

## 급성심근경색 환자에서의 Acetylcholine Induced Coronary Spasm

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

박선미 · 박승정 · 박성욱 · 김재중 · 송재관 · 두영철 · 이종구

= Abstract =

### Acetylcholine Responses of Infarct-Related Coronary Arteries With and Without Stenotic Lesions

Seon-Mee Park, M.D., Seung-Jung Park, M.D., Seong-Wook Park, M.D.,  
Jae-Joong Kim, M.D., Jae-Kwan Song, M.D.,  
Young-Cheol Doo, M.D., Jong-Koo Lee, M.D.

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

**Background :** A small percentage of patients presenting with acute myocardial infarction are found to have angiographically normal or near normal coronary arteries. Thrombus, coronary spasm or coronary embolism have been thought to cause myocardial infarction in these circumstances. Acetylcholine(Ach) may dilate coronary arteries indirectly by releasing EDRF(endothelium derived relaxing factor), but constrict arterial smooth muscle when endothelium is dysfunctional or denuded. In this study, we observed Ach responses of infarct related arteries with and without stenotic lesions to clarify the possible etiologic role of vasospasm in ischemic heart disease.

**Methods :** Seven to ten days after acute myocardial infarction, Ach(100ug for left and 50ug for right) responses of infarct-related coronary artery was studied in 16 patients with angiographically normal coronary arteries (Group 1) and 15 patients with significant stenotic lesions (Group 2). Ach responses was also studied in 27 noninfarct related arteries (NIRA) of group 1 and 29 NIRAs of group 2. The positive response was defined as total or subtotal occlusion after Ach injection. In 6 patients of group 1 with Ach(+), intravenous ergonovine (Erg) test was also performed after completion of Ach test.

**Results :** 1) Ach(+) responses of IRAs with or without significant coronary artery disease was more frequent(70%) than that of NIRAs (14%). 2) Ach(+) response of IRAs with angiographically normal coronary artery (87.5%) was more common than that with significant fixed disease(45.4%). 3) Ach and ergonovine induced vasospasm at the same site in 4 of group 1.

**Conclusions :** In the majority of patients with normal coronary artery and acute myocardial infarction(AMI), Ach induced vasospasm in the IRAs. Ach(+) response occurred more

frequently in normal coronary arteries. These findings suggest that coronary vasospasm might be etiologic role for AMI, especially in those patients with normal coronary artery. However our investigation failed to clarify whether the those responses of IRAs to Ach was a cause or a result of myocardial infarction due to the post-ischemic injured endothelium.

Ach and Erg induced vasospasm at the same site in 4 of group 1 which suggests that local hyperreactivity might be related to coronary spasm.

**KEY WORD :** Coronary artery spasm · Acetylcholine · Acute myocardial infarction.

## 서 론

관동맥 연축(coronary artery spasm)은 1959년 Prinzmetal에 의해 변이형 협심증의 중요기전으로 고려된 이래<sup>1-3)</sup> 안정시 협심증, 운동 유발성 협심증과 급성 심근경색증의 일부, 그리고 급사에 이르기 까지 허혈성 심질환의 중요한 원인기전으로 알려져 있으나, 실제로 급성 심근경색증 발현에 있어서 연축의 원인적 역할을 구체적으로 규명할 수 있는 뚜렷한 방법론이 없는 데다, 연축 자체의 발생기전에 대해서도 밝혀진 바가 없는 실정이었다. 최근 혈관 내막세포의 확장 및 항혈전 보호기능이 알려지면서 연축의 발생기전을 내막세포의 기능 이상으로 이해하려는 노력이 활발히 진행되고 있다.

관동맥 연축이 급성심근경색증의 발현에 직접 관여할 수 있다는 한 증거로는 특징적인 변이형 협심증 환자가 연축이 발발하는 부위에 심근경색증이 생기는 경우를 예로 들어, 이런 경우 관동맥 연축이 심근경색 발현에 원인적 역할을 했을 것으로 가정해 볼 수 있겠다. 저자들은 특히 이러한 관동맥 연축의 심근경색 발현에 원인적 역할 여부를 규명해 보고자 관동맥 조영소견상 정상소견을 보이는 급성심근경색 환자군을 대상으로 관동맥 연축 유발검사를 시도하였다.

Ach은 잘 알려진 혈관내막의 EDRF 자극제로써 여러가지 in vitro 실험에서 내막의존성 혈관확장을 일으키는 것으로 되어있으며, Ach의 관동맥내 투여반응은 조영소견상 정상을 보이는 경우에 확장 반응을 보이나, 협착병변이 있는 경우는 Ach에 대해 수축반응을 보이는 것으로 보고하였다. 하지만 Yasue<sup>4)</sup> 및 박<sup>5)</sup> 등은 성인 연령에서의 관동맥내 Ach의 반응은 대부분의 경우 수축반응을 보이는 것으로

보고하고, 이를 미시적인 혈관내막의 기능장애로 설명하였다. 임상적으로 변이형 협심증의 진단에 있어서 Ach 연축 유발검사는 기존의 ergonovine 검사보다 양성율이 높고 시술에 따른 합병증이 적은 비교적 안전한 검사로 보고되고 있다<sup>4,7)</sup>.

본 고찰에서는 급성 심근경색 환자를 대상으로 정상 관동맥 소견을 보이는 환자군 (Group 1)과 협착병소를 가진 환자군 (Group 2)으로 나누어 관동맥내 Ach을 정주하여 혈관반응의 차이점을 관찰하였으며, 또한 심근 경색과 관련된 혈관 (infarct related artery, IRA)과 심근경색에 관련되지 않은 관동맥(non infarct related artery, NIRA)에서의 Ach에 대한 반응형태를 비교하였다.

## 대상 및 방법

1989년 6월부터 1991년 2월까지 본원을 내원한 급성 심근경색 환자로 관동맥조영을 시행한 121명의 환자중에서, 조영소견상 정상소견을 보인 환자 16명(13.2%, Group 1)과 협착병소를 가진 비교군 15명 (Group 2)을 대상으로, IRA와 NIRA에 Ach을 투여하여 그 혈관반응을 비교하였다 (Table 1). 관동맥 조영술은 급성심근경색 후 7~10일 경과후 통상적인 방법으로 시행하였으며 약제에 의한 영향을 배제하기 위하여 모든 심혈관계 약제들은 적어도 시술 3일 전에 끊었다. Ach 투여시 유발되는 서맥 및 완전 방실차단에 대비하여 우심실 침부에 일시적 인공심박기를 50회/분로 조정하여 위치시키고, Ach은 생리식염수에 섞어 우측관동맥에 50ug을, 좌측관동맥에 100ug을 20초에 걸쳐 서서히 정주하였고, 정주 후 2분 후에 관동맥조영을 실시하였다. Ach의 양성반응 판정은 IRA에서 Ach 정주

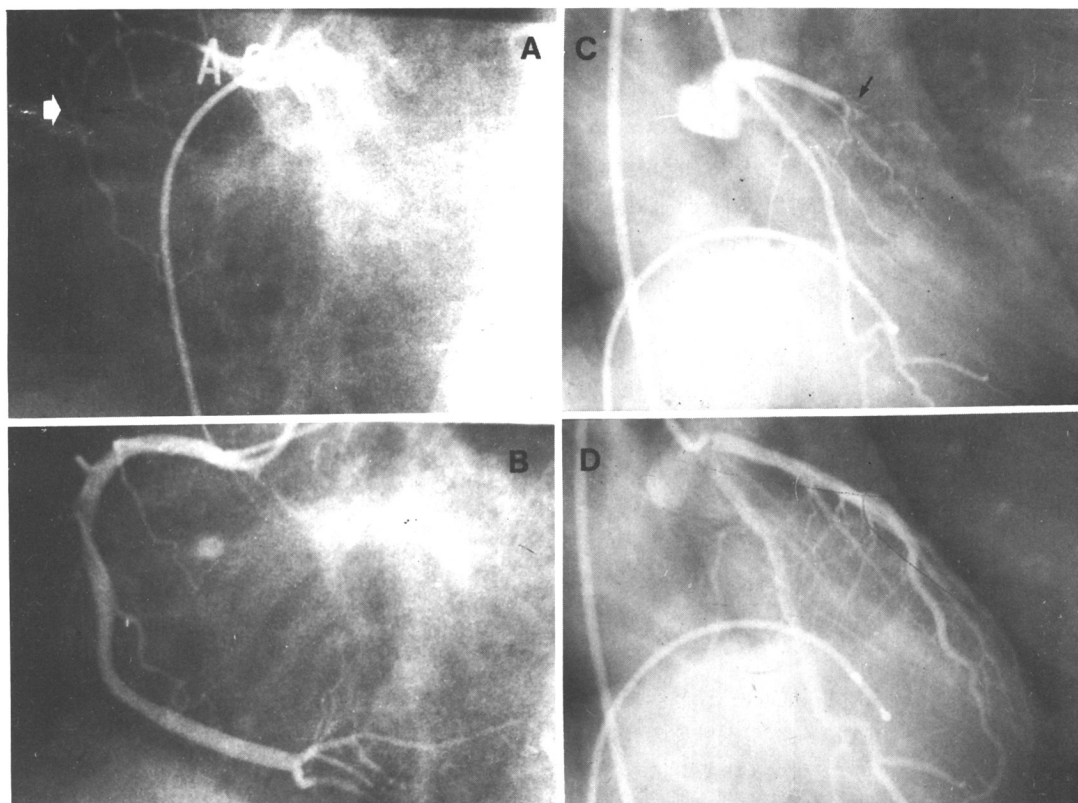
**Table 1.** Clinical profiles of study patients

	Group 1	Group 2	P
Total No.(M : F)	16(14 : 2)	5(13 : 2)	
Mean Age(yrs)	48	57	<0.05
*No. of			
Risk Factors(mean± SD)	1.3± 0.3	1.7± 0.3	
Hypertension	1	6	0.03
Smoking	8	11	
Cholesterol(mean)	198± 10mg/dl	190± 12mg/dl	
≥240mg%	0	2	
Family history	0	1	
Diabetes Mellitus	2	1	
Previous angina Hx.	2	7	0.03

Group 1 : AMI pts with angiographically normal coronary arteries

Group 2 : AMI pts with angiographically significant obstructive lesions

\*Number of risk factors, such as hypertension, smoking, cholesterol, family history, DM, previous angina history.



**Fig. 1.** After acetylcholine injection of 50ug demonstrating total occlusion of the proximal portion of right coronary artery(A) and left anterior descending artery(C)(arrow). After nitroglycerine injection of 200ug demonstrating normal coronary arteries without any luminal irregularities(B, D).

**Table 2.** Results of Ach and ergonovine provocative test in pts with AMI

	IRAs	NIRAs	P
Group 1 ;			
Ach( + )	14/16 (87.5 %)	5/27 (18.5 %)	<0.001
Ach( + )Erg( + )	4/6	1	
Ach( + )Erg( - )	2/6	1	
Group 2 ;			
Ach( + )	5/11* (45.4 %)	3/29 (10.3 %)	<0.01

\*Four out of 15 patients were excluded due to total occlusion of the infarct-related artery. IRAs : infarct-related arteries. NIRAs : non infarct-related arteries. Ach : acetylcholine. AMI : acute myocardial infarction

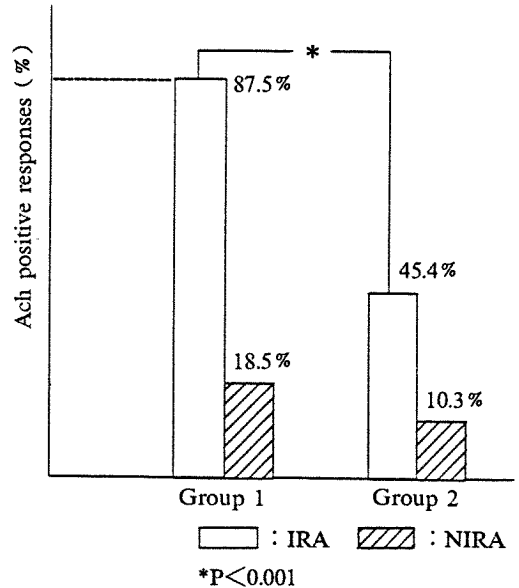
후에 완전폐쇄 연속을 보이는 경우로 하였으며 (Fig. 1), NIRA에서는 흉통이나 심전도상 변화가 있으면서 완전폐쇄연속을 보일 때로 정의하였으며, Group 2에서 4명은 관동맥조영 당시 완전폐쇄 병변을 보여 IRA의 Ach 검사를 시행하지 못하였다. 관동맥 조영상 정상소견을 갖는 환자중에서 Ach에 양성 반응을 보인 6명의 환자에서는 Ach 투여 30분 경과후에 Erg 정주유발검사를 반복 시행하였다<sup>8)</sup>. 모든 관동맥 조영소견은 이완기 말에 cinevideo-densitometer를 이용하여 내경의 협착정도를 분석하였다.

## 결 과

1) 급성심근경색 환자중 정상 관동맥 소견을 보이는 환자군 (group 1)이 협착병변을 갖는 환자군 (group 2)에 비해 평균연령이 낮았으며, 심근경색 전의 협심증및 고혈압 병력이 적었다 (Table 1). 그외 성별, 흡연력 그리고 심질환의 위험요소의 수 (No. of risk factors)<sup>9)</sup>에 있어서는 양 군간에 차이가 없었다 (Table 1).

2) 정상 관동맥 소견을 보이는 급성 심근경색 환자 16예 중에서 IRA의 Ach 양성반응은 14예로 87.5%에서 양성반응을 보였다. IRA의 Ach 대한 양성반응은 정상관동맥 환자군 (group 1)에서 87.5 %로, 협착 관동맥환자군 (group 2)에서의 45.4 % 보다 유의있게 높은 양성반응을 보였다 (Table 2, Fig. 2,  $p<0.001$ ).

3) 정상 관동맥 환자군 (group 1)과 협착 관동맥



**Fig. 2.** Ach positive responses between the patients with and without stenotic lesions.

환자군 (group 2) 모두에서 심근경색과 관련된 주관동맥의 Ach 양성반응은 70%로 심근경색과 관련되지 않은 주관동맥 양성반응 14%에 비해 통계상 의미있는 차이를 보였다 (Table 2,  $p<0.01$ ).

4) 정상 관동맥 소견을 보이는 급성심근경색 환자중 Ach 양성반응을 보이는 6예의 환자에서 ergonovine 검사를 시행하였으며 이중 4예에서 동일 부위에서 Erg 양성반응을 보였으며, Ach에 의한 연속의 협착정도는 97.6%, Erg에 의한 연속의 협착정도는 81.7%였다.

## 고 안

혈관내막의존성 확장기능이 밝혀진 이래, 혈관 내막세포의 기능은 항혈전기능을 포함하여 평상시 혈관의 긴장유지에 중요한 역할을 하는 것으로 인정되고 있으며, 여러 임상질환—고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 관동맥연축 및 뇌혈관연축 등—의 발현과 연관지어 혈관내막 세포의 기능이상을 질병의 원인적인 기전으로 이해하려는 노력이 활발히 진행되고 있다. 1980년 Furchgott와 Zawadzki는 rabbit aorta를 이용하여 Ach에 의한 자극으로 혈관내막 의존성 확장반응을 유발시킨다는 사실을 확인하였고<sup>10,11)</sup>, 이는 혈관내막에서 유리되는 어떤 확장물질이 관여하리라고 생각하였으며, 이를 EDRF라 명명하였다<sup>12,13,14)</sup>. EDRF의 정체는 NO(nitric oxide)와 작용기전이 흡사하고 Hb에 의해서 HbNO로 비활성화되는 등 여러 생화학적인 특성이 비슷하여 EDRF가 endogenous NO 자체일 것이라는 견해가 받아들여지고 있으나, 현재로는 NO를 포함하는 nitroso-compound로써 S-nitrosothiol 등이 EDRF의 본체일 것이라는 견해가 지배적이다<sup>15)</sup>.

L-arginine 대사과정에서 생기는 NO는 세포내 soluble guanylate cyclase를 활성화시키고 세포내의 cGMP를 증가시키므로써 혈관의 평활근을 확장시키는 것으로 알려져 있으며, 평상시 혈관긴장도 조절에 중요한 역할을 할 것으로 보고있다. 이외에 관동맥의 혈관긴장도에 관여하는 요인들로는 신경전도물질 (neurotransmitters), shear stress, 국소 조절인자 (local mediators), 호르몬조절인자 (hormonal regulators) 그리고 혈액응고와 혈소판응집의 부산물 (metabolites of arachidonic acid)등을 들 수 있으며, 기타 adenosine, ammonia, prostacycline등이 혈관확장에 복합적으로 관여하리라고 이해되고 있다.

한편 손상된 혈관내막에서는 여러 EDRF agonist에 의해 오히려 혈관이 수축반응을 보이는 것을 확인하였는데 이러한 혈관의 수축반응을 EDRF유리의 상대적인 감소와 agonist들이 혈관 평활근에 직접적으로 작용하므로써 수축반응을 일으키는 것이라 생각해 왔으며<sup>16,17)</sup>, 뿐만아니라 최근 Vanhoutte등은 EDRF 분비의 감소가 주 영향이라기 보다

손상된 혈관내막에서 분비된다고 생각되는 EDCF (endothelium derived contracting factors)가 평활근에 작용하여 혈관수축을 유발시킨다고 주장하였다<sup>18)</sup>. 결국 혈관내막이 혈관의 이완과 수축의 균형에 중요한 역할을 담당하며 어떤 병적인 상태에서 이러한 혈관긴장의 균형이 깨지면서 혈관 수축작용이 증가하여 혈관의 수축 및 연축(vasoconstriction and/or vasospasm)을 유발하리라는 것이 오늘날의 일반적인 견해이다<sup>19)</sup>. 관동맥 연축의 한 기전으로 Yasue등은 변이형 협심증이 주로 부교감 신경계가 활성화되는 이른 새벽에 유발되며, 부교감신경계의 전도 물질인 acetylcholine을 투여시 관동맥 수축이 유발된다는 점으로 미루어 관동맥의 연축 기전에 자율신경계의 조절 이상이 관여하는 것으로 설명하였다. 하지만 1980년 Furchgott과 Zawadzki등은 rabbit aorta 혈관절편 실험에서 Ach에 의한 내막의존성 혈관 확장을 관찰하므로써 혈관내막에서 유리되는 확장물질 (EDRF, endothelium derived relaxing factors)의 존재를 확인 하였다. 이러한 EDRF의 혈관 확장기능 및 항혈전기능이 평활근 긴장조절에 중요한 역할을 하는 것으로 인정되면서 혈관 연축의 기전으로 자율신경계의 영향은 배제하기는 어려우나 주 기전은 아닐 것으로 생각하게 되었다<sup>20)</sup>.

최근 세포내막의 수용체 (receptor)와 그이하의 정보전달에 중요한 역할을 하는 G 단백질의 (guanine nucleotide regulatory protein) 기능 이상이 질병의 병태생리에 관여할 것으로 이해하고 있으며, 특히 손상후 재생된 내막세포에서는 세포내막의 pertussis toxin-sensitive G 단백질의 기능 이상이 병적인 연축이나 혈괴형성에 관여하리라고 보고있다<sup>21,22)</sup>. Pertussis toxin-sensitive G 단백질은 세포내막의 serotonergic, leukotriens C4, thrombin 및  $\alpha_2$  adrenergic 수용체와 관련되어 있으며, 이러한 G 단백질의 기능 이상은 혈관 내막세포와 혈소판 및 백혈구와의 상호 보호작용을 방해하고, 혈소판이 활성화될 경우에 내막세포는 결정적인 보호작용을 상실하게 되며 이러한 병리기전이 병적인 혈관연축이나 혈관질환에 관여 할것으로 이해하고 있다. 하지만 실제로 급성심근경색증 발현에서 이러한 관동맥연축의 원인적 역할을 규명하기는 어려우며, 이러한 방법의 하나로 경색후 연축 유발검사를 시행해 보았다.

본 고찰에서 저자들은 급성심근경색 환자들 중에서 정상 관동맥 소견을 보이는 환자 군 (Group 1)에서 Ach에 의한 양성반응이 87.5%로 비교군에 비해서 의의있게 높은 것을 관찰할 수 있었다. 이것은 변이형 협심증의 진단 방법론적인 측면에서 볼 때, 관동맥연축이 심근경색의 병리기전으로 작용했을 가능성을 간접적으로 제시하는 소견이라고 볼 수 있겠다. 결국 혈관연축과 2차적인 혈전형성이 복합적인 연계작용으로 관동맥 폐쇄를 일으켜 급성 심근경색을 유발하게 되는 것으로 볼 수 있겠다<sup>23)</sup>. 정상 관동맥 환자군에서 협착병변을 갖는 환자군에서 보다, 혈관의 Ach에 의한 연축 양성반응이 높은 결과는 Kunihiisa등의 결과와도 일치하는 소견으로 정상 관동맥 군에서 관동맥 경련이 급성 심근경색을 유발하는 주 기전으로 관여할 것으로 사료되어진다<sup>24,25)</sup>. 그러나 협착병소를 갖는 혈관에서도 일부 연축 양성반응을 보인다는 사실은 혈관수축이나 연축이 협착병변이 있는 관동맥의 심근경색 유발에도 어느 정도는 원인적 역할을 하리라 생각된다.

협착병변이 있는 심근경색 혈관에서 정상 관동맥에서 보다 Ach 양성반응이 낮게 나타난 요인에 대해서는 향후 연구가 진행되어야 겠으나 다음의 가능성을 생각해 볼 수 있다. 첫째, 동맥경화증이 진행됨에 따라 평활근이 혈관 중막에서 혈관 내막으로 이동하면서 수축성상실로 인하여 혈관 평활근의 가변성을 상실하게 되어 동일한 자극에 대하여 평활근의 수축 정도가 감소할 가능성이 있다<sup>26,27)</sup>. 둘째, Ach에 대한 평활근의 민감도가 감소했을 가능성과, 세째, 부분적으로 내막이 손상된 혈관에서 완전히 내막이 제거된 혈관에서보다 수축반응이 더 잘 일어난다는 Vanhoutte등의 연구결과 처럼 EDCF자체가 진행된 동맥 경화증에서 보다 내막손상 초기단계의 정상관동맥 환자군에서 그 분비가 증가할 것이라는 가정이 가능하다. EDCF의 분자생물학적 규명과 실제 관동맥에서의 역할에 대해서는 좀더 자세히 밝혀질 것으로 기대할 수 있으며, 현재까지 규명되어진 혈관 수축인자로는 arachidonic acid 대사물, angiotensin II, endothelin, superoxide anion 등이 관여하는 것으로 되어있다.

또한 정상 관동맥과 협착병변이 있는 관동맥

모두에서, IRA에서 NIRA보다 의의있게높은 비율로 Ach 양성반응을 보였는데, 이는 관동맥 연축의 원인적 역할외에도 심근경색이라는 허혈손상에 대한 2차적인 혈관반응의 가능성을 완전히 배제 할 수 없었다.

Ku DD등은 급성심근허혈 이후 관동맥은 thrombin에 의해 혈관수축이 일어남을 보여 심근경색 이후 재관류 손상은 심근뿐만 아니라 관동맥 내막에 손상을 초래한다고 주장하였다<sup>28)</sup>. 또한 VanBenthuyssen KM등의 개를 이용한 동물실험에서 관동맥 결찰후 재관류시 관동맥은 ergonovine이나 Ach에 대해 수축 반응을 보이며, 관동맥 조영으로는 정상으로 보이는 혈관내막에 전자현미경 소견상 내막하 공포(bleb) 형성, 세포간 연결파괴, 그리고 염증세포 등이 내막에 부착된 사실을 발견하여 재관류 혈관내막에 “nondenuding injury”가 일어난다고 주장하였다<sup>29)</sup>. 따라서 IRA의 이러한 Ach에 대한 양성 반응은 심근경색의 병리기전으로써 관동맥 연축이 원발적 원인 역할을 했을 가능성이 있고, 또 한편으로는 IRA가 재관류 내막손상을 받은 결과 EDRF 분비 감소, 혈관의 평활근에 대한 Ach의 직접적인 수축작용이 증가하거나 EDCF 등의 분비증가로 인한 2차적인 반응의 가능성을 배제할 수는 없다.

Ach 양성반응 환자 6명중 4명에서 ergonovine 양성반응을 보였는데 모두 동일혈관, 동일부위였다. 이와같이 2가지 다른 약물에 의한 유발검사로 같은 자리에 수축반응을 일으킨 본 연구결과로 미루어 혈관내막 손상은 혈관 전체에 동일하게 발생하는 것이 아니라 국소적으로 일어나며, 혈관의 국소적인 병리기전이 관동맥 경련에 관계하고 있음을 가정해 볼 수 있겠다.

## 요 약

### 연구배경 :

정상 관동맥조영 소견을 보이는 급성 심근경색 환자에서 경색을 유발하는 병리기전으로는 관동맥 연축, 혈전형성 그리고 관동맥 색전 등을 들 수 있겠다. 하지만 실제로 심근경색의 발현에 관동맥 연축의 원인적 역할을 규명하기는 어려운 것으로 볼 수 있으며, 최근에는 이러한 관동맥 연축이 혈

관의 내피세포의 기능이상과 연계되어 발생할 수 있다는 관점이 연구의 초점이 되고 있다. Ach은 내막이 보존된 관동맥에서는 EDRF를 분비하여 평활근을 확장시키나 내막이 손상된 혈관에서는 오히려 수축반응을 일으키는 것으로 알려져 있다. 본 고찰에서 저자들은 정상 혹은 협착병소를 갖는 급성심근 경색환자들을 대상으로 경색과 관련된 혈관과 경색과 관련되지 않은 혈관에 각각 Ach을 정주하여 심근경색증과 관동맥연축의 원인적 역할을 규명해 보고자 하였다.

#### 방 법 :

급성심근경색이 발생한지 7~10일후 관동맥 조영을 실시하여, 조영소견이 정상인 16명(Group 1)과 협착병변이 있는 환자 15명(Group 2)을 대상으로 하여 경색과 관련된 혈관(IRA)과 경색이 일어나지 않은 혈관(NIRA)에 각각 Ach 정주 실험을 하였다.

양성반응은 Ach 정주후 관동맥조영상 완전폐색을 보이는 경우로 정의하였으며 정상관동맥 조영을 보이는 Group 1 환자중 6명에서 Ergonovine 정맥주사 검사를 동시에 시행하여 두 유발검사간의 반응 차이를 비교해 보았다.

#### 결 과 :

급성심근경색 환자중에서 정상관동맥 소견을 보이는 환자군은 13.2%로 협착병변이 있는 비교군에 비해서 평균연령이 낮았으며, 위험인자로 고혈압의 빈도가 적었으며 심근경색전의 협심증의 경력이 의의있게 적었다. Group 1에서 Ach정주검사는 87.5%의 양성반응을 보였다. 두 Group 모두 IRA에서 양성반응은 70%로 NIRA에서의 양성반응 14%에 비해 통계상 의미있는 차이를 보였다( $P<0.01$ ). IRA에서의 Ach에 대한 연축유발검사는 Group 1에서 (87.5%) Group 2 (45.4%)보다 유의있는 차이를 보였다( $P<0.001$ ). Group 1에서 Ach 양성반응을 보이는 6명의 환자에서 시행한 Ergonovine 정맥투여 검사는 4명에서 동일 혈관, 동일부위에서 양성반응을 보였다.

#### 결 론 :

급성심근경색 환자에서의 Ach 양성반응은 협착병변이 있는 혈관에서보다, 정상관동맥혈관에서 그리고 경색과 관련된 혈관에서 높게 나타났다. 이것은 관동맥 연축이 정상관동맥에서 유발되는

심근경색증의 중요한 병리기전일 것이라는 가정의 간접적 증거가 될 수 있겠다. 하지만 심근경색에 따른, 재관류 내막손상에 대한 2차적인 수축 혹은 연축반응의 가능성을 배제할 수 는 없을 것으로 사료되며, 이는 추후 계속적인 추적 관동맥조영술에 의해서만 이러한 연축반응의 자연경과를 이해할 수 있을 것으로 사료된다.

#### Reference

- 1) Hillis LD and Braunwald E : *Coronary artery spasm. NEJM* 299(13) : 695-701, 1978
- 2) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota K, Omote K, Takaoka KJ, Okumura K : *Long term prognosis for patients with variant Angina and influential factors. Circulation* 78 : 1-9, 1988
- 3) Takaoka K, Yasue H, Horio Y : *Possible role of coronary spasm in acute myocardial infarction precipitated by hyperventilation. Br Heart J* 59 : 256-8, 1988
- 4) Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, Matsuyama K, Morikami Y, Ogawa Y : *Responses of Angiographically Normal Human Coronary Arteries to Intracoronary Injection of Acetylcholine by Age and Segment. Circulation* 81(2) : 482-490, 1990
- 5) 박성욱 · 박승정 · 김재중 · 성인환 · 김상위 · 이종구 : 관동맥조영상 정상소견을 보인 환자에서 관동맥내 아세틸콜린 주사에 의한 관동맥 조영소견의 변화. 대한내과학회잡지 40 : 5 : 597-602, 1991
- 6) 박승정 · 박성욱 · 김재중 · 송재관 · 박선미 · 성인환 · 이종구 : 정상관동맥 소견을 보이는 급성심근경색 환자에서의 *Acetylcholine Induced Coronary Spasm*. 순환기 21 : 3, 1991
- 7) Horio Y, Yasue H, Rokutanda M, Nakamura N, Ogawa H, Takaoka K, Matsuyama K, Kimura T : *Effects of Intracoronary Injection of Acetylcholine on Coronary Arterial Diameter. Am J Cardiol* 57 : 984-989, 1986
- 8) Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Selwyn AP, Alexander RW, Ganz P : *Acute Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries Associated with Acetylcholine-Induced Vasoconstriction in the Absence of a Positive Ergonovine test. Am J Cardiol*

65 : 255-257, 1990

- 9) Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz PG : *Coronary Vasomotor Response to Acetylcholine Relates to Risk Factors for Coronary Artery Disease. Circulation* 81(2) : 491-497, 1990
- 10) Furchgott RF and Vanhoutte PM : *Endothelium derived relaxing and contracting factors. FASEB* 3 : 2007-2018, 1989
- 11) Furchgott RF and Zawadzki ZV : *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by Acetylcholine. Nature* 88(27) : 373-376, 1980
- 12) Hodgson JM and Marshall JJ : *Direct Vasoconstriction and Endothelium-Dependent Vasodilatation. Circulation* 79(5) : 1043-1051, 1989
- 13) Vanhoutte PM : *Endothelium and Control of vascular Function. Hypertension* 13(6) : 658-667, 1989
- 14) Vanhoutte PM : *Endothelium-dependent Responses in Hypertension. Drugs of today* 25(suppl. 11) : 41-51, 1989
- 15) Chen G, Suzuki H, Weston AH : *Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. Br J Pharmacol* 95 : 1164-1174, 1988
- 16) Bing RJ, Burger W, Cheminitius JM, Saeed M, DMV, Metz MZ : *Effect of Intact Endothelium Against platelet-Induced Coronary Artery Spasm in Isolated Rabbit Hearts. Am J Cardiol* 55 : 1596-1600, 1985
- 17) Jayakody L, Senaratne M, Thomson A, Kappagoda T : *Endothelium-Dependent Relaxation in Experimental Atherosclerosis in the Rabbit. Circulation Resc* 60(2) : 251-264, 1987
- 18) Vanhoutte PM, Lüscher TF, Gräser T : *Endothelium-Dependent Contractions. Blood Vessels* 28 : 74-83, 1991
- 19) Vanhoutte PM : *The endothelium-Modulator of vascular smooth-muscle tone. NEJM* 319(8) : 512-513, 1988
- 20) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F : *Role of Autonomic Nervous System is the Pathogenesis of Prinzmetal's Variant Form of Angina. Circulation* 50 : 534-539, 1974
- 21) Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM : *Inhibitory role of the endothelium in the response of isolated coronary arteries to platelets. Science* 221 : 273-274, 1983
- 22) Houston DS, Shepherd JT, Vanhoutte PM : *Adenine nucleotides, serotonin, and endothelium dependent relaxations to aggregating platelets. AM J Physiol* 248 : H389-95, 1985
- 23) Vanhoutte PM and Houston DS : *Platelets, endothelium, and vasospasm. Circulation* 72(4) : 728-734, 1985
- 24) Miwa K, Goto M, Lee JD, Matsuyama F, Shimizu H, Kato T, Hara A, Nakamura T : *Supersensitivity of Coronary Arteries in Varinat Angina to Spasm Induced by Intraconary Acetylcholine. Am J Cardiol* 61 : 77-82, 1988
- 25) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge G, Alexander RW, Ganz P : *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. NEJM* 315(17) : 1064-1051, 1986
- 26) Ross R : *The pathogenesis of Atherosclerosis. NEJM* 314 : 496, 1986
- 27) Ross R : *Atherosclerosis : A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. Atherosclerosis* 1 : 305, 1981
- 28) Ku DD : *Coronary Vascular Reactivity After Acute Myocardial Ischemia. Science* 218(5) : 576-578, 1982
- 29) VanBenthuyzen KM, McMurtry IF, Horwitz LD : *Reperfusion after Acute Coronary Occlusion in Dogs Impairs Endothelium-dependent Relaxation to Acetylcholine and Augments Contraltile Reactivity In Vitro. J clin Invest* 79 : 265-274, 1987