

관동맥연축의 비침습적 진단에 있어 Ergonovine Echocardiography의 유용성

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

=Abstract=

Diagnostic Values of Intravenous Ergonovine Test with Two Dimensional Echocardiography for Induction of Coronary Vasospasm

Jae-Kwan Song, Seong-Wook Park, Jae-Joong Kim,
Young-Cheoul Doo, Won-Ho Kim, Seung-Jung Park, Simon Jong-Koo Lee
Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

The purpose of this study was to evaluate the clinical feasibility of bedside intravenous ergonovine test with echocardiography as a noninvasive diagnostic method for coronary vasospasm. Bedside ergonovine test was performed in 50 patients with chest pain one day after coronary angiography with spasm provocation test; 30 patients showed positive results of provocation test while in 20 patients there was no evidence of coronary vasospasm. A bolus of ergonovine maleate (.025 or .05mg) was injected at 5 min intervals up to total cumulative dosage of 0.35mg, and 12-lead ECG and 2-D Echo were recorded every 3min after each injection. Left ventricular wall motion was analyzed with a commercially available 'QUAD' system. The positive criteria of bedside ergonovine test included reversible ST segment elevation or depression, T wave changes in ECG (ECG criteria) and reversible regional wall motion abnormalities (RWMA) in Echo (Echo criteria). The overall sensitivity and specificity of ECG criteria were 73% (22/30) and 100% respectively; The sensitivity of Echo criteria increased up to 90% (27/30) without the change of the specificity. Among 22 patients with reversible ECG changes only 73% (16/22) showed typical ST segment elevation while ST depression was recorded in 2 patients (9%) and minor T wave peaking or flattening without ST segment displacement in 4 patients (18%). Concomitant fixed coronary lesion does increase the sensitivity of the test compared to pure coronary vasospasm with ECG criteria (100% vs 60%, $p < 0.05$). Mean dose of ergonovine with positive result was 173 ± 95 microgram (mcg) and the amount of ergonovine for positive result was significantly larger in patients with low disease activity

(chest pain <5times/wk) than those with high disease activity(213±83 vs 123±86mcg, p <0.01). There was no procedure related mortality or fatal arrhythmias. Ergonovine echocardiography is a highly sensitive and specific test for coronary vasospasm and is safe in selected patients in whom the exercise test is negative and severe fixed coronary artery disease has been excluded. Presence of concomitant fixed coronary artery disease and the degree of clinical activity of coronary vasospasm may influence the results of this test.

Key Words: Coronary vasospasm, Ergonovine echocardiography

I. 서론

관동맥연축(coronary vasospasm)에 의한 심근허혈의 임상적 중요성이 최근에 강조되고 있는 바^{1,2} 비관혈적으로 재현성있게 관동맥연축을 진단하는 방법의 확립은 비전형적인 흉통을 호소하는 환자의 선별검사(screening test), 변이형협심증 환자의 치료효과 판정 및 질환의 활동도 측정에 도움이 되리라 사료된다. 본 교실에서는 심도자실이 아닌 병실에서 ergonovine maleate 용액을 점차적으로 증량시키며 심전도를 기록하는 Bedside Intravenous Ergonovine Test의 임상적 유용성에 대해 임상연구를 시행한 적이 있는데³ 이때 문제점으로 지적된 것은 심전도 변화단독으로 관동맥연축에 의한 심근허혈을 진단하는데 있어 그 민감도가 73%로 관동맥조영술을 포함한 침습적인 진단법에 비해 민감도가 떨어진다는 점이었다. 특히 위음성으로 판정된 8례중 5례에서(63%) 250microgram(이하 mcg)의 ergonovine 정주시 심근허혈에 의한 흉통유발이 의심되었지만 가역적인 심전도 변화가 전무하였던 바 심전도 외에 심근허혈상태를 좀 더 예민하게 감별해낼 수 있는 방법의 병행이 요구되었다.

최근 심근허혈의 과정과 이의 임상발현 기전에 관한 기초적인 정보가 늘어나며 산소요구량과 공급량의 조화가 깨어지면서 심근허혈이 유발되었을 때 흉통이나 심전도 변화이전에 여러가지 심근의 수축기 및 이완기 기능의 저하가 보고되고 있으며 그 중에서도 좌심실의 국소벽운동장애(regional wall motion abnormality, 이하 RWMA)가 심근허혈의 객관적이고 예민하며 타당성있는 지표로 여러 학자들에 의해 인정되고 있다.^{4,5} 특히 이면성심초음파로

기록된 좌심실의 국소벽운동장애가 심근허혈의 임상적 진단에 유용하다는 보고들이 있으며⁶ 최근에는 관동맥협착의 진단에 운동이나 약제에 의한 부하검사의 일환으로 stress echocardiography가 각광을 받고 있는 실정이다.⁷⁻⁹

이에 저자들은 관동맥연축에 의한 심근허혈의 비침습적인 진단방법으로 이용되는 Bedside Ergonovine Test시 이면성심초음파로 좌심실의 국소벽운동장애 유무를 관찰하여 이것이 본 검사법의 민감도를 높일 수 있는 것인지에 관해 알아보하고자 다음과 같은 연구를 진행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

1991년 9월부터 1992년 2월까지 흉부통증을 주소로 울산의대 서울중앙병원 내과에 입원한 협심증 환자중 운동부하검사가 음성이거나 심한 관동맥협착에 의한 심근허혈이 배제되고 자세한 병력청취로 관동맥연축에 의한 협심증이 의심되는 환자들을 대상으로 하였다. 모든 대상환자는 관동맥 조영술을 시행하였으며 심도자실에서 자연적인 관동맥연축이 관찰되지 않는 경우 관동맥내 acetylcholine 주사법이나 ergonovine 정주를 이용한 관동맥연축 유발검사를 병행하였다. 관동맥연축유발검사 양성인 경우를 변이형협심증 환자군으로 하였고, 음성이면 비전형적인 흉통질환군으로(nonanginal pain) 나누었다. 관동맥연축이 증명되었으나 다음과 같은 경우에는 안전을 위하여 본 연구대상에서 제외하였다.

① 급사(sudden cardiac death)로 심폐소생술 후 소생된 경우

② 좌주간부(left main coronary artery)의 연축

③ 입원중 흉통이 하루에 5회이상 있는 경우
 전술한 기준에 의거하여 위 기간중 55명의 환자가 해당되었으나 5례는 이면성심초음파 시행시 poor window로 영상이 좋지않아 제외하여 변이형협심증 환자 30명과 비특이적 흉통질환군 20명 등, 총 50명이 본 연구의 대상이 되었다(표 1).

Table 1. Demographic data

	Variant Angina	Nonanginal Pain
Total Number	30	20
Male/Female	27/3	8/12
Age(mean S.D.)	54±8	55±10
Clinical Data	spontaneous spasm (+) provocation test*	normal coronary a. (-) provocation test

* intracoronary acetylcholine or intravenous ergonovine test during diagnostic angiography

2. Ergonovine Echocardiography

Ergonovine Echocardiography는 관동맥조영술이 시행된 바로 그 다음날 시행되었다. 심초음파실에서 상지에 정주로(IV line)를 확보하고 ergonovine maleate 용액(10mg/cc)을 5분 간격으로 주사하였는데 첫 용량은 25mcg으로 시작하여 총 투여량이 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 mcg이 되도록 25-50 mcg씩 증량시켰다. Ergonovine 주입후 3분마다 12 유도 심전도 및 이면성심초음파를 기록하였으며 흉통시작의 유무와 환자상태에 관한 관찰, 그리고 부정맥진단을 위한 심전도 감시가 동시에 시행되었고 5분마다 혈압 및 맥박을 측정하여 활력증후를 기록하였다. Test는 응급처치 및 심폐소생술에 능한 시술자 1인과 보조자 2인이 참여하였고 심폐소생술에 이용되는 각종 기구나 약제들이 준비된 상황에서 시행되었다.

이면성 심초음파의 기록은 좌심실의 국소벽운동장애 유무를 관찰하기 위한 것으로 표준위치인 parasternal long & short axis views, apical 4 & 2 chamber views 에서 Hewlett Packard 사의 SONOS 1,000을 이용하여 2.5 MHz probe(21200 C)로 기록하였다. 국소벽운동장애의 판별은 Freeland사의 'QUAD' Screen system(CineView Plus)를 이용하여 이면성심초음파에 능숙한 2인의 합의하에 이루어졌다.

Ergonovine Test는 ① 양성반응이 나오거나 ② 총 투여된 ergonovine 용량이 350mcg에 다다를 경우 ③ 심한 고혈압(수축기 혈압 > 200mmHg)이나 저혈압(수축기 혈압 < 90mmHg) 혹은 심각한 부정맥이 유발되는 경우 nitroglycerin(설하 및 정맥주사) 및 Nifedipine 10mg 설하투여로 종료시켰다.

3. 용어의 정의

a) 본 검사법의 양성반응

Ergonovine 주입후 기록된 이면성 심초음파에서 국소적인 좌심실 벽운동장애가 관찰되거나 심전도에서 ST절 및 T파의 변화가 있으며 nitroglycerin 투여로 전술된 변화들이 사라지고 정상화되는 경우 본 검사법의 양성반응으로 규정하였다.

b) 변이형 협심증의 활동도(disease activity): 입원당시 흉통발작이 1주일에 5회이상인 경우 활동도가 높은 것(high disease activity)으로 정의하였다.

c) Mixed disease: 관동맥조영술상 50% 이상의 협착이 있으며 관동맥 연속유발검사시 바로 그 부위 혹은 협착부위 전후에 심외막관동맥의 subtotal or total occlusion이 유발되는 경우 관동맥협착과 연속이 동시에 증명된 "mixed" disease로 정의하였다. "Mixed disease" 환자는 모두 운동부하심전도상 흉통이나 심전도변화가 동반되지 않아 음성으로 판정된 경우였다.

4. 통계분석

본 검사법의 민감도에 미치는 변수는 X^2 test, Fischer's exact test로 시행하였으며, 변수별 ergonovine 정주량은 student T-test로, ergonovine 투여후 혈압변화는 paired T-test로 각각 분석하였다.

III. 결 과

1. 대상환자

변이형협심증 환자 30명의 평균 연령은 54±8(평균±표준편차)세로 비특이적인 흉통을 호소한 환자 20명의 평균연령(55±10세)과 통계적인 차이가 없었다($P>0.05$, 표 1). 변이형협심증군은 남자가 27명, 여자가 3명이었고 대조군은 남자가 6명, 여자가 23명으로 남녀비는 양군에서 큰 차이를 나타내었다.

변이형협심증 환자들을 세분하여 보면 입원당시 활동도가 높았던 경우(high disease activity)가 12례인 반면 18례가 낮은 활동도를 나타내었고 관동맥조영술 및 연속유발검사결과 단일혈관연축(single vessel spasm)이 27예, 다혈관연축(multivessel spasm)이 3예였으며 10명의 환자가 협착병변과 연축이 동시에 증명된 mixed disease였고 20예는 정상 관동맥에 연축이 발생되었다. Mixed disease 환자군의 관동맥협착 정도는 조영술상 $62 \pm 8\%$ 이었다(표 2).

30례의 환자에서 34 혈관부위에 연축이 증명되었는데 우관상동맥이 16례로 가장 많았고 좌전하행동맥이 14례, 좌회선지가 4례이었다.

Table 2. Clinical characteristics of patients with variant angina

	Variant Angina(N=30)
Male/Female	27/ 3
High Activity*/Low Activity	12/18
Pure Spasm/Mixed Disease**	20/10
Single vessel spasm/Multi vessel spasm	27/ 3
Spasm-induced vessel	
RCA/LAD/LCX	16/14/4

RCA : right coronary artery

LAD : left anterior descending artery,

LCX : left circumflex artery

* chest pain attack more than 5 times a week

**more than 50% fixed stenosis with positive provocation test(mean percent narrowing \pm S.D : $62 \pm 8\%$)

2. Ergonovine Echocardiography의 결과

Ergonovine 정주시 변이형협심증 환자 30명 중 27명(90%)에서 흉통이 유발되었으며 이중 22명(73%)에서 가역적인 심전도 변화를 동반하였고 흉통이 유발된 27명 전례에서 동시에 기록된 이면성심초음파상 좌심실의 국소벽운동장애(RWMA)가 관찰되었다(표 3). 비특이적인 흉통을 호소한 20명중 40%(8례)에서 ergonovine test 중 흉부불쾌감이나 흉통을 호소하였으나 가역적인 심전도 변화나 좌심실의 국소벽운동 장애가 동반된 예는 없었으며 전례에서 350mcg까지 ergonovine 정주를 계속할 수 있었다.

그림 1은 관동맥 조영술상 좌전하행동맥의 근위부에 연축이 증명되었던 43세 남자환자의 예로

Table 3. Results of bedside ergonovine test

	Variant Angina (N=30)	Nonanginal Pain (N=20)
Chet pain or discomfort	27/30(90%)	8/20(40%)
Reversible ECG changes*	22/30(73%)	0/20(0%)
Reversible RWMA in Echo	27/30(90%)	0/20(0%)

RWMA:regional wall motion abnormality

* All patients with reversible ECG changes showed reversible RWMA of the corresponding left ventricular segments in Echo

‘QUAD’ screen에 녹화된 수축기 직전(A, C)과 수축기 말기(B, D)의 좌심실 모습이다. 150mcg의 ergonovine주입시 parasternal short axis view에서 mid anterior segment와 anterior septal segment의 벽두께가 얇아지고 dysnergia가 발생하여 좌심실의 수축기능부전이 초래되어 좌심실 내경이 커져보이는 소위 ‘cavitary sign’을 나타내고 있다. 이러한 국소적 수축기능부전은 nitroglycerin 정맥주입으로 호전되어 심실수축기말기에 좌심실의 내경이 좁아짐을 관찰할 수 있다. 그림 2는 동시에 기록된 M-mode 심초음파도이다. Parasternal long axis view에서 ergonovine 정주로 심실중격이 얇아지고 벽운동의 장애가 유발되었으나 nitroglycerin으로 회복됨을 보여주고 있다.

Table 4. Sensitivity and specificity of bedside ergonovine test

CRITERIA	SENSITIVITY	SPECIFICITY
1. Reversible ECG change (ECG criteria)	73%(22/30)	100 %
ST segment displacement(>1mm)	60%(18/30)	
Elevation	16/30	
Depression	2/30	
Minor T wave changes only	13%(4/30)	
2. Reversible RWMA in Echo (Echo criteria)	90%(27/30)	100%

RWMA:regional wall motion abnormality

Ergonovine Test의 양성판정을 가역적인 심전도 변화를 기준으로 하였을 경우 전반적인 민감도(sensitivity)는 73%(22/30) 이었으며 이면성심초음파에 기록된 국소벽운동장애를 기준으로 하면 그 민감도

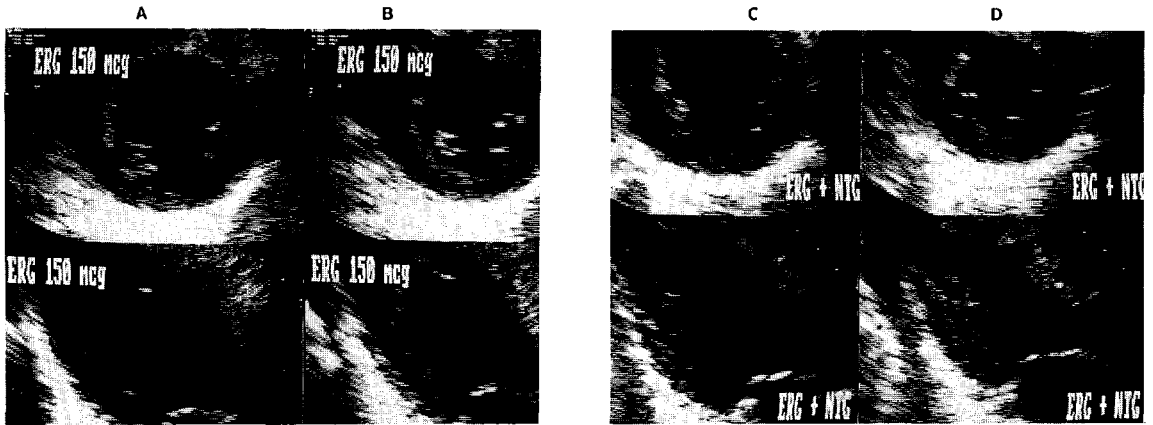


Fig. 1. An example of ergonovine echocardiography. A and B columns represent left ventricular(LV) wall motion in short axis and apical two chamber views after 0.15 mg ergonovine(ERG) injection, and LV wall motion after nitroglycerin(NTG) is shown in C and D columns. After ergonovine injection, severe hypokinesia of mid anterior and anterior septal segment developed, which resulted in so-called 'cavitary sign'(A, B). These wall motion abnormalities reversed with nitroglycerin administration(C, D). A, C:beginning of systole, B, D : end of systole

는 90% (27/30)로 상승되었다. 심전도 변화를 보인 22례 모두는 심초음파상 심전도상에서 심근허혈이 증명된 좌심실 절편에 국소벽운동장애를 나타내었다. 본 검사법의 특이도는 그 양성기준에 관계없이 100% 이었다(표 4).

심전도 변화의 양상은 ST절 상승이 16례로 가장 많았고 ST절 하강이 2례이었으며 ST절의 이동은 없이 T파의 변화만 보인 경우도 4례 있었다.

3. 본 검사법의 민감도에 영향을 미치는 변수

표 5는 ergonovine test시 양성반응의 발현에 관여하는 변수들을 정리한 것으로 가역적인 ST절 및 T파의 변화를 본 심전도 기준으로는 검사의 민감도가 관동맥협착과 연축이 동시에 있었던 군(100%)에서 정상 관동맥에 연축이 발생한 군(60%)보다 유의하게 높았으나($p < 0.05$) 임상 활동도의 정도나 연축이 증명된 혈관개수 등은 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 전체적으로는 변이형협심증의 활동도가 높고 연축이 multivessel이며 "mixed" disease일수록 비침습적인 Bedside Ergonovine Test의 민감도가 증가하는 양상이었다. 하지만 심초음파상 관찰되는 좌심실의 국소벽운동장애를 기준으로 할 경우 양성반응율의 전반적인 상승이 초래되어 심전도기준에서 나타난 경향은 관찰되었지만 통계적인 유의

성은 없었다($P > 0.05$).

Table 5. Factors affecting the sensitivity of the test

	ECG criteria	Echo criteria
Low Activity	11/18(61%)	15/18(83%)
High Activity	11/12(92%)	12/12(100%)
Pure Spasm	12/20(60%)*	17/20(85%) 10/10(100%)
Mixed Disease	10/10(100%)	
Single vessel spasm	19/27(70%)	24/27(89%)
Multi vessel spasm	3/ 3(100%)	3/ 3(100%)

* $p < 0.05$,

4. 양성반응을 유발한 ergonovine 정주량

표 6은 변이형협심증 환자들의 특성에 따라 양성반응을 일으키는 ergonovine 정주량의 차이를 나타낸 것이다. 국소벽운동장애를 기준으로 볼때 양성반응을 보인 27명의 평균(\pm S.D) ergonovine 정주량은 173 ± 95 mcg이었지만 활동도가 높은 경우는 123 ± 86 mcg으로 활동도가 낮은 경우에 비해(213 ± 83 mcg)훨씬 더 적은양의 ergonovine 정주로 양성반응이 유발되었다($p < 0.01$). 연축만 있는 경우에 비해 협착과 연축이 같이 있는 mixed disease의 경우가 양성반응을 유발시키는 ergonovine 양이 적고(147 ± 71 vs 186 ± 104 mcg) 단일 혈관연축보다 다혈관연축에서 역시 요구되는 ergonovine양이 적은 경향이 있었지만(150 ± 100 vs 176 ± 96 mcg) 통계적인 유

의성은 없었다($p > 0.05$).

Table 6. Ergonovine dose (mean \pm S.D., microgram) of positive bedside ergonovine test with echo criteria (N=27)

	Ergonovine Dose	pvalue
Low Activity	213 \pm 86	$p < 0.01$
High Activity	123 \pm 83	
Pure Spasm	186 \pm 104	$p > 0.05$
Mixed Disease	147 \pm 71	
Single vessel spasm	176 \pm 96	$p > 0.05$
Multi vessel spasm	150 \pm 100	

·mean dose(S.D.) of total patient with positive result: 173 \pm 95 microgram

5. 활력증후의 변화와 부작용

주입되는 ergonovine의 양에 비례하여 혈압도 점차적으로 상승하였는데 350mcg의 ergonovine 주입후 수축기 혈압은 기저치 124 \pm 17mmHg에서 145 \pm 25mmHg로, 이

완기 혈압은 76 \pm 13mmHg에서 89 \pm 13mmHg로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 분당 맥박수는 기저치 68 \pm 17에서 70 \pm 15로 변동이 없었다(표 7). 표 8은 본 검사도중 관찰된 부작용들이다. 흉통외에 환자들이 호소한 가장 흔한 증상들은 두통이 8%, 오심이 8% 이었으며 그의 구토 1례, 건갑부통증이 2례있었다. 활력증후의 변화가 심하여 검사를 중단한 경우는 없었으나 350mcg 주입후 수축기혈압이 200mmHg을 넘어선 경우가 1례, 90mmHg 이하인 경우도 1례 있었다. 부정맥중 가장 흔한 것은 심실조기수축으로 8%에서 관찰되었으나 모두 isolated form으로 연속적인 것은 없었고 방실차단이 3례(1도 방실차단-2, Mobitz type I AV block-1) 동서맥이 2례 있었다. 각각의 부작용 발현율이 AV block을 제외하고는 변이형 협심증군과 비특이적 흉통질환군에서 차이는 없었으며 모든 자각증상과 심전도 변화는 nitroglycerin 투여로 2-3분뒤 소실되었으며 본 검사와 관련된 사망례는 없었다.

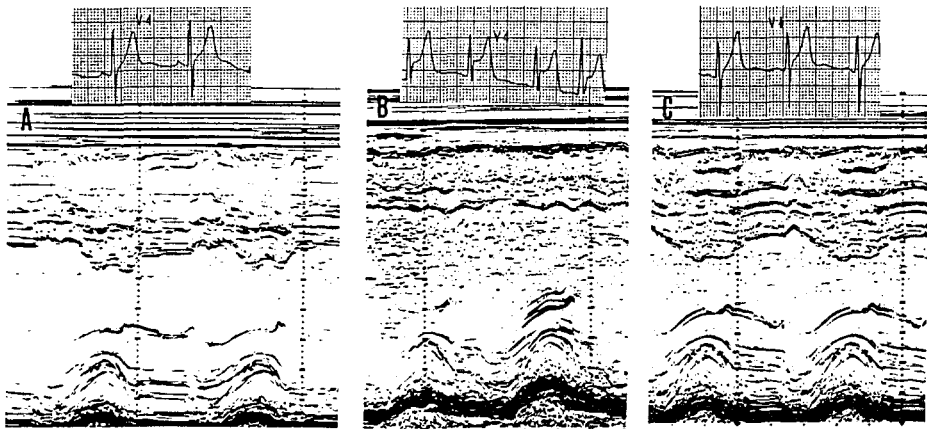


Fig. 2. An example of M-mode tracing and ECG recording during ergonovine echocardiography. Note marked thinning and decreased excursion of interventricular septum after ergonovine injection(B) compared to basal status(A), which resulted in increased left ventricular dimension. After nitroglycerin administration, wall motion abnormality normalized promptly(C).

Table 7. Changes of vital signs with ergonovine injection

	Baseline	After 0.35mg ergonovine
Systolic Blood Pressure(mmHg)	124 \pm 17	145 \pm 25*
Diastolic Blood Pressure(mmHg)	76 \pm 13	89 \pm 13*
Heart Rate(/min)	68 \pm 17	70 \pm 15

* $P < 0.05$ (by paired T-test)

IV. 고찰

1. 관동맥연축과 심초음파도

관동맥연축에 따른 심근허혈을 진단하는 데에 있어 관동맥조영술상 연축에 의한 심외관동맥의 혈류장애와 심근허혈의 지표인 흉통이나 심전도 변화를 확인하는 것이 전통적인 방법이다.¹⁰ 심근허혈의

지표로 널리 이용되는 흉통이나 심전도 변화는 허혈과정(ischemic cascade) 중에서 비교적 늦게 일어나는 현상이며 심근허혈의 진단에 있어 그 민감도가 떨어진다는 보고들이 있었다. 동물실험이나 관동맥풍선성형술시 시행되었던 연구들에 의하면 심근허혈의 가장 초기 이상은 peak negative dp/dt의 감소이었고 뒤이어 심근허혈부위의 국소적인 심근벽이완부조(relaxation failure)와 국소 심근벽의 수축능력감소(contraction failure) 및 심근벽두께의 감소가 나타나고 좀 더 오래 지속되면 전반적인 좌심실용적(global LV volume)이 증가되고 이에따른 좌심실 이완기말압력이 상승되어 심내막하층(subendocardial)의 혈류감소가 초래되어야 심전도 변화 혹은 협심증의 발현이 일어난다고 한다.^{4,5} 결국 전술한 심근허혈의 일련의 변화과정은 국소적인 심근벽운동장애가 흉통발작이나 심전도변화에 선행하므로 심근허혈의 진단에 있어 그 민감도를 높일수 있으며 이를 기준으로한 심근허혈에 대한 빠른 조치로 안정성을 확보할 수 있다는 이론적인 근거가 되고 있다.

Table 8. Side effects during the procedure (N=50)

	Variant Angina (N=30)	Nonanginal Pain (N=20)
Headache	2	2
Nausea	1	3
Vomiting	0	1
Shoulder discomfort	0	2
Systolic BP>200 mmHg	0	1
Systolic BP<90 mmHg	1	0
Isolated VPB's	2	2
AV block	3	0
Sinus bradycardia	1	1
Procedure-related mortality	0	0

BP:blood pressure

VPB:ventricular premature beat

AV:atrioventricular

All symptoms and ECG abnormalities reversed promptly with nitroglycerin administration

1982년 Egeblad 등이 과호흡법(hyperventilation method)으로 우관상동맥영역의 심실벽운동부조(dysnergia)를 증명한 증례보고가 관동맥연축에 의한 심근허혈의 진단에 있어 심초음파를 사용한 첫 보

고이었다.¹¹ 관동맥연축환자에서 심초음파를 이용하여 ergonovine 주입 시의 좌심실벽운동장애와 좌심실 기능의 변화를 처음 관찰한 것은 문헌상으로는 1983년 Mizushige가 일본내과잡지에 발표한 것이다.¹² 그는 12명의 관동맥연축환자와 5명의 정상인에서 ergonovine을 투입하여 심초음파를 시행한 결과 연축환자 전례에서 연축이 증명된 관동맥영역에 부합되는 국소좌심실 벽운동장애를 관찰할 수 있었고 정상 대조군에서는 이상 소견을 발견할 수 없었고 고 보고하였다. 그뒤 소수에의 환자들을 대상으로 Distant 등에 의해 체계적인 연구들이 진행되었는데 이들은 자연적으로 유발되거나 ergonovine 정맥주입으로 유발된 관동맥연축시 M-mode 및 이면성 심초음파를 실시하여 국소벽운동장애는 심전도 변화 혹은 흉통발작보다 선행되어 나타나며 혈액학적인 지수만큼이나 예민하게 관동맥연축에 의한 심근허혈을 대변할 수 있다고 발표한 바있다.¹³⁻¹⁶ 특히 이들은 관동맥연축 발생시 기록된 심전도에서 특징적인 ST절의 상승없이 전혀 변화가 없거나 미미한 T파의 변화(flattening or peaking)만이 있는 경우에도 심초음파는 예민하게 국소벽운동장애를 진단할 수 있어 심초음파를 통한 좌심실벽운동 관찰의 우월성을 강조한 바있다.¹⁶ 또한 Fujii, Yasue 등은 관동맥연축의 유발에 있어 또다른 방법의 하나인 과호흡법(hyperventilation method)을 이용하여 심초음파로 좌심실의 벽운동을 관찰한 경우 관동맥 연축환자들에서 예민하게 국소적인 심근허혈을 관찰할 수 있었으며 특히 다혈관연축에 의한 심근벽운동장애를 진단하는 데에 뛰어났다고 보고한 바 있다.¹⁷ 전술한 이론적인 장점에도 불구하고 심근허혈의 비관혈적인 진단에 있어 종래의 심초음파 기법을 이용한 연구들의 문제점들 중에서 가장 중요한 것으로는 심초음파상 감지될수 있는 국소벽운동장애가 심근허혈의 범위에 의존적이라는 점을 먼저 들 수 있다. 가역적인 심근허혈의 경우는 아니지만 개를 이용한 심근경색증 모델에 의하면 심근경색이 좌심실 두께의 20% 이상, 원주의 12% 이상이 되는 경우에만 심초음파상 국소벽운동저하를 관찰할 수 있다고 알려져있다.¹⁸ 심근허혈의 범위가 작을 경우 심초음파에서 국소적인 운동장애를 진단내리지 못할 가능성은 충분히 있다. 심초음파에 의한 심근

허혈 진단의 예민도 만큼이나 중요한 두번째 문제점으로는 심근경색과 달리 가역적인 국소벽운동장애를 판정하는 기술적인 방법상의 문제로 종래의 방법이 다소간 주관적이어서 국소벽운동장애의 판정에 있어 관찰자간의 변이(interobserver variance)가 클 수 있으며 시술자의 경험에 의존적이라는 점을 들 수 있다.⁷ 심근허혈에 의한 국소벽운동장애를 좀 더 객관적으로 진단하기 위해서는 기저상태와 심근허혈유발시의 심근벽운동을 동시에 같은 속도로 반복하여 상연할 수 있는 기법의 도입이 필요했다. 이면성 심초음파도 영상의 획득이나 해상력의 문제점과 함께 심근허혈의 진단에 있어 심초음파 사용을 주저하게 만들었던 이러한 기술적인 문제점은 1980년대 후반에 들어 컴퓨터를 이용한 Digital Echocardiography의 임상도입으로 해결의 실마리를 찾을 수 있게되었다. Digital Echocardiography는 특수한 컴퓨터 프로그램에 의해 안정시 및 약물주입 혹은 운동부하시의 좌심실 영상을 동시에 같은 속도로 한 화면에 상연할 수 있는 바 특히 심근허혈의 초기지표인 수축기 벽운동이상을 관찰하기 위해서는 심전도의 R파로 부터 일정간격(약 50msec)으로 영상을 자동적으로 취하여 안정시 및 부하시의 좌심실영상을 동시에 상연하므로 심초음파를 이용한 심근허혈진단에 획기적인 계기를 마련하였다. 이 방법(side-by-side continuous cine-loop display)을 이용하여 관동맥협착에 의한 심근허혈을 비교적 높은 민감도로 진단할 수 있음은 구미제국의 여러학자들에 인정되고 있으나 관동맥연축에 의한 심근허혈의 진단을 위하여 변이형협심증 환자와 정상대조군을 상대로 진행된 임상연구는 아직까지 보고된 적은 없었다.

2. Ergonovine Echocardiography

비전형적인 흉통으로 진단된 환자의 40%(8/20)에서 ergonovine 정맥주입시 심근허혈의 객관적인 증거인 심전도 변화나 심초음파의 국소적인 심근벽운동장애 없이 흉통이나 흉부불쾌감을 호소함을 관찰할 수 있어 ergonovine 주입시의 흉통발작은 관동맥연축의 진단에 특이도가 낮음을 알 수 있었다. 변이형협심증이 아닌 대조군에서도 이 흉통들은 nitroglycerin 투입후 2-3분뒤 소실되었으며 이들중 일

부분에서(2/20, 10%)경련성식도질환으로 확인된 것으로 보아 ergonovine 주입에 의한 흉통발작은 대부분 이 약제에 의한 비특이적인 혈관수축작용에 의한 것으로 사료된다. 국소벽운동장애의 출현유무를 기준으로 한 본 검사법의 민감도는 90%, 특이도는 100%로 심전도의 가역적 변화만을 기준으로 한 방법보다 민감도가 향상되었다. Ergonovine으로 관동맥연축이 유발되었을 때에 나타나는 심전도 변화의 다양성은 본교실에서 발표한 적이 있는데 이번 연구에서도 30례중 16례(53%)에서는 ST절의 상승이 기록되었고 2례(7%)에서 ST절의 하강, 4례(13%)에서 ST절의 이동없이 T파만의 변화(flattening or peaking)가 관찰되었다. 심전도 변화가 기록된 경우 동시에 기록된 심초음파에서 이에 해당되는 좌심실 분절의 벽운동장애가 모두 관찰되었었다.

기질적인 관동맥협착에 의한 심근허혈 진단에 흔히 사용되는 비관혈적인 검사방법의 민감도에 이환된 혈관 개수가 중요한 변수임은 주지의 사실이나 관동맥 연축의 비관혈적 진단에 영향을 미치는 변수들이 보고된 적은 없다. 본 연구에서는 관동맥연축이 증명된 혈관의 개수, 변이형협심증의 임상활동도 및 관동맥협착질환의 동반유무 등이 심전도 기준으로 본 ergonovine test의 민감도에 영향을 미치거나 관동맥 협착질환의 동반 유무만이 통계적인 유의성이 인정되었다(P=0.02). 아마도 이는 본 연구의 대상이 되었던 환자들 중에서 다혈관연축의 예수가 너무 적어 통계적인 유의성이 입증되지 않았을 가능성이 있으리라 사료되며 더 많은 예의 다혈관연축 환자들이 포함된 대단위 임상연구가 시행되어야 할 것이다. 심초음파에 의한 양성기준의 경우 심전도에 비해 전반적인 민감도의 상승이 있어 통계적 유의성이 관찰된 변수는 없었다. 심초음파 판정기준으로 양성반응을 보인 ergonovine 평균 투여량은 173mcg 이었고 흉통발작의 빈도로 추정된 변이형협심증의 임상활동도가 높은 경우 낮은 군에 비해 훨씬 적은 양의 ergonovine투여를 요하였다(123±86mcg vs 213±83mcg).

3. Safety

변이형협심증 환자들을 대상으로 Ergonovine test를 시행함에 있어 가장 중요한 것은 안정성을 확보

하는 일이다. Ergonovine이 임상에 처음 도입된 이래 드물지만 치명적인 부정맥에 의한 사망례가 보고되기도 하였으며 관동맥연축자체가 심실성 빈맥이나 심실세동 혹은 방실차단을 유발할 수 있음은 주지의 사실이다.¹⁰

관동맥협착질환의 비관혈적인 검사법인 운동부하 심전도 시행에 있어서도 협심증유발역치가 매우 낮은 불안정성협심증은 금기로 여겨지듯이 저자들의 경험에 의하면 ergonovine test 시행직전에 담당 의사가 병력청취를 기준으로 판정한 질환의 활동도가 매우 높은 경우를 제외하고 운동부하검사로 심한 관동맥협착을 배제할 경우 본 검사법은 선택된 환자에서 비교적 안전하게 시행될 수 있음을 확인할 수 있었다. 특히 sudden cardiac arrest로 임상발현이 되었거나 흉통발작이 하루에도 여러번 일어나는 경우에는 본 검사법의 금기조항으로 간주되어야 할 것이다. Ergonovine 투여시 혹은 자발적으로 유발되는 관동맥연축환자에서 심초음파를 시행했던 몇몇 학자들의 보고들에서 이로인한 사망례가 보고된 것은 없어 고무적이긴 하지만¹³⁻¹⁶ ergonovine echocardiography test의 시행에 앞서 임상활동도의 재평가는 무척 중요한 과정이라고 사료된다. 또한 운동부하심전도나 stress thallium scan 등으로 심한 관동맥협착에 의한 심근허혈을 배제하는 것도 중요한 전처치 과정이라 할수있다. 한편 심근허혈에 의한 흉통이나 심전도변화가 나타나기 전에 국소벽운동장애를 먼저 감지할 수 있으므로 이에따라 nitroglycerin 투입으로 연축으로 인한 심근허혈을 종료시킬 수 있어 심초음파의 병행으로 얻어진 높은 민감도는 검사법의 안정성을 제고시키는 이론적인 장점이 되기도한다.

Ergonovine 투여에 따른 활력증후의 변화는 정도의 혈압상승외에는 특이한 것이 없다. 혈압상승은 본 약제의 미약한 전신혈관수축작용에 기인하리라 예상되며 심장박동수의 변화는 검사과정중 관찰되지 않았다. 흉통외에 ergonovine투여시 발생하는 증상은 두통과 오심, 건갑부 통증 등이었다. 자세한 기전은 알수없지만 이러한 자각증상들이 검사종료 후 투여되는 nitroglycerin으로 없어지는 것으로 보아 ergonovine의 비특이적 혈관수축작용에 의한 것으로 사료된다.

4. Limitations

본 연구의 가장 큰 문제점은 비관혈적인 Ergonovine Echocardiography Test가 관혈적인 관동맥조영술 및 관동맥연축 유발검사에 선행되지 못한 점이다. 검사의 안정성 확보를 위하여 좌주간부 연축 혹은 심한 관동맥협착질환을 사전에 배제하기 위하여 관동맥조영술이 먼저 시행되었다. 이점이 본 검사법의 특이도를 높게하였을 이론적인 가능성은 있지만 본 교실에서 심전도 변화만을 기준으로 한 이전의 연구에서 밝혔듯이 비특이적 흉통질환군에서는 ergonovine 투여로 심근허혈을 시사하는 심전도변화가 전혀없었고 소수의 환자들을 대상으로한 결과이었지만 Mizushige가 보고한 논문에서도¹² 관동맥연축이 증명되지 않은 대조군에서는 ergonovine 투여로 인한 국소심근벽운동이상도 관찰되지 않은 점으로 미루어 보아 ergonovine에 의한 국소심실벽운동장애는 관동맥연축의 진단에 높은 민감도 및 특이도를 제공할 수 있으리라 사료된다. 향후 더 많은 연구가 진행되어 본 검사법의 민감도 및 특이도가 정립되어야겠다.

본 연구의 두번째 문제점으로는 관동맥연축이 의심되거나 증명된 모든 예가 포함되지 않고 선택된 환자들 만이 포함되었다는 점이다. 본 연구기간동안 cardiac arrest로 임상발현되어 좌주간부 연축으로 증명된 예가 1례로 ergonovine echocardiography를 시행하지 않았었다. 비록 검사시행전 안전성 확보를 위하여 담당의사에 의한 활동도 평가가 대상 환자를 제한시키기는 하였으나 극소수에 불과했고 비관혈적 검사방법으로서 어쩔 수없이 갖게되는 한계점이라 할 수 있겠다. 또한 5명의 환자에서는 믿을만한 심초음파영상을 얻기가 어려워 분석에서 제외되었었다. 향후 좀더 안전하게 관동맥연축을 유발시키고 심근허혈의 진단에 있어 임상적용이 더욱 간편한 방법들에 관한 연구가 필요하리라 사료된다.

5. Clinical Implications

전술한 문제점에도 불구하고 본 연구가 갖는 임상적 의의로서 가장 기대되는 부분은 관동맥연축에 의한 변이형협심증 환자들의 선별검사(screening test)로 사용될 가능성이 있다는 점이다. 특히 우리나라처럼 관동맥연축에 의한 심근허혈이 상대적으

로 많고 그 임상발현이 다양하여 전형적인 변이형 협심증외에 불안정성 협심증, 노작성 협심증(effort angina) 및 심근경색증 등으로 나타나는 경우 관혈적인 관동맥 조영술 이전이나 조영술상 심한 관동맥 협착이 없는 경우 뒤이어 간편하게 사용될 수 있을 것이다. 또한 침습적인 진단방법이 아니라서 반복적용이 가능하므로 치료약물의 효과 판정 및 자연경과 중의 임상활동도 판정에 유용하게 사용될 수 있으리라 사료되며 심전도변화만을 기준으로한 기존의 연구들^{10, 12} 보다 좀 더 안전하고 재현성있게 적용될 수 있으리라 예상된다.

향후 이러한 관점에 대한 임상연구가 더욱더 진행되면 본 검사법의 유용성이 확립될 수 있으리라 기대된다.

V. 요 약

관동맥연축의 비침습적인 진단방법의 확립은 침습적인 관동맥조영술 및 연축유발검사에 비해 반복적용이 가능한 이론적인 장점이 있어 선별검사(screening test)로서의 기능뿐만 아니라 치료로 이용되는 약물의 효과비교 및 추적검사를 통한 관동맥연축의 임상활동도 평가등에 손쉽게 이용될 수 있으리라 예상된다. 이에 저자들은 ergonovine 투여시 기록된 좌심실벽운동장애 유무가 갖는 관동맥연축에 의한 심근허혈의 진단적 가치를 평가하기 위해 Bedside Ergonovine Echocardiography Test를 시행하였다.

관동맥조영술 및 연축유발검사에서 변이형협심증으로 증명된 30명(남자 27명, 평균연령 54세)과 비특이적인 흉통질환군 20명(여자 12명, 평균연령 55세)을 대상으로 관동맥조영술 다음날 ergonovine test를 시행하였다. 운동부하검사가 음성인 환자들을 대상으로 6시간 공복시킨 뒤 앙와위에서 상지정맥을 통하여 25-50microgram(이하 mcg)을 5분 간격으로 투여하여 흉통의 유무, 심전도 및 이면성심초음파를 5분마다 기록하였으며 총투여량이 350mcg에 도달하거나 양성반응을 보이는 경우 nitroglycerin 250mcg 정주 및 설하투여로 종료하였다. 좌심실벽운동의 분석은 side-by-side continuous cine-loop display가 가능한 QUAD screen 방법으로 판별하였

다. 가역적인 심전도 변화나 국소적인 심실벽운동장애가 유발되는 경우를 양성으로 판정하였다.

Ergonovine Echocardiography의 전체 민감도는 90%, 특이도는 100%로 동시에 기록된 심전도 변화의 민감도(73%)보다 높았으며 특히 흉통이 있으나 심전도 변화가 전혀 없었던 5례 모두에서 좌심실벽운동장애가 관찰되어 본 검사법의 우월성을 확인할 수 있었다. 양성반응을 보인 ergonovine 평균 투여량이 173 ± 95 mcg 이었으며 흉통발작의 빈도를 기준으로한 임상활동도가 높은 경우 활동도가 낮은 군에 비해 양성반응을 의한 총 ergonovine 투여량이 적었으며(123 ± 86 vs 213 ± 83 mcg, $p < 0.01$) 관동맥 협착이 연축에 동반되어 있는 경우 정상 관동맥에 연축이 있는 경우보다 민감도가 더 높았다(100% vs 60%, $P = 0.02$). Ergonovine 투여로 혈압은 기저치 보다 약 17%정도 증가되었으나 맥박수는 큰 변화를 나타내지 않아 안전하게 시행될 수 있었으며 오심, 두통, 건갑부통증, 심실기외수축, 방실차단 등이 소수례에서 관찰되었으나 검사로 인한 사망례는 없었다.

Ergonovine 주입후 기록된 좌심실벽운동장애는 심전도 변화보다 더 민감하게 관동맥연축에 의한 심근허혈을 진단할 수 있었으며 Ergonovine Echocardiography는 운동부하검사 등으로 심한 관동맥 협착이 배제된 선별된 흉통환자들에서 관동맥연축의 진단에 안전하게 시행될 수 있는 민감하고 특이도가 높은 검사방법이며 변이형협심증의 임상활동도와 관동맥협착의 동반유무가 본 검사법의 결과에 영향을 미칠 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. 박영배·이영우: 관동맥경련에 관한 연구. 순환기 1988, 18(2):161-176.
2. 박성욱·박성정·김재중·송재관·성인환·이종구: Acetylcholine 및 Ergonovine을 이용한 관동맥연축 유발 검사. 순환기 1991, 21(5):842-848.
3. 송재관·박성욱·두영철·김재중·박수길·박승정·이종구: 변이형협심증 환자의 진단에 있어 Bedside Intravenous Ergonovine Test의 임상적 유용성에 관한 연구. 순환기 1992, 22(1):71-81.
4. Hill JA, Pepine CJ: Myocardial ischemia and chest

- pain; A misunderstood and oversimplified relationship?, In *Cardiology Clinic; Silent myocardial ischemia*. Pepine CJ(ed), 1986, p621-625, Philadelphia, WB Saunders Co.
5. Lambert CR, Conti CR, Pepine CJ: Left ventricular function abnormalities as a manifestation of silent myocardial ischemia, In *Cardiology Clinic; Silent myocardial ischemia*. Pepine CJ(ed), 1986, p669-675, Philadelphia, WB Saunders Co
 6. Upton MT, Rerych SK, Newman GE: Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST segment depression. *Circulation* 1980, 62:341.
 7. Feigenbaum H: Exercise echocardiography. *J Am Soc Echo* 1988, 1:161.
 8. Marwick TH, Nemecek JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE: Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992, 19:74
 9. Picano E: Stress echocardiography; From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation* 1992, 85(4):1604-1612.
 10. Heupler FA: Provocative testing for coronary arterial spasm: Risk, method and rationale. *Am J Cardiol* 1980, 46:335-337.
 11. Egeblad H, Vilhelmsen R, Mortensen SA: Ischemic and postischemic ventricular wall motion abnormalities in Prinzmetal's angina provoked by hyperventilation. *Am Heart J* 1982, 104(1):1105-1107.
 12. Mizushige K: Evaluation of regional and total cardiac function during attack of variant angina. *Nippon-Naika-Gakkai-Zasshi* 1983, 72(8):995-1005.
 13. Distanto A, Rovai D, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Morales MA, Michelassi C, L'Abbate A: Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal's angina: An M-mode echocardiographic study. *Am Heart J* 1984, 107:465-474.
 14. Distanto A, Rovai R, Picano E, Moscarelli E, Morales MA, Palombo C, L'Abbate A: Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal angina: A two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1984, 108:440-446.
 15. Distanto A, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Benassi A, L'Abbate A: Echocardiographic versus hemodynamic monitoring during attacks of variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985, 55:1319-1322.
 16. Rovai R, Distanto A, Moscarelli E, Morales MA, Picano E, Palombo C, L'Abbate A: Transient myocardial ischemia with minimal electrocardiographic changes: An echocardiographic study in patients with Prinzmetal's angina. *Am Heart J* 1985, 109:78-83.
 17. Fujii H, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Morikami Y, Miyagi H, Ogawa H: Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina: An echocardiographic and arteriographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12:1184-92.
 18. Lierberman AN, Weiss JL, Jugdutt BL, et al: Two-dimensional echocardiography and infarct size: Relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981, 63:739-746.
 19. Waters DD, Theroux P, Szychcic J, Dauwe F, Crittin J, Bonnan R, Mizgala HF: Ergonovine testing in a coronary care unit. *Am J Cardiol* 1980, 40:922-930.
 20. Theroux P, Waters DD, Affaki GS, Crittin J, Bonnan R, Mizgala HF: Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. *Circulation* 1979, 60(3):504-510.