Originala Articles Korean Circulation J 2000;30(10):1245-1256

여성 급성 심근경색증 환자의 연령에 따른 임상 양상 및 장기 추적 경과 관찰

연세대학교 의과대학 심장내과학교실
정보영 · 하종원 · 최동훈 · 장양수 · 안신기
임세중 · 정남식 · 심원흠 · 조승연 · 김성순

Age-Related Difference in Long-Term Prognosis of Acute Myocardial Infarction in Women

Boyoung Joung, MD, Jong-Won Ha, MD, Donghoon Choi, MD, Yangsoo Jang, MD, Shin-ki Ahn, MD, Se-Joong Rim, MD, Namsik Chung, MD, Won-Heum Shim, MD, Seung-Yun Cho, MD and Sung-Soon Kim, MD
Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: The purpose of this study was to evaluate the age-related differences in clinical features, coronary anatomy, risk factors, hospital courses, and long-term prognosis of acute myocardial infarction (AMI) in women. **Materials and Methods**: Total 513 female patients with AMI were divided into 3 groups; group 1 (n=43, 50 years old or less), group 2 (n=302, between 51 years and 70 years old), and group 3 (n=168, older than 70 years). Clinical follow-up including cardiac events was performed for mean duration of 26 months (1 -155 months). Cardiac events include cardiac death, reinfarction, CABG, PTCA, CHF, stroke, and recurrent angina. **Results**: Minimal lesion (<50% stenosis) in infarct-related artery was more prevalent in group 1 than in group 3 ($p<0.05$). In group 2, the number of low high density lipoprotein (HDL) was significantly more than in group 3 ($p<0.01$). During hospitalization, death and shock were more prevalently observed in group 3 than group 1 ($p<0.005$) and group 2 ($p<0.001$). Group 3 had more heart failures than group 1 ($p<0.001$) and group 2 ($p<0.001$) and group 2 had more heart failures than group 1 ($p<0.05$). The younger age group showed a significantly higher survial rate (7 years: group 1; 76.1%, group 2; 60.6%, group 3; 34.2%, $p<0.0001$, Log Rank Stat=49.4) and cardiac event-free survival rate (7 years: group 1; 48.4%, group 2; 32.3%, group 3; 16.0%, $p<0.0001$, Log Rank Stat=37.5) for each 3 comparisons. In Cox proportional harzard analysis, LV systolic function influenced the group 2 survival (odds ratio 3.8, 95% CI 1.7 to 8.3, $p<0.005$) and the group 3 survival (odds ratio 2.2, 95% CI 1.1 to 4.5, $p<0.05$). The cardiac event free survival was influenced by age (odds ratio 1.6, 95% CI 1.2 to 2.1, $p<0.005$) and LV systolic function (odds ratio 1.8, 95% CI 1.3 to 2.5, $p<0.001$). **Conclusion**: Younger female patients with AMI had a more favorable prognosis compared with older female patients. LV systolic fuction was important as a prognostic factor for long-term survival except younger female AMI patients. **(Korean Circulation J 2000;30(10):1245-1256)**

KEY WORDS: Acute myocardialinfarction · Woman · Prognosis · Age.

논문접수일 : 2000년 5월 2일
심사완료일 : 2000년 9월 25일
교신저자 : 하종원, 120 - 749 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 심장내과학교실
전화 : (02) 361 - 7071 · 전송 : (02) 393 - 2041 E - mail : jwha@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

허혈성 심장질환은 미국에서는 남성에서와 마찬가지로 여성에서도 사망 원인 1위이며 특히 65세 이상 여성에서는 그 비중이 더욱 증가하여 중요성이 강조되고 있다.[1-3] 국내에서도 최근 여성에서 발생하는 허혈성 심장질환이 점차 증가하는 추세이다.

여성에서 발생하는 심근경색증은 발생 연령, 임상양상, 위험인자가 남성과 다르며 발병후 사망률과 이환율이 남성보다 높다고 알려져 있다.[4-10] 하지만 지금까지 시행된 심근경색증에 대한 대부분의 연구는 남성과 여성을 모두 포함하는 연구로 이 경우 2 2.7배 이상 많은 남성 환자에 의해서 결과가 주로 결정되어[9][10] 여성 심근경색증 환자에서 연령 증가에 따른 위험인자의 변화와 발병률이 증가하는 이유, 그리고 사망률과 이환율 등이 높은 이유를 정확하게 알기 어려웠다. 또한 현재까지 이들 여성 심근경색증 환자의 장기 예후에 대한 보고는 많지 않은 실정이다. 본 연구의 목적은 여성 심근경색 환자들만을 대상으로 연구하여 연령에 따른 임상양상, 위험인자 및 장기 예후 및 이에 영향을 미치는 인자에 대하여 알아보고자 함이다.

대상 및 방법

대 상

1986년 1월부터 1997년 11월까지 급성 심근경색증으로 연세대학교 의과대학 심장혈관센터에 내원한 여자 환자 513명을 평균 26개월(1 155개월)동안 추적 관찰하였으며, 대상 환자를 1군(젊은연령군 : n=43, 50세 이하), 2군(중간연령군 : n=302, 51세부터 70세), 그리고 3군(고연령군 : n=168, 71세 이상)으로 분류하여 임상 양상, 관동맥 조영술 소견, 위험인자, 병원 경과, 장기 예후와 이에 영향을 주는 인자들을 분석하였다.

방 법

진단과 임상양상

급성 심근경색증의 진단에는 첫째, 심근경색을 시사하는 임상 증상(갑작스런 흉통, 흉부압박감, 호흡곤란, 졸도 등의 증상), 둘째, creatine kinase(CK), aspartate aminotransferase(AST), lactic dehydrogenase(LDH) 등의 심장효소치 상승 소견, 셋째, 심전도상 ST분절 상승, 비정상 Q파, T파의 역전 소견 중 두가지 이상이 있을때 진단하였다.[13] 임상양상으로 내원 당시 증상, 혈압, 심근경색과 협심증의 과거력, Q 혹은 Non-Q 심근경색 여부를 비교하였다. 심장효소 수치로 CK, CK-MB (creatine kinase MB), LDH, LDH isoenzyme, 및 AST 등을 측정하였으며, 좌심실 구혈률(left ventricular ejection fraction, EF)은 심초음파를 이용하여 측정하였다 {LVEF(%)=(%D^2)+([1-%D^2][%L]), where %D^2=($LVED^2$-$LVES^2$)/LV-ED^2×100%, and %L=fractional shortening of the long axis, mainly related to apical contraction, where 15% is normal ; 5%, hypokinetic apex ; 0%, akinetic apex ; -5%, midly dyskinetic apex ; and -10%, apical aneurysm}.[14] 부정맥으로는 심실빈맥(ventricular tachycardia), 심실상성 빈맥(supraventricular tachycardia), 방실전도장애(atrioventricular conduction disturbance), 그리고 심실내 전도 장애(intraventricular conduction disturbance)가 있는 경우를 조사하였다.

위험인자

관동맥질환의 위험인자로 흡연력, 고혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤 혈증, 낮은 수준의 고밀도지단백(HDL), 그리고 심혈관 질환의 가족력 등을 조사하였다. 고혈압은 항고혈압제를 복용하거나 항고혈압제를 복용하기전 혈압이 140/90 mmHg이상, 그리고 심혈관 질환의 가족력은 직접적인 혈연관계가 있는 가족중 심근경색증, 협심증, 뇌졸증, 급성 심장사가 있는 경우로 정의하였다. 혈중 지질의 수치는 심근 경색후 24시간에서 48시간 이내 혹은 8주 이후에 측정한 검사치를 조사에 이용하였으며, 고콜레스테롤 혈증은 12시간 이상 공복후 혈청 콜레스테롤 농도 240 mg/dL이상, 고밀도지단백은 35 mg/dL미만인 경우 위험인자가 있는 것으로 하였다.[15][16] 환자들의 체중과 신장을 이용하여 비만의 정도를 측정하여 이상 체중(ideal body weight)의 120% 이상인 경우를 비만으로 정의하였으며[17][18] 또한 lipoptotein(a)는 30 mg/dL 이상인 경우 위험 수준으로 정하였다.

관동맥 조영술

관동맥 조영술은 좌측 혹은 우측 대퇴동맥을 Seldinger 방법으로 천자한 후 경피적으로 심도자를 삽입하여 Judkins 혹은 Amplatz방법으로 시행하였다. 관동맥 조영술의 판독은 electronic caliper를 이용하여 가장 협착이 심한 부위의 내경과 협착부에서 가장 가까운 거리에 있는 정상 부위의 내경을 비교하여 백분율로 표시하였다. 관동맥 협착이 내경의 50% 미만인 경우 미소병변(minimal lesion), 그리고 70% 미만인 경우 비폐쇄성 병변(nonobstructive lesion)으로 정의하였다.[19]

환자의 추적 관찰

환자의 외래 기록, 재입원 기록, 전화 면담을 통하여 환자의 생존 여부와 심장사건 발생에 대하여 조사하였다. 심장사건(cardiac event)은 심혈관 질환에 의한 사망, 심근경색의 재발, 관동맥 우회술(coronary artery bypass grafting, CABG), 관동맥 확장성형술(percutaneous transluminal cononary angioplasty, PTCA), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 뇌졸증, 그리고 협심증 등을 포함하였으며 이중 앞에서 부터 4가지 사건은 주요심장사건(major cardiac event)으로 다시 분류하였다.

통계적 분석

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였다. 세군 사이의 분율의 비교에는 Chi-square 검정 및 Fisher's exact 검정을 이용하였고, 통계적 유의성이 있는 경우 다시 두군간을 비교하였다. 세군간의 평균치의 비교를 위하여 ANOVA 검정을 사용하였으며, multiple comparison analysis중 Bonferroni 검정을 이용하여 두군간의 비교를 하였다. 환자들의 생존 기간과 사건 발생 기간에 대한 통계는 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였으며 이들의 비교는 Log-rank 검정을 이용하였다. 생존률에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위해서 Cox propotional harzard 모형 분석을 이용하였다. P값은 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

환자들의 기본적인 특징(Table 1)

흉통을 주소로 병원에 내원한 경우는 1군 95.2%, 2군 94.0%인데 반하여 3군에서는 84.5%로 3군에서 2군 보다 유의하게 적음을 알 수 있었다($p<0.005$). 방사통을 호소하는 경우는 1군 74.3%, 2군 55.7%, 그리고 3군 56.5%로 1군에서 2군보다 유의하게 많았다($p<0.05$). 급성 심근경색증 후 좌심실 구혈률은 1군에서는 5117%였으며 2군과 3군은 각각 4514%와 4313%로 1군에서 3군보다 유의하게 높았다($p<0.05$). 치료로 혈전용해제를 투여받은 경우와 관동맥 확장성형술 치료를 시행받은 환자의 수는 3군에서 1군($p<0.005$)과 2군($p<0.001$)보다 유의하게 적었다. 심근경색증 후 병원 내원까지 소요된 시간(delay in admission), 내원시 혈압, 맥박, 그리고 협심증과 심근경색증의 과거력은 세군간에 유의한 차이가 없었다.

관동맥 조영술 소견(Table 2)

관동맥 조영술은 1군 65.1%, 2군 68.5%, 그리고 3군에서는 37.5%가 시행되어 3군에서 1군($p<0.001$)과 2군($p<0.001$)보다 유의하게 적게 시행되었다. 경색관련동맥(infarctrelated artery)의 협착 정도가 50% 미만인 미소 병변을 보이는 경우는 1군에서는 21.4%, 2군에서는 13.6%, 그리고 3군에서는 4.8%로 1군에서 3군보다 유의하게 많았다($p<0.05$).

세 군간의 위험인자의 차잇점(Table 3)

낮은 수준의 고밀도지단백을 가지는 환자는 1군과 2군에서 각각 47.2%와 46.8%였으며 3군에서는 32.9%로 2군에서 3군보다 유의하게 많았다($p<0.01$). 높은 수준의 lipotrotein(a)를 가진 환자가 1군 55.6%, 2군 46.2%, 3군 46.5%로 1군에서 다른 군 보다 많은 경향을 보였으며 비만도 1군 46.9%, 2군 43.5%, 3군 41.0%로 1군에서 다른 군보다 많은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 그외 고콜레스테롤 혈증, 고혈압, 당뇨, 가족력, 흡연력 등의 다른 위험인자도 3군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

초기 입원 기간 중 경과(Table 4)

초기 입원 기간 중 병원 사망률은 1군 4.7%, 2군 14.6%, 그리고 3군에서는 31.5%로 3군에서 1군($p<0.005$)과 2군($p<0.001$)에 비하여 유의하게 많았다. 입원 기간 중 울혈성 심부전은 1군 18.6%, 2군 33.4%, 그리고 3군에서는 54.2%로 3군에서 1군($p<0.001$)과

2군(p<0.001)에 비하여 유의하게 많았고, 2군에서 1군보다 유의하게 많았다(p<0.05). 쇽(shock)은 1군 7.0%, 2군 12.2%, 그리고 3군에서는 24.4%로 3군에서 1군(p<0.005)과 2군(p<0.001)에 비하여 유의하게 많았다. 기계적 합병증은 1군 0%, 2군 6.6%, 그리고 3군에서는 13.7%로 3군에서 1군(p<0.01)과 2군(p<0.01)에 비하여 유의하게 많았고, 부정맥은 1군 16.3%, 2군 20.5%, 그리고 3군에서는 29.2%로 3군에서 2군에 비하여 유의하게 많았다(p<0.05).

퇴원후 추적 관찰(Table 5)

추적 관찰은 82%의 환자에서 이루어졌다. 장기 추

Table 1. Baseline characteristics among the three groups divided by the age

	Group 1 (n=43) [no. (%)]	Group 2 (n=302) [no. (%)]	Group 3 (n=168) [no. (%)]
Age (years)	46±5	62±5	77±5
Delay in admission (days)	7.4±14.6	6.4±8.9	4.3±30.0
systolic BP (mmHg)	131±38	122±33	123±34
diastolic BP (mmHg)	81±21	78±47	73±22
Pulse rate (BPM)	82±23	78±21	85±27
Previous angina			
Present	20 (54.1)	172 (62.5)	92 (63.9)
Duration (days)	483.3±927.4	741.6±1383.6	1084.2±1704.7
Previous MI			
Present	1 (2.7)	11 (4.1)	5 (3.4)
Duration (months)	3.0	31.5±26.5	77.3±35.9
MI site			
Anterior	22 (51.2)	111 (27.0)	61 (36.3)
Inferior	10 (23.3)	88 (29.3)	45 (26.8)
Posterior	6 (14.0)	61 (20.3)	30 (17.9)
Lateral	4 (9.3)	14 (4.7)	10 (6.0)
Others	1 (2.3)	28 (9.3)	22 (13.1)
Chest pain*	40 (95.2)	282 (94.0)	142 (84.5)
Radiation†	26 (74.3)	151 (55.7)	78 (56.5)
Q - MI	33 (76.7)	244 (80.8)	138 (82.1)
Cardiac enzyme			
CK (IU/L)	1477.2±1889.3	1128.2±1150.8	1064.7±930.6
CKMB (IU/L)	129.8±145.9	130.8±152.1	157.7±292.5
LDH (IU/L)	354.0±236.7	542.3±836.6	448.1±485.6
LV ejection fraction (%)‡	51±17	45±14	43±13
EF≤40%	6/27 (22.2)	72/129 (35.8)	46/107 (43.0)
Management			
Thrombolysis§	10 (23.3)	77 (25.6)	11 (6.5)
Direct PTCA	1 (2.3)	6 (2)	1 (0.6)
Rescue PTCA§	12 (27.9)	83 (27.5)	17 (10.1)

Abbreviations : BP denotes blood pressure ; MI, myocardial infarction ; Q-MI, myocardial infarction with Q wave ; CK, creatine kinase ; CK-MB, creatine kinase MB ; LDH, lactate dehydrogenase ; LV, left ventricle ; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty.
* : singnificant difference among three groups (p<0.01). in group 3 significantly less than group 2 (p<0.005)
† : singnificant difference among three groups (p<0.01). in group 1 significantly more than group 2 (p<0.05)
‡ : singnificant difference among three groups (p<0.05). in group 1 significantly better than group 3 (p<0.05)
§ : singnificant difference among three groups (p<0.01). in group 3 significantly less than group 1 (p<0.005) and group 2 (p<0.01)

적 관찰 결과 병원사망을 포함한 전체 사망은 1군 9.3%, 2군 22.8%, 3군 47.0%로 3군에서 1군(p<0.001)과 2군(p<0.001)보다 많았으며 2군에서 1군보다 많았다(p<0.05). 병원 사망을 제외한 추적 관찰 기간 중 사망은 1군 2.7%, 2군 8.3%, 3군 15.5%로 3군에서 2군보다 유의하게 많았다(p<0.05). 심장사건은 1군

Table 2. Coronary angiographic findings among the three groups divided by the age

	Group 1 (n=43) [no. (%)]	Group 2 (n=302) [no. (%)]	Group 3 (n=168) [no. (%)]
C-Angio performed*	28 (65.1)	207 (68.5)	63 (37.5)
Normal	1 (3.6)	2 (1.0)	0
Nonobstructive	2 (7.1)	10 (4.9)	1 (1.6)
No. of diseased vessels			
1	16 (57.1)	81 (39.3)	25 (39.1)
2	5 (17.9)	74 (35.7)	17 (27.0)
3	4 (14.3)	40 (19.4)	20 (31.3)
Site of IRA			
LAD	14 (50.0)	113 (54.9)	31 (49.2)
LCX	2 (7.1)	21 (10.2)	7 (11.1)
RCA	12 (42.9)	73 (35.3)	25 (39.7)
Stenosis of IRA			
Degree of the stenosis (%)	72±37	80±29	85±20
< IRA 70%	8 (28.6)	36 (17.5)	8 (12.7)
< IRA 50%†	6 (21.4)	28 (13.6)	3 (4.8)
LVEDP (mmHg)	20.8±7.6	21.1±8.4	20.7±9.5

Abbreviations : C-Angio denotes cororary angiography ; IRA, infarction related artery ; LAD, left anterior descending artery ; LCx, left circumfles artery ; RCA, right coronary artery ; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure

* : singnificant difference among three groups (p<0.001)in group 3 significantly less than group 1 (p<0.005) and group 2 (p<0.001)

† : singnificant difference among three groups (p<0.001). in group 1 significantly more than gorup 3 (p<0.05)

Table 3. Risk factors analysis among the three groups divided by the age

	Group 1 (n=43) [no. (%)]	Group 2 (n=302) [no. (%)]	Group 3 (n=168) [no. (%)]
Hypercholesterolemia	6 (14.0)	74 (24.4)	33 (19.9)
Low HDL*	17 (47.2)	124 (46.8)	47 (32.9)
Hypertension	26 (60.5)	167 (55.4)	99 (59.6)
Diabetes	14 (32.6)	105 (34.8)	44 (26.5)
Family history	3 (7)	21 (6.9)	6 (3.6)
Smoking	8 (18.6)	63 (20.8)	29 (17.5)
Obesity (IBW > 120%)	15/32 (46.9)	100/230 (43.5)	43/105 (41.0)
High Lp(a)	5/9 (55.6)	42/91 (46.2)	20/43 (46.5)
Total cholesterol (mg/dL)	186.0±53.5	200.4±52.3	193.8±44.1
LDL (mg/dL)	122.9±38.2	133.8±48.4	127.2±41.2
HDL (mg/dL)	37.8±11.1	37.7±11.1	39.8±11.1
Triglyceride (mg/dL)	152.2±78.7	156.2±99.7	193.8±44.1

Abbreviations : Hypercholesterolemia denotes total cholesterol 240mg/dL ; Low HDL, high density lipoprotein 35 mg/dL ; Obesity, ideal body weight (IBW) 120% ; High Lp (a), lipoprotein (a) 30 mg/dL ; LDL, low dendity lipoprotein

* : singnificant difference among three groups (p<0.05). in group 2 significantly more than group 3 (p<0.01)

Table 4. Complications during admission between the groups

	Group 1 (n=43) [no. (%)]	Group 2 (n=302) [no. (%)]	Group 3 (n=168) [no. (%)]
Hospital death*	2 (4.7)	44 (14.6)	53 (31.5)
Congestive heart failure†	8 (18.6)	101 (33.4)	91 (54.2)
Shock*	3 (7.0)	37 (12.2)	41 (24.4)
Mechanical complication‡	0	20 (6.6)	23 (13.7)
Free wall rupture	0	3 (1.0)	6 (3.6)
VSD	0	5 (1.7)	7 (14.2)
MR	0	12 (4.0)	10 (6.0)
Arrhythmia§	7 (16.3)	62 (20.5)	49 (29.2)
VT, VF	3 (7.1)	24 (7.9)	15 (9.6)
SVT	1 (2.4)	7 (2.3)	17 (10.2)
AV and IV conduc dis	3 (7.6)	31 (10.3)	17 (10.2)
Other complications	3 (7.0)	44 (14.6)	15 (8.9)
Post MI angina	1 (2.3)	9 (3.0)	4 (2.4)
Pericarditis	0	2 (0.7)	2 (1.2)
Thromboembolism	1 (2.3)	4 (1.3)	1 (0.6)
LV aneurysm	1 (2.3)	24 (7.9)	8 (4.8)
LV aneuurysm+TE	0	5 (1.7)	0

Abbreviations : RV denotes right ventricle ; VSD, ventricular septal defect ; MR, mitral regurgitation ; VT, ventricular tachycardia ; VF, ventricular fibrillation ; SVT, supraventricular tachycardia ; AV and IV conduc dis, atrioventricular and intraventricular conduction disturbance ; MI, myocardial infarction ; LV, left ventricle ; TE, thromboembolism
* : singnificant difference among three groups ($p<0.001$) in group 3 significantly more than group 1 ($p<0.005$) and group 2 ($p<0.001$)
† : singnificant difference among three groups ($p<0.001$) in group 3 significantly more than group 1 ($p<0.001$) and group 2 ($p<0.001$), in group 2 singnificantly more than group 1 ($p<0.05$)
‡ : singnificant difference among three groups ($p<0.01$) in group 3 significantly more than group 1 ($p<0.01$) and group 2 ($p<0.01$)
§ : singnificant difference among three groups ($p<0.05$). in group 3 significantly more than group 2 ($p<0.05$)

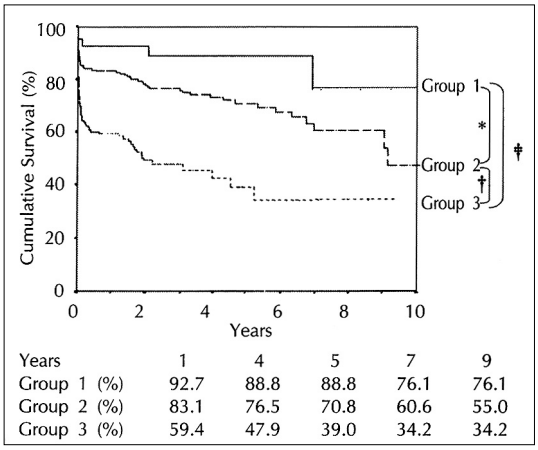
Table 5. Comparison of clinical outcome during follow-up period among the groups

	Group 1 (n=43) [no. (%)]	Group 2 (n=302) [no. (%)]	Group 3 (n=168) [no. (%)]
Total cardiac death a*	4 (9.3)	69 (22.8)	79 (47.0)
Follow-up cardiac death b†	2 (2.7)	25 (8.3)	26 (15.5)
Cardiac event c‡	16 (37.2)	143 (47.2)	109 (64.9)
Major cardiac event d‡	11 (25.6)	101 (33.3)	94 (56.0)
Reinfarction	3 (7.0)	12 (4.0)	8 (4.8)
CABG	2 (4.7)	16 (5.3)	5 (3.0)
PTCA	3 (7.0)	14 (4.6)	5 (3.0)
CHF	4 (9.3)	36 (11.9)	32 (19.0)
Recurrent angina	4 (9.3)	18 (6.0)	5 (3.0)
Last follow up status			
Alive	29 (67.4)	166 (54.8)	65 (38.7)
Death	5 (11.6)	75 (24.8)	80 (47.6)
Lost	9 (20.9)	62 (20.5)	23 (13.7)

Abbreviations : CABG denotes coronary artery bypass grafting ; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasy ; CHF, congestive heart failure
a : Total cardiac death includes hospital death and follow-up cardiac death
b : Follow-up cardiac death excludes hospital death in total cardiac death
c : Cardiac events include cardiac death, reinfarction, CABG, PTCA, CHF, stroke, and recurrent angina
d : Major cardiac events include cardiac death, reinfarction, CABG, and PTCA
* : singnificant difference among three groups ($p<0.001$) in group 3 significantly more than group 1 ($p<0.001$) and group 2 ($p<0.001$) in group 2 significantly more than group 1 ($p<0.05$)
† : singnificant difference among three groups ($p<0.05$) in group 3 significantly more than group 2 ($p<0.05$)
‡ : singnificant difference among three groups ($p<0.001$) in group 3 significantly more than group 1 ($p<0.001$) and group 2 ($p<0.001$)

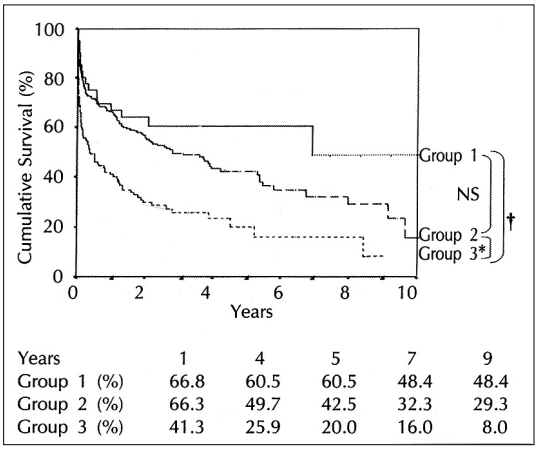
37.2%, 2군 47.2%, 3군 64.9%로 3군에서 1군($p<0.001$)과 2군($p<0.001$)보다 유의하게 많았으며, 주요심장사건도 1군 25.6%, 2군 33.3%, 3군 56.0%로 3군에서 1군($p<0.001$)과 2군($p<0.001$)보다 유의하게 많았다($p<0.001$).

Kaplan-Meier에 의한 생존 분석 결과 세군간에 유의한 생존률의 차이가 있었으며($p<0.0001$, Log Rank Stat=49.4), 1군은 2군($p<0.05$, Log Rank Stat=5.4)과 3군($p<0.0001$, Log Rank Stat=20.1)보다 생존률이 좋았으며 2군은 3군($p<0.0001$, Log Rank Stat=36.6)보다 생존률이 좋았다(Fig. 1). 전체 여성 환자에서 좌심실 구혈률에 따라 장기 생존률에 유의한 차이가 있었다($p<0.05$, Log Rank Stat=27.7)(Fig. 2). Cardiac event free survival에 대한 분석 결과 세군간에 유의한 차이가 있었으며($p<0.0001$, Log Rank Stat=37.5) 1군은 3군보다 좋았고($p<0.0001$, Log Rank Stat=15.4), 2군은 3군보다 좋았다($p<0.0001$, Log Rank Stat=30.2)(Fig. 3). Major cardiac event free survival에 대한 분석 결과도 세군간에 유의한 차이가 있었으며($p<0.0001$, Log Rank Stat=43.0) 1군은 3군보다 좋았고($p<0.0001$, Log Rank Stat=14.8), 2군



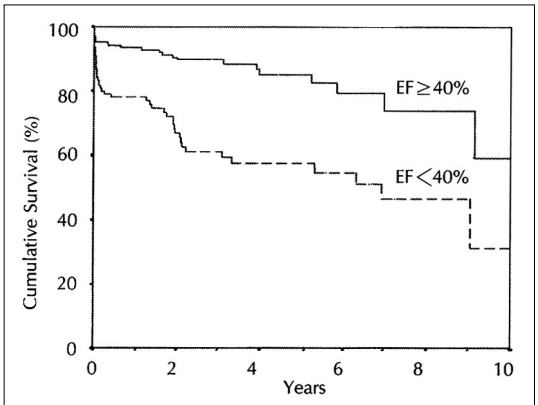
Years	1	4	5	7	9
Group 1 (%)	92.7	88.8	88.8	76.1	76.1
Group 2 (%)	83.1	76.5	70.8	60.6	55.0
Group 3 (%)	59.4	47.9	39.0	34.2	34.2

Fig. 1. Differences in survival among the three groups (note the statistical significant difference of survival among the three groups, p<0.0001, Log Rank Stat=49.4, * : p<0.05, Log Rank Stat=5.4, † : p<0.0001, Log Rank Stat=36.6, ‡ : p<0.0001, Log Rank Stat=20.1).



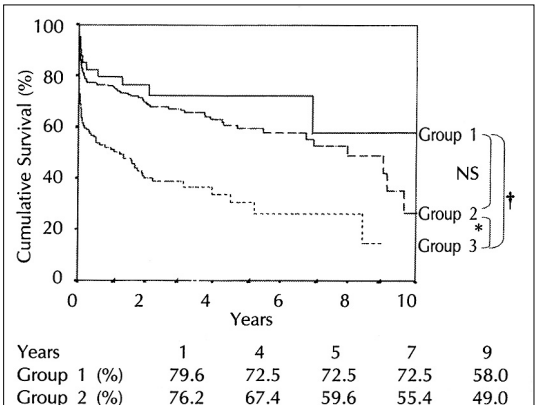
Years	1	4	5	7	9
Group 1 (%)	66.8	60.5	60.5	48.4	48.4
Group 2 (%)	66.3	49.7	42.5	32.3	29.3
Group 3 (%)	41.3	25.9	20.0	16.0	8.0

Fig. 3. Cardiac event free survival among the three groups (note the statistical significant difference of survival among the three groups, p<0.0001, Log Rank Stat=37.5, NS : nonsignificant, * : p<0.0001, Log Rank Stat=30.2, † : p<0.0001, Log Rank Stat=15.4).



Years	1	3	5	7	9
EF≥40% (%)	93.5	89.7	85.4	79.5	73.8
EF<40% (%)	78.3	61.3	57.7	51.4	46.8

Fig. 2. Differences in survivial according to LV ejection fraction (note the statistical significant difference of survival between the two groups, p<0.05, Log Rank Stat=27.7).



Years	1	4	5	7	9
Group 1 (%)	79.6	72.5	72.5	72.5	58.0
Group 2 (%)	76.2	67.4	59.6	55.4	49.0
Group 3 (%)	51.4	38.7	30.4	26.0	13.0

Fig. 4. Major cardiac event free survival among the three groups (note the statistical significant difference of survival among the three groups, p<0.0001, Log Rank Stat=43.0, NS : nonsignificant, * : p<0.0001, Log Rank Stat=36.4, † : p<0.0001, Log Rank Stat=14.8).

은 3군보다 좋았다(p<0.0001, Log Rank Stat=36.4)(Fig. 4).

Cox proportional harzard 모형 분석 결과 전체 환자에서 장기 생존률에 영향을 미치는 독립 인자는 혈전용해요법(odds ratio 3.6, 95% 신뢰구간 1.3 9.9, p<0.05), 좌심실 구혈률의 저하(odds ratio 3.0, 95% 신뢰구간 1.8 5.0, p<0.001) 및 연령(odds ratio 2.4, 95% 신뢰구간 1.5 3.8, p<0.001)이었다. 하지만 연령과 혈전용해요법의 간섭작용(interaction)을 조사한 결과 p값이 0.06으로 marginal interaction을 보였다. 따라서 각각의 군에서 Cox proportional harzard 모형 분석 결과 장기 생존률에 영향을 미치는 독립 인자는 1군에서는 발견할 수 없었으며, 2군에서는 좌심실 구혈률의 저하(odds ratio 3.8, 95% 신뢰구간 1.7 8.3, p<0.005), 그리고 3군에서도 좌심실 구혈률의 저하(odds ratio 2.2, 95% 신뢰구간 1.1 4.5, p<0.05)가 중요하

였다. 장기 cardiac event free survival에 영향을 미치는 독립인자는 연령(odds ratio 1.6, 95% 신뢰구간 1.2 2.1, p<0.005), 좌심실구혈률의 저하(odds ratio 1.8, 95% 신뢰구간 1.3 2.5, p<0.001)였으며, major event free survival에 영향을 주는 인자는 연령(odds ratio 1.8, 95% 신뢰구간 1.3 2.6, p<0.005)이었다.

고 찰

허혈성 심장질환의 빈도는 폐경전 여성에는 매우 낮으나 폐경후 급속히 증가하여 폐경은 여성에서 죽상동맥경화의 위험인자로 알려져 있다.[12)20-23)] 물론 폐경이란 여성 개인마다 시기가 다르며 일정 시점이 아니라 기간을 의미하므로 정확한 나이의 구분은 어렵다. 하지만 일반적으로 우리나라 여성의 평균 폐경 연령은 47.6세로 보고되고 있으며 기존의 대부분의 연구에서 50세의 나이를 폐경의 기준으로 연구가 시행되어서 본 연구에서도 50세를 젊은연령군과 중간연령군을 구분하는 기준으로 하여 폐경이 여성 심근경색증의 발병에 미치는 영향을 분석하였다.[20)24)] 중간연령군과 고연령군의 구분은 일반적인 혈전용해요법외 많은 심근 경색의 치료가 70세 나이를 기준으로 차이가 있으며, 인간의 평균 수명을 고려하며, 기존의 다른 심근경색증 연구 대부분이 70세를 기준으로 고연령군을 구분하는 것을 근거로 70세를 기준으로 하였다.[25)26)]

임상 양상

젊은연령군과 중간연령군은 대부분 흉통을 주증상으로 내원하였으나, 고연령군에서는 15% 이상의 환자가 흉통 없이 호흡곤란, 혹은 실신 등의 다른 증상을 주소로 내원하였다. 따라서 고령군의 환자에서 심근경색증 진단시 전형적인 흉통을 동반하지 않는 경우에 대한 주의가 요구된다 하겠다. 기존의 보고에 따르면 젊은연령군은 고연령군에 비하여 심근경색증의 과거력이 있는 환자의 수가 적으며 심근경색증의 과거력을 가진 환자는 예후가 나쁘다고 보고되고 있다.[19)27)] 하지만 이러한 결과는 기존의 대부분의 연구가 남녀 전체 환자를 대상으로 하여 남자의 비율이 여자보다 약 2.0 2.7배 이상 많아 심근경색증의 과거력을 가진 환자의 수가 많고 환자의 예후에도 영향을 받는다고 생각할 수 있다. 본 연구에서는 심근경색증의 과거력에 연령군간의 차이가 없었다.

위험인자

허혈성 심장질환에서 위험인자의 상대적인 중요성은 남녀간 차이가 있으며 여성에서는 수축기 고혈압과 당뇨병이, 남성에서는 고 콜레스테롤 혈증과 흡연이 중요하다고 보고되고 있다.[28-32)] 일부 보고에 따르면 남성과 여성에서 위험인자 각각의 증감에 따른 위험도의 증감폭은 같지만 여성에 있어서 위험인자의 절대량이 남자보다 적다고 보고하여 여성에 있어서 허혈성 심장질환이 남성보다 적은 원인으로 제시하였다.[28)] 여성에서 허혈성 심장질환의 빈도가 폐경기 이후 급속히 증가하는 것은 폐경기 이후 에스트로겐 분비 감소가 원인으로 설명되고 있다. 에스트로겐이 심장을 보호하는 효과는 저밀도지단백(LDL)이 감소하고 고밀도지단백이 증가하는 지질의 변화,[33)34)] 내피 의존성 혈관 확장반응의 보전,[35-38)] 항산화 효과, 그리고 세포외 기질에 미치는 영향 등이 중요하다고 알려져 있다.[39)] 물론 일부에서는 연령이 증가함에 따라 발생하는 혈중 지질의 변화나 혈압의 상승에 따른 영향을 에스트로겐의 분비 감소에 따른 변화와 감별하기 힘들기 때문에 단순히 에스트로겐의 분비 감소가 심혈관 질환이 증가하는 원인이라고 단정하기는 어렵다고[21)] 주장하기도 하지만 에스트로겐이 여성 심근경색의 증가에 미치는 영향은 일반적으로 받아들여지고 있는 주장이다. 하지만 본 연구에서는 총콜레스테롤 수치와 저밀도지단백 수치가 중간연령군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 낮은 수준의 고밀도지단백을 가진 환자의 수는 젊은연령군과 중간연령군에서 고연령군보다 많았다. 이러한 현상은 젊은연령군과 중간연령군 환자의 심근경색증 발생에 낮은 수준의 고밀도지단백의 중요성을 의미한다고 할 수 있으나 이에 대한 전향적 대규모 연구는 없으므로 확실한 언급은 어렵다. 최근 보고에 의하면 젊은 여성에서는 lipoprotein (a)가 허혈성 심질환을 유발하는 중요한 원인 인자라는 보고가 있으며[40)41)] 또한 lipoprotein (a)가 에스트로겐 투여시 감소하며, 이도 에스트로겐의 심장보호 효과의 한 기전일 것으로 주장하는 연구도 있다.[40)41)] 본 연구에서도 lipoprotein (a)가 높은 환자가 젊은연령군에서 약 9% 정도 다른 군보다 많은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며 또한 lipoprotein (a)를 측정한 대상 수가 많지 않아 이에 관

해서는 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 비만은 동맥경화증의 독립적인 위험인자는 아니나 다른 위험인자인 고지혈증, 고혈압 등과 상호 연관을 갖고 있다고 알려져 있으며[42] 일부 보고에서는 비만이 중년 여성의 관동맥질환의 강한 위험인자로 작용한다고 하였다.[43)44)] 본 연구에서 비만은 젊은연령군에서 많았으나 통계적 유의성은 없었으며 중년 여성에서 증가하는 소견을 보이지 않았다. 그 외 당뇨병, 흡연력, 가족력 등의 다른 위험인자에서도 연령에 따른 차이는 없었다. 일부 보고에서는 경구 피임약의 경우 젊은 여성에서 심근경색증과 연관이 있으며 특히 흡연력이 있는 경우 연관성은 증가하는 것으로 보고 되고 있다.[45 - 47)] 하지만 본 연구의 경우 젊은연령군의 수가 적고 경구 피임약에 대한 정보가 확실하지 않아 이점에 대해서는 평가가 이루어지지 못했다.

관동맥 조영술 소견

관동맥 조영술은 고연령군에서 다른 군보다 유의하게 적게 시행되어 고연령군에서 치료에 소극적인 경향을 반영하였다. 관동맥 조영술에서 경색관련동맥의 협착 정도가 50% 미만으로 경미한 경우는 젊은 여성 환자에서 유의하게 많았으며 이러한 점은 기존의 남녀 모두를 포함한 연구에서도 동일한 결과를 관찰할 수 있었다.[15)19)]

추적 관찰 결과

여성 심근경색증의 경우 평균적으로 나이가 많아 허혈성 심장질환의 유병율은 여성과 남성에서 6 10년 정도 차이를 두고 평형을 이룬다고 한다.[48)] 특히 여성 심근경색증은 발병시 고혈압, 당뇨병, 그리고 울혈성 심부전 등의 합병증이 많아 남성에 비해 높은 병원 사망률과 1년 사망률을 보이며, 심근경색후 심근경색증의 재발, 협심증, 그리고 울혈성 심부전이 흔하다고 알려져 있으며,[4 - 10)49 - 51)] 일부 보고에서는 관동맥 조영술 소견이나 좌심실 구혈율은 남녀간에 차이가 없음에도 불구하고 여성에서 울혈성 심부전의 발생이 높다고 하였다.[10)] 이러한 원인으로는 증상 발현시 고령인 경우가 많고, 당뇨, 고혈압, 비만 등의 동반이 많으며 치료에 있어서도 소극적인 점 등이 원인으로 생각되고 있다.[10)21 - 26)49 - 51)] 본 연구에서도 특징적으로 고령에서 혈전용해요법, 관동맥 확장성형술 등의 치료가 고연령군에서 유의하게 적게 시행되었으며 합병증을 가진 경우가 유의하게 많았고 병원내 경과가 불량하였다. 따라서 이러한 치료 내용과 환자의 고령 등의 원인이 여성 고령 환자에서 예후가 불량한 원인으로 작용할 것으로 생각될 수 있으나 여성 자체가 조기 사망에 독립적인 위험인자로 작용하는지는 본 연구에서는 알 수 없었다.[8 - 10)52)]

장기 생존률과 심장 사건 자유 생존률에 영향을 미치는 인자 : 퇴원후 장기 생존률에 있어서도 연령이 젊은 군일수록 생존률이 유의하게 좋았다. 특히 7년 생존률의 경우 젊은연령군이 고연령군보다 약 42% 더 높은 좋은 결과를 보였다. 좌심실 구혈률의 저하 여부는 생존률에 유의하게 영향을 주는 인자였지만 젊은연령군 단독으로는 좌심실 구혈률에 따른 생존률의 차이를 관찰할 수 없었다. 7년 cardiac event free survial과 major cardiac event free survival에 있어서도 젊은연령군이 좋은 결과를 보였다.

Cox proportional harzard 모형 분석 결과 전체 환자에서 장기 생존률에 영향을 미치는 독립 인자는 혈전용해요법, 좌심실 구혈률 저하 및 연령이 중요하였다. 하지만 혈전용해요법의 결정에는 연령이 중요하며 따라서 혈전용해요법과 연령의 간섭작용을 조사한 결과 marginal interaction소견이 관찰되었다. 따라서 각각의 연령군을 구분하여 생존에 영향을 미치는 독립인자를 검사한 결과 1군에서는 영향을 미치는 독립 인자를 관찰할 수 없었으며 2군과 3군에서는 좌심실 구혈률만이 영향을 미치는 독립 인자로 밝혀졌다. 따라서 전체 환자에서 혈전용해요법이 장기 생존률에 영향을 미치는 인자로 나타난 것은 연령과의 간섭작용에 의한 것으로 생각할 수 있다. Cardiac event free survial에 영향을 주는 인자는 연령과 좌심실 구혈률 저하가 중요하였으며, major cardiac event free survival에 영향을 주는 인자로는 연령만이 중요하였다.

본 연구를 통하여 여성 심근경색증 환자에서 젊은연령군은 고령군에 비하여 관동맥 질환의 정도가 경미하였고, 장기 생존률과 cardiac event free survival이 양호함을 알수 있었다. 또한 장기 생존률에 영향을 주는 인자로는 중간연령군과 고연령군에서 좌심실 구혈률의 저하가 중요하였으며, cardiac event free survival에는 연령, 좌심실 구혈률의 저하가 중요하였다.

요 약

연구목적 :

본 연구는 여성 급성 심근경색증 환자에서 연령에 따른 임상 양상, 관동맥 조영술 소견, 위험인자, 병원 경과, 장기 예후와 이에 영향을 주는 인자에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법 :

급성 심근경색증으로 내원한 여자 환자 513명을 1군(젊은연령군 : n=43, 50세 이하), 2군(중간연령군 : n=302, 51세부터 70세), 그리고 3군(고연령군 : n=168, 71세 이상)으로 분류하여 평균 26개월(1 155개월)동안 심장사건을 포함한 임상 경과에 대하여 추적관찰하였다. 심장사건(cardiac event)은 사망, 심근경색 재발, 관동맥 우회술, 관동맥 확장성형술, 심부전, 뇌졸증, 그리고 협심증 재발 등을 포함하였다.

결 과 :

1) 좌심실 구혈률은 1군 51.0±16.7%, 2군 44.9±13.9%, 3군 42.8±13.3%으로 1군에서 3군보다 유의하게 높았다(p<0.05). 치료로 혈전용해제 투여와 관동맥 확장성형술은 3군에서 1군(p<0.005)과 2군(p<0.001)보다 유의하게 적게 시행되었다. 관동맥 조영술상 경색관련동맥의 협착 정도가 50% 미만인 미소 병변을 보이는 경우는 1군 21.4%, 2군 13.6%, 3군 4.8%으로 1군에서 3군보다 유의하게 많았다(p<0.05). 위험인자로 낮은 수준의 고밀도지단백을 갖는 경우는 1군 40.5%, 2군 41.3%, 3군 29.6%으로 2군에서 3군보다 유의하게 많았다(p<0.01). 병원 경과 중 병원 사망과 쇽은 3군에서 1군(p<0.005)과 2군(p<0.001)보다 유의하게 높았고 울혈성 심부전은 3군에서 1군(p<0.001)과 2군(p<0.001)보다 유의하게 많았으며 2군에서 1군(p<0.001)보다 유의하게 많았다.

2) 생존 분석 결과 세군간에 유의한 생존률의 차이가 있었으며 젊은 연령군일 수록 생존률이 좋았다(7년 생존률 : 1군 - 76.1%, 2군 - 60.6%, 3군 - 34.2%, p<0.0001, Log Rank Stat=49.4). Cardiac event free survival도 세군간에 유의한 차이가 있었으며(7년 생존률=1군 - 48.4%, 2군 - 32.2%, 3군 - 16.0%, p<0.0001, Log Rank Stat=37.5), 1군은 3군보다 좋았고(p<0.0001, Log Rank Stat=15.4), 2군도 3군보다 좋았다(p<0.0001, Log Rank Stat=30.2). Cox proportional harzard 모형 분석 결과 장기 생존률에 영향을 미치는 독립 인자는 1군에서는 발견할 수 없었으며, 좌심실 구혈률의 저하가 2군(odds ratio 3.8, 95% 신뢰구간 1.7 8.3, p<0.005)과 3군(odds ratio 2.2, 95% 신뢰구간 1.1 4.5, p<0.05)에서 중요하였다. Cardiac event free survival에 영향을 미치는 독립 인자로는 연령(odds ratio 1.6, 95% 신뢰구간 1.2 2.1, p<0. 005) 및 좌심실 구혈률의 저하(odds ratio 1.8, 95% 신뢰구간 1.3 2.5, p<0.001)가 있었다.

결 론 :

여성 급성 심근경색증 환자에서 젊은연령군은 고령군에 비하여 관동맥 질환의 정도가 경미하였고, 장기 생존률과 cardiac event free survival이 양호하였다. 장기 생존률에 영향을 미치는 인자로는 중간연령군과 고연령군에서 좌심실 구혈률의 저하가 중요하였으며, cardiac event free survival에는 연령, 좌심실 구혈률의 저하가 중요하였다.

중심 단어 : 급성 심근경색증 · 여성 · 예후 · 연령.

REFERENCES

1) Wenger NK, Speroff L, Packard B. *Cardiovascular health and disease in women. N Engl J Med 1993;329:247-56.*
2) Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 341:217-25.*
3) Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Werf FV, Aylward P, Topol EJ, Califf RM, for the GUSTO IIb investigators. *Sex, clinical presentaion, and outcome in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1999;341:226-32.*
4) Pulleti M, Sunseri L, Curione M, Erba SM, Borgia C. *Acute myocardial infarction: Sex-related differeces in prognosis. Am Heart J 1994;108:63-6.*
5) Wenger NK. *Coronary disease in women. Annu Rev Med 1985;36:285-94.*
6) Lerner D, Kannel WB. *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986;111: 383-90.*
7) Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis V, Poole WK, Strauss HW, Willerson JT, Jaffe AS, Robertson T, Passamani E, Braunwald E, and MILIS Group. *Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: Adverse prognosis for women, particularly black women. J Am Coll Cardiol 1987;9:473-82.*
8) Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J. *Acute myocardial infarction in women: Influence of gen-*

der on mortality and prognostic variables. Am J Cardiol 1988;62:1-7.

9) Fiebach NH, Viscoli CM, Horovitz RI. *Differences between women and men in survival after myocardial infarction: Biology or methodology? JAMA 1990;263:1092-6.*
10) Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, and Israeli SPRINT investigators. *In hospital and 1-year mortality in 1,521 women after myocardial infarction comparison with 4,315 men. Circulation 1991;83:484-91.*
11) Park WS, Bae Y, Ahn YK, Park JC, Cha KS, Seo JP, *et al. Clinical characteristics of korean women with ischemic heart disease. Korean Circulation J 1998;28:82-8.*
12) Lerner DJ, Kannel WB. *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26 year follow-up of Framinham population. Am Heart J 1986;111: 383-90.*
13) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. *Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 1994;90:583-612.*
14) Gonzalez Juanatey JR, Garcia Acuna JM, Fernandez MV, Cendon AA, Fuentes VC, Carcia Bengoechea JB, de la Pena MG. *Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: Implications for the surgical management of aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:273-80.*
15) Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCE) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA 1993; 269:3015-23.*
16) Jeong PH, Lee JY, Yoo BS, Shim KY, Lee SH, Hwang SO, *et al. Acute myocardial infarction in the young adult. Korean Circulation J 1998;28:8-14.*
17) Must A, Dallal GE, Dietz WH. *Reference data of obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht 2) and treceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr 1991; 53:839-46.*
18) Hlimes JH, Dietz WH. *Guidelines for overweight in adolescent preventive services: Recommendations from an expert committee. Am J Clin Nutr 1994;59:307-16.*
19) Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD. *Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis. J Am Coll Cardiol 1995;26: 654-61.*
20) Kim CJ, Kwak MH, Kim KM, Lee KJ, Chung YS, Min YK, *et al. Effect of hormane replacement therapy on lipoprotein (a) and lipids in postmenopausal women. Korean Intern Med J 1997;52:858-64.*
21) Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. *Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987;316: 1105-10.*
22) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. *Menopause and risk of cardiovascular disease. Ann Intern Med 1976;85:447-52.*
23) Knopp RH. *The effect of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of arteriosclerotic vascualar disease. Obstet Gynecol 1988;72:23S-30S.*
24) Min BK, Ku BS. *Research for menopause of Korean women. Korean Obstet & Gyneco J 1985;28:167-74.*
25) Stengart RM, Packer MP, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, Sollano J, Katz S, Basta LL, Lewis SJ, Gottlieb SS, Berstein V, McEwan P, Jacobson K, Brawn EJ, Kulkin ML, Kantrowitx NE, Peffer MA. *Sex difference in the management of coronary arterial disease. N Engl J Med 1991;325:226-8.*
26) Hunhn FE, Rachely CE. *Coronary artery disease in women: Risk factors, evaluation, treatment and prevention. Arch Intern Med 1993;153:2626-36.*
27) Skinner JS, Albert CJ, Goudevenos J, Fraser C, Odemuyiwa O, Hall RJC, Adams PC. *Prospective study of patients aged 5years or less with acute myocardial infarction between 1981 and 1985: Outcome 7 years and beyond. Br Heart J 1995;74:604-10.*
28) Isles CG, Hole DJ, Hwthorne VM, Lever AF. *Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: Comparison with men. Lancet 1992;339:702-6.*
29) Stokes J 3d, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. *The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham population. Circulation 1987;75:V65-73.*
30) Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular disease: The Franmingham study. JAMA 1979;241:2035-8.*
31) Pan Wh, Cedres LB, Liu K. *Relationship in clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. Am J Epidemiol 1986;123:503-16.*
32) Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL, Cohn BA, Edelstein SL. *Sex differences in fasting glycemia as a risk factor for ischemic heart diseasedeath. Am Heart J 1987;114:251-7.*
33) Barrett-Connor E. *Estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy and cardiovascular disease. Am J Med 1993;95 (suppl 5A):40S-3S.*
34) Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. *Variable expression of estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. Circulation 1994;89:1501-10.*
35) Collin P, Jiang C, Shay J, Moss J. *In vitro EDRF-dependent coronary artery relaxation to physiologic concentration of 17es-tradiol: Modulation by in vivo sex hormone status [Abstract]. Circulation 1993;88 (suppl 1):I-79.*
36) Chester A, Jiang C, Sarrel P, Borland J, Yacoub M, Collins P. *17 β-estradiol induces endothelium-dependent relaxation in human coronary arteries in vivo [Abstract]. Circulation 1993;88 (suppl 1):I-78.*
37) Gilligan DM, Badar DA, Quyyumi AA, Panza JA, Cannon RO. *Differential effects of estrogen in postmenopausal women with presence or absence vascular dysfunction [Abstract]. J Am Coll Cardiol 1994;23:377A.*
38) Cole TJ, Lamping KG. *Effects of gender on coronary microvascular response to endothelin [Abstract]. J Am Coll Cardiol 1994;23:163A.*
39) Gerhard M, Ganz P. *How do we explain the clinical benefit of estrogen. Circulation 1995;92:5-10.*
40) Kim JC, Jang HC, Cho DH, Min YK. *Effects of hormone*

replacement therapy on lipoprotein (a) and lipid in post menopausal women. Arterioschler Thromb 1994;14:275-9.

41) Soma M, Fumagalli R, Paoletti R. *Plasma Lp (a) concentration after oestrogen and progestagen in postmenopausal women (Letter) Lancet 1991;1:612-23.*

42) Park YB. *Acute myocardial infarction in the young adult. Korean Circulation J 1998;28:3-4.*

43) Hurbert HB, Manning F, Patriaca MM, William PC. *Obesity as a risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow up of participants in the Framingham heart study. Circulation 1983;67:968-76.*

44) Manson JE, Graham AC, Meir JS, Walter CW, Bernard R, Richard RM, Frank ES, Charles HH. *A prospective study of obesity and risk of coronray heart disease in women. N Engl J Med 1990;29:882-9.*

45) Jensen G, Nyboe J, Appleyard M, Schnohr P. *Risk factors for acute myocardial infarction in Copenhagen II: Smoking, alcohol intake, physical activity, obesity, oral contraception, diabetes, lipids, and blood pressure. Eur Heart J 1991;12:298-308.*

46) Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP, Klatskey AL, Ziel HK, Wolf S. *Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. Obstet Gynecol 1996;88:939-44.*

47) Benacerraf A, Scholl JM. *Coronary spasm and thrombosis associated with myocarcial ifnarciton in patient with nearly normal coronary arteries. Circulation 1983;67:1147-50.*

48) Castelli WP. *Cardiovascular disease in women. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1553-60.*

49) Peter T, Harper R, Luxton M, Pennington C, Sloman JG. *Acute myocardial infarction in women: the influence of age on complications and mortality. Med J Aust 1978;1:189-91.*

50) Murdaugh CL, O'Rourke RA. *Coronary heart disease in women: Special considerations. Curr Probl Cardiol 1988;13:73-156.*

51) Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, Kent KM, Gruentzig AR, Detre KM, Passamani ER. *Sex differences in eartly and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. Cirulation 1985;71:90-7.*

52) Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N. *Risk factors and in-hospital course of first episode of myocardial infarciton or acute coronary insufficiency in women. J Am Coll Cardiol 1988;11:932-6.*