

질산염 정주 중 발생한 관상동맥 연축에 의한 협심증과 동반된 심실 세동

신경황, 조우희, 이도현, 이소라, 임성훈
단국대학교 의과대학 내과학교실

Coronary Spastic Angina and Life Threatening Arrhythmia despite Nitroglycerine Infusion

Kyoung Hwang Shin, Woo Hee Cho, Do Hyun Lee, Sora Lee, Seong-Hoon Lim

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Variant angina pectoris is characterized by chest symptoms at rest and transient ST elevation on the electrocardiography due to coronary artery spasm. Although most patients with coronary spasm respond well to medical treatment with vasodilators such as calcium channel blockers and nitrates, some patients show intractable attack of coronary vasospasm despite standard medical therapy. We experienced 50-year-old woman with intractable chest pain due to coronary artery spasm, who suffered from ventricular fibrillation despite continuous intravenous nitrate therapy. (**Ewha Med J 2014;37(1):56-59**)

Received September 26, 2013,
Accepted October 22, 2013

Corresponding author

Seong-Hoon Lim
Department of Internal Medicine,
Dankook University College of Medicine,
201 Manghyang-ro, Dongnam-gu,
Cheonan 330-715, Korea
Tel: 82-41-550-7690, Fax: 82-41-556-8122
E-mail: shlimd@dankook.ac.kr

Key Words

Coronary vasospasm; Cardiac arrhythmia;
Variant angina pectoris

서 론

관상동맥 연축에 의한 협심증은 대부분 약물 치료 즉, 칼슘길항제와 질산염제 등 혈관 확장제에 반응을 잘하며 예후가 좋은 것으로 알려져 있으나 일부 고위험군에서는 적절한 치료에도 불구하고 급성 심근경색증, 중증 부정맥 그리고 급사 등과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[1,2]. 따라서 관상동맥 연축성 협심증 환자는 심근 허혈에 따른 심한 합병증을 피하기 위해 여러 가지 혈관 확장제를 포함한 적극적인 약물 치료를 해야 한다.

저자들은 질산염제의 정주에도 불구하고 발생한 관상동맥 연축에 의한 치명적인 부정맥을 유발한 협심증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

50세 여자가 내원 6시간 전부터 발생한 안정시 좌흉부 통증, 호흡곤란을 주소로 응급실로 내원하였다. 흉통의 성격은 빠근한 양상이었고, 10~30분 내외로 지속되었으며, 호흡이나 몸의 자세에 따른 통증의 변화는 없었다. 과거력에서 환자는 5년 전 타 병원에서 고혈압을 진단받았으며, 3년 전 흉통으로 본원에 내원하였다. 혈관 연축을 동반한 심실세동과 심실빈맥이 발생하여, 이형 협심증 진단 후 amlodipine (5 mg/day)와 diltiazem (180 mg/day)와 nicorandil (30 mg/day) 등을 복용하며 경과 관찰하였다. 환자는 5갑년의 흡연력 있었으나 알코올 섭취는 없었으며 특이 가족력은 없었다. 응급실 내원 당시 혈압은 159/96 mmHg, 맥



Fig. 1. Electrocardiogram (ECG) on admission. (A) ECG shows ST segment elevation in inferior leads (II, III, aVF). (B) The ECG shows complete remission of ST segment elevation after intravenous nitroglycerin.

박수는 63회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.7°C이었다. 전신 소견은 급성 병색을 보였고 의식은 명료했다. 흉부청진에서 심음 및 호흡음은 정상이었다. 복부는 정상 소견이었으며 손발은 찬다. 말초혈액 검사상 백혈구 6,600/mm³, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 258,000/mm³였고, 요검사소견은 정상이었다. 혈청 전해질은 Na 138 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 108 mEq/L이었으며, 혈청생화학 검사상 BUN 14.9 mL/dL, Cr 0.7 mL/dL, lactate dehydrogenase (LDH) 369 IU/L이었다. 심근 효소 수치는 CPK 44 IU/L, CK-MB 1.23 ng/mL, troponin-I 0.187 ng/dL이었다. 염증 지표인 C 반응단백(C-reactive protein)은 0.61 ml/dL였다. 내원시 심전도는 II, III, aVF에서 ST분절 상승과 I, aVL의 상대 변화로 인한 ST 하강이 관찰되었다(Fig. 1A). 심초음파상 좌심실 수축률은 67%로 정상범위였으며, 심실벽 운동 감소 및 판막이상소견은 보이지 않았다. 이형 협심증으로 진단하고 nitroglycerin 정주 후 흉통이 호전되었으며 ST 분절 정상화 소견을 보였다(Fig. 1B). 그러나 내원 1시간 후부터 흉통이 점차 심해지면서 심전도에서 심실 세동(Fig. 2) 소견 보여 200 J로 제세동 및 심장 마사지 2분 시행 후 정상 리듬으로 회복되어 응급 관상동맥 조영술 시행하였다. 관상동맥 조영술 결과 좌전하행동맥의 근위부, 원위부 각각 50%, 60% 정도의 국소 협착 소견이 보였다. 우관상동맥 조영술에서는 우관상동맥 근위부 및 원위부에 99%, 100%의 심각한 협착 보여(Fig. 3A) 관상동맥 내로 nitroglycerin 200 µg을 주입한 후 기질적 병변으로 의심되던 국소 협착들이 호전되었고 추가로 200 µg 주입 후 완전히 호전되었으며 통증도 완화되었다(Fig. 3B).

상기 증상과 검사 소견으로 혈관 연축에 의한 협심증으로 진단 후 이런 심한 연축의 재발을 막기 위해 금주, 금연을 포함한 생활 습관 교정 및 2제의 칼슘통로 길항제 amlodipine (10 mg/day)와 diltiazem (180 mg/day)와 nicorandil (30 mg/day), isosorbide dinitrate (40 mg/day), molsidomine (12 mg/day), atorvastatin



Fig. 2. ECG after intravenous infusion of nitrates. It shows ventricular fibrillation which is developed despite the intravenous infusion of nitrates.

(40 mg/day)을 병합 투여한 후 증상이 호전되어 현재까지 재발 없이 외래 추적 중에 있다.

고찰

이형 협심증은 1959년 Prinzmetal 등[1]에 의해 안정상태시의 흉통을 나타내면서 심전도상 일시적인 ST 분절의 상승을 특징으로 하는 질환으로 보고되었으며 Oliva 등이 관상동맥조영술을 이용하여 흉통의 기전으로 관상동맥 죽상종 병변주변 부위나 내피 세포 부전을 동반한 관상동맥 연축을 증명하였다. 이후 심근허혈 발생에 있어 중요한 기전의 하나로 이해되고 있다[3].

이형 협심증의 병태생리는 아직 확실히 밝혀지지 않고 있으나 혈관내피세포의 기능장애, 칼슘에 대한 혈관 평활근의 과민반응, 자율신경계(autonomic tone)의 상승, 산화스트레스 및 유전자 감수성의 증가 등에 의한 관상동맥의 연축으로 생각하고 있다[4]. 예후는 비교적 좋은 편으로 알려져 있으나 약물 치료에 반응이 없는 경우 급성 심근경색증, 심실 빈맥, 심실세동, 고도의 방실차단

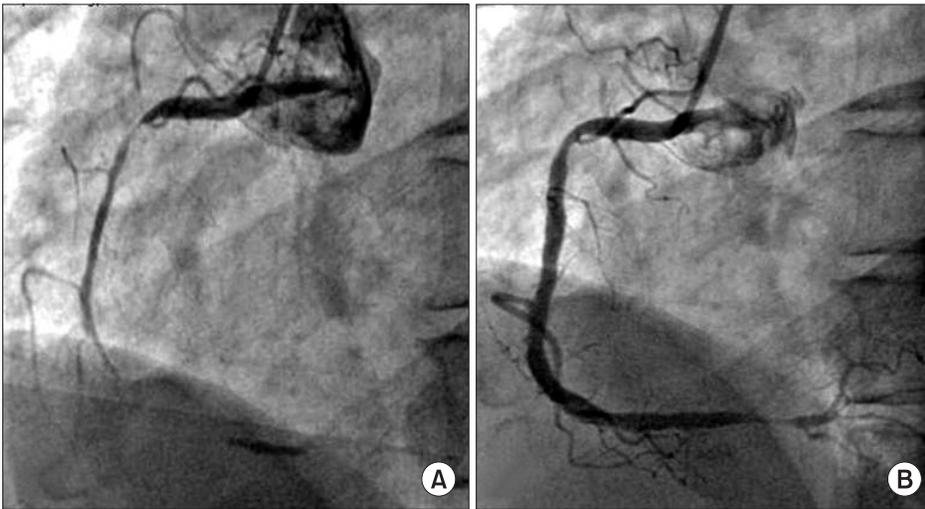


Fig. 3. Coronary angiogram. (A) Coronary angiogram reveals a severe spasm in the proximal and distal portion of right coronary artery. (B) The proximal and distal spasms of the right coronary artery are improved by repeated intracoronary injection of nitroglycerine.

등이 흉통과 동반되어 나타나면서 돌연사 등과 연관된 것으로 알려져 있다[1,2]. 이는 만성 허혈성 심질환 환자에 비해 측부 순환(collateral circulation)이 발달되어 있지 않아 심한 고정적 병변이 없어도 급성 허혈로 심한 부정맥으로 치명적인 결과를 보이기 때문이다[5]. 따라서 드물지만 최근 보고되고 있는 내과적 치료에 불응하는 난치성 이형 협심증에 대한 치료가 보다 중요성이 더해가고 있다.

이형 협심증의 기본적 치료는 약물 요법이며, 그 중심에는 칼슘 길항제와 질산염제가 있다[6]. 칼슘 길항제는 이형 협심증 환자에서 관상동맥 경련을 예방하는데 가장 효과적이며 질산염제와 병행 사용이 아주 효과적이라고 알려져 있다. Nifedipine, diltiazem은 유사한 효과를 보이며 verapamil에 유일하게 반응을 보이는 경우도 있다[7]. 질산염제는 설하, 경구, 또는 정맥으로 투여할 수 있으며, 경련이 발생한 관상동맥 부위에 직접적으로 혈관 확장 효과를 나타내는 것으로 사료된다. 질산염제는 설하 투여보다는 정맥내 투여가, 정맥내 투여보다 관상동맥 내 투여가 효과가 크다. 이는 관상 동맥을 통한 투여 시, 높은 농도의 질산염이 직접적으로 관상동맥 확장에 기여하는 것으로 판단된다. 그러나 드물게 자발성 혹은 ergonovine 유발 검사 중 나타나는 관상동맥 경련이 설하, 경구, 또는 정맥내 질산염제 투여에도 반응 없는 경우도 보고되고 있다[8]. 질산염제의 정맥 내 투여시 지속적인 관상동맥 연축을 일으킬 수 있다는 가설은 동물 실험 모델을 통해 증명되었다[9]. 이는 주입된 질산염제로 인한 혈관 확장이 일어나면서 좌심실벽의 긴장이 감소하게 되고 이로 인해 산소 요구량도 감소하며, 이차적으로는 자율 신경계 자극에 의한 반사로 인해 혈압 감소가 일어나게 된다. 이에 따라 교감신경 또는 부교감 신경의 자극으로 인한 관상동맥 연축이 발생할 수 있다. 이런 경우 관상동맥 조영술을 시행하면서 질산염제를 직접적으로 관상동맥 내에 주입하는

것이 도움이 될 수 있다. 추가적으로 isosorbide mono/dinitrate는 기존의 질산염제 보다 비교적 긴 반감기로 인해 장시간 효과로 증상 완화 및 유지에 큰 도움을 주고 있다[10]. 그리고, 질산염제의 가장 중요한 문제점인 사용 후 발생하는 내성에 대해 생체 내에서 직접 nitric oxide를 유리하는 대표적인 약제로 molsidomine이 있다[11]. 이 밖에도 statin 등의 염증 인자의 활성 억제와 혈관 내피세포의 기능향상을 통한 약물도 있다[12]. 본 증례에서도 위 약제들의 추가적인 사용으로 보다 증상이 잘 조절됨을 알 수 있었다.

약물에 반응이 없는 일부의 환자에서는 심장 신경절단술, 심장 이식술, 심한 관상동맥질환 동반시의 관상동맥 우회로술, 또는 경피적 풍선확장술 등을 시행하는 경우도 있다[13].

본 증례의 경우, 내원 초기 정맥 내 질산염제 투여에 반응하면서 흉통 등이 감소하는 소견이 보이다 불응하여 심실 세동이 발생하였고, 그 후 관상동맥 조영술로 혈관 연축에 의한 혈관 폐쇄가 의심되어 관상동맥 내 질산염제 투여를 반복적으로 시행한 결과 연축이 소실되는 것을 관찰하였다. 또한, 기존의 경구치료제에 추가적으로 장시간 효과를 가지는 질산염제나 molsidomine, statin 등을 사용함으로써 보다 효과적인 증상 조절 및 치료 유지를 할 수 있었다. 그러나 관상동맥 내 질산염제 치료는 혈관 중재술이 가능한 곳에서만 가능하다는 제한이 있고, 추후 안정성 및 효율성에 대해 보다 더 면밀한 검토가 있어야 할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris: a variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-388.
2. Ajani AE, Yan BP. The mystery of coronary artery spasm. *Heart Lung Circ* 2007;16:10-15.

3. Gensini GG, Di Giorgi S, Murad-Netto S, Black A. Arteriographic demonstration of coronary artery spasm and its release after the use of a vasodilator in a case of angina pectoris and in the experimental animal. *Angiology* 1962;13:550-553.
4. Pristipino C, Beltrame JE, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between japanese and caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1102-1108.
5. Sheehan FH, Epstein SE. Determinants of arrhythmic death due to coronary spasm: effect of preexisting coronary artery stenosis on the incidence of reperfusion arrhythmia. *Circulation* 1982;65:259-264.
6. Severi S, Davies G, Maseri A, Marzullo P, L'Abbate A. Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. *Am J Cardiol* 1980;46:226-232.
7. Freeman WR, Peter T, Mandel WJ. Verapamil therapy in variant angina pectoris refractory to nitrates. *Am Heart J* 1981;102:358-362.
8. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;46:329-334.
9. Pepine CJ, Feldman RL, Conti CR. Action of intracoronary nitroglycerin in refractory coronary artery spasm. *Circulation* 1982;65:411-414.
10. Lee G, Mason DT, Amsterdam EA, Miller RR, DeMaria AN. Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules: prolonged benefit shown by exercise testing in patients with ischemic heart disease. *Chest* 1978;73:327-332.
11. Cho JH, Jeong MH, Park WS, Kim NH, Kim SH, Kim JW, et al. The effects of oral nitric oxide donor (molsidomine) in patients with variant angina unresponsive to conventional anti-anginal drugs. *Korean Circ J* 1998;28:1577-1582.
12. Tani S, Nagao K, Anazawa T, Kawamata H, Furuya S, Takahashi H, et al. Treatment of coronary spastic angina with a statin in addition to a calcium channel blocker: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:28-34.
13. Clark DA, Quint RA, Mitchell RL, Angell WW. Coronary artery spasm. medical management, surgical denervation, and autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:332-339.