

약물 용출 스텐트 시술 후 스텐트 부위 혈관의 혈관 재형성과 후기 획득 불완전 스텐트 밀착

김효은·허승호·김권배·김윤년·한성욱·김형섭·윤혁준·조윤경·원기범·김인철

계명대학교 의과대학 내과학교실

Positive Peri-Stent Vascular Remodeling and Late-Acquired Incomplete Stent Apposition in Intravascular Ultrasound (IVUS) after Drug-Eluting Stent Implantation

Hyo Eun Kim, M.S., Seung Ho Hur, M.D., Kwon Bae Kim, M.D., Yoon Nyun Kim, M.D.,
Seongwook Han, M.D., Hyungseop Kim, M.D., Hyuck Jun Yoon, M.D.,
Yun Kyeong Cho, M.D., Ki Bum Won, M.D., In Cheol Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Received: March 11, 2015

Accepted: April 23, 2015

Corresponding Author: Seung Ho Hur, M.D.,

Department of Internal Medicine,

Keimyung University School of Medicine,

56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7949

E-mail: shur@dsmc.or.kr

• The authors report no conflict of interest in this work.

The peri-stent vascular changes after 2nd generation drug-eluting stent (2G DES) implantation have not been fully investigated compare to 1st generation DES (1G DES). From March 2003 to October 2010, patients receiving percutaneous coronary intervention (PCI) with either 1G or 2G DES were retrospectively included. All patients underwent intravascular ultrasound (IVUS) at post-procedure and 8-12 months after PCI. A total of 281 patients (1G DES: 201 patients with 217 lesions and 2G DES: 80 patients with 88 lesions) were enrolled. The incidence of positive peri-stent vascular remodeling (PPVR) and late-acquired incomplete stent apposition (LAISA) were investigated by IVUS images. Major adverse cardiac events (MACE) up to 3 years were also evaluated. The lesion and the stent length were shorter, and the stent size was larger in the 2G DES group. The incidences of PPVR and LAISA were lower in the 2G DES group before and after propensity score matching. However, the incidence of 3-year MACE were not different between the two groups. Independent predictors for PPVR or LAISA were stent length and 1G DES implantation. These results suggested that biocompatible stent system in 2G DES might have reduced peri-stent vascular changes.

© Copyright

Keimyung University School of Medicine 2015

Key Words : Drug-eluting stents, Incomplete stent apposition, Intravascular ultrasound, Ischemic heart disease

서론

허혈성 심장질환에서 관상동맥의 중재적 치료 방법으로 많이 이용되고 있는 약물 용출 스텐트(drug-eluting stent, DES)의 삽입은 일반 금속 스텐트(bare metal stent, BMS)를 삽입하는 것에 비해 스텐트 부위에 발생하는 신생내막 증식을 현저하게 감소시켰다[1-3]. 하지만 DES는 손상된 혈관내피세포의 정상적 치유를 지연시키고 스텐트 strut 주위에서 만성적인 염증을 유발하여 스텐트가 삽입된 병변 부위에서 혈관의 변형을 초래할 수 있는데 이는 1세대 DES에서 주로 보고되었다[4,5]. 이러한 단점을 극복하고자 개발된 2세대 DES는 1세대 DES에 비해 스텐트 재질이 개선되었고 스텐트 두께가 얇아졌으며 약물 용출에 관여하는 polymer를 변화시켜 1세대에 비해 생체 적합성(biocompatibility)을 향상시켰다. 하지만 관상동맥 병변에서 2세대 DES 치료 후 병변 부위의 혈관 변화를 관찰한 연구는 많지 않은 실정이다. 이에 본 연구에서는 1세대와 2세대 DES를 시술받은 허혈성 심장질환 환자에서 기저 및 추적 관상동맥 조영술 시에 시행한 혈관 내 초음파(intravascular ultrasound, IVUS)를 이용해 스텐트 부위의 관상동맥의 변화를 관찰하고 이들의 장기적 임상결과를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

2003년 3월부터 2010년 10월까지 계명대학교 동산의료원 심장내과에 내원하여 허혈성 심장질환으로 진단받고 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)을 시행 받은 환자 중 1세대 혹은 2세대 DES를 삽입한 환자들을 대상으로 하였다. 시술 당시와 8-12개월 내에 추적 혈관 내 초음파 검사를 시행 받은 281명의 환자가 포함되었는데 1세대 DES군이 201명(217개 병변), 2세대 DES군이 80명(88개 병변)이었다. 1세대 DES군에는 sirolimus 용출 스텐트(Cypher®, Cordis Corp., Miami Lakes, FL,

USA)와 paclitaxel 용출 스텐트(Taxus Liberte®, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA), 2세대 DES군에는 zotarolimus 용출 스텐트(Endeavor Resolute®, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA)와 everolimus 용출 스텐트(Xience V®, Abbott Vascular Corp., Santa Clara, CA, USA; Promus® stent, Boston Scientific Corp. MA, USA)가 포함되었다. 제외 기준으로는 심인성 쇼크, 좌주간지 병변, 스텐트 내 재협착 병변, 심장 구혈률이 30% 미만, 사용되는 약물에 알레르기 출혈 소견, 임신, 심한 석회화 또는 허상으로 인하여 IVUS 영상이 판독 불가능한 경우였다.

2. 중재시술

환자는 PCI 전에 아스피린(300 mg 용량)과 클로피도그렐(300 mg 또는 600 mg 용량) 치료를 받았다. 헤파린은 100 IU/kg의 용량으로 모든 환자에 주입하였고 시술이 1시간 이상 지속될 경우 매 시간마다 2,000 IU의 추가 헤파린을 주입하였다. 관상동맥 중재술은 요골 또는 대퇴 동맥에 6 또는 7 French 유도관을 사용하여 0.014 인치(0.35 mm) 유도철선을 통해 시행하였다. 협착률(percent diameter stenosis, % DS)은 시각적인 추정에 기초하여 측정되었고 시술에 사용되는 스텐트의 크기는 관상동맥 조영술 혹은 IVUS를 통하여 결정되었다. 스텐트 종류는 시술자의 판단에 따라 결정되었다.

3. 관상동맥 조영술

정량관상동맥조영술(quantitative coronary angiography, QCA)은 QCA 소프트웨어(Quantcor QCA, version 4.0, Pie Medical Imaging, Maastricht, the Netherlands)를 사용하여 시술 전, 시술 직후 그리고 8-12개월 이내 추적검사 시 기준 혈관직경(reference vessel diameter), 협착률, 최소 내강직경(minimal lumen diameter, MLD), 후기내강손실(late lumen loss)을 각각 측정하였다. 후기내강손실은 시술 직후 최소내강직경과 추적검사 시 최소내강직경의

차이로 계산하였다.

병변 혈관에서 관상동맥 혈류의 정도에 따라 thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 등급으로 분류하였으며 american college of cardiology/american heart association (ACC/AHA) Task Force 기준[6]에 따라 복합병변인 B2 혹은 C 병변의 빈도를 조사하였다.

4. IVUS 영상 획득 및 분석

IVUS는 40 MHz 트랜스듀서가 탑재된 3.2 French 모노레일 sheath를 이용하여 촬영하였다(Atlantis® SR Pro Imaging Catheter, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA). 모든 환자에서 IVUS 검사 전 관상동맥 내 니트로글리세린 200 µg을 시술 전 투여하였다. 카테터는 병변 원위부 10 mm까지 삽입하였고, 자동 폴백 시스템을 이용하여 0.5 mm/s의 속도로 영상을 획득하였다. 폴백을 시작하기 전에 카테터 트랜스듀서의 위치를 확인하기 위해서 조영제를 이용하여 관상동맥 촬영을 시행하였다.

IVUS 분석은 Echoplague 소프트웨어(Indec Systems, Mountain View, California, USA)를 통하여 시행하였다. 기본적으로 혈관, 내강 그리고 스텐트 단면적 측정은 스텐트 내 분절과 근위부 참조 혈관 및 원위부 참조 혈관에서 1.0 mm 간격으로 측정하였다. 참조 혈관 부위는 스텐트 경계부로부터 근위부 또는 원위부 5.0 mm로 정의하였다. 단 영상에 결가지가 포함되어 있을 경우 결가지 시작 전 프레임을 측정하였다. 용적 측정은 Simpson's rule을 이용하여 계산하였고 용적 지수는 용적과 스텐트 길이의 비로 계산하였다 (volume index, VI). 죽상반과 혈관중막 용적(plaque plus media volume index, P+M VI)은 혈관 용적(external elastic membrane volume index, EEM VI)과 내강 용적(lumen volume index, LVI)의 차이로 계산하였다. 신생내막 용적(neointimal volume index, NVI)은 스텐트 용적(stent volume index, SVI)과 내강 용적의 차이로 계산하였고 신생내막 용적 퍼센트(percent neointimal volume obstruction, % NIVO)는 신생내막 용적과 스텐트 용적비에 100을 곱한 값으로 구하였다. 신생내막 용적 변화는 혈관 내

초음파를 시행하여 추적검사 때 결과 수치와 시술 직후 결과 수치의 차이로 계산하였다. 스텐트 부위 혈관의 혈관 재형성은 시술 직후 혈관 용적 지수에 대한 추적검사와 시술 직후 혈관 용적 지수 차이의 비로 계산하였다. 혈관 재형성(positive peri-stent vascular remodeling, PPVR)은 혈관 용적 지수가 시술 직후보다 추적검사 때 10% 초과한 경우로 정의하였다. 후기 획득 스텐트 불완전 밀착(late-acquired incomplete stent apposition, LAISA)은 스텐트 시술 직후 시행한 혈관 내 초음파에서 스텐트의 완전한 밀착 소견이 관찰되었으나 추적 혈관 내 초음파에서 적어도 1개 이상의 스텐트 strut이 혈관 내벽과 분리되는 경우로 정의하였다.

Acute incomplete stent apposition (ISA)는 스텐트 삽입 후 시행한 혈관 내 초음파에서 ISA가 관찰되는 경우며 Resolved ISA는 ISA가 시술 직후에 관찰되었으나 추적검사에선 관찰되지 않은 경우로 정의하고 Persistent ISA는 ISA가 시술 직후와 추적검사 시 모두 관찰되는 경우로 정의하였다. 저하된 좌심실 구혈률은 50% 미만인 경우로 정의하였다.

5. 임상경과

1세대와 2세대 DES 시술 후 1년, 2년, 3년째까지의 임상적 경과를 관찰하였다. 일차적 종결점은 PPVR과 LAISA의 발생빈도로 정의하였으며 이차적 종결점으로 시술 3년째 심인성 사망률, 심근경색증 그리고 목표혈관 재개통률의 빈도 및 스텐트 혈전증 빈도로 정의하였다.

6. 통계분석

통계 분석은 SPSS version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 시행하였다. 모든 자료는 빈도수(%) 또는 평균 ± 표준편차로 제시하였다. 두 군 간의 이산형 변수는 Pearson 카이제곱 검정 또는 Fisher's 정확한 검정을 이용한 교차분석을 사용 하였고 연속형 변수는 독립표본 T 검정을 사용하여 분석하였다. 두 군 간의 시술인자 차이를 최소화하기 위해 병변길이, 시술

직후의 직경 협착률, 스텐트 크기 및 스텐트 길이를 포함하여 병변으로 1:1 성향점수 짝짓기 방법을 시행하였다. 스텐트 부위 혈관의 혈관 재형성 또는 후기 획득 불완전성 스텐트 밀착의 예측인자를 찾기 위해 단변량 로지스틱 회귀분석에서 유의확률 0.1 미만인 변수를 선택하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석하고 교차비 및 95% 신뢰구간으로 제시하였다. 유의확률이 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결과

1. 환자의 기본 특성 및 시술관련 특성

2세대 DES군과 1세대 DES군의 평균 연령과 남자의 비율은 61 ± 10세와 59 ± 9세, 71%와 76%로 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 관상동맥질환의 위험인자들에서 당뇨 환자의 비율도 2세대 DES군과 1세대 DES군에서 각각 28%와 21%로 차이가 없었으며 그

외 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 흡연력에서도 두 군 간에 차이가 없었다. 대상 환자들 중 급성 관상동맥 증후군 환자의 비율이 2세대에서 80%로 1세대의 69%보다 높았으나 통계학적 의미는 없었으며 심장초음파 검사상 좌심실 구혈률도 두 군간에 차이가 없었다. 시술 인자들에 대한 두 군 간에 특징을 살펴보면 시술이 이루어졌던 목표혈관은 두 군 모두에서 좌전하행지가 가장 많았고 ACC/AHA 병변 형태 중 복합 병변인 B2/C의 비율도 두 군 간에 차이가 없었다(Table 2). 참조 혈관의 크기는 2세대 DES군에서 3.29 ± 0.44 mm, 1세대 DES군에서 3.26 ± 0.40 mm로 차이가 없었으나 병변의 길이는 2세대 DES군에서 23.06 ± 11.31 mm로 1세대 DES군의 26.45 ± 12.31 mm에 비해 통계학적으로 의미 있게 짧았으며(p < 0.05) 이에 따라 시술된 스텐트 길이도 2세대에서 의미 있게 짧았다(26.06 ± 12.40 mm vs. 29.69 ± 13.51 mm, p < 0.05). 또한, 스텐트 크기는 2세대 DES군에서 3.37 ± 0.43 mm로 1세대 DES군의 3.23 ± 0.35 mm에 비해 통계학적으로 의미 있게 컸다(p < 0.05).

Table 1. Baseline characteristics

	Crude analysis			Propensity score matching		
	2G DES	1G DES	P value	2G DES	1G DES	P value
Number of patients, n	80	201		80	82	
Age, years	61.06 ± 10.65	59.22 ± 9.41	0.155	61.06 ± 10.65	58.27 ± 9.79	0.084
Male gender, n (%)	57(71.2)	153(76.1)	0.397	57(71.2)	62(75.6)	0.530
Diabetes mellitus, n (%)	22(27.5)	43(21.4)	0.273	22(27.5)	15(18.3)	0.163
Hypertension, n (%)	42(52.5)	88(43.8)	0.186	42(52.5)	36(43.9)	0.274
Hypercholesterolemia, n (%)	25(31.2)	48(23.9)	0.204	25(31.2)	19(23.2)	0.248
Current smoking, n (%)	30(37.5)	100(49.8)	0.063	30(37.5)	39(47.6)	0.195
Clinical presentation, n (%)			0.067			0.089
Stable angina	16(20.0)	62(30.8)		16(20.0)	26(31.7)	
Acute coronary syndrome	64(80.0)	139(69.2)		64(80.0)	56(68.3)	
LVEF < 50%, n (%)	20(25.0)	74(36.8)	0.058	20(25.0)	30(36.6)	0.110

1G DES: 1st generation drug-eluting stent, 2G DES: 2nd generation drug-eluting stent, NS: not significant, LVEF: left ventricular ejection fraction.

Table 2. Procedural characteristics

	Crude analysis			Propensity score matching		
	2G DES	1G DES	P value	2G DES	1G DES	P value
Number of lesions, n	88	217		88	88	
Target lesion, n (%)			0.062			0.118
LAD	41(46.6)	127(58.5)		41(46.6)	43(48.9)	
LCX	16(18.2)	21(9.7)		16(18.2)	7(8.0)	
RCA	31(35.2)	69(31.8)		31(35.2)	38(43.2)	
Lesion type B2/C, n (%)	65(73.9)	179(82.5)	0.088	65(73.9)	66(75.0)	0.863
Reference vessel diameter, mm	3.29 ± 0.44	3.26 ± 0.40	0.520	3.29 ± 0.44	3.36 ± 0.47	0.289
Lesion length, mm	23.06 ± 11.31	26.45 ± 12.31	0.026	23.06 ± 11.31	22.28 ± 9.27	0.618
Pre-procedure DS, %	84.19 ± 11.69	85.13 ± 10.89	0.505	84.19 ± 11.69	84.87 ± 11.55	0.698
Pre-procedure MLD, mm	0.50 ± 0.44	0.47 ± 0.36	0.502	0.50 ± 0.44	0.51 ± 0.41	0.957
Post-procedure DS, %	12.03 ± 5.87	10.33 ± 4.24	0.015	12.03 ± 5.87	11.34 ± 5.01	0.401
Post-procedure MLD, mm	2.97 ± 0.45	2.94 ± 0.38	0.666	2.97 ± 0.45	2.97 ± 0.41	0.967
Follow-up DS, %	14.31 ± 11.18	17.69 ± 13.68	0.043	14.31 ± 11.18	17.39 ± 15.05	0.129
Follow-up MLD, mm	2.73 ± 0.54	2.59 ± 0.59	0.056	2.73 ± 0.54	2.58 ± 0.60	0.087
Stent size, mm	3.37 ± 0.43	3.23 ± 0.35	0.010	3.37 ± 0.43	3.33 ± 0.40	0.610
Stent length, mm	26.06 ± 12.40	29.69 ± 13.51	0.030	26.06 ± 12.40	25.17 ± 10.16	0.605
Post-stent dilatation, n (%)	12(13.6)	29(13.4)	0.950	12(13.6)	12(13.6)	1.000
Late loss, mm	0.23 ± 0.60	0.35 ± 0.56	0.105	0.23 ± 0.60	0.38 ± 0.65	0.115

DS: diameter stenosis, 1G DES: 1st generation drug-eluting stent, 2G DES: 2nd generation drug-eluting stent, LAD: left anterior descending, LCX: left circumflex, MLD: minimal lumen diameter, NS: not significant, RCA: right coronary artery.

2. 정성적, 정량적 혈관 내 초음파 측정 결과

두 군 간에 IVUS 측정, 일차적 종결점인 PPVR과 LAISA의 결과는 Table 3과 같았다. PPVR의 빈도는 2세대 DES군에서 15.9%로 1세대 DES군에서 28.6%에 비해 의미 있게 낮았으며(p < 0.05) LAISA 빈도도 2세대 DES군에서 3.4%로 1세대 DES군에서 11.5%에 비해 의미 있게 낮았다(p < 0.05).

시술인자의 차이를 최소화하기 위해 1:1 성향점수 짝짓기 분석으로 2세대 DES군과 1세대 DES군에서 각각 88명에 대한 분석을 시행하였다(Fig. 1). 짝짓기

이후의 분석 결과도 PPVR 빈도가 2세대 DES군에서 15.9%로 1세대 DES군 30.7%에 비해 의미 있게 낮았으며(p < 0.05) LAISA 빈도도 2세대 DES군에서 3.4%로 1세대 DES군 12.5%에 비해 의미 있게 낮았다(p < 0.05).

Acute ISA의 빈도는 2세대 DES군에서 6.8%, 1세대 DES군에서 3.2%로 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 스텐트 시술 직후 시행된 혈관 내 초음파에서 EEM VI, P+M VI는 2세대 DES군과 1세대 DES군 간에 차이가 없었으나 LVI와 SVI는 2세대 DES군이 1세대 DES군에 비해 의미 있게 높았다(8.17 ± 2.03 mm³/

Table 3. Intravascular ultrasound data

	Crude analysis			Propensity score matching		
	2G DES	1G DES	P value	2G DES	1G DES	P value
Number of lesions, n	88	217		88	88	
EEM VI, mm ³ /mm						
Post-procedure	15.83 ± 4.44	14.99 ± 4.32	0.130	15.83 ± 4.44	15.68 ± 4.34	0.827
Follow-up	16.07 ± 4.12	15.46 ± 4.36	0.265	16.07 ± 4.12	16.17 ± 4.86	0.878
Change	0.24 ± 1.26	0.47 ± 3.10	0.361	0.24 ± 1.26	0.49 ± 2.59	0.417
Lumen VI, mm ³ /mm						
Post-procedure	8.17 ± 2.03	7.17 ± 2.05	< 0.001	8.17 ± 2.03	7.58 ± 2.13	0.061
Follow-up	8.13 ± 1.98	6.94 ± 1.94	< 0.001	8.13 ± 1.98	7.37 ± 2.13	0.015
Change	-0.04 ± 0.69	-0.23 ± 1.46	0.125	-0.04 ± 0.69	-0.22 ± 1.30	0.274
P+M VI, mm ³ /mm						
Post-procedure	7.65 ± 2.79	7.84 ± 2.69	0.591	7.65 ± 2.79	8.12 ± 2.71	0.261
Follow-up	7.94 ± 2.54	8.53 ± 2.89	0.097	7.94 ± 2.54	8.80 ± 3.18	0.047
Change	0.28 ± 1.02	0.69 ± 2.15	0.028	0.28 ± 1.02	0.68 ± 1.79	0.072
Stent VI, mm ³ /mm						
Post-procedure	8.17 ± 2.03	7.17 ± 2.05	< 0.001	8.17 ± 2.03	7.58 ± 2.13	0.061
Follow-up	8.27 ± 1.99	7.30 ± 2.06	< 0.001	8.27 ± 1.99	7.78 ± 2.32	0.129
Change	0.10 ± 0.71	0.13 ± 1.38	0.865	0.10 ± 0.71	0.20 ± 1.23	0.537
Neointima VI, mm ³ /mm	0.14 ± 0.35	0.36 ± 0.67	< 0.001	0.14 ± 0.35	0.41 ± 0.78	0.004
Neointima volume obstruction, %	1.70 ± 3.63	4.54 ± 7.19	< 0.001	1.70 ± 3.63	4.72 ± 7.27	0.001
ISA, n (%)						
Acute, n (%)	6(6.8)	7(3.2)	0.209	6(6.8)	3(3.4)	0.496
Resolved, n (%)	6(6.8)	7(3.2)	0.209	6(6.8)	3(3.4)	0.496
Persistent, n (%)	0	0	-	0	0	-
Late-acquired, n (%)	3(3.4)	25(11.5)	0.026	3(3.4)	11(12.5)	0.026
PPVR, n (%)	14(15.9)	62(28.6)	0.021	14(15.9)	27(30.7)	0.020

EEM: external elastic membrane, 1G DES: 1st generation drug-eluting stent, 2G DES: 2nd generation drug-eluting stent, ISA: incomplete stent apposition, NS: not significant, P+M: plaque plus media, PPVR: positive peristent vascular remodeling, VI: volume index.

mm vs. 7.17 ± 2.05 mm³/mm, $p < 0.001$). 추적 혈관 내 초음파에서는 EEM VI와 P+M VI는 두 군 간에 차이가 없었으나 LVI와 SVI는 2세대 DES군이 1세대

DES군에 비해 통계학적으로 의미 있게 높았다(8.13 ± 1.98 mm³/mm vs. 6.94 ± 1.94 mm³/mm, $p < 0.001$ and 8.27 ± 1.99 mm³/mm vs. 7.30 ± 2.06 mm³/

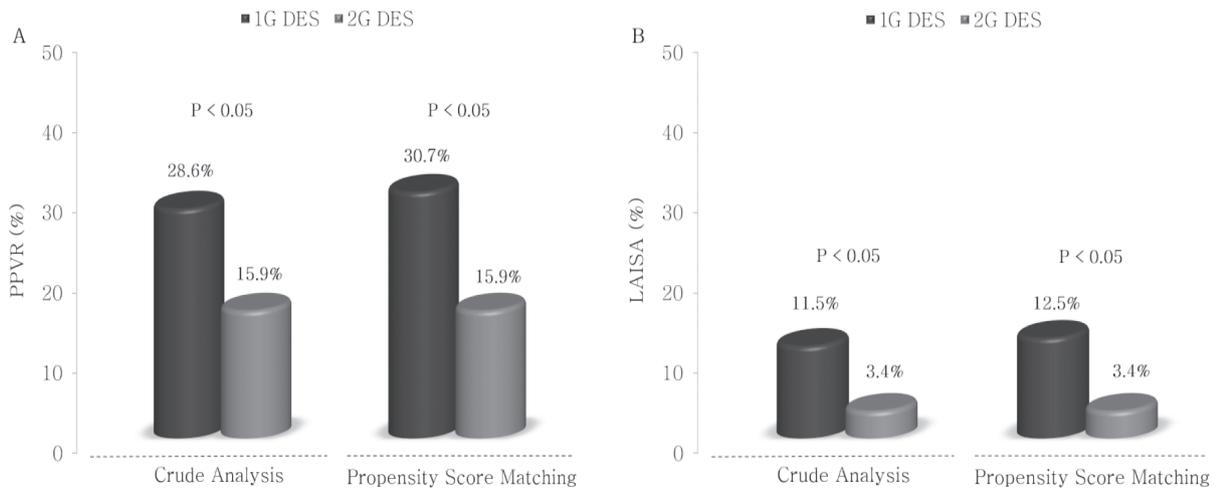


Fig. 1. The incidence of PPVR and LAISA in the 1G and 2G DES. Statistical analysis showed a significant decrease in incidence in 2G DES compared with 1G DES in both crude analysis and propensity score matching (all $p < 0.05$). 1G DES: 1st generation drug-eluting stent, 2G DES: 2nd generation drug-eluting stent, LAISA: late-acquired incomplete stent apposition, PPVR: positive peri-stent vascular remodeling.

mm, $p < 0.001$). 시술 직후와 추적 혈관 내 초음파에서 EEM VI와 LVI의 변화는 두 군 간에 차이가 없었으나 P+M VI의 변화는 2세대 DES군이 1세대 DES군에 비해 의미 있게 낮았다($0.28 \pm 1.99 \text{ mm}^3/\text{mm}$ vs. $0.69 \pm 2.15 \text{ mm}^3/\text{mm}$, $p < 0.05$). 한편, NVI와 NIVO는 2세대 DES군이 1세대 DES군에 비해 의미 있게 낮았다($0.14 \pm 0.35 \text{ mm}^3/\text{mm}$ vs. $0.36 \pm 0.67 \text{ mm}^3/\text{mm}$, $p < 0.001$ and $1.70 \pm 3.63\%$ vs. $4.54 \pm 7.19\%$, $p < 0.001$).

3. 임상 결과

모든 대상 군에서 시술 후 1년, 2년, 3년째까지 관찰된 임상적 결과들은 Table 4와 같았다. 시술 3년째 주요 심장 사건들의 발생빈도는 2세대 DES군에서 9.2%, 1세대 DES군에서 10.6%로 두 군 간에 차이가 없었으며 시술 후 1년째, 2년째 주요 심장 사건들의 발생빈도도 차이는 없었다. 또한, 심인성 사망률이나 심근경색증, 목표혈관 재개통률의 빈도도 두 군 간에 차이가 없었고 종합적으로 주요 심장사건의 차이가 없었다. Definite 혹은 probable 스텐트 혈전증 빈도는 2세대 DES군에서 1.3%, 1세대

DES군에서 1.6%로 두 군 간에 차이가 없었다.

4. PPVR 또는 LAISA의 예측인자

다변량 로지스틱 회귀분석에서 PPVR 또는 LAISA의 독립 예측인자로서는 스텐트 길이 Odds Ratio (OR) 1.021, 95% Confidence Interval (CI) 1.002-1.041, $p < 0.05$ 와 1세대 DES의 사용(OR 1.920, 95% CI 1.013-3.640, $p < 0.05$)이었다(Table 6).

고찰

약물 용출 스텐트의 platform과 polymer는 국소 과민반응 및 염증반응과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 1세대 DES의 스텐트 재질은 stainless steel이며 두께는 97-140 μm 정도인 반면, 2세대 DES의 스텐트 재질은 cobalt chromium이며 두께는 81-91 μm 정도로 더 가늘다. Polymer는 2세대 DES에서 fluorocopolymer (7.8 μm) 또는 phosphoryl choline (4.8 μm)이 1세대 DES의 poly n-butyl methacrylate (PBMA) 또는 poly styrene-b-isobutylene -b-styrene

Table 4. Clinical outcomes during 3-year follow-up

	Crude analysis			Propensity score matching		
	2G DES	1G DES	P value	2G DES	1G DES	P value
Number of lesions, n	88	217		88	88	
Number of patients at 1-year follow-up, n	80	201		80	82	
Cardiac death, n (%)	0	0	-	0	0	-
MI, n (%)	1(1.2)	0	0.285	1(1.2)	0	0.494
TVR, n (%)	4(5.0)	15(7.5)	0.458	4(5.0)	8(9.8)	0.248
MACE, n (%)	5(6.2)	15(7.5)	0.721	5(6.2)	8(9.8)	0.412
Stent thrombosis, n (%)	0	1(0.5)	1.000	0	0	-
Number of patients at 2-year follow-up, n	77	195		77	80	
Cardiac death, n (%)	0	0	-	0	0	-
MI, n (%)	2(2.6)	1(0.5)	0.194	2(2.6)	1(1.2)	0.615
TVR, n (%)	4(5.2)	17(8.7)	0.327	4(5.2)	9(11.2)	0.169
MACE, n (%)	5(6.5)	17(8.7)	0.544	5(6.5)	9(11.2)	0.296
Stent thrombosis, n (%)	0	2(1.0)	1.000	0	1(1.2)	1.000
Number of patients at 3-year follow-up, n	76	188		76	78	
Cardiac death, n (%)	0	1(0.5)	1.000	0	0	-
MI, n (%)	2(2.6)	6(3.2)	1.000	2(2.6)	1(1.3)	0.618
TVR, n (%)	4(5.3)	20(10.6)	0.169	4(5.3)	9(11.5)	0.161
MACE, n (%)	7(9.2)	20(10.6)	0.729	7(9.2)	9(11.5)	0.636
Stent thrombosis, n (%)	1(1.3)	3(1.6)	1.000	1(1.3)	1(1.3)	1.000

1G DES: 1st generation drug-eluting stent, 2G DES: 2nd generation drug-eluting stent, MACE: major adverse cardiac events, MI: myocardial infarction, NS: not significant, TVR: target vessel revascularization.

(SIBS)에 비해 생체 적합성이 우수하다. 종합해보면 2세대 DES는 1세대 DES에 비해 스텐트 strut의 두께가 더 얇고 polymer의 생체 적합성이 더 향상되었다. 이로 인해 2세대 DES에 비하여 국소 염증 반응이 더 흔한 1세대 DES에서 PPVR과 혈전 퇴축으로 인한 LAISA가 더 많은 것으로 보고되었다.

고 등[7]의 연구에 의하면 PPVR과 LAISA의 발생빈도가 2세대 DES군에서 1세대 DES군에 비해 모두 통계학적으로 유의하게 낮았다(27.8% vs. 42.0%, $p < 0.05$ and 1.9% vs. 15.9%, $p < 0.001$). 100명의 급성 심근경색증 환자를 대상으로 2세대

DES군과 1세대 DES군에서 PPVR과 LAISA의 발생빈도는 2세대 DES군에서 더 낮았다(10.2% vs. 31.7%, $p < 0.01$ and 0% vs. 12.2%, $p < 0.01$)고 보고된 바 있다[8]. 이러한 결과들은 본 연구의 결과와 일치한다.

이전 연구에서 1세대 DES의 LAISA 기전으로 1) 경화반 면적의 증가와 관계없이 혈관 재형성; 2) 시술 이후 관찰되었던 혈전의 퇴축; 3) 만성 스텐트 수축; 4) 스텐트 strut 뒤의 경화반 소실을 밝힌 바 있다. 하지만 LAISA는 일반적으로 국소적으로 발생하며 PPVR과 혈전의 용해가 LAISA 발생에 가장 큰 원인이 됨을 알

Table 5. Clinical outcomes in patients positive peri-stent vascular remodeling or late-acquired incomplete stent apposition and non-positive peri-stent vascular remodeling and non-late-acquired Incomplete stent apposition

	PPVR or LAISA	Non-PPVR and Non-LAISA	P value
Number of lesions, n	78	227	
Number of patients at 1-year follow-up, n	69	212	
Cardiac death, n (%)	0	0	-
MI, n (%)	0	1(0.5)	1.000
TVR, n (%)	5(7.2)	14(6.6)	0.789
MACE, n (%)	5(7.2)	15(7.1)	1.000
Stent thrombosis, n (%)	0	1(0.5)	1.000
Number of patients at 2-year follow-up, n	66	206	
Cardiac death, n (%)	0	0	-
MI, n (%)	0	3(1.5)	1.000
TVR, n (%)	5(7.6)	16(7.8)	0.960
MACE, n (%)	5(7.6)	17(8.3)	0.861
Stent thrombosis, n (%)	0	2(1.0)	1.000
Number of patients at 3-year follow-up, n	63	201	
Cardiac death, n (%)	1(1.6)	0	0.239
MI, n (%)	4(6.3)	4(2.0)	0.095
TVR, n (%)	8(12.7)	16(8.0)	0.254
MACE, n (%)	9(14.3)	18(9.0)	0.223
Stent thrombosis, n (%)	1(1.6)	3(1.5)	1.000

LAISA: late-acquired incomplete stent apposition, MACE: major adverse cardiac events, MI: myocardial infarction, NS: not significant, PPVR: positive peri-stent vascular remodeling, TVR: target vessel revascularization.

수 있다[9].

PPVR은 병변 부위와 참조 혈관의 크기를 비교하여 측정하기도 하지만[10] 본 연구에서는 PPVR과 LAISA의 연관성을 관찰하기 위해서 스텐트 삽입 직후와 추적검사 시행한 IVUS 상에서의 혈관 크기를 비교하여 PPVR을 측정하였다.

LAISA의 예측인자로 1세대 DES인 sirolimus 용출 스텐트, PPVR, 급성심근경색증 그리고 고지혈증이 알려져있다[7]. 본 연구에서는 스텐트 길이와 1세대 DES의 사용이 PPVR 또는 LAISA의 발생에

위험요인이었다. LAISA의 임상적 의미에 대해서는 논란이 있다. 스텐트 삽입 이후에 ISA의 발생은 스텐트 혈전증의 위험을 증가시킬 수 있다[11-13]. 또 다른 연구에서는 2년째 주요 심장 사건들의 발생빈도가 2세대 DES군이 1세대 DES군에 비해 낮았지만 통계적 유의성은 없었다[8]. 본 연구에서 PPVR과 LAISA의 발생빈도가 1세대 DES에서 높음에도 불구하고 3년째까지의 1세대 DES군과 2세대 DES군 간의 임상 결과에 차이는 없었으며 주요 심장 사건들과 definite 혹은 probable 스텐트 혈전증 역시 두군 사이에 차이가

Table 6. Predictors of Positive peri-stent vascular remodeling or late-acquired incomplete stent apposition

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Male gender	0.802	0.453-1.420	0.449			
Age	0.978	0.953-1.005	0.105			
Diabetes mellitus	1.356	0.756-2.430	0.307			
Hypertension	1.030	0.615-1.725	0.910			
Current smoking	0.963	0.574-1.614	0.885			
Hyperlipidemia	1.440	0.820-2.530	0.204			
Acute coronary syndrome	1.043	0.590-1.846	0.884			
LVEF < 50%	1.402	0.820-2.396	0.217			
Stent length	1.024	1.005-1.043	0.011	1.021	1.002-1.041	0.028
LAD lesion	1.328	0.787-2.241	0.288			
1 G DES	1.800	0.972-3.335	0.062	1.920	1.013-3.640	0.046

1G DES: 1st generation drug-eluting stent, LAD: left anterior descending, LAISA: late-acquired incomplete stent apposition, NS: not significant, LVEF: left ventricular ejection fraction, PPVR: positive peri-stent vascular remodeling.

없었다. 이는 환자 수가 소규모이며 비교적 큰 혈관에서 시술이 이루어져 임상 사건들의 빈도가 두 군에서 모두 낮아 이러한 결과를 보인 것으로 생각된다.

PPVR 또는 LAISA의 발생이 임상 경과에 어떠한 영향이 있는지를 알아보기 위하여 PPVR 또는 LAISA군과 Non-PPVR과 Non-LAISA군 사이에 3년째까지 관찰된 임상적 결과들을 분석했다(Table 5). 시술 3년째 주요 심장 사건들의 발생빈도는 PPVR 또는 LAISA군에서 14.3%, Non-PPVR과 Non-LAISA군에서 9.0%로 두 군 간에 차이가 없었으며 1년, 2년째도 두 군 간에 차이는 없었다. 2세대 DES에서 1세대 DES에 비하여 혈관 적합성의 증가로 PPVR과 LAISA의 빈도가 감소하였지만 이에 따라 임상적인 예후에 차이를 가져올 수 있을지에 대해서는 향후 장기적 추적 관찰이 필요할 것이다.

본 연구에서 2세대 DES군에서 1세대 DES군에 비해 혈관의 길이가 짧았고 삽입된 스텐트의 길이 역시 짧았으며 스텐트 크기가 더 크고 시술 후 측정된 관동맥조영술상의 협착률은 더 높았다. 두 군의

시술인자 차이를 보정하기 위하여 1:1 성향점수 짝짓기 분석을 시행하였으며 짝짓기 이후에도 2세대 DES군에서 PPVR과 LAISA가 의미 있게 낮았다. 강 등[14]의 연구에서 1세대 DES 시술 이후 PPVR이나 LAISA가 발생할 경우와 스텐트의 길이가 길 경우 스텐트 혈전증의 예측인자로 보고되었다. 하지만 본 연구에서는 2세대 DES와 1세대 DES 삽입 후에도 스텐트 혈전증의 차이가 없었는데 이는 상대적으로 큰 스텐트 크기와 이제항혈소판제제를 복용함으로써 매우 낮은 스텐트 혈전증의 빈도를 보인 것으로 생각된다. 이전 연구에서는 1세대 DES를 삽입한 환자에서 스텐트 길이가 길수록 LAISA의 빈도가 증가하는 것으로 보고되었다[15]. 이에 본 연구에서는 스텐트 길이를 보정하여 PPVR과 LAISA를 각각 분석한 결과, 스텐트 길이를 보정했음에도 이러한 차이를 보이는 것은 스텐트 길이보다 스텐트 재질과 polymer의 향상에 의해 2세대 DES에서 혈관 변화의 빈도를 낮추어 생체 적합성이 향상된 것으로 여겨진다.

BMS에 비하여 DES의 사용은 스텐트 내 재협착을 감소시켜서 재관류술의 필요성을 획기적으로 감소시켰다. 하지만 1년 이후에 스텐트 혈전증의 위험은 증가할 수 있는데 최근 사용하고 있는 2세대 DES는 1세대 DES에 비하여 생체 적합성 증가 및 얇은 스텐트 strut과 polymer로 인하여 혈관 주위의 염증 반응을 감소시켜서 스텐트 혈전증을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다[16,17]. 다양한 임상 연구들에서도 2세대 DES가 1세대 DES보다 스텐트 혈전증의 발생률(1.0% vs. 2.8%, $p < 0.05$)이 낮아 우수한 성적을 보여주었다[18-20]. 하지만 연구 디자인과 환자군에 따라 2세대 DES와 1세대 DES에서의 스텐트 혈전증 또는 주요 임상 사건들의 발생률이 비슷하게 보고되기도 하였다[21,22]. 본 연구에서는 2세대와 1세대 DES군 사이에 비슷한 임상 예후를 보였는데 이는 비교적 적은 환자 수와 낮은 심장 사건으로 인한 결과로 생각된다. 일반적으로 IVUS를 이용하여 PCI를 시행할 경우 스텐트의 적절한 삽입을 가이드 할 수 있으므로 임상 예후를 호전시킨다고 알려져 있다[23]. 하지만 2세대와 1세대의 차이가 본 연구의 환자군에서 장기적으로 임상 예후에 어떠한 차이가 발생할지에 대해서는 좀 더 관찰이 필요하다.

이 연구는 후향적 연구로 참여한 환자 수가 비교적 적으며 IVUS를 시행했던 환자들만을 대상으로 연구를 진행하였으므로 선택 편향이 발생할 수 있는 제한이 있다. 또한, 시술 이전 시행한 혈관 내 초음파 영상이 없어 시술 전에 혈관 내 초음파 소견이 PPVR과 LAISA에 미치는 영향에 대한 평가를 할 수 없었다. 마지막으로 IVUS 인자들은 스텐트 삽입 부위에서만 관찰하여 참조 혈관의 혈관 변화를 평가하지 못했다는 제한점들이 있다.

결론적으로 2세대 DES군과 1세대 DES군 시술 후 추적 혈관 내 심초음파 검사를 통해 스텐트 삽입 부위의 혈관 변화인 PPVR과 LAISA가 1세대 DES군에서 의미 있게 높았으며 이는 1세대 DES에 비해 2세대 DES의 스텐트 재질 및 polymer의 개선된 생체 적합성에 기인했을 것으로 생각된다. 하지만 적은 환자 수와 낮은 심장사건들의 발생 빈도로 시술 후 3년째 임상적 결과들에서는 차이를 보이지 않았다.

요약

허혈성 심장질환에서 관상동맥의 중재적 치료 방법으로 DES의 삽입은 BMS를 삽입하는 것에 비해 스텐트 부위에 발생하는 신생내막 증식을 현저하게 감소시켰다. 하지만 DES는 스텐트가 삽입된 병변 부위에서 혈관의 변형을 초래할 수 있는데 이는 1세대 DES에서 주로 보고되었고 이러한 단점을 극복하고자 2세대가 개발되었다. 이에 본 연구에서는 1세대와 2세대 DES를 시술받은 허혈성 심장질환 환자에서 혈관 내 초음파를 이용해 스텐트 부위의 관상동맥의 변화를 관찰하고 이들의 장기적 임상 결과를 알아보려고 하였다.

2003년 3월부터 2010년 10월까지 계명대학교 동산의료원 심장내과에 내원하여 허혈성 심장질환으로 진단받고 경피적 관상동맥 중재술을 시행 받은 환자들 중 1세대 혹은 2세대 DES를 시술받았으며 시술 당시와 1년 내에 추적 혈관 내 초음파 검사를 시행 받은 281명의 환자를 대상으로 하였다. 1세대 DES군이 201명(217개 병변), 2세대 DES군이 80명(88개 병변)이었다.

성향점수 짝짓기 분석 전후 모두 2세대 DES에서 PPVR과 LAISA의 발생빈도가 의미 있게 낮았지만 3년째까지의 임상 결과는 2세대 DES와 1세대 DES 간의 차이가 없었다.

PPVR과 LAISA의 장기 예후에 대해서는 향후 더 많은 표본 수를 통한 관찰 연구가 추가적으로 필요할 것이다.

참고문헌

1. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, *et al.* Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;**349**:1315-23.
2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, *et al.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;**346**:1773-80.
3. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, Wolf RE, Zelevinsky K,

- Lovett A, *et al.* Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;**359**:1330-42.
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;**293**:2126-30.
 5. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, *et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;**369**:667-78.
 6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:970-1062.
 7. Ko YG, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, *et al.* Comparison of neointimal hyperplasia and peristent vascular remodeling after implantation of everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: intravascular ultrasound results from the Excellent study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;**29**:1229-36.
 8. Kang KW, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, *et al.* Comparison of vascular remodeling in patients treated with sirolimus-versus zotarolimus-eluting stent following acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;**35**:49-54.
 9. Hur SH, Ako J, Honda Y, Sudhir K, Fitzgerald PJ. Late-acquired incomplete stent apposition: morphologic characterization. *Cardiovasc Revasc Med* 2009;**10**:236-46.
 10. Lee CS, Seo YH, Yang DJ, Kim KH, Park HW, Yuk HB, *et al.* Positive vascular remodeling in culprit coronary lesion is associated with plaque composition: An intravascular ultrasound-virtual histology study. *Korean Circ J* 2012;**42**:747-52.
 11. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, *et al.* Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;**115**:2426-34.
 12. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa Jde R, Feres F, Mattos LA, Staico R, *et al.* Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J* 2007;**28**:1304-9.
 13. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, Lee DP, Honda Y, Yeung AC, *et al.* Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002;**23**:124-32.
 14. Kang KW, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, *et al.* Impact of positive peri-stent vascular remodeling after sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent implantation on 5-year clinical outcomes: intravascular ultrasound analysis from the poststent optimal stent expansion trial multicenter randomized trial. *Circ J* 2012;**76**:1102-8.
 15. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, *et al.* Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006;**113**:414-9.
 16. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, Frobert O, Hambraeus K, Varenhorst C, *et al.* Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:16-24.
 17. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Quere M, *et al.* Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:381-7.
 18. Machado C, Raposo L, Dores H, Leal S, Campante Teles R, de Araujo Goncalves P, *et al.* Second-generation versus first-generation drug-eluting stents

- for the treatment of patients with acute coronary syndromes and obstructive coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2014;**25**:208-14.
19. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, Foerst J, Newell JB, Sakakura K, *et al.* Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation* 2014;**129**:211-23.
 20. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, *et al.* Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;**375**:201-9.
 21. Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Igarashi K, Kadota K, *et al.* Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the randomized evaluation of sirolimus-eluting versus everolimus-eluting stent trial (RESET). *Circulation* 2012;**126**:1225-36.
 22. Kereiakes DJ, Sudhir K, Hermiller JB, Gordon PC, Ferguson J, Yaqub M, *et al.* Comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients undergoing multilesion and multivessel intervention: the SPIRIT III (A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECSS] in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions) and SPIRIT IV (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions) randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:1229-39.
 23. Hur SH, Kang SJ, Kim YH, Ahn JM, Park DW, Lee SW, *et al.* Impact of intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention on long-term clinical outcomes in a real world population. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;**81**:407-16.