

헤파린 부착 JO 스텐트와 미부착 JO 스텐트 삽입술 후의 장기 추적 성적 비교

계명대학교 의과대학 내과학교실, 인제대학교 서울 백병원 내과학교실*

남창욱 · 김권배 · 김기영 · 김성열 · 권택근 · 이영수
조봉기 · 손봉준 · 한성욱* · 김기식 · 김윤년

Comparison of Long Term Follow-up Outcomes after Heparin-coated JO stent™ and Un-coated JO stent™ Implantation

Chang Wook Nam, M.D., Kwon Bae Kim, M.D., Ki Young Kim, M.D.,
Seong Yeol Kim, M.D., Taek Kun Kwon, M.D., Young Soo Lee, M.D.,
Bong Ki Cho, M.D., Bong Jun Son, M.D., Seong Wook Han, M.D.*,
Kee Sik Kim, M.D., Yoon Nyun Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital of Inje University Medical*

=Abstract=

The risk of acute or subacute closure after angioplasty has been minimized by using stent deployment. However, restenosis rating 20%~30% after stenting is still most important limiting factor for stenting.

We investigated a long-term effect of implantation of a heparin-coated JO stent compared with the use of un-coated JO stent. Thirty eight patients were assigned heparin-coated JO stent {21 patients, JO(H)} or uncoated JO stent (17 patients, JO). All clinical and angiographic parameters were retrogradely reviewed. They were followed up monthly and performed follow-up coronary angiography 7 months later. The clinical and angiographic parameters were statistically not different between two groups, except hypertension {JO:18%, JO(H):52%, p<0.05}. The reference diameter was 3.12 ± 0.53 mm in JO and 2.85 ± 0.43 mm in JO(H) ($p=0.071$). The minimum luminal diameter after stenting was not significantly different{ 2.91 ± 0.52 mm in JO, 2.78 ± 0.42 mm in JO(H), $p=0.381$ }. The restenosis rate of JO was 32% and JO(H), 35% ($p=0.545$). Over seven months follow up, it seems that a strategy of elective stenting with heparin-coated JO stent was not more effective than uncoated JO stent.

Key words : Heparin-coated stent, restenosis

서 론

관상동맥 성형술은 관상동맥 협착병변의 치료에 널리 시행되는 확립된 치료방법으로 전 세계적으로 연간 수십만명, 국내에서도 연간 만명 이상의 환자들이 시술 받고 있다. 그러나 기존의 관상동맥 풍선확장술은 시술 후 초기에 발생하는 급성 폐쇄와 수개월 이내에 30~50%에서 발생하는 재협착이 극복해야 할 주 문제점으로 대두되었다(Meier, 1988). 이들 문제점을 해결하기 위한 여러 새로운 기구와 약물 요법들이 적용되었으며 이중 스텐트 시술은 관상동맥 성형술의 20년 역사에서 가장 획기적인 것이었다. 하지만 스텐트 삽입술 후에도 20~30% 정도 재협착이 발생하며 (Fischmann *et al.*, 1994; Serruys *et al.*, 1994), 그 원인으로 신생내막의 증식 등이 중요기전으로 밝혀지면서(Hoffmann *et al.*, 1996) 재협착을 억제하고자 하는 여러 연구가 시도되었다. 여기에는 약물 요법(Pepine *et al.*, 1990; Kastrati *et al.*, 1997; EPISTENT investigators, 1998; Yamasaki *et al.*, 1998; Topol *et al.*, 1999), 국소 약물 전달 요법(Serruys *et al.*, 1996 & 1998), 국소 방사선 요법(King, 1999), 유전자 요법(Allen *et al.*, 1989; EPIC investigators, 1994) 등이 있고, 혜파린을 부착한 스텐트도 제시되었다(Serruys *et al.*, 1996 & 1998). 혜파린은 혈액응고 활성화를 방해하고 활성화된 혈액응고 인자를 억제하여 혈소판이 혈관 벽에 부착되는 것을 막아줄 수 있다. 이러한 효과로 Scheerder *et al.* (1997)은 돼지의 관상동맥에서 혜파린을 부착한 스텐트를 사용하여 혈전의 형성이 감소됨을 보고하였으며, 이미 국내에서도 동물실험으로 혜파린 부착 스텐트를 이용한 재협착 방지 연구가

있었다(박형욱 외, 1999). 이 연구는 관상동맥 질환을 가진 성인을 대상으로 혜파린 부착 스텐트와 미부착 스텐트를 삽입하여 재협착 방지에 대한 장기간의 효과를 비교하였다.

재료 및 방법

1. 대상

1996년 12월부터 1998년 7월까지 관상동맥 풍선확장술 후 잔여 협착이 40% 이상이거나 혈관박리에 의한 폐쇄 등으로 인하여 스텐트를 삽입한 환자 중에서 JO 스텐트 (JOMED international AB, Helsingborg, Sweden)를 사용한 환자를 대상으로 하였다. JO 스텐트는 유연성(flexibility)이 매우 뛰어난 관형(tubular) 스텐트로 혜파린을 부착한 것과 부착하지 않은 두 종류가 있다.

대상환자는 모두 85명(JO 스텐트(이하 JO라 함) 40명, 혜파린 부착 JO 스텐트{이하 JO(H)라 함} 45명)이었으며 병원기록을 토대로 하여 후향적으로 조사하였다. 이들 중 추적 관상동맥 조영술을 시행한 38명(JO 17명, JO(H) 21명)에 대해 스텐트 삽입 전 후 및 추적 관상동맥 조영술을 비교 검토하였다.

JO군 중 추적 조영술을 받지 않은 23명의 경우 환자가 검사를 거부하였으며 이중 1명에서 흉통이 있었고 이외의 환자는 흉통의 재발이 없었다. JO(H)군 중 추적 조영술을 받지 않은 24명 중 1명은 시술 당시 급성 심근경색증으로 쇼크 상태에서 일차성 스텐트 삽입술을 시행 받았고 다음날 혀혈성 심실부정맥으로 사망하였으며 그 외 환자에는 흉통의 재발이 없었다(Table 1.).

Table 1. Clinical characteristics of study population

	JO*	JO(H)†	P value
Number of patients	40	45	
Follow-up patients(%)	17(42.5)	21(46.7)	NS‡
Recurred chest pain(%)	5(29.4)	5(23.8)	NS
Number of lesions	19	23	NS
Non follow-up patients(%)	23(57.5)	24(53.3)	NS
Recurred chest pain	1(4.3)	1(4.2)	NS

* : heparin uncoated JO stent; † : heparin coated JO stent;

‡ : non-specific > 0.05.

2. 스텐트 삽입술

풍선확장술과 스텐트 삽입술은 대퇴동맥 접근을 통한 표준 방법에 의하여 시행되었다. 모든 환자는 시술 하루 전부터 시술 1개월 후까지 항혈소판제제로 aspirin 200mg/일과 ticlopidine 500mg/일을 사용하였고 이후 aspirin은 지속 사용하였다. 시술 시작 시 헤파린을 7,000-10,000단위 정주 후 시술 1시간이 경과하면 1,000단위씩 추가로 정주하였다. Single plane cardiac angiography system (PolyDIA-GNO-ST C2, Philips CO, Netherlands)을 이용한 X-선 투시 유도 하에 관상동맥의 기시부에서 유도관(guiding catheter, Judkin type)을 위치하였고, 유도관을 통하여 협착병변이 있는 원위부까지 유도 철선 (Floppy II® -ACS CO, U.S.A.)을 위치하였다. Digital cardiac imaging system (Philips CO, Netherlands)의 DCI-VD 프로그램을 이용하여 정확한 기준 혈관의 크기를 측정한 후, 유도 철선 위로 풍선과 혈관 내경의 비가 1:1이 되는 크기의 풍선도자(Viva® or Maxxum®-Scimed CO, U.S.A.)를 선택하여 병변 중앙에 위치시키고 평균 60초간 6기압 정도의 압력을 가하여 풍선확장술을 시행하였다. 이후 잔여

협착이 40% 이상이거나 혈관박리에 의한 폐쇄 등이 있는 경우에 JO 스텐트를 삽입하였으며 스텐트 삽입 시 평균 30초 7기압으로 압력을 가하여 확장하였다.

3. 관상동맥 조영상 분석

관상동맥 조영술 분석은 두 명의 전문의에 의해 이루어졌으며 유도관의 굽기를 내경 측정을 위한 표준으로 사용하였다. 콤파스(caliper)를 이용한 정량적 혈관 조영 분석법(quantitative coronary angiographic analysis, QCA)에 따라 혈관 내경 협착 정도, 최소 혈관 내경 및 기준 혈관 내경을 구하였다. 측정은 시술 전, 시술 후 및 추적 검사 시에 측정하였고 확장기에 여러 방향에서 보아 가장 좁은 경우의 직경으로 하였다. 혈관 조영상 재협착은 추적 혈관 조영술 시 혈관 내경의 50%이상 협착이 있는 경우로 정의하였다. 병변의 형태는 ACC/AHA 평가에 따라 A, B1, B2, C형으로 분류하였다.

4. 추적검사

환자는 1개월 간격으로 외래 추적하였고 추적 관상동맥 조영술은 일차적으로 외래 추적 중에 홍통이 재발되거나 급성 관동맥 증후군

으로 내원한 환자에서 시행하였고, 이차적으로 스텐트 삽입 6개월 후에 시행하였으며, 조영술은 스텐트 삽입술을 시행할 때와 같은 방법으로 시행하였다. 이 연구는 85명 중 추적 관상동맥 조영술을 시행한 38명(44.7%)을 대상으로 하였고 각 군의 2명에서 2병변에 스텐트를 삽입하여 모두 42병변을 분석하였다.

5. 통계

각 변수들의 측정치는 평균과 표준편차($mean \pm SD$)로 표시하고 비교는 SPSS 7.5[®](Statstical package for social science, SPSS Co, U.S.A.) 통계처리 프로그램을 이용하여 Student t test와 Chi-square test를 시행하였고 통계적으로 의미가 있는 경우는 p값이 0.05미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 대상환자군

전체 85명에서 JO군은 40명 중 17명

(42.5%)에서 추적 관상동맥 조영술을 시행 받았고, JO(H)군은 45명 중 21명(46.7%)에서 시행 받았다. 남/여 비는 JO군에서 15/2명이고 JO(H)군에서 14/7명이었으며, 평균 연령은 JO군 58 ± 9 세였고 JO(H)군은 61 ± 9 세였다. 흡연, 고지질혈증, 당뇨병의 빈도는 차이를 보이지 않았으나 고혈압은 JO(H)군에서 11명(52%)으로 JO군 3명(18%)에 비해 빈도가 높았다. 혀혈성 심질환의 진단에 따른 분포는 유의한 차이가 없었다(Table 1. & 2.). 추적 조영술을 시행 받은 17명중에 5명(29.4%)에서 흉통의 재발이 관찰되었다. JO(H)군은 추적 조영술을 받은 21명 중 5명(23.8%)에서 흉통의 재발이 있었다.

2. 스텐트 삽입 전 관상동맥 조영 소견

스텐트를 삽입한 관상동맥의 부위, 병변의 형태학적 양상 및 유의한 협착을 가진 관상동맥 수에서는 두 군간에 차이를 보이지 않았으나 좌회선 동맥(left circumflex artery)에 시술이 JO에서 8예(42%), JO(H) 9예(40%)로 가장 많았고, ACC/AHA 평

Table 2. Clinical characteristics of follow-up patients

	JO*	JO(H)†	P value
Number of patients	17	21	
Men / Women(%)	15/2(88/12)	14/7(67/33)	NS*
Age (year)	58 ± 9	61 ± 9	NS
Smoking (%)	13(76)	12(57)	NS
Hypertension(%)	3(18)	11(52)	0.028
Hypercholesterolemia (%)‡	3(18)	9(43)	NS
Diabetes mellitus (%)	6(35)	3(14)	NS
SA/UA/AMI (%)¶	6/6/5(35/35/30)	8/9/4(38/43/19)	NS

* : heparin uncoated JO stent;

† : heparin coated JO stent;

‡ : defined as total cholesterol > 240 mg/dl;

¶ : SA-stable angina, UA-unstable angina, AMI-acute myocardial infarction;

* : Non-specific > 0.05.

가에 따른 형태는 B2형이 JO 7예(37%), (Table 3.). JO(H) 11예(48%)로 많았으며, 경색에 관련된 혈관의 시술은 각각 4병변이 있었다 기준 혈관의 크기는 JO군에서 $3.12 \pm 0.53\text{mm}$, JO(H)군에서 $2.85 \pm 0.43\text{mm}$

Table 3. Angiographic characteristics of follow-up patients

	JO*	JO(H) [†]	P value
Number of lesion	19	23	
Vessel treated (%)	LAD [*]	6(32)	NS [‡]
	LCX	8(42)	
	RCA	5(26)	
Lesion morphology [†] (%)	A	5(26)	NS
	B1	5(26)	
	B2	7(37)	
	C	2(11)	
Infrct-related artery(%)	4(21)	4(17)	NS

* : heparin uncoated JO stent;

† : LAD-left anterior descending artery, LCX-left circum artery, RCA-right coronary artery

‡ : heparin coated JO stent; † : according to ACC/AHA grading system;

‡ : Non-specific > 0.05.

이고, 3mm 이하가 JO군에서 47%(9예), JO(H)군에서 74%(17예)로 JO(H)군이 JO군에 비해 작은 경향이 있으나 통계적인 유의성은 없었다($p > 0.071, 0.074$). 병변의 최소 직경은 JO군에서 $0.49 \pm 0.88\text{mm}$, JO(H)군 $0.36 \pm 0.25\text{mm}$ 로 JO군에서 크

게 측정되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 병변의 길이는 JO군 $12.6 \pm 7.5\text{mm}$, JO(H)군 $12.4 \pm 6.1\text{mm}$ 로 유사하였고, 협착의 정도도 JO군 $88.8 \pm 11.0\%$, JO(H)군 $85.5 \pm 10.7\%$ 로 차이가 없었다 (Table 4.).

Table 4. Quantitative angiographic analysis

	JO*	JO(H) [†]	P value
Number of lesion	19	23	
Reference diameter(mm)	3.12 ± 0.53	2.82 ± 0.43	NS [‡]
Arterial size $< 3.0\text{mm}$ (%)	9(47)	17(74)	NS
Arterial size $\geq 3.0\text{mm}$ (%)	10(53)	6(26)	NS
Minimal lumen diameter (mm)	0.49 ± 0.88	0.36 ± 0.25	NS
Stenosis diameter (%)	88.8 ± 11.0	85.5 ± 10.7	NS
Lesion length (m)	12.6 ± 7.5	12.4 ± 6.1	NS

* : heparin uncoated JO stent;

† : heparin coated JO stent

‡ : Non-specific > 0.05.

3. 스텐트 삽입 시 소견

스텐트 삽입 시 사용된 스텐트의 길이는 JO군에서 17.3 ± 6.1 mm이고 JO(H)군에서 17.2 ± 5.7 mm로 유사하였고 풍선에 가한 압력은 JO군 7.1 ± 1.2 기압, JO(H)군 7.7 ± 1.3 기압으로 차이를 보이지 않았으며,

압력을 가한 시간은 두 군에서 같이 평균 31초였다. 풍선과 혈관의 직경 비율은 각각 0.93과 0.98이었고, 스텐트 후 병변의 최소 직경은 JO군에서 2.91 ± 0.52 mm JO(H)군 2.78 ± 0.42 mm보다 크게 나왔으나 통계적인 의의는 없었다(Table 5.).

Table 5. Quantitative angiographic analysis during stenting

	JO*	JO(H) [†]	P value
Stent implantation			
Stent length(mm)	17.3 ± 6.1	17.2 ± 5.7	NS [‡]
Ballon pressure(atm)	7.1 ± 1.2	7.7 ± 1.3	NS
Balloon time(sec)	31 ± 8	31 ± 5	NS
Ballon artery ratio	0.93 ± 0.70	0.98 ± 0.40	NS
After stent			
MLD [‡] (mm)	2.91 ± 0.52	2.78 ± 0.42	NS
Diameter stenosis(%)	6.6 ± 7.5	2.6 ± 4.5	NS

* : heparin uncoated JO stent;

† : heparin coated JO stent;

‡ : minimal lumen diameter;

‡ : Non-specific > 0.05.

4. 장기 추적 성적

추적 관상동맥 조영술은 JO군에서는 스텐트 삽입 후 평균 6.2 ± 2.6 개월에 시행되었고, JO(H)군에서는 평균 7.6 ± 3.0 개월에 시행되었다. 관상동맥 조영술 상 기준 혈관의 크기는 JO군에서 2.94 ± 0.59 mm, JO(H)군 2.70 ± 0.49 mm로 스텐트 삽입 전보다 감소되기는 하였으나 두 군간의 통계적 차이는 없었고 스텐트 삽입 전과 같이 JO군에서 크게 측정되었다. 병변의 최소 직경 또한 JO군 1.61 ± 1.11 mm, JO(H)군 1.56 ± 1.01 mm로 유의한 차이를 보이지 않았고 스텐트 삽입 전후의 측정치와 비교하여 동일한 변화를 보였다(Figure. 1.). 결과적으로 50% 이상의 재협착은 JO군에서 6명 (32%), JO(H)군에서 8명(35%)로 나타났으며 이중에 기준 혈관의 크기가 3.0mm이

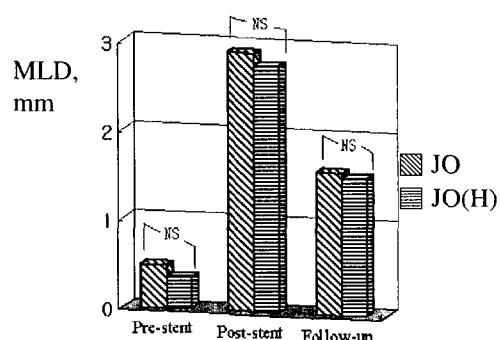


Figure. 1. Serial changes of minimal lumen diameter (MLD) of stenting vessel. There are no significant differences between JO stent (JO) and heparin coated JO{JO(H)} stent group.

상의 경우는 각 군에서 1예에서만 재협착이 발생하였다(Table 6., Figure. 2.).

Table 6. Follow-up quantitative angiographic analysis

	JO*	JO(H)†	P value
Number	19	23	
Follow-up angio graphic interval(month)	6.2±2.6	7.6±3.0	NS‡
Reference diameter(mm)	2.94±0.59	2.70±0.49	NS
Minimal lumen diameter(mm)	1.61±1.11	1.56±1.01	NS
Stenosis diameter(%)	44.9±37.1	4.84±33.6	NS
Restenosis(%)	6(32)	8(35)	NS
arterial size < 3.0 mm(%)	5(55.6)	7(41.2)	NS
arterial size ≥ 3.0 mm(%)	1(10)	1(16.7)	NS
Target lesion revascularization	5(26.3)	7(30.4)	NS

* : heparin uncoated JO stent;

† : heparin coated JO stent;

‡ : Non-specific > 0.05.

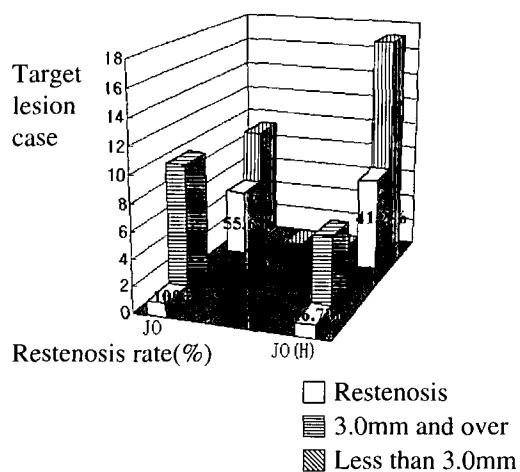


Figure. 2. Restenosis rate according to stenting vessel size. There are definite difference in restenosis rate between stenting vessel size, but relatively not clear difference between stent type.

고 칠

관상동맥 성형술은 관상동맥 협착병변 치료에 널리 시행되는 확립된 치료 방법이며 세계적으로 널리 시술되고 있다(박종철 외, 1998). 관상동맥 풍선확장술은 시술이 비교적 간편하고 관동맥협착의 주원인인 관동맥 죽상병변을 확장시켜 원인적 치료가 가능하여 혀혈성 심질환의 핵심적 치료법으로 자리 를 잡았고 성공률도 95% 이상을 나타내고 있다(조승연, 1992; 박종철 외, 1998). 하지만 풍선확장술은 시술 후 5~10% 정도에서 내막박리 혹은 혈전형성으로 혈관이 폐쇄되는 급성 합병증(박종철 외, 1998)과 6개월 이내에 30~50% 정도의 환자에서 발생할 수 있는 재협착이라는 만성 합병증이 문제로 제기되었고(Nobuyoshi et al, 1988; Serruys et al, 1988). 이를 문제점을 해결하기 위한 시도 중 특히 스텐트 시술은 관상동맥 성형술의 20년 역사에서 가장 획기적인 것이었다(Sigwart et al, 1988). 스텐트 시술

은 급성 탄성 반동을 줄이고 내막이 박리된 혈관에서 효과적으로 사용되어 급성 폐쇄를 줄였고 풍선확장술에 비해 더 넓은 혈관 직경을 얻을 수 있었다. 뿐만 아니라 혈관의 재구성에 의한 만성 위축을 줄여 장기적으로는 재협착의 빈도를 줄여 주었다(Painter *et al.*, 1995). 하지만 스텐트 시술을 통해서도 재협착은 20~30%정도로 더 이상 줄어들지 않았으며(Serruys *et al.*, 1994; Fischmann *et al.*, 1994) 동물실험과 혈관 내 초음파 검사 등을 통해 재협착의 기전이 풍선 확장술시와 차이가 있음을 알게 되었다(Hoffmann *et al.*, 1996; Mintz *et al.*, 1996).

스텐트 삽입 후 혈관 재협착 기전으로는 혈관의 탄성반동(elastic recoil), 국소적 혈전형성(Scheerder *et al.*, 1997), 평활근 세포의 증식(Hoffmann *et al.*, 1996), 기질의 형성 및 혈관 재구성(Mintz *et al.*, 1996) 등 여러 인자들이 복합적으로 관여하지만 이 중에서도 평활근 세포의 과증식에 의한 신생내막 증식과 혈관 재구성에 의한 만성 혈관 위축이 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다(Hoffmann *et al.*, 1996; Mintz *et al.*, 1996). 풍선확장술 후의 재협착은 주로 혈관 재구성에 의한 만성 혈관 위축이 주된 원인으로 여겨지며(Mintz *et al.*, 1996) 이는 앞에서 언급한 스텐트 삽입술로 그 빈도를 약 10~20% 정도 낮출 수 있었다. 반면 스텐트 삽입 후에는 혈관의 만성적 위축은 감소되었으나 시술에 의한 혈관 손상은 더 심할 수 있고 평활근 세포 과증식에 의한 신생내막의 증식이 강화되어 재협착을 유발하였다(Hoffmann *et al.*, 1996). 따라서 재협착의 예방을 위해 내막증식을 억제하고자 하는 연구로 항혈소판제제(Kastrati *et al.*, 1997), 혈소판 glycoprotein

IIb/IIIa 억제제(The EPISTENT investigators, 1998; Topol *et al.*, 1999), 성장억제제(Yamasaki *et al.*, 1998), 스테로이드(Pepine *et al.*, 1990) 등의 약물요법과 국소 약물 전달요법(Serruys *et al.*, 1996&1998), 국소 방사선요법(King, 1999), 유전자요법(Allen *et al.*, 1989; EPIC investigators, 1994) 등이 시도되었으며 이 중에서 국소 약물 전달요법의 방편으로 헤파린 부착 스텐트가 효과적인 것으로 제시되었다.

헤파린은 혈액응고 활성화를 방해하고 활성화된 혈액응고 효소를 억제하며 혈소판이 혈관 벽에 부착되는 것을 막아줄 수 있다. 이러한 효과로 Scheerder *et al* (1997)은 돼지의 관상동맥에서 헤파린을 부착한 스텐트를 사용하여 미부착 스텐트에 비해 혈전의 형성이 감소됨을 보고하였다. Benestent-II 연구에서도 한 개의 심한 관동맥 협착병변을 가진 안정성 협심증 환자에서 헤파린 부착 스텐트를 삽입 시 재협착율을 낮출 수 있었다고 보고하였고(Serruys *et al.*, 1996 & 1998) 이미 국내에서도 돼지 관상동맥에 국산 헤파린 부착 스텐트를 시술하여 신생내막 형성을 억제함으로 스텐트 재협착에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였다(박형우 외, 1999). 이외에도 스텐트 재협착에 영향을 주는 여러 임상적 요인들이 있는데 여기에는 스텐트 삽입 후 병변의 최소직경, 병변의 길이, 기준 혈관의 직경, 삽입된 스텐트 수, 시술 후 남은 혈관박리의 정도, 당뇨병, 만성 완전폐쇄 병변 등이며 이 중에서도 스텐트 삽입 후 병변의 최소직경이 가장 중요하다고 알려져 있다(Hoffmann *et al.*, 1998; Gunn & Cumberland, 1999).

이 연구에서 사용된 JO 스텐트는 헤파린이 부착된 것과 되지 않은 두 종류가 있으며 스

텐트의 적응이 되는 환자에서 삽입하고 이들 중에 추적 관상동맥 조영술을 시행 받은 환자를 대상으로 후향적인 분석을 하였다. 결과적으로 헤파린 부착 JO 스텐트의 재협착율은 35%로 미부착 JO 스텐트의 32%에 비해 높게 나왔으나 그 차이는 통계적인 유의성을 나타내지 못하였다. 따라서 본 연구의 결과로는 헤파린 부착 스텐트는 장기 추적 시 재협착율을 낮추지 못하였다. 이는 헤파린이 혈전 형성의 억제에는 효과가 있으나 재협착의 가장 중요한 원인인 신생내막의 증식을 억제하지 못함으로 인해 나타난 결과일 수 있다.

연구 결과를 분석하여 보면 헤파린 부착 스텐트와 미부착 스텐트를 삽입한 환자의 배분에 있어 다른 임상적인 요소들은 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 한가지 차이점은 JO(H)군에서 고혈압의 빈도가 더 높았다. 하지만 이는 재협착의 빈도를 증가시키는 인자가 아니므로 의미를 가지기 어렵다. 또한 기준 혈관의 직경이 JO군에서 $3.12 \pm 0.53\text{mm}$ 로 JO(H)군의 $2.85 \pm 0.43\text{mm}$ 에 비해 다소 크나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였고, 이로 인하여 스텐트 후 병변의 최소 직경은 JO에서 $2.91 \pm 0.52\text{mm}$ 로 JO(H) $2.78 \pm 0.42\text{mm}$ 보다 크게 나왔으나 통계적인 의의는 없었다. 더욱이 JO(H)군에서 기준 혈관과 스텐트 삽입 후 혈관 최소직경이 작은 경향을 가짐에도 불구하고 재협착의 빈도에 차이를 보이지 않아 헤파린 부착 스텐트가 재협착을 줄여줄 수 있을 가능성은 시사함으로 향후 3.0mm이하의 작은 혈관을 대상으로 면밀한 연구가 필요하다. 기준 혈관의 직경이 3.0mm이상의 혈관에서는 재협착이 각각의 군에서 1에만 있어 빈도가 매우 낮았으며, 이는 알려진 바와 같이 재협착에 중요한 인

자로 기준 혈관의 직경이 작용한다(Mintz et al, 1996)는 사실을 확인할 수 있었다.

이 연구의 제한점은 스텐트를 삽입한 환자 수에서 비해 추적 관상동맥 조영술을 시행한 환자가 45% 전후로 모든 환자에서 추적 혈관 조영술을 시행하지 못하였다는 점이다. 또 Benestent 연구 등과는 달리 대상 환자의 허혈성 질환의 정도도 다르고 병변이 있는 혈관의 수 및 그 정도가 매우 다양하여 충분히 많은 환자가 대상이 되어야 의의가 높아질 것으로 여겨진다.

결론적으로 관동맥 협착질환에서 스텐트를 삽입한 후 재협착을 줄이기 위해 시행한 국소 약물 전달 요법 중 헤파린 부착 스텐트 삽입은 미부착 스텐트에 비해 관상동맥의 재협착율을 줄여주지 못하였다. 하지만 더 많은 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구가 이러한 결론을 확인하기 위해 필요할 것으로 생각된다.

요 약

관상동맥 풍선확장술에 비해 스텐트 삽입술은 재협착을 약 10% 감소시켰으나 신생내막의 증식으로 인하여 20~30% 정도 재협착이 여전히 발생하고 있으며 이를 억제하기 위해 국소 약물 전달 요법인 헤파린 부착 스텐트가 제시되었다. 본 연구는 JO 스텐트를 시술 받은 환자를 대상으로 헤파린 부착 스텐트와 미부착 스텐트 서로간에 재협착 방지에 대한 효과를 비교하고자 하였다.

1996년 12월부터 1998년 7월까지 관상동맥 풍선확장술 후 JO 스텐트를 사용한 85명 중 추적 관상동맥 조영술을 시행한 38명(JO 스텐트(JO) 17명, 헤파린 부착 JO 스텐트 {JO(H)} 21명)에 대해 비교 분석하였다. 추적 관찰은 1개월 간격으로 이루어졌으며

추적 관상동맥 조영술은 스텐트 삽입 후 평균 7개월에 시행되었다.

각 군의 2명에서 2병변에 스텐트를 삽입하여 모두 42병변을 분석하였다. JO군의 평균 연령은 58 ± 9 세, 남자 15명(88%)이고 JO(H)군은 61 ± 9 세, 남자 14명(67%)이었으며 흡연, 고지질혈증, 당뇨병의 빈도는 차이를 보이지 않았으나 고혈압은 JO(H)에서 11명(52%)으로 JO 3명(18%)에 비해 빈도가 높았다. 스텐트를 삽입한 관상동맥의 부위, 병변의 형태학적 양상 및 유의한 협착을 가진 관상동맥 수에서는 두 군간에 차이를 보이지 않았고 기준 혈관의 크기는 JO에서 3.12 ± 0.53 mm, JO(H)에서 2.85 ± 0.43 mm로 JO(H)에서 작았으나 통계적인 유의성은 없었다. 병변의 최소 직경, 길이, 협착의 정도, 스텐트의 길이도 유사하였고, 스텐트 후 병변의 최소 직경은 JO에서 2.91 ± 0.52 mm로 JO(H) 2.78 ± 0.42 mm보다 크게 나왔으나 이는 기준 혈관의 크기 차이로 발생하였다고 여겨지며 통계적인 의의는 없었다. 추적 관상동맥 조영술 상 기준 혈관의 크기는 JO에서 2.94 ± 0.59 mm, JO(H) 2.70 ± 0.49 mm로 스텐트 삽입 전과 같이 JO에서 크게 측정되었다. 병변의 최소 직경 또한 JO 1.61 ± 1.11 mm, JO(H) 1.56 ± 1.01 mm로 유의한 차이를 보이지 않았고 결국 50% 이상의 재협착은 JO에서 6명(32%), JO(H)에서 8명(35%)으로 나타났다.

결론적으로 관동맥 협착질환에서 스텐트를 삽입한 후 재협착을 줄이기 위해 시행한 국소 약물 전달 요법 중 헤파린 부착 스텐트 삽입은 미부착 스텐트에 비해 재협착율을 줄여 주지 못하였다. 하지만 더 많은 환자를 대상으로 하는 전향적인 연구가 이러한 결론을 확인하기 위해 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 박형우, 정명호, 장양수 외: 국산 헤파린 부착 스텐트의 돼지 관상동맥 스텐트 재협착에 대한 효과. *순환기* 1999;29(5):498-506.
- 박종철, 정명호, 김주환 외: 고령 환자에서 관상동맥 중재술의 특징. *순환기* 1998;28: 256-261.
- 조승연: 경피적 경혈관 관상동맥 확장술. *순환기* 1992;22:905-911.
- Allen JN, Richard EP, Victor JD : Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured Rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1419-1424.
- Fischmann DL, Leon MB, Baim DS, et al : A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331(8):496-501.
- Gunn J, Cumberland D : Does stent design influence restenosis? *Eur Heart J* 1999; 20:1009-1013.
- Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al: Patterns and mechanisms of in-stent restenosis : a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-1254.
- Hoffmann R, Mintz GS, Hehran R, et al : Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:43-49.
- Kastrati A, Schuhlen H, Hausleiter J, et al : Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy : six-

- month angiographic follow-up of the intra-coronary stenting and antithrombotic regimen(ISAR). *Circulation* 1997;96:462-467.
- King SB : Radiation for restenosis. Watchful waiting. *Circulation* 1999;99:192-194.
- Meier B : Restenosis after coronary angioplasty: review of the literature. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl C):1-6.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al: Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty : serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-623.
- Painter JA, Mintz GS, Gary S, et al : Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz- Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995;75(5): 398-400.
- Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, et al: A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990;81:1753-1761.
- Scheerder ID, Wang K, Wilczek K, et al: Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents. *Circulation* 1997;85:1549-1553.
- Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon : a quantitative angiographic study in 342-consecutive patients at 1, 2, 3 and 4 months. *Circulation* 1988;77:361-371.
- Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, et al : A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-495.
- Serruys PW, Emanuelsson H, Giessen W, Lunn AC, Kiemeney F, Macaya C: Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries : early outcome of the Benestent-II Pilot study. *Circulation* 1996;93:412-422.
- Serruys PW, Ben VH, Hans B, Victor L, Eulogio G Carlos M : Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease(Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-681.
- Sigwart U, Kaufmann U, Goy JJ, et al: Prevention of coronary restenosis by stenting. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl C):31-37.
- EPISTENT investigators:Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
- Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al: Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicenter randomized trial. EPISTENT investigators. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting. *Lancet* 1999;354:2019-2024.
- EPIC investigators:Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-961.
- Yamasaki M, Hara K, Ikari Y, et al:Effects

of cilostazol on late lumen loss after *Cardiovasc Diagn* 1998;44:387-391.
Palmaz-Schatz stent implantation. *Cathet*