

약물 방출 스텐트의 성공적인 시술 후 발생한 스텐트 내 혈전 생성

이화대학교 의과대학 내과학교실, 의과학 연구소, 목동병원 심혈관센터,¹
 영남대학교 의과대학 내과학교실,² 고려대학교 의과대학 구로병원 내과학교실,³
 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실⁴
 박시훈¹ · 홍그루² · 서홍석³ · 탁승제⁴

Stent Thrombosis after Successful Drug-Eluting Stent Implantation

Si-Hoon Park, M.D.¹, Geu Ru Hong, M.D.², Hong Seog Seo, M.D.³ and Seung Jea Tahk M.D.⁴

¹Department of Internal Medicine, College of Medicine and Ewha Medical Research Institute, Ewha University, Seoul,
²Department of Internal Medicine, College of Medicine, Youngnam University, Daegu, ³Department of Internal Medicine,
 College of Medicine, Korea University, Seoul, ⁴Department of Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Stent thrombosis (ST) after a successful drug-eluting stent (DES) implantation has been reported in around 1% of clinical trials. However, the incidence of ST with a DES in practice is not well known. Here, we evaluated the possible causes of ST encountered in four Korean hospitals. **Subjects and Methods** : Between March 2003 and December 2003, 450 patients were treated using a DES in the four study hospitals. We reviewed the clinical and procedural characteristics of 8 patients that experienced ST after a successful DES implantation. **Results** : Eight patients (1.8%), who were administered antiplatelet medication, experienced ST, with a mortality of 50% at the 2 month follow-up. ST occurred within 7 days in all patients, with the exception of one, with an occurrence 37 days after intervention. Initially, all patients were diagnosed as having acute coronary syndrome. Direct PTCA was performed in 3 patients (38%). Severe calcification or a thrombus was noted in 6 (67%) of 9 lesions. In all cases, no GPIIb/IIIa inhibitors were used prior to the DES implantation. Incomplete lesion coverage and incomplete stent expansion appeared in 7 (88%) cases. **Conclusion** : Our study demonstrated that full expansion of the DES and complete lesion coverage must be accomplished, with high pressure inflation or use of cutting balloon preferably under IVUS guidance, for the prevention of ST. Those patients with acute coronary syndrome might warrant intensive antiplatelet therapy, including GPIIb/IIIa inhibitors. (*Korean Circulation J* 2005;35:163-171)

KEY WORDS : Coronary thrombosis ; Stents.

서론

2001년 약물 방출 스텐트(drug-eluting stent, DES) 등장으로 관동맥 중재술 후 재협착에 있어 획기적인 진보가 있었다.¹⁾ 국내에서도 2003년부터 약물 방출 스텐트를 사용할

수 있게 되었으며 많은 환자에서 시술이 이루어지고 있다. 대규모 연구들을 통해 Cypher 스텐트나 Taxus 스텐트 모두 재협착율은 종전의 일반 스텐트보다 75% 이상 감소되어 평균 4~5% 정도로 보고되었고, 일반 스텐트의 경우 급성 또는 아급성 혈전 생성율은 0.5%에서 1.9% 정도인데 약물 방출 스텐트도 이와 비슷한 것으로 보고되었다.²⁻⁴⁾ 이러한 결과는 당뇨병 환자에서도 동일하게 확인되었으며 RESEARCH 연구를 통해서 실제 임상에서도 재협착율이나 중재술후 혈전 생성율에 있어 좋은 결과가 보고되었다.⁵⁾ 하지만 이러한 성공적인 결과에도 불구하고 급성, 아급성 혈전 발생에 대한 우려가 여전히 상존하고 있어 약물 방출 스텐트 삽입 후 항혈

논문접수일 : 2004년 10월 5일

수정논문접수일 : 2004년 11월 19일

심사완료일 : 2005년 1월 5일

교신저자 : 박시훈, 158-710 서울 양천구 목동 911-1번지

이화대학교 의과대학 내과학교실, 의과학 연구소, 목동병원 심혈관센터

전화 : (02) 2650-5250 · 전송 : (02) 2655-2076

E-mail : sihoon@mm.ewha.ac.kr

전 약물을 수개월 이상, 이상적으로는 평생 사용하는 것이 권유되고 있다. 약물 방출 스텐트 삽입후 혈전 생성에 관하여 2003년 말 미국 NIH에서 주의환기(alert)를 발표한 적이 있다.⁶⁾ 이러한 주의환기(alert) 발표는 약물 방출 스텐트 삽입 후 혈전 생성 빈도가 일반적 스텐트에 비해 높다는 뜻은 아니긴 하지만 혈전 생성에 관하여 계속 주시해야 함을 나타내는 것이다. 실제 임상에서는 보다 복잡한 병소를 치료하고 대단위 무작위 연구 대상에서 제외되었던 병소 및 환자들이 치료 대상에 포함되는 경우가 많기 때문에(off-label indication) 혈전 생성이 더 높아질 가능성이 있다. 이에 본 연구에서는 국내 4개 대학 병원에서 약물 방출 스텐트 삽입 후 발생한 급성, 아급성 혈전 발생의 8예를 통하여 혈전 생성에 미칠 수 있는 조건들을 개략적으로 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2003년 3월부터 2003년 12월 31일까지 국내 4개 의과대학 병원에서 약물 방출 스텐트가 삽입된 450명의 환자중 적어도 2개월 이상 추적 검사가 가능했던 환자중 스텐트 내 혈전이 발생한 예를 대상으로 하였다.

약물 치료

중재술을 시행받은 환자들은 모두 100~325 mg의 아스피린을 평생토록 복용하도록 권유하였다. 헤파린, GPIIb/IIIa 억제제 등의 항 혈전 약물은 의사의 자유 판단에 따라 사용되었으며 clopidogrel은 부하 용량으로 300 mg을 사용토록 했고 유지용량은 75 mg으로 하여 3개월에서 12개월동안 사용하도록 하였다. clopidogrel에 알레르기 반응을 보이는 환자는 ticlopidine 250 mg을 하루에 2회씩 복용하도록 하였고 환자나 환자 가족에게 지시한 데로 항 혈소판 제제 사용

을 하였는지 내원시마다 확인하였다.

자료 수집 및 분석

스텐트내 혈전 생성은 시술 후 2개월 이내에 다음에 사항 중 하나라도 해당될 때로 규정하였다.⁷⁾ 1) 관상동맥 조영상에서 혈전이 발견된 여부와 상관없이 부분 또는 완전 폐색이 확인된 경우, 2) 스텐트 삽입후 24시간 이후에 발생한 급성 심근경색증 및 급성 심장사가 관상동맥의 다른 병변에 기인하지 않은 경우, 3) 급성 심근경색증 즉 전형적인 흉통이 있고 ST절의 상승이 있으면서 CK-MB가 정상치의 3배 이상 증가된 경우이다. 본 연구에서 약물 방출 스텐트 삽입 후 발생한 스텐트내 혈전 생성율을 밝히고 환자의 임상 양상 및 관동맥 조영술상을 관찰하여 스텐트내 혈전 생성에 관계되었을 가능성이 있는 요소들을 고찰하였다. 관상동맥 혈전 생성의 원인과 연관성이 있었을 것으로 생각되는 관상동맥 병소 및 시술과 관련된 요인을 관상동맥 조영상과 시술 기록지의 검토 및 시술자와의 논의를 통해 결정하였다.

결 과

환자의 임상적 특성 및 시술 양상

대상 기간중 약물 방출 스텐트를 삽입받은 환자 450명 중 8명(1.8%)의 환자에서 2개월 이내에 스텐트내 혈전이 발생하였다. 환자 8명 중 7명(88%)이 남자이고 37일만에 혈전이 발생한 한예를 제외하고는 7명 모두 7일내에 혈전이 생성되었다. 모든 환자가 급성 관동맥 증후군에 속하였으며 병소는 좌전하행지 근위부가 9병소중 5병소(56%)를 차지하였고 혈전 및 심한 석회 병소가 9병소중 6병소(67%)를 차지하였으나 bifurcation 병소는 없었다(Table 1). TAXUS 스텐트가 일곱 병소, Cypher 스텐트가 두 곳의 병소에 시술되었다. 스텐트의 굵기는 2.5 mm 3개, 2.75 mm 1개, 3.0 mm 2개,

Table 1. Clinical and lesion characteristics of patients with stent thrombosis

Pt	Age/Sex	Dx	Time to st	DM	EF (%)	Vessel	LSC	TIMI flow
1	66/M	STEMI	3d	No	48	pLAD	Calci	3
2	69/M	UA	37d	Yes	50	pLAD	Calci	3
3	33/M	UA	2d23h	No	-	pLAD	-	3
4	44/M	UA	7d 0h	No	60	pLAD	-	3
5	71/F	UA	1d12h	No	38	left main	-	3
6	77/M	NSTEMI	5d	No	58	pLCXos	Throm	0
7	60/M	STEMI	5d/5d	Yes	34	mRCA/pLAD	Throm/-	0/3
8	66/M	STEMI	6d	No	47	pRCA	Calci, Throm	0

Patient 7 has two lesions. Pt: patient, STEMI: ST segment elevation myocardial infarction, UA: unstable angina, NSTEMI: non ST segment elevation myocardial infarction, d: days, h: hours, DM: diabetes mellitus, EF: ejection fraction, pLAD: proximal left anterior descending coronary artery, pLCXos: proximal left circumflex artery including os. mRCA: mid right coronary artery, LSC: lesion specific characteristics, Calci: calcification, Throm: thrombus

3.5 mm 2개로 다양하게 사용되었고 33 mm가 가장 긴 스텐트이고 평균은 23 mm였다. 삼예(38%)에서 바로 관상동맥 성형술이 이루어졌고 모든 예에서 12 mmHg 이상의 압력이 가해졌다(Table 2). 스텐트내 혈전생성의 시술에 의한 요인을 파악하기 힘든 1예를 제외한 7예 중 4예(57%)에서 스텐트의 불충분한 확장이 의심되었으며 이들 4예 중 3예는 심한 석회화 병변과 동반되었으며 한예는 일반 스텐트내에 약물방출 스텐트가 삽입된 경우였다. 이예(25%)에서 스텐트가 병소를 모두 포함하지 못한 경우로 모두 급성 심근 경색 환자로 direct PTCA가 이루어진 예였다. 그외 좌관상동맥 구간지에 삽입된 경우는 관상동맥에 비해 굵기가 작은 약물방출 스텐트가 시술되었을 배제하기 힘들었다. 환자의 50%가 사망하였으며 나머지 50%는 급성심근 경색증을 초래하였다(Table 3). 약물 방출 스텐트 삽입 전후의 관상동맥 조영술상 전 예에서 내막 박리가 관찰되지 않았고 GPIIb/IIIa 억제제가 사용된 경우도 없었다. 증례 3에서만 혈관내 초음파검사(IVUS)가 약물 방출 스텐트 설치 중에 이루어졌다. 환자들은 시술전 아스피린과 300 mg 이상의 clopidogrel이 투여받았으며 시술 이후에도 아스피린과 clopidogrel을 충실히 복용한 것으로 확인되었다.

임상 증례

증례 1 :

66세 남자로 급성 하벽 심근경색증으로 저분자 헤파린으로 치료하던 중 4일째에 관동맥 조영술 시행하였다. 관동맥 조영술상 경색 유관 관동맥인 우관상동맥은 우관상동맥 근위부에 심한 석회화가 동반된 90% 협착이, 좌전하행지 근위부에는 심한 석회화가 동반된 85%의 협착이 있어 우관상동맥에는 일반 스텐트(multilink stent, 3 mm/38 mm)를, 좌전하행지에는 약물 방출 스텐트(Cypher, 2.5 mm/23 mm)를 삽입하였다. 아스피린 200 mg과 플라빅스 75 mg을 유지하면서 관찰 중 증재술 4일만에 Cypher 스텐트 중간부위에 혈전이 생성되어 바로 사망하였다. Multilink 스텐트가 삽입된 우관상동맥에는 혈전을 발견할 수 없었다.

증례 2 :

69세 남자로 불안정 협심증으로 관동맥 조영술 결과 좌전하행지 중간부와 근위부에 심한 석회화가 동반된 95%의 협착이 각각 있어 중간부에는 Cypher 2.5 mm/33 mm, 근위부에는 3.5 mm/23 mm의 Cypher를 삽입하였다. 매일 아스피린 250 mg과 플라빅스 75 mg을 충실히 복용하던 중 증재

Table 2. Lesion and procedural characteristics of patients with stent thrombosis

Pt	PCI type	DES	RVD (mm)	MLD before PCI (mm)	MLD after PCI (mm)	Stent diameter. (mm)	Stent length (mm)	Maximal balloon Pr (mmHg)
1	Elective	Cypher	2.6	0.7	2.5	2.5	23	12
2	Elective	Cypher	2.7	0.2	2.6	2.5	33	18
3	Elective	TAXUS	3.6	0.9	3.3	3.5	23	4
4	Elective	TAXUS	3.3	0.5	3.2	3.5	12	14
5	Elective	TAXUS	3.1	0.2	3	3	16	16
6	Direct	TAXUS	2.9	0	2.9	3	16	10
7	Direct	TAXUS	2.6	0/0.1	2.4/2.7	2.5/2.75	23/28	16
8	Direct	TAXUS	3	0	2.8	3	32	14

Patient 7 has two lesions. PCI: percutaneous coronary intervention, DES: drug-eluting stent, MLD: minimal luminal diameter, RVD: reference vessel diameter, Pr: pressure

Table 3. Clinical and procedural sequences of patients with stent thrombosis

Pt	Treatment of ST	Event	Probable procedural cause of ST
1	No time to Tx	Death	Underdilation due to severe calcification
2	Reopro, Balloon	AMI	Underdilation due to severe calcification
3	Cutting balloon	AMI	Underdilation on IVUS
4	No time for CAG	Death	No identifiable cause
5	No time for CAG	Death	small DES for LM
6	Reopro, Balloon	AMI	Incomplete lesion coverage of IRA
7	Reopro, Balloon	Death	Incomplete lesion coverage & small DES for IRA
8	Reopro, NC balloon	AMI	

Underdilation of DES within BMS. Patient 7 has two lesions. ST: stent thrombosis, Tx: treatment, CAG: coronary angiography, NC: non-compliant, LMH: low molecular heparin, AMI: acute myocardial infarction, IVUS: intravascular ultrasonography, LM: left main, IRA: infarct related artery, DES: drug-eluting stent, BMS: bare metal stent

술 37일만에 좌전하행지 중간부에 삽입된 Cypher 스텐트내에 발생한 혈전으로 재입원하였고 Reopro 사용 및 성공적인 응급 관동맥 풍선성형술을 시행받았다.

증례 3 :

33세 남자로 불안정형 협심증으로 관동맥 조영술 결과 좌전 하행지 근위부에 73%정도 협착의 type C 병소가 있어 Taxus 3.5 mm/23 mm를 삽입하였다. 스텐트 삽입 후 시행된 IVUS상 최소 혈관 내경(minimal luminal diameter)은 2.4 mm, 내강 면적(luminal area)은 7.0 mm²였다. 환자는 아스피린 300 mg과 플라빅스 75 mg으로 관찰 중 중재술 3일만에 TAXUS 스텐트내의 근위부에 혈전으로 완전 폐색된 것을 확인할 수 있었으며 혈전을 흡인한 후 잔류협착이 심한 것으로 판단되어 non-compliant 풍선으로 고압력 확장하고 연이어 3.75 mm cutting balloon으로 성형술을 성공적으로 시행하였다.

증례 4 :

44세 남자로 불안정 협심증으로 관동맥 조영술 결과 좌전 하행지 근위부에 83%의 B1 병소가 있어 TAXUS 3.5 mm/12 mm를 삽입하였다. 아스피린 100 mg과 플라빅스 75 mg으로 관찰중 중재술후 7일만에 심장쇼크로 응급실에 내원하였으며 당시 심전도는 급성 전벽 심근경색증이 심한 상태였고 환자는 곧 사망하였다. TAXUS 스텐트 내에 혈전이 생성되어 심근경색증이 발생했을 것으로 추정되었다.

증례 5 :

71세 남자로 불안정 협심증으로 좌관상동맥 주관지에 93% 협착의 B2병소가 있어 TAXUS 3.0 mm/16 mm를 삽입하였

다. 아스피린 100 mg과 플라빅스 75 mg으로 투여 중 중재술 후 하루만에 심인성 쇼크로 사망하였다. TAXUS 스텐트내에 혈전이 생성되어 심근경색증이 발생했을 것으로 추정된다.

증례 6 :

77세 남자로 NSTEMI로 좌회선지 초입부를 포함한 근위부 완전폐색 부위를 direct PTCA시행하여 TAXUS 3 mm/16 mm를 삽입한 5일만에 TAXUS 스텐트가 혈전으로 완전 폐색되었다. Reopro와 풍선으로 rescue PTCA를 성공적으로 시행하였다.

증례 7(Fig. 1) :

60세 남자로 급성 하벽 심근경색증으로 완전 폐색된 우관동맥 중간부위에 direct PTCA로 TAXUS 2.5 mm/23 mm, 좌전하행지 근위부에 2.75 mm/28 mm TAXUS 스텐트를 삽입하였으나 중재술후 5일만에 스텐트 삽입부 2곳 모두에 혈전 생성되어 응급실 통해 입원하였다. Reopro와 IABP, 풍선성형술 시행하였으나 입원 하루 만에 사망하였다.

증례 8(Fig. 2) :

66세 남자로 수개월 전에 하벽 심근경색증으로 우관동맥 근위부에서 원위부까지 3 mm 크기의 bare metal stent 3개가 삽입되었다. Bare metal stent의 총 길이는 약 40 mm정도 되었다. 재협착이 bare metal stent의 근위부에서 중간부위까지 여러 병소에서 생성되어 3 mm/32 mm TAXUS 스텐트를 근위부에서 중간부까지 기존의 bare metal stent내에 14 mmHg 압력하에 삽입하였다. 약물 방출 스텐트 삽입 6일만에 급성 하벽 심근경색증으로 응급으로 재입원하였

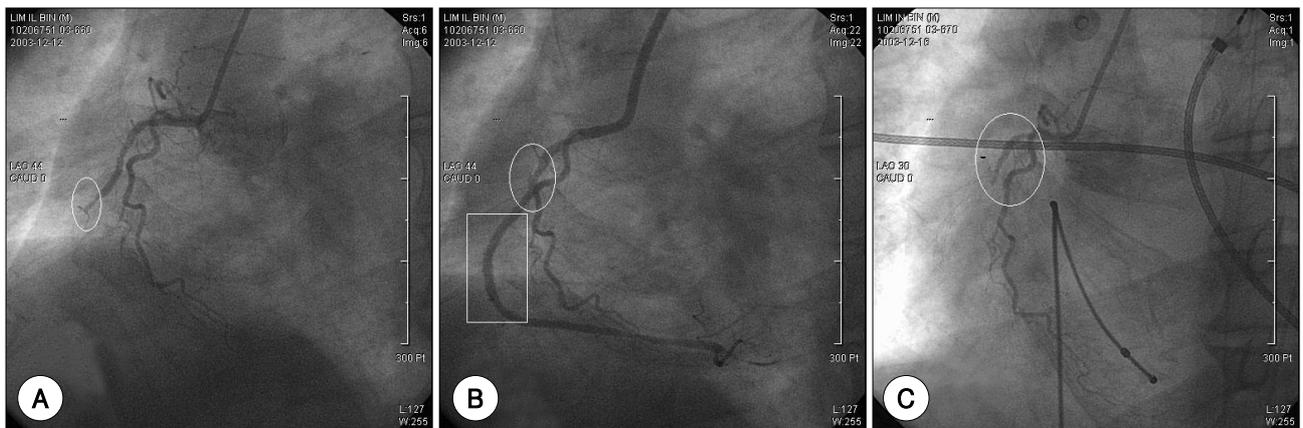


Fig. 1. Right coronary angiogram in case 7 with AMI. A: mid right coronary artery (circle) was totally occluded due to thrombus. B: a 2.5 mm × 23 mm TAXUS stent was implanted at mid right coronary artery (rectangle) with incomplete coverage of proximal part of the lesion (circle). C: TAXUS stent was totally occluded at proximal RCA (circle) by thrombus 7 days after intervention. AMI: acute myocardial infarction, RCA: light coronary artery.

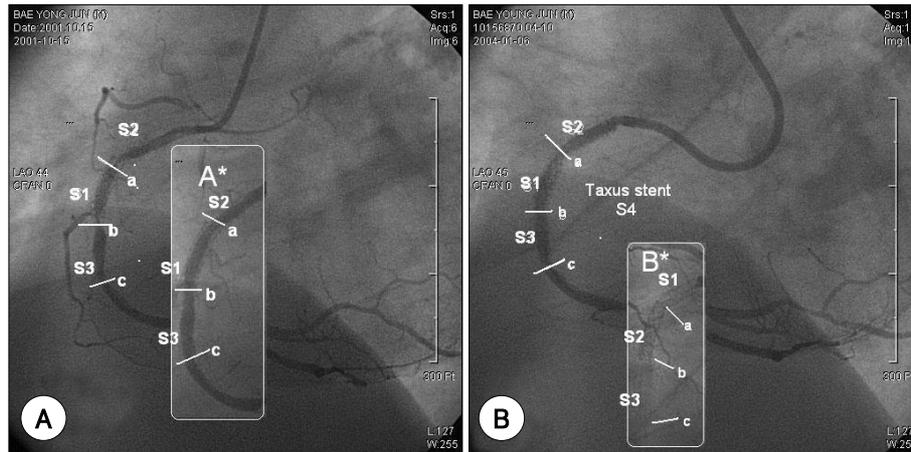


Fig. 2. Right coronary angiogram in case 8. A: representative right coronary angiography (CAG) (2001-10-15) showing multiple focal in-stent restenosis: 95% stenosis at proximal edge (site a) and 90% stenosis at distal, overlapped site (site b) of the Nir stent and 50% stenosis at distal edge (site c) of distal MAC stent. A*: right CAG after intervention using cutting balloon catheter (3.25×10 mm) at the stenotic sites showing some irregularities of RCA. B*: right CAG showing total occlusion of proximal RCA 6days after implantation of Taxus stent (2004-1-6). B: right CAG after successful intervention using non-compliant balloon catheter (3.0×10 mm) under even higher pressure (23 atm) at proximal edge (a) of Nir stent showing more dilated RCA compared with the RCA with some irregularities in Fig A*. S1: site where a Nir stent was implanted, S2, S3: sites where a MAC was implanted, respectively. CAG: coronary angiography, RCA: light coronary artery.

며 관동맥 조영 결과 우관상동맥에 삽입된 약물 방출 스텐트 내의 근위부가 혈전으로 완전 폐쇄된 소견을 보였다. Reopro가 사용되었고 IVUS를 한 결과 약물 방출 스텐트의 근위부의 스텐트 내경이 2.2 mm이고 minimal stent area가 3.9 mm²였으며 찌그러져(distortion) 있어 완전히 팽창시키기 위해 23 mmHg의 고압력 하에서 non-compliant balloon으로 풍선 성형술을 성공적으로 시행하였다. 마지막 IVUS상 스텐트 내경은 2.5 mm였고 minimal stent area 5.1 mm²로 증가되어 있었다. 환자는 약 4주동안 저분자 헤파린을 집에서 본인이 투여하였으며 9개월 지난 현재까지 특별한 증상없이 지내고 있다.

고 찰

2001년 약물 방출 스텐트에 의해 스텐트내 내막증식이 거의 완전하게 억제되는 것이 확인된 후 약물 방출 스텐트 시술은 관상동맥 질환 치료의 획기적인 계기를 이루었다.¹⁾ 약물 방출 스텐트내 혈전의 발생율도 1% 전후로서 일반 스텐트에 필적할 정도로 보고된 바 있다.^{2,4)} 하지만 약물 방출 스텐트가 출시되고 전 세계적으로 사용된 이후에 약물 방출 스텐트내 혈전 발생 및 스텐트에 대한 알레르기 현상에 대한 염려가 대두되었으며, 약물 방출 스텐트내 혈전생성이 약물 비방출 스텐트에 비하여 높다는 것을 의미하는 것은 아니지만 혈전의 위험성에 대해 주위있게 지켜보자는 논지로 2003년에는 NIH에서 약물 방출 스텐트내 혈전 발생과 알레르기 현상에 대해 on-line상에서 주의환기(alert)형식의 notifica-

tion을 발표한 적이 있다.⁶⁾ 최근에 Cypher 스텐트를 삽입한 670명의 환자에서 5명이 시술중 스텐트내 혈전이 생성된 사례가 알려졌고 뜻하지 않은 late thrombosis도 보고되고 있어⁸⁾ 국내에서도 약물 방출 스텐트 시술 후 스텐트내 혈전이 생성된 예를 고찰해 보는 것은 시의 적절하다고 생각된다.

임상적으로 약물 방출 스텐트가 일반적 스텐트에 비해 시술 후 혈전이 더 많이 발생하지는 않는 것이 확인되었으나 일반 스텐트에 비해 약물 방출 스텐트가 혈전 생성의 높은 경향성이 있다. 약물 방출 스텐트가 혈전 생성 경향성이 있는 것은 대략 세가지 요인으로 요약될 수 있다.⁹⁾ 약물 방출 스텐트 자체에 의한 요인(intrinsic thrombogenicity), 환자의 특성이나 관동맥 병소와 관련된 요인(patient/lesion factors) 및 항혈소판 약제 사용의 적정성(adequate antiplatelet drug therapy)이 그것이다. 이러한 요인들이 단독으로 또는 복합적으로 작용하여 혈전 경향성을 높이거나 그 원인을 파악하지 못하는 경우도 있다.

약물 방출 스텐트 자체에 의한 요인(Intrinsic thrombogenicity)

약물 방출 스텐트는 금속, 고분자 화합물(polymer), 약물로 구성되어 있다. 약물 방출 스텐트인 Cypher 스텐트, TAXUS 스텐트에는 각각 기왕에 사용되고 있는 일반 스텐트인 Bx velocity, Express 스텐트가 사용되므로 스텐트 자체의 구조나 사용된 금속 때문에 일반 스텐트보다 혈전 생성의 경향성이 더 증가될 것으로 보기는 힘들다. 하지만 일반 스텐트에 고분자 화합물을 입힘으로 인해 약물 방출 스텐트는 스텐트의 물리적 성질이 변하게 된다. Cypher 스텐트의 유

효한 팽창 압력은 Bx velocity 스텐트의 10 mmHg 보다 2 mmHg 높은 12 mmHg이고 TAXUS 스텐트도 18 mmHg에서 Express 스텐트보다 2배 정도의 recoil과 foreshortening이 발생한다.⁹⁾ 따라서 일반 스텐트에 비해 완전 팽창이 안되어 혈전 생성의 가능성이 더 높다 할 수 있다. 약물 방출 스텐트의 알레르기 현상도 혈전생성의 가능성을 높일 수 있다. 2003년 10월 미국 FDA에서 Cypher 스텐트 삽입을 받은 50명의 환자에서 열, 소양증, 감기증상, 피부발진, 통증, 호흡 이상과 알레르기 현상에 대한 경고가 있었고⁶⁾ 최근 Virmani 등⁸⁾이 약물방출 스텐트 삽입 후 18개월만에 발생한 혈전으로 인해 사망한 환자의 부검소견을 통하여 약물 방출 스텐트의 고분자 화합물에 대한 알레르기 현상으로 관동맥에 동맥류가 발생하여 그에 따라 혈전이 생성되었을 가능성을 제시하고 주의 깊은 관찰이 요망된다고 하였다. 또한 Stabile 등¹⁰⁾은 Sirolimus에 대한 환자 특유의 알레르기 현상 때문에 발생한 것으로 생각되는 malapposition을 보고 하면서 late thrombosis에 대한 주의를 환기시켰다. 약물 방출 스텐트에 부착된 약물에 의해서도 직접적으로 혈전 생성의 경향성이 높아질 가능성이 있는데 Cypher 스텐트의 경우 2개를 사용할 때 혈중에 측정되는 Rapamycin의 혈중 농도는 1.1 ug/mL로 혈소판 응집을 촉진시킬 수 있다.¹¹⁾

환자의 특성이나 관동맥 병소와 관련된 요인(Patient/lesion factors)

혈전 생성에 대한 염려를 놓지 못하는 것은 실제 임상에서 경험하게 되는 환자의 병소는 대단위 무작위 연구에 포함된 환자의 병소보다 더 심하거나 연구 대상에서 제외된 환자의 경우도 포함되는 경우(off-label indication)가 많기 때문이기도 하다. 즉 대단위 무작위 연구에 포함된 병소는 혈관 굵기 2.5 mm에서 3.5 mm, 병소 길이 30 mm 이내로 제한되었고 심한 혈전을 포함한 병소, 급성 심근경색증, 심한 석회화 병소, 복제정맥 이식편(saphenous vein graft)을 모두 제외시켰으나 실제 임상에서는 이러한 병소 부위에도 약물 방출 스텐트를 많이 시술하고 있으므로 혈전 생성 가능성이 높을 수 있다.¹²⁾

항혈소판 약제 사용의 적정성(Adequate antiplatelet drug therapy)

동물 연구와 임상 연구에 의하면 정량적 관동맥 촬영(quantitative coronary angiography)상 9개월 째 관동맥 내피세포의 형성이 Cypher 스텐트 경우는 0.1 mm, TAXUS의 경우는 0.3 mm로, 일반 스텐트(bare metal stent)의 1 mm 보다 현저히 억제되고 IVUS검사에서는 스텐트 내에 전혀 내피세포가 덮혀 있지 않은 곳도 발견되고 있어 혈전 생성의 요인은 항존한다고 볼 수 있다.²⁾¹³⁾ 극단적인 예가 될 수도 있겠지

만, 약물 방출 스텐트 삽입 후 내피 세포의 형성의 억제로 인한 혈전 생성의 가능성은 초기 QuaDS-QP-2 스텐트를 이용한 SCORE 연구¹⁴⁾에서 분명하게 제시되었다. QuaDS-QP-2 스텐트는 약 4,000 μg 의 taxol 유도체(QP-2)가 포함되어 있는 스텐트로 SCORE 임상 연구에 사용되었다. SCORE 연구에서 재협착율은 6.4%로 괄목하였지만 스텐트 혈전이 과도하게 생겨 30일 주요 심혈관계 합병증(major adverse cardiac event)이 10.2%에 이르러 연구가 중단되었다. 현재 사용되고 TAXUS 스텐트의 paclitaxel 양인 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 은 QuaDS-QP-2 스텐트에 사용된 taxol 양에 비하여 매우 적은 양이므로 SCORE 연구에서와 같이 스텐트 내 혈전 생성이 많지는 않을 것이나, IVUS결과에서 보듯이 스텐트 내의 어떤 부위에서는 내피세포의 증식 억제가 과도하여 스텐트가 혈액에 바로 노출되는 곳이 있을 수 있어 혈전 생성의 가능성이 상존한다고 볼 수 있다. 약물 방출 스텐트 삽입 후에는 일반 스텐트보다 더 엄격하게 아스피린과 clopidogrel을 사용하도록 권장하고 있다. 일반 스텐트의 경험에 의하면 clopidogrel을 초기에 중단하면 스텐트내 혈전 생성율이 30배 이상 증가하고 한달 이내에 clopidogrel을 중단하면 25% 이상의 환자에서 스텐트내 혈전 생성이 초래된다.⁷⁾ 사실 아스피린에 25%, clopidogrel에 약 25% 정도가 환자가 반응하지 않으므로(resistant) 아스피린과 clopidogrel의 병합 용법이 더욱 요망된다.¹⁵⁾ Clopidogrel, atorvastatin, diltiazem, 항진균제는 간의 CYP 3A4 P-450 효소계에 의해 대사된다. 이러한 약물을 같이 사용하는 경우는 clopidogrel의 간에서의 대사가 저하되어 활성화 형태로 대사되지 못하여 clopidogrel의 약효가 감소될 수 있다.¹⁶⁾ Clopidogrel에 잘 반응하지 않는(resistant) 환자에서 atorvastatin을 사용하는 경우 clopidogrel의 약효는 더욱 감소되어 혈전 생성 가능성이 크게 증가할 수 있다. Clopidogrel이나 아스피린에 저항성이 있는 환자가 존재하고 혈전 생성 가능성이 높은 병변이 있으므로 아스피린 및 clopidogrel에 cilostazol과 같은 제 3의 혈소판 억제제의 부가적 사용의 필요성이 언급되고 있다. 하지만 아직까지 뚜렷한 결론은 내리지는 못하고 있는 실정이다.

그 외의 요인

약물 방출 스텐트가 시장에 처음 출시될 때, 약물 방출 스텐트의 재고가 적어 적절한 크기의 스텐트 공급이 원활하지 않았다. 병소 크기보다 작은 스텐트를 삽입함으로써 혈관 굵기에 맞추기 위해 지나치게 팽창시키면 스텐트에 입혀진 고분자 화합물에 심대한 손상을 주고 그로 인한 생물학적 결과로 스텐트 내 혈전 생성이 높아질 가능성이 있다.⁷⁾ 국내

에서도 약물 방출 스텐트의 출시 초기에 작은 크기의 스텐트를 굽기가 큰 관동맥에 삽입한 예가 상당히 있었던 것으로 보인다. 삽입 후 단기간에 혈전이 발생하지 않았다 할 지라도 약물 방출 스텐트의 혈전 생성은 상당한 기간이 지난 후에도 발생할 수 있으므로 이러한 시술은 지양해야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 급성 또는 아급성 스텐트내 혈전 생성율이 1.8%로 실제 임상에서 적용된 연구결과(e-Cypher registry; 0.8%)에 비교해 볼 때도 높은 값이 있다.⁵⁾ 일반적으로 스텐트내 혈전이 많이 발생할 수 있는 조건들로는 심근경색증, 혈전이 포함된 병소, 긴 스텐트 사용, GPIIb/IIIa inhibitor의 사용여부 등이 포함된다. 본 연구를 통해서 스텐트내 혈전 생성의 원인을 정확히 밝히기 힘들으나 스텐트내 혈전이 생성된 환자는 모두 급성 심근경색증 등 급성 관동맥 중후군 환자인 것과 이들 환자에서 약물 방출 스텐트 삽입 전에 GPIIb/IIIa 억제제를 사용한 적이 없는 것이 특징적이다. 일반 스텐트 삽입후 스텐트내 혈전 생성은 환자의 약 20~48%가 사망하고 60~70%가 주요한 급성 심근경색증을 야기할 정도로 심각한 결과를 초래하는 것으로 보고되었으며¹⁷⁻²¹⁾ 최근 Jeremias 등⁷⁾의 보고에서도 약물 방출 스텐트내 혈전이 발생한 7명중 3명이 심장 마비, 5명이 심인성 쇼크를 보였으며 그 중에서 1명이 사망하고 5명이 심각한 급성 심근경색증을 초래하였다. 본 연구에서도 스텐트 내 혈전 생성 환자 8명중 4명(50%)이 사망하고 나머지 4명의 환자에서도 급성 심근경색증이 초래되었다. 따라서 스텐트 내 혈전 생성의 방지를 위해서는 필요한 모든 주의 사항을 신경을 써야 한다. 혈전 생성의 시기를 보면 본 연구에서는 7명(88%)의 환자에서 스텐트 삽입후 7일 이내에 발생하였고 1명의 환자에서 37일만에 스텐트 혈전이 발생하였다. Jeremias 등⁷⁾의 보고에서도 7일 전후에 혈전이 발생한 경우가 대부분이었으며 39일만에 한 예가 발생하여 본 연구와 비슷한 양상을 보였고 Virmani 등⁸⁾이 보고한 환자는 18개월만에 혈전이 생성되어 아급성 또는 그 이후의 혈전 생성도 발생할 가능성이 상존하는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 모든 환자가 항혈소판 제제를 잘 복용한 것으로 생각되나 Jeremias 등⁷⁾이 보고한 환자의 경우는 총 7명중 4명(57%)에서 항혈소판 제제의 부적절한 사용이 원인인 것으로 짐작되었다.

약물 방출 스텐트 삽입시에도 일반 스텐트 삽입시와 마찬가지로 스텐트의 적절한 팽창은 중요하며 가능하다면 IVUS를 사용하여 적절한 팽창 여부를 확인하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 앞서 언급한 대로 약물 방출 스텐트의 팽창에는 일반 스텐트보다 높은 압력이 요망됨에 주의를 기울여야 한다. 병소에 석회화 심한 경우에는 cutting balloon으로 pre-

dilation하는 것도 스텐트의 완전 팽창을 이루는 방법 중 하나일 것으로 언급되고 있다.²²⁾ 본 연구에서도 환자 8명 중 4명(50%)에서 스텐트의 완전 팽창이 제대로 시행되었는지 의심되었다. 증례 8은 협착이 있는 일반 스텐트 내에 삽입된 약물 방출 스텐트가 완전 팽창이 되지 않아 혈전이 생성된 예로 생각된다. 이 환자의 경우 non-compliant balloon으로 고압력 팽창을 시도한 후에도 스텐트내 잔여 협착이 상당히 있었기 때문에 혈전 생성을 방지하기 위해 시술 후 저분자 헤파린을 외래에서 한달 동안 사용하였다. 시술 중 스텐트 내 혈전 생성은 일반 스텐트 시술시에도 아주 드문 바 최근 Colombo 등²³⁾의 보고에 의하면 Cypher 스텐트를 시술받은 670명의 환자 중 5명에서 시술중에 스텐트내 혈전이 생성되었고 이는 주로 long stent 시술시 발생하였으며 이들 환자에서 GPIIb/IIIa 억제제가 사용된 경우가 없었다고 하여, GPIIb/IIIa 억제제가 혈전 생성 가능성이 높은 환자에서 효과가 있을 가능성을 엿볼 수 있었다. 현재로는 혈전 생성의 가능성이 높은 환자에서는 시술중 GPIIb/IIIa 억제제의 사용, 시술 후 저분자 헤파린의 지속적 사용이 권유되고 있으므로⁹⁾ 국내에서도 중재 시술시 필요시 이러한 약물들을 보다 적극적으로 사용하여야 할 것이다. Serruys 등²⁴⁾의 연구(non-controlled trial)에 의하면 급성 심근경색증시 약물 방출 스텐트는 스텐트내 혈전 생성이 높아지지 않은 것으로 보고되었다. 하지만 일반 스텐트의 경우는 급성 심근경색증, 혈전이 있는 병소, 내막병리가 잔존하는 경우에 시술 중 스텐트 내 혈전이 많이 발생하는 것으로 알려져 있으므로 급성 심근경색증 환자에서 약물 방출 스텐트 시술시 혈전 생성율에 대해서는 보다 광범위한 무작위 연구(randomized controlled trial)가 필요한 것으로 생각된다. 본 연구에서는 4명의 환자가 급성 심근경색증 환자로 많은 빈도(50%)를 차지하였다.

1991년 당시 일반 스텐트의 사용 초기에 스텐트의 혈전내 생성율은 받아들이기 힘들 정도로 높은 20%에서 25%에 이르렀으나²⁵⁾ 항혈소판 제제의 적절한 사용과 스텐트의 고압력 팽창시술을 통하여 극복된 바 있다. 이런 사실은 DES를 사용하는 현재에도 시사하는 바가 크다. 약물 방출 스텐트내 혈전 생성을 방지하기 위해서는 스텐트의 크기나 길이를 적절히 선택하고 스텐트 시술 전후에 IVUS를 시행하며 고압력 팽창술을 적절히 구사하여 스텐트의 deployment를 적절하게 하고 복합 병변이나 스텐트를 여러 개 사용하거나 긴 스텐트를 사용한 경우는 저분자 헤파린이나 GPIIb/IIIa 등을 적절히 사용해야 하며 항혈소판억제제는 복합용법을 적어도 3개월 이상 사용해야 한다. 최근에 풍선이 감압(decompression)이 되지 않아 TAXUS 스텐트가 회수(recall)된 것

처럼 스텐트 내 혈전 발생에 관하여도 예상치 못한 결과가 나타날 가능성을 완전히 배제하기 힘들므로 계속적인 관찰 및 주의깊은 시술과 적절한 항혈소판제제의 사용이 요망된다.

본 연구는 혈전 생성의 원인을 통계학적 기법을 통해서 밝히지 못한 observational study로서 혈전 생성의 원인과 관련될 수 있는 많은 요소들을 고려하지 못한 약점이 있음을 밝혀 둔다. 국내에서도 향후 전향적인 연구(prospective study)가 이루어져 약물 방출 스텐트 삽입 후 혈전 생성 방지연구에 발전이 있기를 기대한다.

요 약

배경 및 목적 :

대규모 전향적 임상연구에 의하면 약물 방출 스텐트의 사용으로 관동맥 시술 후 재협착은 5% 전후까지 낮아지고 스텐트내 혈전생성율도 1%이내로 일반 스텐트에 필적한만 하다. 하지만 실제 임상에서는 보다 복잡한 병소를 치료하고 대단위 무작위 연구 대상에서 제외되었던 병소 및 환자들도 치료 대상에 포함되는 경우가 많기 때문에(off-label indication) 혈전 생성이 더 높을 가능성이 있다.

방 법 :

2003년 3월부터 2003년 12월 31일까지 국내 4개 의과대학 병원에서 약물 방출 스텐트가 삽입된 450명 환자중 적어도 2개월이상 추적 검사가 가능했던 환자로 스텐트 내 혈전이 발생한 예를 대상으로 하여 임상적, 관동맥 조영상, 중재 시술상의 특징을 살펴 보았다.

결 과 :

스텐트내 혈정생성의 빈도는 1.8%였으며 50%의 환자에서 사망하였다. 약물 방출 스텐트내 혈전이 생성된 환자는 모두 8명으로 항 혈소판 제제를 의사의 지시대로 복용하고 있었으며 이들 중 7명이 남자였다. 37일만에 혈전이 발생한 일 예를 제외하고는 7명 모두 7일 내에 혈전이 생성되었다. 모든 환자가 급성 관동맥 증후군에 속하였으며 약물 방출 스텐트 삽입전 GPIIb/IIIa 억제제가 사용된 예는 없었다. 좌 전하행지 근위부가 9 병소중 5병소(56%)를 차지하였고 혈전 및 심한 석회 병소가 9 병소중 6 병소(67%)를 차지하였다. 스텐트내 혈전생성의 시술요인(procedure related cause)을 파악하기 힘든 1예를 제외한 7예중 4예(57%)에서 스텐트의 underexpansion이 의심되었으며 이들 4예중 3예는 심한 석회화 병변과 동반되었으며 1예는 일반 스텐트내 약물방출 스텐트가 심어진 경우였다. 이에에서는 스텐트가 병소를 모두 포함시키지 못한 경우로 모두 급성 심근 경색 환자였으며 direct PTCA가 이루어진 예였다.

결 론 :

스텐트 혈전 생성 방지를 위해서 급성 심근경색증 등 급성 관동맥 증후군 환자에서는 약물 방출 스텐트 삽입 전 GPIIb/IIIa 억제제의 사용을 배제하지 말아야 할 것으로 생각된다. 또한 IVUS의 도움을 받아 적절한 굵기의 스텐트를 사용하고 고압력으로 스텐트를 완전히 팽창하며 충분한 길이의 스텐트를 선택하여 병소를 완전히 포함시키는 노력을 기울이는 것이 스텐트내 혈전 생성 방지에 중요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 스텐트 혈전 ; 약물 방출 스텐트.

REFERENCES

- 1) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-5.
- 2) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, 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.
- 3) Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003;107:381-3.
- 4) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. *Circulation* 2004;109:1942-7.
- 5) Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world". *Circulation* 2004;109:190-5.
- 6) US Food and Drug Administration Public Health Web Notification. FDA advises physicians of adverse events associated with Cordis Cypher coronary stents. October 29, 2003;T03-T71.
- 7) Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109:1930-2.
- 8) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-5.
- 9) Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TM. Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:9-15.
- 10) Stabile E, Escolar E, Weigold G, et al. Marked malapposition and aneurysm formation after sirolimus-eluting coronary stent implantation. *Circulation* 2004;110:e47-8.
- 11) Babinska A, Markell MS, Salifu MO, Akoad M, Ehrlich YH, Kordecki E. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3153-9.
- 12) Leon MB, Bakhai A. Drug-eluting stents and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: combination therapy for the future. *Am Heart J* 2003;146 (Suppl):S13-7.
- 13) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, 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.

- 14) Honda Y, Grube E, de la Fuente LM, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ. *Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. Circulation 2001;104:380-3.*
- 15) Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. *Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation 2004;109:166-71.*
- 16) Lau WC, Neer CJ, Watkins PB, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. *Clopidogrel nonresponders discovered during point-of-care platelet aggregation testing. J Am Coll Cardiol 2003;41:225A. Abstract*
- 17) Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, et al. *Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. Circulation 1996;94:1519-27.*
- 18) Moussa I, di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. *Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 1997;29:6-12.*
- 19) Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. *Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 2001;103:1967-71.*
- 20) Hasdai D, Garratt KN, Holmes DR Jr, Berger PB, Schwartz RS, Bell MR. *Coronary angioplasty and intracoronary thrombolysis are of limited efficacy in resolving early intracoronary stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 1996;28:361-7.*
- 21) Fischman 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;331:496-501.*
- 22) Blackman DJ, Porto I, Shirodaria C, Channon KM, Banning AP. *Usefulness of high-pressure post-dilatation to optimize deployment of drug-eluting stents for the treatment of diffuse in-stent coronary restenosis. Am J Cardiol 2004;94:922-5.*
- 23) Chieffo A, Bonizzoni E, Orlic D, et al. *Intraprocedural stent thrombosis during implantation of sirolimus-eluting stents. Circulation 2004;109:2732-6.*
- 24) Saia F, Lemos PA, Lee CH, et al. *Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. Circulation 2003;108:1927-9.*
- 25) Serruys PW, Strauss BH, van Beusekom HM, van der Giessen WJ. *Stenting of coronary arteries: has a modern Pandora's box been opened? J Am Coll Cardiol 1991;17:143B-154B.*