

관동맥 스텐트 재협착 병변에 대한 새로운 국소 방사선 치료법

전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소

홍영준·정명호

New Methods of Vascular Brachytherapy for Coronary Stent Restenosis

Young Joon Hong, MD and Myung Ho Jeong, MD

The Heart Center of Chonnam National University Hospital,

Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Over the last decade, stenting has emerged as the dominant form of percutaneous coronary intervention (PCI) and is currently performed in 80% of all PCIs. As a result, treatment of in-stent restenosis (ISR) has become an increasingly frequent challenge for the interventional cardiologist. Any anti-restenosis therapy under consideration must contend with the two basic mechanisms of vessel re-narrowing following coronary intervention : vascular contraction, which can be mechanically blocked with a typical balloon expandable stent ; and neointimal proliferation, which is a complex cellular reaction to the injury caused by the actions of mechanical devices such as balloons, stents, and atherectomy catheters. Recently, several randomized clinical trials have demonstrated that intracoronary brachytherapy can substantially reduce the rates of both angiographic and clinical restenosis in patients undergoing PCI for ISR. Vascular radiotherapy is the first proven, clinically effective anti-restenosis therapy. Despite its established efficacy, there remains much room for improvement in the aspects of safety and cost effectiveness. We have developed novel methods of brachytherapy using local delivery of ^{99m}Tc-HMPAO and ¹⁶⁶Ho-coated balloon, which are safe and effective in the prevention of coronary stent restenosis. (Korean Circulation J 2003;33(11):967-976)

KEY WORDS : Coronary diseases ; Stents ; Restenosis ; Radioisotopes.

서론

관동맥 중재술 이후에 발생하는 관동맥의 재협착에는 두 가지의 주요 기전이 관여한다.¹⁾ 첫 번째 기전은 관동맥 수축(vascular contraction)으로 이는 balloon expandable stent를 사용하여 막을 수 있다. 두 번째 재협착 기전은 신생 내막 증식(neointimal proliferation)으로 balloon, stent, atherectomy catheter와 같은 mechanical device에 의해 발생하는 혈관 손상에 대한 복잡

한 세포 반응으로 발생한다. 지금까지 수많은 내막 증식 억제제와 device들이 개발되어 임상에 적용되어 실패를 거듭하여왔다. 이와 같은 수많은 실패 이후 관동맥 내 국소 방사선 조사(brachytherapy)라는 새로운 치료 분야가 개척되게 되었다.

Brachytherapy에 의한 관동맥 재협착 치료는 평활근 세포 증식의 억제를 통해 이루어지는 것 같다. 방사선 동위 원소로부터 방출되는 에너지는 세포 DNA의 이중 나선 구조를 파괴(double-stranded break)시킴으로써 세포의 유사 분열을 억제한다.²⁾ 방사선 요법은 혈관 평활근 세포의 DNA에 작용함으로써 조직의 세포 내 증식을 막아 관동맥 중재술 이후에 혈관 내경의 협착을 막을 수 있다.

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소
전화 : (062) 220-6243 · 전송 : (062) 228-7174
E-mail : myungho@chollian.net

Intravascular Radiotherapy Devices

모든 방사선 국소 전달 체계의 기본적인 구성요소는 방사선 동위 원소 그 자체이다. 각 동위 원소는 각각의 에너지와 반감기와 같은 중요한 물리적인 특성을 가지고 있다. 입자 방사선 선원(particular radiation source)의 가장 중요한 개별적인 특성은 γ 에너지를 방출하느냐 β 에너지를 방출하느냐 하는 것이다.³⁾ γ 와 β -선원 모두 재협착을 예방한다고 알려져 있으므로 이 둘 사이의 차이가 무엇인지에 대해 관심을 갖게 되었고 혈관 방사선 치료 분야에서 중요 쟁점거리가 되었다. 방사선 선원이 양성자(γ)이든 전자(β)이든 관계없이 방사선 요법은 세포 분열을 억제함으로써 관동맥 중재술 이후에 혈관 손상에 의한 세포 증식을 막는다.²⁾

방사선 국소전달요법은 ¹⁹²Ir를 이용한 감마입자의 방사선 근접치료를 시도하여 그 효과가 입증된 후,⁴⁾⁵⁾ beta 입자에 대해서도 활발히 연구되었다. 최근에는 오히려 beta입자를 이용한 연구들이 많이 발표되었는데, beta 입자도 신생내막 증식억제에 효과적인 것으로 보고되었다.⁶⁾ 이와 같이 방사선 국소 전달 요법이 신생내막 증식 억제에 효과적인 것은 여러 연구를 통해 증명되었지만 인체에 대한 안정성의 문제와 동위원소에 따른 효과의 차이, 그리고 조사선량에 따른 효과의 차이에 대한 문제는 아직도 연구되어야 할 과제로 남아 있다.

Brachytherapy의 기술은 방사선 동위 원소를 표적 병변과 그 근방에만 전달하고 표적 병변으로부터 떨어진 곳에는 전달을 줄이는 것이 관건이다. 이는 외부 방사선 조사 요법과 비교하여 방사선 동위 원소에 대해 원치 않는 노출을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 이 때문에 brachytherapy는 지금까지 수많은 치료 방사선 의사들에 의해 사용되어왔다. 수많은 전통적인 방사선 치료 기법이 개발되어 현재까지 사용되어 왔지만 아직도 관동맥 치료 영역에서 많은 새로운 device들이 개발되는 중이고 여기에는 stent-based delivery system 뿐 아니라 line source, liquid source, gas source, membrane source도 포함된다.

Catheter-Based Line Sources

Line source들은 다양한 영역의 양성 혹은 악성 질

환에 방사선을 전달하는 데 사용된다. ⁹²Ir, ³²P, ⁹⁰Sr, ⁹⁰Sr/Y와 같은 방사선 선원은 캡슐로 싸여질 수 있고 0.014~0.040-inch 직경으로 제조되어 관동맥 카테터를 통해 쉽게 전달될 수 있다. 일반적으로 표적 병변에 대한 풍선 확장술이나 죽상종 제거술, 스텐트 삽입 이후에 closed-end source delivery lumen을 포함하는 3~5 Fr 카테터를 유도철선을 통해 진입시켜 표적 병변을 통하여 위치시킨다. 그런 이후에 원위부 첨단(distal tip)에 방사선 선원을 포함하는 철선을 카테터의 source lumen으로 진입시켜 방사선 선원이 표적병변에 걸칠 때까지 하방쪽으로 진행시킨다. 이 과정은 afterloading 이라고 불리는데 수동으로 시행할 수도 있고 motor-driven unit에 의해 자동적으로 시행할 수도 있다.⁷⁾

Radioisotope Filled Balloon

국내에서는 ¹⁸⁸Re-MAG3나 ¹⁸⁸Re-DTPA, ¹⁶⁶Ho 등을 이용한 radioisotope-filled balloon을 이용한 임상 연구가 진행 중이며,⁸⁾ 그 임상 효과의 일부가 발표되고 있다. 특히 박 등은 미만성 스텐트 재협착 병변에서 죽상종 절제술 후 ¹⁸⁸Re-MAG3를 이용한 풍선도자 방사선 치료법의 효과를 보고한 바 있으며,⁹⁻¹¹⁾ 조 및 구 등의 ¹⁸⁸Re-DTPA를 이용하여 스텐트 재협착 병변의 2년간 치료 효과 및 긴 재협착 병변의 치료 효과도 보고되고 있다.¹²⁾¹³⁾

Radioactive Balloon Membranes

방사선 선원을 전달하는 한 방법은 방사선 활성 풍선막(radioactive balloon membrane)을 만드는 것이다. ³²P로 채워진 중합체(polymer)가 풍선 물질의 두 층 사이에 끼워 넣어져서 풍선 확장 시에 방사선 활성막이 혈관 벽 가까이에 도달하게 된다. 이 뜨거운 막은 비교적 균등한 방사선량을 혈관 내강 표면에 제공한다. 풍선 물질로부터의 방사선이 누수(leakage)될 위험은 미미하다. β -방사선 활성 풍선 물질과 막으로부터 환경으로 방사선이 노출되는 것은 단순한 Lucite shield를 사용함으로써 최소화할 수 있다. 본 교실에서도 ¹⁶⁶Ho를 이용한 활성 풍선막을 개발하여 동물 및 임상 실험을 진행 중이다.

Radioactive Stents

관동맥에 방사선 활성 스텐트(radioactive stents)를 영구적으로 삽입하는 방법은 방사선을 전달하는 다른 방법보다 월등한 장점이 있다. 최근에는 관동맥 중재술을 시술 받는 거의 대부분의 환자에서 스텐트 삽입이 이루어진다. 방사선 활성 스텐트는 방사선을 전달 과정이 따로 필요 없기 때문에 더욱 효과적이고 쉬운 이점이 있다. ^{32}P 의 이온 이식(ion implantation)¹⁴⁾과 방사선 선원의 스펙트럼을 생산하는 하전 입자 가속 장치(cyclotron)에서 스테인레스 금속 스텐트를 활성화하는 방법¹⁵⁾ 등의 몇몇 방사선 활성 스텐트 체계가 개발되어 임상에 응용되고 있다. 대부분의 임상 연구는 ^{32}P β -방출 스텐트를 이용하여 이루어졌다. 0.5~2.0 microcurie의 활성을 가지는 ^{32}P 이온 이식 스텐트는 14.3일의 반감기를 가지므로 β -방사선을 혈관에 약 45일(반감기의 약 3배)간 방출 시킬 수가 있다. 이러한 스텐트는 극히 낮은 활성을 가지므로 1 cm 두께의 차폐(acrylic shield)의 이용만으로도 쉽게 다룰 수 있다. 하지만 불행히도 ^{32}P 스텐트를 이용한 초기 임상 연구는 50% 정도의 비교적 높은 재협착률을 보였는데 이는 대개 스텐트 변연부위의 내막 증식 때문이었다.¹⁶⁾ 이러한 실패를 통해 ^{103}Pd (γ -방출 선원)과 ^{198}Au 방출 스텐트가 개발되어 연구되게 되었다. 본 교실에서도 ^{166}Ho 를 이용한 스텐트를 개발하여 동물 실험을 하였는데, 신생 내막 증식을 억제하였으나 스텐트 시술 부위에 많은 염증 세포의 침윤과 함께 혈전이 형성되었음을 보고한 바 있다.¹⁷⁾

Radiotherapy in Animal Models of Restenosis

동물 실험에서 베타와 감마선을 이용한 국소 방사선 조사 요법이 수축성 재구도 뿐만 아니라 신생내막 증식을 억제하는 것으로 밝혀지고,¹⁸⁾¹⁹⁾ 방사선 조사 요법의 단기 효과가 임상적으로 확인되어 재협착을 예방하고 치료하는 데 이용되고 있다.²⁰⁾²¹⁾ 국소 방사선 조사 요법의 재협착 예방 효과에 대한 단기간 및 중기간 연구 결과는 보고된 바 있지만, 관상동맥의 개통(patency)에 미치는 장기효과에 대한 연구는 현재 진행 중이다.

Wiedermann 등²²⁾과 Waksman 등²³⁾은 돼지 재협착

모형에서 방사선 치료를 통한 내막 증식 억제를 처음으로 증명하였다. Wiedermann 등은 돼지 풍선 과확장 손상 모형에 2,000 cGy의 ^{192}Ir (γ -방출 선원)을 30~45 분간에 걸쳐 전달하였다. 30일 이후의 분석에서 최대 신생 내막 영역이 대조군 돼지에서는 $0.84 \pm 0.60 \text{ mm}^2$, ^{192}Ir 이 조사된 돼지에서는 $0.24 \pm 0.13 \text{ mm}^2$ 였고 6개월 추적 관찰에서 최대 신생 내막 영역은 대조군 돼지 $1.59 \pm 0.78 \text{ mm}^2$, ^{192}Ir 이 조사된 돼지 $0.46 \pm 0.35 \text{ mm}^2$ 로 ^{192}Ir 을 이용한 국소 방사선 조사가 재협착률을 유의하게 줄일 수 있음을 보고하였다.²⁴⁾

이후 Waksman 등²³⁾은 혈관 방사선 치료의 표적과 그 기전에 대해 연구하였다. 돼지 관상동맥에 풍선 과확장 손상을 준 이후 1,400~2800 cGy의 $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ 나 ^{192}Ir 선원을 전달하였고 3일, 7일, 14일에 돼지를 안락사 시켜 분석하였다. 세포 증식 정도를 분류하기 위해 안락사 시키기 24시간 전에 bromodeoxyuridine을 돼지에 주입하였다. 3일째 대조군에 비해 방사선 치료 군에서 adventitia와 중막 모두에서 세포 증식이 유의하게 감소하였다. 14일째 대조군에 비해 방사선 치료 군에서 외막의 α -액틴 양성 근섬유모세포(myofibroblast)가 유의하게 적었고 혈관 내경이 유의하게 넓었다. Apoptosis는 혈관 풍선 과확장 손상 이후 3일째와 7일째에 terminal transferase dUTP-biotin nick-end labeling(TUNEL)을 이용하여 측정하였다. TUNEL-labeled cell은 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 이 연구는 관동맥 내 방사선 조사가 일차적으로 중막과 외막에서의 세포 증식을 억제하며 apoptosis 이외의 다른 기전이 관여한다는 것을 보여주었고 혈관 손상 부위에서 외막의 섬유화를 억제하는 것이 후기 재구성(late remodeling)에 이로운 영향을 미칠 수 있다는 것을 보여주었다.

동물 실험에서 국소 방사선 조사 요법 후에 혈관 내피세포가 손상되어 acetylcholine, serotonin, nitroglycerine에 대한 반응이 저하된다고 보고 되었다.²⁵⁾²⁶⁾ Wiedermann 등²²⁾은 돼지 관상동맥에서 국소 방사선 조사 요법을 시행한 4주 후에 acetylcholine에 대한 반응은 유지되나, nitroglycerin에 대한 반응이 감소하고, 혈관 내피세포의 이 같은 vasomotor function 이상은 6개월 후에 회복된다고 보고하였다. Thorin 등²⁷⁾은 관상동맥 안에 방사선 조사를 실시한 6주 후에 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)와 endothelium-

derived hyperpolarizing factor (EDHF)에 의한 관상동맥 확장이 감소한다고 하였다.

국소 방사선 조사 요법 후에 혈관 내피세포 기능의 보존은 혈관 성장과 관계가 있으며, 혈관 확장과 수축사이의 균형 유지에도 중요한 역할을 한다. 만약 국소 방사선 조사 요법 후에 혈관 내피세포 기능이상이 지속되면 관상동맥 안에 지연 혈전생성과 죽상동맥경화가 초래되지만, 방사선 조사 후 내피세포 기능이 초기에 회복되면 재협착 발생을 낮출 수 있을 것으로 생각되고 있다.

지금까지 beta 입자 방출에 이용된 동위원소는 초기에 $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ 이 있었고 최근에는 거의 ^{32}P 를 많이 이용하는데 많은 연구에서 효과적으로 혈관 평활근 세포의 증식을 막음으로 증식의 비후를 억제하고 신생내막의 증식도 억제 한 것으로 보고 되었으며, 반감기는 14.3일로 비교적 긴 편이다.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ 이에 비하여 Holmium(Ho)-166(^{166}Ho)은 beta선을 95%이상 방출하는 동위원소로서 반감기가 ^{32}P 에 비해 26.8시간으로 짧고 안정적인 것으로 알려져 있어서 인체에 사용하기가 적당하다.⁽³⁰⁾ 또한 대부분의 투여량이 2 mm 안에 방출되어 관상동맥 안에서 목표하는 효과를 최대한 이룰 수 있어 레이저 시스템에 부착하여 관상동맥 중재술에 이용되기도 하였다.⁽³⁰⁾

본 교실에서는 돼지 관동맥 재협착 모형에서 ^{166}Ho 을 이용한 국소 방사선 조사 요법 후 풍선도자로 관동맥을 과확장 손상을 유도한 후 신생내막의 증식을 억제 효과와 혈관 내피세포 기능과 vasomotor reactivity에 대한 영향에 대해 보고한 바 있다.⁽³¹⁻³³⁾ 실험 동물로서 25~35 kg의 암퇘지를 이용하였고, 마취후 우측 경동맥을 절개하여 유도도자 안으로 풍선도자를 관상동맥 주분지에 진입시켜 세 개의 주분지 가운데 하나는 과확장 손상을 가하고(과확장 손상군), 다른 한 개의 주분지는 과확장 손상 후 Ho-166이 부착된 풍선도자를 이용한 국소 방사선 조사(20 Gy, 3분)를 시행하였다(과확장 손상 및 국소 방사선 조사 요법군). 대조군(control)은 실험 조작을 가하지 않는 비슷한 크기의 관상동맥 주분지로 하였다. 실험 조작 후 즉시(0주 : n=8), 4주(n=6), 8주(n=8)에 희생시켜 해당 관상동맥을 적출하여 혈관 고리(두께 : 2~3 mm)를 만들어 내피세포의 기능을 분석하였다. KCl을 포함한 탈분극 용액에서 기저장력(5 g)을 가한 상태에서 측정한 수축력은 두 군 사이에 0주와 4주에는 차이가 없었으나, 8주에는 과확장 손

상군에 비해서 국소 방사선 조사 요법군에서 유의하게 낮았다($p=0.014$). EDRF-mediated relaxation은 0주에 과확장 손상군에 비해 국소 방사선 조사 요법군에서 감소하였으나 4주와 8주에는 유의한 차이가 없었다. EDHF-mediated relaxation과 내피세포 비의존성 이완능은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 따라서 Ho-166을 이용한 국소 방사선 조사 요법 후 관상동맥 수축능은 8주가 경과하면 저하되나 내피세포 의존성 이완능은 방사선 조사 후에 일시적으로 저하되었다가 초기에 회복되므로 지속적인 내피세포 기능 저하에 따른 문제없이 관상동맥 중재술 후 재협착을 예방하는 데 유용하게 사용될 수 있음을 보고한 바 있다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HexaMethylPropylene Amine Oxime($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO)는 일반적으로 뇌 영상 검사에 주로 사용되는 방사성 동위원소이며, 친지질성으로서 세포막을 잘 통과하여 주로 세포 핵 내에 유지된다. 또한 뇌뿐만 아니라 심장세포에도 친화성을 갖고 있는 것으로 알려져 있다.⁽³⁴⁻³⁶⁾ 본 교실에서는 돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모형을 이용하여 스텐트 재협착을 유도한 후 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO의 국소 방사선 전달 요법이 스텐트 내 신생내막 증식 억제와 스텐트 재협착의 예방에 대한 효과를 알아보았다.⁽³⁷⁾ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO의 국소 전달은 관상동맥에 스텐트를 성공적으로 삽입한 후 Dispatch CatheterTM (Boston Scientifics, U.S.A.)를 이용하여 1,110 MBq(30 mCi)/2 mL의 양을 주입하였다. 총 10마리의 돼지에서 10개의 관상동맥을 이용하였으며, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO를 국소 전달한 혈관을 I군(n=7)으로 하였고, 생리적 식염수를 전달한 혈관을 대조군으로 II군(n=3)으로 하였다. 스텐트 시술 4주 후에 우측 경동맥을 이용하여 동일한 방법으로 관상동맥 조영술을 시행한 후 희생시켜 조직병리 검사를 실시하였다. 정량적 관상동맥조영술 분석에서 내경 협착율이 I군에서 $7.28 \pm 5.50\%$ 로서 II군의 $16.43 \pm 3.70\%$ 에 비해 유의하게 낮았다. 조직병리학적 분석에서 중막 면적은 I군 $1.4 \pm 0.5 \text{ mm}^2$, II군 $1.1 \pm 0.3 \text{ mm}^2$ 로서 차이가 없었다. 신생내막 면적은 I군 $1.2 \pm 0.6 \text{ mm}^2$, II군 $2.7 \pm 0.4 \text{ mm}^2$, 조직병리학적 협착 면적은 I군 $27.1 \pm 6.3\%$, II군 $53.5 \pm 5.2\%$ 로서 대조군보다 방사선요법을 시행한 군에서 신생내막 면적과 조직병리학적 협착 면적이 유의하게 적었다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO의 국소 전달요법을 관상동맥 스텐트 재협착 병변을 보인 임상 연구에서도 제 2 차

재협착율이 15%이하로서 비교적 안전하고 간편하게 시술될 수 있는 새로운 방사선 치료법이었음을 보고한 바 있다.³⁷⁾

Clinical Trial Results

몇몇 소규모 임상 연구를 통해 국소 방사선 조사 요법의 효과가 증명되었다.⁷⁾³⁸⁻⁴¹⁾ 이후 3개의 대규모 다기관 이중 맹검 무작위 연구가 진행되어 국소 방사선 조사 요법의 효과를 증명하기에 이르렀다. 감마 방사선 치료 효과를 조사한 Scripps coronary radiation to inhibit proliferation post-stenting (SCRIPPS) 연구⁴²⁾에서 6개월 추적 관동맥 조영술에서 방사선 치료 군에서 표적 병변 재개통술이 감소되고 그 효과가 3년째에도 유지되었다. Washington radiation for in-stent restenosis (WRIST) 연구⁴³⁾에서도 6개월 재협착률, 표적 병변 재개통술이 각각 대조군 56%, 66%, ¹⁹²Ir군 27%, 26%로서 SCRIPPS 연구와 비슷한 결과를 보였다. GAMMA I 연구⁴⁴⁾는 스텐트 재협착 환자 252명을 대상으로 γ -방출 선원인 ¹⁹²Ir의 효과를 연구하였는데 9개월 추적 관찰 시 표적 병변 재개통술이 대조군 46%, ¹⁹²Ir군 31%로 ¹⁹²Ir군에서 유의한 감소를 보였다. 베타 방사선 치료 효과를 연구한 Stent And Radiation Therapy (START) 연구⁴⁵⁾는 스텐트 재협착 환자 472명을 대상으로 β -방출 선원인 ⁹⁰Sr/Y의 효과에 대해 연구하였는데 9개월 추적 관찰 시 표적 병변 재개통술이 대조군 24%, ⁹⁰Sr/Y군 16%로 ⁹⁰Sr/Y군에서 유의한 감소를 보였다. INtimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stent Trial (INHIBIT) 연구⁴⁶⁾는 스텐트 재협착 환자 332명을 대상으로 ³²P의 효과에 대해 연구하였는데 9개월 추적 관찰 시 표적 병변 재개통술이 대조군 31%, ³²P군 20%로 ³²P군에서 유의한 감소를 보였다. 또한 Beta radiation to prevent in-stent trial (BRITE), Columbia university restenosis eliminations (CURE) 등 연구에서도 베타 방사선 치료 군이 대조군에 비하여 유의하게 좋은 성적을 보였다.

장기 임상 효과는 더욱 더 놀랄만하였다. GAMMA-I 연구에서 2년 추적 관찰 시 무사고 생존율은 대조군 48%, ¹⁹²Ir군 59%로 ¹⁹²Ir군에서 유의하게 높았다. 1995년 SCRIPPS 연구에서 55명의 스텐트 재협착 환자를 대상으로 3년간 추적 관찰시⁴⁷⁾ 재협착률은 대조군 66%,

¹⁹²Ir군 33%로써 방사선 치료 효과가 장기간 지속됨을 증명하였다. 그러나 이러한 장기간의 좋은 결과에도 불구하고 방사선 치료 이후 6개월에서 3년 사이에 대조군에서는 관찰 되지 않은 약간의 혈관 내경 감소가 ¹⁹²Ir군에서는 관찰되었다. 따라서 이러한 소수의 환자에서 방사선 치료는 재협착을 단지 지연시킬 뿐이고 완전히 방지하지는 못하지 않는다는 의문을 제시하였다.⁴⁸⁾

국소 방사선 요법은 또한 말초 혈관 질환의 치료에도 도입되었다. 소규모 연구²²⁾²³⁾에서 말초 혈관 질환에서도 방사선 치료가 스텐트 재협착을 막을 것이라는 것이 제시되었고 이후 Minar 등⁴⁹⁾은 표면 대퇴동맥(superficial femoral artery) 질환자 113명의 환자에서 풍선 확장술 이후 12개월 혈관 개통도를 조사하였을 때 대조군 63.6%, 감마 방사선 치료 시행 군 35.3%로써 국소 방사선 요법이 관동맥 질환 뿐 아니라 말초 혈관 질환에서도 재협착 예방에 효과적이라는 것을 증명하였다.

Radiation Failure

많은 환자에서 국소 방사선 요법은 세포 증식 과정을 억제하고 재발성 재협착을 줄이지만 소수의 환자에서는 이러한 방사선 요법이 실패한 경우가 발생하였다. 이러한 실패의 두 가지 주요 기전은 후기 혈전 형성(late thrombosis)과 방사선 치료 변연부 재협착(edge restenosis)으로 생각된다.

관동맥 방사선 치료 이후 30일 이후에 발생하는 후기 혈전 형성은 방사선 선원과 방사선 선원 전달 체계와 상관없이 3~10%의 환자에서 관찰되었다.⁴⁴⁾⁵⁰⁾ 이러한 후기 혈전 형성은 대부분 방사선 치료 1~9개월에 표적 병변 완전 폐쇄로 인한 급성 심근경색증의 형태로 나타났다. 이러한 합병증은 국소 방사선 요법의 심각한 제한점으로 대두되었다. 그러나 여러 연구를 통해 이러한 후기 혈전 형성을 줄일 수 있는 두 가지 단서를 발견하게 되었다. 첫째, 후기 혈전 형성을 경험한 대부분의 환자가 방사선 치료 도중 혹은 직후에 새로운 스텐트를 삽입한 환자였고, 둘째, 후기 혈전 형성을 경험한 대부분의 환자는 또한 혈전 형성 이전 1~2개월 내에 항혈소판 요법을 중단한 환자였다는 것이다.⁵¹⁾ 방사선 치료는 원하지 않는 신생 내막 증식을 억제하기도 하지만 금속 스텐트의 보호막으로 작용하는 세포와 세포외 요소의 증식도 억제한다는 점을 염두에 두어야 한다. 이러

한 신생내막 보호 작용이 없으면 혈소판과 혈전이 금속 스텐트에 축적되어 혈전성 혈관 폐쇄를 일으키게 된다. Aspirin, theinopyridine(clopidogre, ticlopidine)과 같은 항혈소판제는 스텐트에 혈소판 축적을 막는다. 후기 혈전 형성을 막기 위한 두가지 전략이 시험되었다. 첫째, 국소 방사선 전달 요법 도중 혹은 직후에 새로운 스텐트 삽입은 피하고 심각한 내막 박리가 있는 경우에만 스텐트를 삽입하는 것이다. SCRIPPS, WRIST, GAMMA-I과 같은 감마 방사선을 이용한 연구에서 스텐트 삽입을 하지 않는 경우 방사선 요법은 대조군에 비해 후기 혈전 형성을 줄일 뿐 아니라 재협착을 유의하게 감소시키는 효과가 있었다. 둘째, Aspirin, theinopyridine과 같은 항혈소판 요법을 방사선 치료 이후 6~12개월간 연장하여 투여하는 것이다. 이러한 전략을 통해 후기 혈전 형성은 START 연구에서는 0.5%, WRIST-PLUS 연구⁵²⁾와 INHIBIT 연구에서는 3% 이내, SCRIPPS III 연구에서는 0%로 감소시킬 수 있었다. Data Safety Monitoring Board(DSMB)에 의한 Beta-cath 연구에서 방사선 치료와 새로운 스텐트를 삽입한 환자에서 후기 혈전 형성은 6.8%이고 여기에 방사선 치료 후 최소한 3개월간 항혈소판 요법을 시행한 환자의 후기 혈전 형성은 1.3%로서 장기간의 항혈소판 요법이 국소 방사선 요법 이후 후기 혈전 형성을 감소시킨다는 사실을 보여주었다.⁵³⁾ 따라서 방사선 국소 전달 요법을 받은 환자에서 최근 경향은 국소 방사선 요법 이후 Aspirin과 theinopyridine을 스텐트를 삽입하지 않은 환자에서는 최소 6개월, 스텐트를 삽입한 환자에서는 최소 12개월간 투여하는 것을 권고하고 있다.

방사선 요법 이후 재협착의 1/3~1/2은 방사선 치료 변연부에서 발생한다. 이러한 변연부 재협착은 방사선 활성 스텐트 삽입 이후에 더욱 두드러진다.¹⁶⁾ 변연부 재협착에 대한 많은 가설들이 제시되었다. 우선 방사선 치료 변연부에서 방사선 농도가 급격히 감소함으로써 그 부위에 신생 내막 증식을 자극한다는 것이다. 동물 실험에서 치료 농도 이하의 방사선 요법은 오히려 신생 내막 증식을 자극한다는 보고가 있었다.⁵⁴⁾ 또 하나의 가설은 “geographical miss”라는 개념으로 방사선 치료가 표적 병변을 완전히 cover하지 못하는 경우에 변연부 재협착이 잘 발생한다는 것이다.⁵⁵⁾ 이로 인해 방사선 치료 변연부에서는 불충분한 농도의 방사선이 전달되므로 스텐트 자체의 혈관 손상과 맞물려 치료 농도 이하

의 방사선 농도로 인해 과도한 신생 내막 증식이 일어나게 된다. 따라서 국소 방사선 전달 요법 시에는 방사선 치료 양 변연부를 포함하는 wide therapeutic margin을 적용하는 것이 바람직하다 하겠다.

Case Selection

국소 방사선 전달 요법은 스텐트 재협착 병변의 치료에 그 효과와 안전성을 보여주었다. 특히 한번 이상의 스텐트 재협착을 경험한 환자에서 더욱 그렇다. 스텐트 재협착을 보인 환자는 처음 시술 시보다 재협착이 발생할 확률이 더 높다. 10 mm 이상의 긴 병변에 걸친 스텐트 재협착의 경우 재협착률이 50%를 상회한다. 본 교실에서 1998년부터 2000년까지 3년 동안 관동맥 중재술을 시술하였던 환자 중 제 2 차 재협착이 발생하여 3회 이상 중재술을 시술받았던 환자는 전체 3,030예 중 101예로서 약 3%에 해당되었으며, 대부분 ACC/AHA type B2 이상의 복잡병변이었다.⁵⁶⁾ 이러한 병변에 의해 제 1 차 재협착 병변이 발생하면 방사선 치료의 좋은 적응증이 될 수 있을 것으로 생각된다.

당뇨병에 동반된 스텐트 재협착의 경우 재협착률이 75% 이상이다. 따라서 여러 번의 재협착을 경험한 경우, 10 mm 이상의 긴 재협착 병변의 경우, 당뇨 환자의 경우에는 방사선 치료의 좋은 적응증이 된다고 할 수 있겠다. Saphenous vein graft 환자의 재협착의 경우에도 방사선 치료는 좋은 적응증이 된다.

새로운 병변(de novo lesion)의 경우에 방사선 치료에 대해서는 논란이 많다. GENEVA 무작위 연구⁵⁷⁾에서 ⁹⁰Y를 이용하여 베타 방사선 농도를 4군으로 나누어 새로운 병변에 치료하였을 때 저농도인 9 Gy군의 경우 재협착률은 28.1%였던 반면에 고농도인 18 Gy군의 경우 재협착률은 단지 3.9%로서 새로운 병변에도 방사선 치료의 효과를 입증하는 듯 하였다. 그러나 최근 ⁹⁰Sr/Y를 이용한 대규모 무작위 연구에서 8개월 재협착률이 스텐트를 삽입하지 않은 군에서는 대조군 17%, 치료군 12.3%였으나 스텐트를 삽입한 군에서는 대조군 14.7%, 치료군 22.6%로서 오히려 방사선 치료군에서 재협착률이 더 높게 나타났다.⁵³⁾ 최근 스텐트가 새로운 병변에 대해서 좋은 결과를 보이고 있으므로 새로운 병변에 대해서는 방사선 요법이 스텐트를 대체하기는 어려울 것으로 보인다. 그러나 당뇨 환자, 미만성 관동맥 병변

(diffuse coronary disease), 작은 혈관 내경, 분지부 협착의 경우에는 스텐트 시술 이후에 비교적 높은 재협착을 보이므로 이러한 경우에는 방사선 요법의 좋은 적응증이 될 수도 있겠다.

Long-Term Adverse Effects

방사선 치료의 조기 효과와 안전성은 여러 동물 실험과 임상 연구를 통해 증명되었지만 장기적인 효과와 안전성을 보이는데 대해서는 아직 확실치 않다. 동맥류 형성, 혈관 파열, 혈관 질환 악화와 같은 원치 않는 장기 합병증은 주요 관심사이다. 더구나 방사선 치료의 효과가 영구적인 것인지 아니면 일시적으로 재협착을 억제만 하는 것인지에 대해서도 확실치 않다. 최근 여러 연구에서 방사선 요법 환자의 장기 추적 관찰은 매우 제한적이다. Condado 등³⁹⁾이 감마 방사선 치료 환자를 5년간 추적 관찰한 결과를 보면 재협착률은 28%로 낮았지만 비교 대상이 되는 대조군이 부족했다. 이 연구에서는 방사선 치료 이후에 몇 개의 관동맥류, 하나의 가성 동맥류가 발생하였는데 이러한 합병증은 저능도의 방사선이 아닌 고능도의 방사선 치료를 받은 환자에서 뚜렷하게 나타났다. 그러나 SCRIPPS 연구⁴⁷⁾에서는 femoropopliteal artery에 대해 감마 방사선 치료 후 3년간 추적 관찰한 19명의 환자 중에 단 한건의 혈관 파열, 동맥류나 가성 동맥류 형성은 없었다고 하였다.

Vascular Radiation in a Drug-Eluting Stent World

최근 약물 부착 스텐트의 개발로 인해 재협착률의 현저한 저하를 가져왔다. 본 교실에서도 heparin, Abciximab, carvedilol을 부착한 관동맥 스텐트를 개발하여 동물 실험 및 임상 연구를 발표한 바 있다.⁵⁸⁻⁶¹⁾ 최근 Sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions(SIRIUS) 연구에서 1058명의 15~30 mm 길이의 새로운 병변에 대해서 sirolimus-eluting stent (SES)군의 재협착률은 8.9%, 대조군의 재협착률은 36.6%로서 SES군에서 75%의 재협착률 감소를 보여주었다. 유사하게 TAXUS-II 연구에서는 546명의 환자를 대상으로 하였는데 paclitaxel stent의 재협착률은 단지 5.5%에 불과하였다. 금년에 개최되었던 Trans-

catheter Cardiovascular Therapeutics(TCT) 2003에서 발표되었듯이 스텐트 재협착 병변에 대해서도 SES와 paclitaxel stent는 효과적인 재협착 억제를 보여주었다. 일견 보기에 국소 방사선 전달 요법은 이제 사장될 위기에 처한 것처럼 보인다. 그러나 SIRIUS 연구에서 당뇨 환자의 경우에는 SES군의 재협착률은 17.6%였고 인슐린 치료를 받는 당뇨 환자의 경우에는 35%로서 상당히 높은 재협착률을 보였다. 또한 2.5 mm 미만의 작은 혈관에 대해서도 SES군의 재협착률은 18.6%이었다. Saphenous vein graft 협착과 긴 미만성 병변에 대한 약물 부착 스텐트의 효과에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 스텐트 변연부에서의 재협착과 여러 개의 스텐트 삽입이 필요한 복잡 병변에 대한 재협착도 약물 부착 스텐트의 제한점이다. 앞서 언급하였듯이 당뇨 환자, 미만성 관동맥 병변, 작은 혈관 내경, 분지부 협착의 경우에는 스텐트 시술 이후에 비교적 높은 재협착을 보이므로 이러한 경우에는 방사선 요법의 좋은 적응증이 될 수 있겠다.

결론

국소 방사선 전달 요법은 임상적으로 처음으로 증명된 효과적인 재협착 억제 치료이다. 특히 반복적인 관상 동맥 스텐트 재협착 병변에 방사선 치료법은 가장 중요한 치료법임은 확실하다.

이런 효과에도 불구하고 개선되어야 할 사항이 많은 것은 사실이다. 가장 적절한 농도는 얼마이며 가장 적절한 방사선 선원은 무엇인지는 아직 해결해야 할 사항이다. 방사선 치료 이후 후기 혈전 형성을 억제하기 위한 항혈소판 요법은 어느 기간 동안 시행되어야 하는지도 중요한 문제이다. 재협착 병변 외에도 새로운 병변에 대해서도 방사선 치료가 효과적일 수 있는지에 대해서도 좀 더 활발한 연구가 진행되어야 하겠으며, 방사선 치료 이후 장기간의 추적 관찰을 통해 장기 효과와 안정성을 증명하는 일도 남아있다.

고가의 장비나 복잡하고 위험한 방사선 동위원소 준비나 중재술 시술 시에 방사선 노출에 대한 큰 우려 없이 안전하고 효과적인 새로운 방사선 치료법이 향후 지속적으로 개발하여야 할 것으로 생각된다. 끝으로 약물 부착 스텐트의 탁월한 효과에 필적할만한 방사선 치료 효과를 증명할만한 대규모 연구가 필요하다고 하겠다.

중심 단어 : 관동맥 질환 ; 스텐트 ; 재협착 ; 방사선 동위 원소

REFERENCES

- Post MJ, Borst C, Kuntz RE. *The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: a study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig.* *Circulation* 1994;89:2816-21.
- Rubin P, Soni A, Williams JP. *The molecular and cellular biologic basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases.* *Semin Radiat Oncol* 1999;9:203-14.
- Jani SK. *Handbook of dosimetry for radiotherapy.* Boca Raton, Fla: CRC Press; 1993.
- King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR. *Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty.* *Circulation* 1998;97:2025-30.
- Condado JA, Waksman R, Calderas C, Saucedo J, Lansky A. *Two-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy.* *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:30-5.
- Waksman R, White RL, Chann RC, Bhargava B, Parker M, Bass BG. *Intracoronary beta radiation therapy for in-stent restenosis: preliminary report from a single center clinical study.* *J Am Coll Cardiol* 1999;33 (Suppl): 19A.
- Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. *Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting.* *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
- Park OY, Jeong MH. *Is adjacent segment safe after the brachytherapy for coronary stent restenosis?* *Korean Circ J* 2003;33:1-3.
- Park SW, Hong MK, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim JJ, Park SJ. *Treatment of diffuse in-stent restenosis with rotational atherectomy followed by radiation therapy with a rhenium-188-mercaptopoacetyltriglycine-filled balloon.* *J Am Coll Cardiol* 2001;38:631-7.
- Hong MK, Park SW, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Rhee KS, Sun F, Song JM, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. *Intravascular ultrasound analysis of beta radiation therapy for diffuse in-stent restenosis to inhibit intimal hyperplasia.* *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:169-73.
- Hong MK, Park SW, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim YH, Lee JW, Song JM, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. *Intravascular ultrasound analysis of nonstented adjacent segments in diffuse in-stent restenosis treated with radiation therapy with a rhenium-188-filled balloon.* *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:428-33.
- Cho YS, Koo BK, Chae IH, Lee MM, Park YB. *Two-year clinical follow-up of intracoronary radiation therapy using 188 Re-DTPA-filled balloon system after coronary stenting.* *J Am Coll Cardiol* 2003;41:50A.
- Koo BK, Lee MM, Chung WY, Chai IH, Kim H, Oh BH, Park YB, Choi YS. *Effect of beta-irradiation with Re-180-filled balloon on reference segments.* *J Am Coll Cardiol* 2003;41:9A.
- Fischell TA, Kharm BK, Fischell DR, Loges PG, Coffey CW 2nd, Duggan DM, Naftilan AJ. *Low-dose, beta-particle emission from 'stent' wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation.* *Circulation* 1994;90:2956-63.
- Hehrlein C, Zimmermann J, Metz J. *Radioactive coronary stent implantation inhibits neointimal proliferation in nonatherosclerotic rabbits.* *Circulation* 1993;88:1651.
- Albiero R, Nishida T, Adamian M, Amato A, Vagheti M, Corvaja N, di Mario C, Colombo A. *Edge restenosis after implantation of high activity (32)P radioactive beta-emitting stents.* *Circulation* 2000;101:2454-7.
- Lee DC, Jeong MH, Kim KH, Bom HS, Hong YD, Park KB, Kim EH, Cho JG, Park JC, Kang JC. *The effects of ¹⁶⁶Ho-loaded radioactive stent in a porcine model.* *Korean Circ J* 2002;32:479-84.
- Verin V, Popowski Y, Urban P, Belenger J, Redard M, Costa M, Widmer MC, Rouzaud M, Nouet P, Grob E. *Intraarterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model.* *Circulation* 1995;92:2284-90.
- Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA, Cipolla GD, Crocker IR, Scott NA, King SB 3rd, Wilcox JN. *Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries.* *Circulation* 1997;96:1944-52.
- Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, Tripuraneni P. *Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis.* *Circulation* 1999;99:243-7.
- King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, MacDonald J, Anderberg K, Crocker IR. *Endovascular beta radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty.* *Circulation* 1998;97:2025-30.
- Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. *Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model.* *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1491-8.
- Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King SB 3rd. *Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine: a possible role for radiation therapy in restenosis prevention.* *Circulation* 1995;91:1533-9.
- Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. *Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up.* *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1451-6.
- Menendez JC, Casanova D, Amado JA, Salas E, Garcia-Unzueta MT, Fernandez F, de la Lastra LP, Berrazueta JR. *Effects of radiation on endothelial function.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:905-13.
- Bourlier V, Diserbo M, Joyeux M, Ribout C, Multon E, Gourmelon P, Verdeti J. *Early effects of acute γ -radiation on vascular arterial tone.* *Br J Pharmacol* 1998;123:1168-72.
- Thorin E, Meerkin D, Bertrand OF, Paiement P, Joyal M, Bonan R. *Influence of postangioplasty β -irradiation on endothelial function in porcine coronary arteries.* *Circulation* 2000;101:1430-5.
- Taylor AJ, Gorman PD, Farb A, Hoopes TG, Virmani R. *Long-term coronary vascular response to ³²P β -particle-emitting stent in a canine model.* *Circulation* 1999;100:

- 2366-72.
- 29) Wardeh AJ, Kay IP, Sabate M, Coen AL, Gijzel JM, Ligthart JM, den Boer A, Levendag PC, van der Giessen WJ, Serruys PW. β -Particle-emitting radioactive stent implantation: a safety and feasibility study. *Circulation* 1999;100:1684-9.
- 30) de Marchena EJ, Mallon SM, Knopf WD, Parr K, Moses JW, Murphy-Chutorian D, Myerburg RJ. Effectiveness of Holmium laser-assisted coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994;73:117-21.
- 31) Lee SW, Jeong MH, Park HW, Cho JH, Kim KH, Kim NH. The effect of local radiation using Ho-166 balloon on porcine coronary restenosis. *Korean Circ J* 2000;30:1139-48.
- 32) Rhew JY, Jeong MH, Lee SR, Hong YJ, Lee SH, Park OY, Jeong WK, Kim W, Kim JH, Yum JH, Song HC, Bom HS, Park KB, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Baik YH, Kang JC. The effects of radiation using Ho-166 on endothelial function in a porcine coronary model. *Korean Circ J* 2002;32:118-24.
- 33) Kim W, Jeong MH, Park OY, Rhew JY, Kim JH, Bom HS, Choi SJ, Park KB, Kim EH, Kim JH, Ahn YK, Park JT, Cho JG, Park JC, Kang JC. The effects of beta-radiation using Holmium-166-coated balloon on neointimal hyperplasia in a porcine coronary stent restenosis model. *Circ J* 2003;67:625-9.
- 34) Huang WT, Lo JM, Kao CH, Wang SJ. ^{99m}Tc phenylene imine phenol as a potential leukocyte labelling agent. *Nucl Med Commun* 1997;18:66-9.
- 35) Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Pietrzyk U, Podreka I. Imaging of cerebral blood flow with technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD: a comparison. *J Nucl Med* 1998;39:613-8.
- 36) Jeong HJ, Bom HS, Song HC, Ahn YK, Kim NH, Cho JH, Kim EH, Jeong MH, Kang JC. Inhibition of coronary stent restenosis by local delivery of Tc-99m HMPAO. *J Nucl Med* 2000;41:797S.
- 37) Kim W, Jeong MH, Kim SH, Park US, Park OY, Kim JH, Jeong HJ, Bom HS, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC. A novel method of brachytherapy using local delivery of ^{99m}Tc -HMPAO for coronary stent restenosis. *Korean J Med* 2003;64:523-34.
- 38) Waksman R, White LR, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
- 39) Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.
- 40) Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK. Intracoronary β -radiation therapy inhibits recurrences of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:1895-8.
- 41) Bottcher HD, Schopohl B, Liermann D, Kollath J, Adamietz IA. Endovascular irradiation: a new method to avoid recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries: technique and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:183-6.
- 42) Lansky AJ, Popma JJ, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Schatz RA, Steuterman S, Guarneri EM, Wu H, Mehran R, Mintz GS, Leon MB, Teirstein PS. Quantitative angiographic analysis of stent restenosis in the Scripps Coronary Radiation to Inhibit Intimal Proliferation Post Stenting (SCRIPPS) Trial. *Am J Cardiol* 1999;84:410-4.
- 43) Ajani AE, Waksman R, Sharma AK, Cha DH, Cheneau E, White RL, Canos D, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Pinnow E, Lindsay J. Three-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 2001;2:200-4.
- 44) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary -radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
- 45) Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Bonan R, Ho KK, Osattin A, Kuntz RE. Randomized trial of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
- 46) Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis. *Lancet* 2002;359:551-7.
- 47) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-5.
- 48) Kay IP, Wardeh AJ, Kozuma K, Foley DP, Knook AH, Thury A, Sianos G, van der Giessen WJ, Levendag PC, Serruys PW. Radioactive stents delay but do not prevent in-stent neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001;103:14-7.
- 49) Minar E, Pokrajac B, Maca T, Ahmadi R, Fellner C, Mittlbock M, Seitz W, Wolfram R, Potter R. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of a prospective, randomized study. *Circulation* 2000;102:2694-9.
- 50) Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:65-8.
- 51) Sapirostein W, Zuckerman B, Dillard J. FDA approval of coronary-artery brachytherapy. *N Engl J Med* 2001;344:297-9.
- 52) Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary g-radiation in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2001;103:2332-5.
- 53) Novoste Announces Results of Beta-Cath System Trial [press release]. *Norcross: Novoste Corp: Ga* 2001.
- 54) Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwartz A, Wiedermann JG, Marboe C. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:767-75.
- 55) Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, Ligthart JM, Serrano P, Levendag PC, Serruys PW. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000;101:2467-71.

- 56) Jeong MH, Kim SH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Na KJ, Kang JC. Predictors for the second restenosis after coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:34-9.
- 57) Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W. Endoluminal β -radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. *N Engl J Med* 2001;344:243-9.
- 58) Ahn YK, Jeong MH, Kim JW, Kim SH, Cho JH, Cho JG, Park CS, Juhng SW, Park JC, Kang JC. The preventive effects of coronary restenosis of the heparin-coated stent on restenosis in a porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:324-30.
- 59) Kang KT, Jeong MH, Kim NH, Lee SH, Rhew JY, Park JC, Lee SU, Kim KH, Choi MJ, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Choi WJ, Cho DL, Park JT, Kang JC. The inhibitory effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker-coated stent on porcine coronary stent restenosis. *Korean J Med* 2001;60:314-23.
- 60) Kim W, Jeong MH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC. The effects of carvedilol loaded BiodyvYsio stent on neointimal hyperplasia in a porcine coronary stent restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:31A.
- 61) Kim W, Jeong MH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC. The first clinical experience with ReoPro coated coronary stent. *Am J Cardiol* 2003;92:182L.