울러 이 질환이 사망률을 증가시키지는 않는다는 사실을 보고하였다. Arbogast와 Bourassa는 협심증이 있는 환자들 중에서 관상동맥조영술상 정상인 군을 X군, 관상동맥 협착이 있는 군을 C군으로 나누고 이들에 대해 심방조율(atrial pacing)을 시행하였다. 그 결과 양 군 모두에서 심전도 변화와 유산(lactate)생성 면에서 심근허혈 소견을 보였는데 X군에서는 심근의 기능장애가 없었던 반면 C군에서는 심장지수(Cardiac Index) 감소등의 기능장애를 보였다⁴⁾. Kemp는 여기서 X군이 지닌 특성을 X증후군(Syndrome X)이라 명명하였다²⁾. 즉 Kemp는 운동부하심전도상 허혈성변화를 보이는 등의 전형적인 협심증 임상양상이 있으나 관상동맥조영술에서 이상을 발견할 수 없는 경우를 X증후군이라고 하였는데 이후의 연구결과들을 종합하여 그가 최근에 기술한 X증후군의 특성은 다음과 같다. “흉통 및 관상혈관 예비능의 감소에 의한 심근 허혈의 증거가 있으나 좌심실기능저하는 없고 생존률에도 나쁜 영향을 주지 않는 질환”³⁾.

지금까지의 연구에 의하면 X증후군의 가장 중요한 특징은 관상관류 예비력의 저하(restricted coronary perfusion reserve)로 이는 관상 미세혈관계(coronary microvasculature)가 확장반응(dilator response)를 적절히 하지못하기 때문이며 관상동맥 조영술에서 관찰할 수 있는 관상세동맥 이전의 큰 동맥들은 별로 관계가 없는 것으로 보여진다. 가령 Kaski등은 비심인성 흉통 환자군, X증후군의 환자군 및 관상동맥질환군 각각에서 휴식시와 ergonovine 및 isosorbide dinitrate 투여 후 관상동맥의 지름과 혈관운동반응을 관찰하였는데 세 군에서 유의한 차이가 없었다⁵⁾. Cannon등은 대심장정맥(Great cardiac Vein)의 혈류측정과 ergonovine투여, 심방조율등의 방법을 동원하여 관상미세순환의 부적절한 확장반응 특히 비정상적인 세동맥전 혈관수축(prearteriolar constriction)이 관계함을 밝히면서 미세혈관성 협심증(microvascular angina)이란 용어를 도입하였다¹⁾. 또한 이러한 비정상적인 혈관반응은 심혈관계 이외의 평활근에서도 일어남을 기술하였다. Bortone등은 dipyridamole투여 전후의 관상정맥동 혈류측정 연구에서 저항성 혈관들의 확장반응 감소가 역시 문제임을 밝히면서 비정상적인 신경액성 긴장도(abnormal neurohumoral tone)가 관여

할 것이라고 피력하였다⁶⁾.

X증후군환자에서 흉통의 발생 기전에는 adenosine이 매개작용을 하는 것으로 알려져있다. 국소적으로 혹은 미만성으로 세동맥전 관상혈관의 수축이 비정상적으로 일어나는 경우 이 지점 이후의 원위부에는 허혈이 생기면서 adenosine 농도가 증가하게 되는데 국소적인 범위의 허혈에서 발생한 adenosine만으로도 통각수용체를 충분히 자극할수가 있기 때문에 심근기능의 장애나 광범위한 심근허혈이 없이도 환자는 심한 흉통을 느낄 수가 있다고 한다. Crea등은 협심증 환자들에게 adenosine을 관상동맥내로 주입하여 전형적인 흉통을 유발하였고 adenosine 길항제인 aminophylline을 투여하여 협심증의 강도를 감소시켰다고 보고하였고⁷⁾ Emdine등은 X증후군 환자들에게 aminophylline을 주입한 후 운동능력을 향상시켰다고 보고하였다⁸⁾.

X증후군의 진단은 전형적인 협심증 증상이 있으나 관상동맥조영술상 정상소견을 보이고 관상혈류의 예비능이 감소되어 있으면 내릴 수 있겠는데 이러한 특성을 지닌 다른질환을 감별하는 것이 중요하다고 본다.

Strauer는 관상미세순환장애를 유발하는 원인질환을 혈관장애, 혈류학적 이상 및 대사성 장애로 대별하였는데 이 질환들 역시 흉통을 유발하지만 관상동맥조영술상 정상이며 관상 미세순환 장애에 의한 관상혈류의 예비력이 감소되어있다⁸⁾.

더 구체적으로 보면 혈관성 장애가 가장 흔한데 이에겐 고혈압, 당뇨, 홍반성낭창 등의 전신성 교원성질환이 해당하고 혈류학적 이상으로는 paraproteinemia, polycythemia hyperlipoproteinemia, 대사성 이상으로는 일산화탄소 중독, methemoglobinemia등이 있다. 따라서 기본적인 혈액학, 생화학적 검사, 심전도, 방사선촬영, 심초음파검사 등외에도 필요하다면 혈청학적, 면역학적 검사등을 시행할 필요가 있겠다.

관상정맥계에 도자술을 시행하여 관상혈류의 측정, 유산 측정등을 시행하는 검사는 매우 유용하다고 할 수 있겠으나 관혈적인 방법인데다가 복잡하여 실용성이 의문되고 Thallium scintigraphy는 많이 사용되고 있으나 예민도가 낮아 15~45%에서 이상소견을 보이는 것으로 되어 있다.

Gelman등은 dipyridamole 정주를 전후한 Positron emission tomography를 시행하여 17명 환자 중 8명에서 심근관류예비능의 제한이 있음을 보고하였는데 비관혈적인 방법이라는 점이 주목된다고 하겠다¹⁰⁾. 또 기타 다른 방법으로 좌심실 구출율(ejection fraction)이 운동부하나 dipyridamole등의 약물부하에 대해 5% 이상 증가하지 못하는 소견을 보인다면 의미를 둘 수 있겠다¹¹⁾.

본 증례의 경우 운동시 증가하고 휴식으로 소실되는 전형적인 운동시 흉통과 24시간 심전도 및 운동부하검사상의 뚜렷한 허혈 소견으로 협심증이 진단되었고 관상동맥조영술상 특이 소견 없었으며 ergonovine 정주후의 관상동맥경련유발검사상 음성을 보여 X증후군으로 진단하였다. Stress thallium scintigraphy에서는 의심스러운 관류 감소소견을 보였다.

X증후군 환자들의 예후는 매우 양호하여 X증후군 자체가 심근경색이나 급사의 빈도를 증가시키지는 않는다고 알려져 있다. Opherk 등은 X증후군환자 40명을 안정시 심전도상 정상이고 부하시 ST분절 하강이 있는 25명을 A군, 심전도상 좌각차단을 보이는 환자 15명을 B군으로 나누고 4년간 추적하였다. 그 결과 B군 15명 중 6명에서 확장성심근증으로 진행하는 소견을 보여서 이들에게는 예후가 좋지 않음을 나타내었다. 그러나 다른 사람들은 대조군과 별차이가 없어 좋은 예후를 입증하였다¹²⁾.

X증후군의 치료는 다른 관상동맥 질환에서와 마찬가지로 nitrate제, calcium길항제 및 beta차단제 등을 시도하는데 효과는 일정치 않은 것으로 되어있다. 예를 들면 이형성협심증과 X증후군에서 Nifedipine을 투여하여 결과를 비교한 연구에서 보면 이형성협심증에서는 효과가 일정하게 좋았으나 X증후군 환자에서는 효과가 일정하지 않아 두 질환이 더로 다른 질환이라는 간접적 증거로 제시되기도 하였다¹³⁾. Amino-phylline 정주도 흉통의 소실에 도움을 주는 것으로 되어 있으나 경구 aminophylline의 치료효과에 대해서는 아직 보고가 없다⁸⁾. 본 증례의 경우 nitrate와 nifedipine을 투여하면서 증상의 감소와 운동능력의 향상을 보였으나 아직 흉통이 남아있어 aminophylline투여를 고려해 보아야 할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 운동시 발생하는 흉통으로 내원한 43세 여자에서 운동부하심전도와 24시간 심전도에서 심근허혈의 소견을 보였으나 관상동맥조영술상 정상이었고 ergonovine 정주유발검사에서 관상동맥 경련이 없었으며 다른 질환의 가능성이 배제되어 X중후군으로 진단하고 치료한 사례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Cannon III RO, Epstein SE : "Microvascular Angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 61 : 1330-1342, 1988
- 2) Kemp HG : Left ventricular function in patient with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 32 : 375-376, 1973
- 3) Kemp HG : Syndrome X revisited. *J Am Coll Cardiol* 17 : 507-508, 1991
- 4) Arbogast R, Bourassa MG : Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 32 : 257-263, 1973
- 5) Kaski JC, Tousoulis D, Galassi AR, Perira WI, Crea F, Maseri A : Epicardial coronary artery tone and reactivity in patients with normal coronary arteriograms and reduced coronary flow reserve(Syndrome X). *J Am Coll Cardiol* 18 : 50-54, 1991
- 6) Bortone AS, Hess OM, Eberli FR, Nvogi H, Marolf AP, Grimm J, Krayenbuehl HP : Abnormal coronary vasomotion during exercise in patients with normal coronary arteries and reduced coronary flow reserve. *Circulation* 79 : 516-527, 1989
- 7) Maseri A, Crea F, Kaski JC, Krake T : Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 17 : 499-506, 1991
- 8) Emdine M, Picano E, Lattanzi F : Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 14 : 1405-1413, 1989
- 9) Strauer BE : The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 15 : 775-783, 1990
- 10) Geltman EM, Henes CG, Senneff MJ, Sobel BE, Bergmann SR : Increased perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 16 : 586-595, 1990
- 11) Cannon III RO : Syndrome X. *Circulation* 80 : 1909-1911, 1989
- 12) Opherck D, Schuler G : Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms("Syndrome X"). *Circulation* 80 : 1610-1616, 1989
- 13) Montorsi P, Manfredi M, Loaldi A, Fabbiocchi F : Comparison of coronary vasomotor responses to nifedipine in syndrome X and in Prinzmetal's angina pectoris. *Am J Cardiol* 63 : 1198-1202, 1989