Original Articles Korean Circulation J 1999;29(4):357-365

항혈소판제의 관상동맥 스텐트 재협착 예방 효과

전남대학교병원 순환기내과[1], 전남대학교 의과학연구소[2], 해부병리과[3]
배 열[1] · 정명호[1,2] · 김남호[1] · 박형욱[1] · 강경태[1] · 이상현[1] · 박우석[1] · 조장현[1]
김성희[1] · 김준우[1] · 안영근[1] · 조정관[1,2] · 박창수[1,3] · 박종춘[1,2] · 강정채[1,2]

The Effects of Anti-Platelet Agents in Preventing Coronary Stent Restenosis

Youl Bae, MD[1], Myung Ho Jeong, MD[1,2], Nam Ho Kim, MD[1], Hyung Wook Park, MD[1], Kyung Tae Kang, MD[1], Sang Hyun Lee, MD[1], Woo Suck Park, MD[1], Jang Hyun Cho, MD[1], Sung Hee Kim, MD[1], Joon Woo Kim, MD[1], Young Keun Ahn, MD[1], Jeong Gwan Cho, MD[1,2], Chang Soo Park, MD[1,3], Jong Chun Park, MD[1,2] and Jung Chaee Kang, MD[1,2]

[1]Departments of Cardiovascular Medicine and 3Anatomic Pathology, Chonnam University Hospital,
[2]The Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University, Kwangju, Korea

ABSTRACT

Background : Restenosis is still remained as the most important limitation in clinical practice with coronary stent. Experimental study in a porcine model and clinical study in patients with coronary artery disease were performed to test the efficacy and safety of various anti-platelet agents (Aspirin, Ticlopidine, Cilostazol) to prevent restenosis of coronary stent. **Methods** : In animal study, Cilostazol 200 mg/day (Group Ⅰ, n=7) or Ticlopidine 500 mg/day (Group Ⅱ, n=4) in addition to Aspirin (300 mg/day) was administered to pigs from 3 days before stenting to 4 weeks after stenting. Angiographic and pathologic findings were compared at 4 weeks after stenting. In clinical study, 134 patients underwent coronary stent as Group A (46 patients with 49 lesions : 39 M, 7 F : 60.8±10.1 year) receiving 300 mg Aspirin and 200 mg Cilostazol, and Group B (88 patients with 92 lesions : 63 M, 25 F : 60.6±8.8 year) receiving 300 mg Aspirin and 500 mg Ticlopidine between Sep '97 and May '98 at Chonnam University Hospital. **Results** : Angiographic degree of stenosis at baseline, immediately after and at 4 weeks after stent was not different between Group Ⅰ and Ⅱ. With the histopathologic examination of the stented artery segments 4 weeks after stenting, diameter stenosis was 44.8±25.5% in Group I and 64.2±6.7% in Group Ⅱ, which was not different (p=0.054). In clinical study, clinical diagnosis and indications for stent were not different between two Groups. Acute stent thrombosis developed in one (1.1%) of Group B and subacute stent thrombosis in three (6.5%) of Group A. Restenosis of the stented coronary artery was observed in 3 (18.8%) in Group A and 10 (37.0%) in Group B (p=NS). Minimal luminal diameter was 2.17±1.49 mm in Group A and 2.05±1.15 mm in Group B (p=NS). No patient in Group A developed side effect, while 4 (4.5%) patients developed side effects including toxic hepatitis in one, gastritis in one patient and thrombocytopenia in two patients. **Conclusion** : Combination antiplatelet therapy with Cilostazol and Aspirin is equally effective and more safe in the prevention of coronary stent restenosis, compared with the conventional therapy using Ticlopidine and Aspirin. **(Korean Circulation J 1999;29(4):357-365)**

KEY WORDS : Coronary stent · Restenosis · Cilostazol · Ticlopidine.

논문접수일 : 1998년 10월 7일
심사완료일 : 1999년 4월 2일
교신저자 : 정명호, 501 - 757 광주광역시 동구 학1동 8번지 전남대학교병원 순환기내과
전화 : (062) 220 - 6243 · 전송 : (062) 228 - 7174
E - mail : myungho@chollian.net

서 론

관상동맥 질환의 치료에 관상동맥 중재술이 널리 사용되고 있으나, 관상동맥 중재술후에 발생할 수 있는 급성 혈관 합병증인 내막 박리에 의한 급성 혈관 폐쇄 및 만성 합병증인 재협착 등이 문제점으로 되어 있다.[1-4] 관상동맥 중재술 기구중 관상동맥 스텐트가 관상동맥 중재술에 의한 급성 및 만성 합병증을 효과적으로 예방할 수 있음이 밝혀진 후 관상 동맥 스텐트 시술이 급격히 증가되고 있다.[5)6)] 스텐트 시술 경험의 축적으로 보다 효과적인 시술 방법이 개발되고 스텐트 시술 후 혈전과 재협착을 예방하기 위해 시행되었던 항응고요법 대신 항혈소판제제 병합요법이 도입되어 출혈 합병증이 감소되고 입원기간도 단축되었다. 하지만, 관상동맥 스텐트 시술후에 발생할 수 있는 관상동맥 스텐트 혈전과 재협착이 아직도 해결되어야 할 임상적인 문제점으로 남아 있다.[7-10)]

스텐트 시술시 사용하는 대표적인 항혈소판제 요법으로는 아스피린과 티클로피딘의 병합요법이 있으며, 아스피린 및 티클로피딘 병합요법으로 급성 및 아급성 스텐트 혈전의 발생 빈도가 감소되고 있다. 그러나, 티클로피딘에 의한 부작용인 독성 간염 및 중성구 감소증 등으로 인하여 임상에서 그 사용이 제한되고 있고 스텐트 재협착에 대한 티클로피딘의 효과도 아직 확실하지 않은 실정이어서 새로운 항혈소판제의 개발이 요구되고 있다.[11)]

Cilostazol은 새로운 항혈소판제로서 혈소판의 phosphodiesterase를 억제하여 혈소판 응집을 억제하는 것으로 알려져 있다. 관상동맥 스텐트 삽입후 혈전에 의한 급성 폐쇄 및 아급성 폐쇄를 예방하는데 항혈소판제의 효과가 인정되어 임상에 널리 사용되고 있으나, Cilostazol과 Aspirin의 병합 관상동맥 스텐트 재협착에 대한 효과에 대한 연구 결과는 극히 드물다.[13-16)] 따라서, 저자는 Cilostazol과 Aspirin의 병합 투여가 관상동맥 스텐트 재협착 예방에 미치는 효과를 규명하기 위하여, 돼지 관상동맥 재협착 모형과 관상동맥 질환자에서 Aspirin과 Cilostazol의 병합요법과 Asprin과 Ticlopdine 병합요법의 관상동맥 스텐트 재협착 예방효과를 비교 관찰하고 실험동물에서는 스텐트 혈관을 적출하여 재협착 예방 기전을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

동물 실험

동물 실험은 전남대학교 병원 임상연구소의 윤리위원회의 심의를 거친 후 실시되었으며, 체중 30 Kg의 돼지를 실험 3일전에 전남대학교 의과학 연구소 동물사육사로 이송한 후 새로운 환경에 적응할 수 있도록 하였다. 실험 전부터 항혈소판제 병합요법과 함께 일일 diltiazem 180 mg을 투여하였으며, 항온 항습 시설이 갖추어진 동물사육사에서 수돗물과 사료를 공급하였다. 관상동맥 스텐트 시술 3일전부터 스텐트 시술 4주후 희생시킬 때까지 I군(n=7)에서는 Aspirin 300 mg과 Cilostazol 200 mg을, II군(n=4)에서는 Aspirin 300 mg과 Ticlopidine 500 mg을 매일 투여하였다. 실험은 전남대학교 의과학연구소의 동물 심도자 검사실에서 돼지를 Ketamine 12 mg/kg과 Xylazine 8 mg/kg을 근육주사하여 전신마취를 유도한 후 관상동맥 조영술은 lidocaine 국소마취후 돼지의 경동맥 부위 피부를 절개한 후 경동맥을 통하여 8 Fr. sheath를 삽입하고 주로 Judkins Left 4번 유도도자를 이용하여 관상동맥 조영술을 실시하였다. 관상동맥 조영술 및 스텐트 시술은 전남대학교 의과학연구소 동물 심도자검사실에서 C-arm(Phillips사의 BV-Gold)을 이용하여 실시하였으며(Fig. 1), Video recording을 이용하여 관상동맥 조영술을 기록하였고 Cardio 500(Kontron사)을 이용하여 스텐트 시술 전후에 정량적 관상동맥 조영술을 실시하였다. 스텐트는 Palmaz-Schatz stent(Cordis Johnson & Johnson사 제공)를 Non-compliant PTCA balloon catheter에 감은 후 스텐트 : 혈관 내경=1.3 :

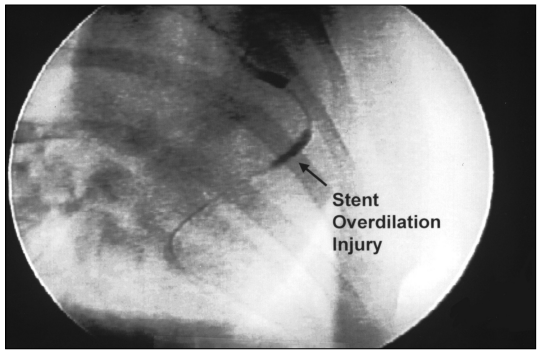

Fig. 1. Stent overdilation injury was performed in a porcine coronary artery.

1.0의 비율로 과확장을 시행하였고 4주후 추적 관상동맥 조영술을 실시한 후 희생시켜 병리조직학적 검사를 실시하였다.

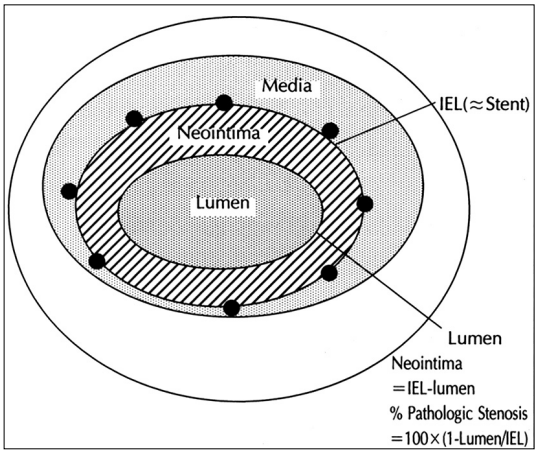

Fig. 2. Methods of the calculation of internal elastic lamina and neointimal area, and histopathologic stenosis.

병리조직학적 검사는 전남대학교 의과대학 병리학교실에서 실시하였으며, 내경 면적, 내탄력층 면적, 신생내막 면적, 외탄력층 면적 등을 계산하였고 신내막영역은 내탄력층 면적에서 내경 면적을 뺀 수치로 계산하였다.[12] 병리조직학적 협착율(%)은 〔(내탄력층 면적 - 혈관 내경 면적)/내탄력층〕 ×100의 확립된 산출공식을 이용하여 계산하였다(Fig. 2).

임상실험

1997년 9월부터 1998년 5월까지 전남대학교 병원에 내원한 환자중 관상동맥 질환으로 관상동맥 조영술로 유의한 협착이 진단된 환자중 관상동맥 스텐트를 시술하였던 환자 134명을 대상으로 A군(일일 Aspirin 300 mg+Cilostazol 200 mg)과 B군(일일 Aspirin 300 mg+Ticlopidine 500 mg)으로 나누었고(Table 1), 스텐트 시술 3일전부터 항혈소판제제를 투여하였

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Group A (Aspirin+Cilostazol)	Group B (Aspirin+Ticlopidie)	p
Number (Lesion number)	46 (49)	88 (92)	
Age (years)	60±9	61±10	NS
Sex (male/female)	39/ 7	63/25	NS
Clinical diagnosis (%)			NS
Acute myocardial infarction	23 (50.0)	46 (52.3)	
Unstable angina	16 (34.8)	35 (39.8)	
Stable angina	7 (15.2)	7 (8.0)	
Risk factor (%)			NS
Current smoker	40 (87.0)	50 (56.8)	
Hypercholesterolemia	16 (34.8)	30 (34.1)	
Hypertension	20 (43.4)	30 (34.1)	
Diabetes mellitus	8 (17.4)	7 (8.0)	
Follow-up	15 (16)	24 (27)	
Age (years)	58±10	61±10	NS
Sex (male/female)	13/ 2	17/ 4	
Ejection fraction (%)	51±13	53±11	NS
Clinical diagnosis (%)			NS
Acute myocardial infarction	12 (80.0)	12 (50.0)	
Unstable angina	1 (6.7)	10 (41.7)	
Stable angina	2 (13.3)	2 (8.3)	
Risk factor (%)			
Current smoker	12 (80.0)	11 (45.8)	NS
Hypercholesterolemia	3 (20.0)	8 (35.4)	NS
Hypertension	5 (33.3)	10 (41.7)	NS
Diabetes mellitus	1 (6.7)	3 (12.5)	NS

Values are expressed as mean value±SD or number (%) of patients.

고 스텐트 시술후 적어도 1월간 사용하였다. 간기능 검사에서 이상 소견이 있거나, 말초 혈액 검사에서 빈혈이나 백혈구 감소증 소견이 있으면 대상 환자에서 제외하였다. 스텐트 시술후에 외래에서 임상 증상의 관찰, 심전도 및 말초 혈액, 간기능, 신장기능, 뇨, 혈청 지질, 출혈 시간 등을 검사하였고 추적기간중 1, 6개월에 적어도 2회 검사를 하였다. 스텐트 혈전의 발생은 추적 관상동맥 조영술에서 스텐트 내경의 50% 이상이 스텐트 혈전에 의한 협착 소견을 보이고 TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) flow II 이하의 혈류를 보인 경우로 하였으며, 스텐트 시술후 24시간이내에 발생한 스텐트 혈전을 급성 스텐트 혈전, 1개월이내에 발생한 경우를 아급성 스텐트 혈전으로 정의하였다. 관상동맥 중재술시 스텐트 시술전 혈관 내경, 스텐트 시술 직후 혈관 내경 등을 정량적 관상동맥 조영술을 이용하여 측정하였고 스텐트 혈전의 발생율, 스텐트 시술후 추적관상동맥 조영술에서 의한 재협착율 등을 양군에서 비교 관찰하였다. 관상동맥 스텐트 재협착의 정의는 스텐트 시술 관상동맥 내경이 관상동맥 조영술에서 50%이상 좁아진 경우로 하였다.

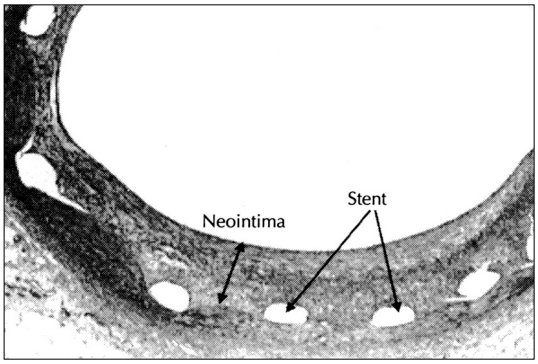

Fig. 3. Neointima was induced at 4 weeks after stent overdilation injury in a porcine coronary artery.

결 과

동물 실험 결과

1) 관상동맥 조영술에 의한 관상동맥 스텐트 시술전 내경은 I군 2.83±0.25 mm, II군 2.56±0.28 mm, 스텐트 시술직후 3.30±0.44 mm, 3.29±0.13 mm, 스텐트 시술 4주후 2.91±0.37 mm, 2.65±0.52 mm로서 양군간에 차이가 없었다.

2) 스텐트 시술 4주후에 실험 돼지를 희생시킨 후 병리조직학적으로 관찰한 관상동맥 스텐트 시술 혈관에서 신생내막이 형성된 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 내탄력층 영역은 I군 4.52±1.80 mm^2, II군 4.32±1.56 mm^2, 내강 면적은 I군 2.51±0.82 mm^2, II군 1.55±1.33 mm^2, 신생내막 면적은 I군 2.02±0.93 mm^2, II군 2.77±0.74 mm^2, 조직학적인 협착 정도는 I군 44.8±25.5%, II군 64.2±6.7%로서 양 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.054, Table 2).

임상 실험 결과

1) 관상동맥 스텐트 시술은 A군 46예(남자 39예, 여자 7예, 평균 연령 60.8±10.1세) 49 병변, B군 88예(남자 63예, 여자 25예, 60.6±8.8세) 92병변에서 실시하여 전 예에서 관상동맥 스텐트 시술에 성공하였으며, 임상 진단명은 A군 안정형 협심증 7예(15.2%), 불안정형 협심증 16예(34.8%), 심근경색증 23예(50.0%), B군은 각각 7예(8.0%), 35예(39.8%), 46예(52.3%)이었다. 스텐트 적응증으로는 A군에서 de novo lesion

Table 2. Angiographic and histopathologic assessment of stented artery in a porcine model in Group A (Aspirin+Cilostazol) and Group B (Aspirin+Ticlopidine)

	Group A (n=7)	Group B (n=4)	p value
Angiographic			
Initial luminal diameter (mm)	2.83 ± 0.28	2.56 ± 0.44	>0.05
Post-stent diameter (mm)			>0.05
Follow-up luminal diameter (mm)	2.91 ± 0.37	2.65 ± 0.52	>0.05
Histopathologic			
Internal elastic lamina area (mm^2)	4.52 ± 1.80	4.32 ± 1.56	>0.05
Luminal area (mm^2)	2.51 ± 0.82	1.55 ± 1.13	>0.05
Neointimal area (mm^2)	2.02 ± 0.93	2.77 ± 0.74	>0.05
Area stenosis (%)	44.8 ± 25.5	64.2 ± 6.7	>0.05

5예(10.2%), 재협착 병변 5예(10.2%), suboptimal result 31예(63.3%), 구제적 시술 8예(16.3%)이었고, B군에서는 각각 8예(8.7%), 7예(7.6%), 53예(57.6%), 24예(26.1%) 등으로서, 임상 진단명 및 스텐트 적응증에서 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

2) 관상동맥 스텐트 시술후 스텐트 혈전의 발생은 급성 스텐트 혈전이 A 군에서는 없었고 B군에서는 1예, 아급성 스텐트 혈전이 A군에서 3예가 관찰되었고 B군에서는 없었다(Table 3).

3) 관상동맥 스텐트 시술후 추적 관상동맥 조영술은 A군 15예 16병변, B군 24예 27병변에서 이루어졌으며, 추적 관상동맥 조영술이 이루어진 환자중 임상 진단명은 A군 안정형 협심증 3예(18.8%), 불안정형 협심증 1예(6.3%), 심근경색증 12예(75.0%), B군은 각각 3예(11.1%), 12예(44.4%), 12예(44.4%)이었다. 스텐트 적응증으로는 A군에서 de novo lesion 3예(18.8%), 재협착 병변 2예(12.5%), suboptimal result 8예(50.0%), 구제적 시술 3예(18.8%)이었고 B군에서

Table 3. Target lesion characteristics in patients

	Group A (Aspirin+ Cilostazol)	Group B (Aspirin+ Ticlopidine)	p
Number (Lesion)	46 (49)	88 (92)	
Vessels of targer lesions (%)			NS
LAD	25 (51.0)	54 (58.7)	
LCX	8 (16.3)	8 (8.7)	
RCA	16 (32.7)	30 (32.6)	
ACC/AHA lesion classification (%)			NS
Type A	1 (2.4)	2 (2.2)	
Type B_1	22 (44.9)	41 (44.6)	
Type B_2	12 (24.5)	15 (16.3)	
Type C	14 (28.6)	34 (37.0)	
Number of diseased vessels			NS
1	36 (73.5)	66 (71.7)	
2	8 (16.3)	16 (17.4)	
3	5 (10.2)	10 (10.9)	
Indications for stenting (%)			NS
Elective	5 (10.2)	8 (8.7)	
Restenosis	5 (10.2)	7 (7.6)	
Suboptimal PTCA	31 (63.3)	53 (57.6)	
Bailout	8 (16.3)	24 (26.1)	
Types of stent			NS
GFX stent	13 (26.5)	35 (38.0)	
Freedom stent	10 (20.4)	11 (12.0)	
Wiktor stent	7 (14.3)	16 (17.4)	
CrossFlex	12 (28.6)	13 (14.1)	
Microstent Ⅱ	4 (9.5)	7 (7.6)	
MAC stent	3 (6.1)	10 (10.9)	

LAD : left anterior descending artery, LCX : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, ACC / AHA : American College of Cardiology / American Heart Association, PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty

Table 4. Target lesion characteristics in follow-up patients

	Group A (Aspirin+ Cilostazol)	Group B (Aspirin+ Ticlopidine)	p
Number (Lesion)	15 (16)	24 (27)	
Clinical diagnosis (%)			NS
Stable angina	3 (18.8)	3 (11.1)	
Unstable angina	1 (6.3)	12 (44.4)	
Acute myocardial infarction	12 (75.0)	12 (44.4)	
Vessels of targer lesions (%)			NS
LAD	12 (75.0)	19 (70.4)	
LCX	0 (0.0)	1 (3.7)	
RCA	4 (25.0)	7 (25.9)	
ACC/AHA lesion classification (%)			NS
Type A	0 (0.0)	1 (3.7)	
Type B_1	8 (50.0)	5 (18.5)	
Type B_2	3 (18.8)	4 (14.8)	
Type C	5 (31.3)	17 (63.0)	
Number of diseased vessels			NS
1	12 (75.0)	15 (55.6)	
2	2 (12.5)	7 (25.9)	
3	2 (12.5)	5 (18.5)	
Indications for stenting (%)			NS
Elective	3 (18.8)	3 (11.1)	
Restenosis	2 (12.5)	5 (18.5)	
Suboptimal PTCA	8 (50.0)	10 (37.0)	
Bailout	3 (18.8)	9 (33.3)	
Types of stent			NS
GFX stent	3 (18.8)	12 (44.4)	
Freedom stent	4 (25.0)	4 (14.8)	
Wiktor stent	2 (12.5)	5 (18.5)	
CrossFlex	4 (25.0)	3 (11.1)	
Microstent Ⅱ	1 (6.3)	0 (0.0)	
MAC stent	2 (12.5)	3 (11.1)	

LAD : left anterior descending artery, LCX : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, ACC / AHA : American College of Cardiology / American Heart Association, PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty

Table 5. Quantitative coronary angiographic data in follow-up patients

	Group A (Aspirin+Cilostazol, n=15)	Group B (Aspirin+Ticlopidie, n=24)	p
Before stenting			
Reference diameter (mm)	2.94 ± 0.93	2.81 ± 0.60	NS
MLD (mm)	1.09 ± 0.77	0.60 ± 0.40	NS
Diameter stenosis (%)	68.0 ± 13.5	77.2 ± 15.2	NS
Immediately after stenting			
Reference diameter (mm)	2.78 ± 0.57	2.92 ± 0.59	NS
MLD (mm)	2.90 ± 0.54	2.86 ± 0.68	NS
Diameter stenosis (%)	- 4.8 ± 10.2	2.86 ± 0.68	NS
At 6-month follow-up			
Reference diameter (mm)	3.57 ± 0.81	3.15 ± 0.91	NS
MLD (mm)	2.17 ± 1.49	2.05 ± 1.15	NS
Diameter stenosis (%)	42.2 ± 34.5	36.2 ± 29.4	NS
Acute lumen gain (mm)	1.98 ± 0.61	2.24 ± 0.78	NS
Late lumen loss (mm)	0.73 ± 1.27	0.81 ± 1.50	NS
Loss index	0.43 ± 0.74	0.71 ± 1.50	NS
Restenosis rate (%)	18.8	37.0	NS

MLD : minimal luminal diameter

Table 6. Complications associated with combined antiplatelet therapy

	Group A (Aspirin+ Cilostazol, n=46)	Group B (Aspirin+ Ticlopidine, n=88)
Acute occlusion	0 (0.0)	1 (1.1)
Subacute stent thrombosis	3 (6.5)	0 (0.0)
Side effects		
Thrombocytopenia	0 (0.0)	2 (2.3)
Gastritis	0 (0.0)	1 (1.1)
Toxic hepatits	0 (0.0)	1 (1.1)

는 각각 3예(11.1%), 5예(18.5%), 10예(37.0%), 9예(33.3%) 등으로서, 임상 진단명 및 스텐트 적응증에서 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

4) 6개월째 실시한 관상동맥 조영술에 의한 스텐트 재협착율은 A군에서 18.8%, B군에서 37.0%로서 양군간에 차이가 없었다(p=0.2). 추적 관상동맥조영술에서 스텐트 시술 최소 혈관 내경은 A군 2.17±1.49 mm, B군 2.05±1.15 mm로서 양군간에 차이가 없었다(Table 5).

5) 약물에 의한 부작용은 A군에서는 없었으나, B군에서 독성 간염 1예, 위염 1예, 백혈구 감소증 2예 등이 관찰되었다. 독성 간염이 발생했던 B군의 1예에서는 약물을 중단하였다(Table 6).

고 안

최근에 협심증과 심근경색증과 같은 관상동맥 질환의 치료에 관상동맥 중재술이 많이 시술되고 있고 관상동맥 스텐트 시술이 현재까지 알려진 관상동맥 중재술의 방법중 가장 효과적인 방법으로 알려지고 있다.[6-8] 관상동맥 스텐트 시술은 풍선 확장술에 비해 급성 합병증인 내막박리에 의한 혈관 폐쇄를 치료할 수 있고 만성 합병증인 재협착을 예방할 수 있다. BENESTENT[13]와 STRESS[14]의 연구에 의하면, 관상동맥 스텐트 시술후 6개월에 실시한 추적 관상동맥 조영술에서 재협착율이 풍선확장술에 비하여 낮았으나, 아직도 스텐트 시술후 재협착율이 20 30% 정도로서 비교적 높은 편이었고 스텐트 혈전 발생과 이를 예방하기 위한 치료에 동반된 출혈 합병증도 5 10% 정도로서 비교적 높았다.

최근에 새로운 항혈소판제인 아스피린과 티클로피딘의 도입에 따라 관상동맥 스텐트 혈전의 발생율이 1 3% 정도로 감소되어 가고 있고 warfarin이나 heparin 등의 항응고제의 사용에 의한 출혈 합병증도 감소되고 있는 추세이다. 그러나, 티클로피딘은 매우 강력한 항혈

소판제로서 투여후 심각한 합병증인 독성 간염, 백혈구 감소증, 위장관 증상 등을 5 30% 환자에서 유발할 수 있어서,[15-22] 강력한 항혈소판 작용을 지니면서 부작용이 적은 항혈소판제제의 임상에 도입이 요구되고 있다.

Cilostazol은 혈소판의 phosphodiesterae type III를 선택적으로 억제하여 세포내 cAMP를 증가시켜 유리 칼슘을 칼슘으로 저장 과립화함으로써 혈소판 응집 억제 작용을 나타내며, 또한 세포막의 인지질(phospholipids)의 분해 효소인 phospholipase A_2 의 생성을 억제함으로써 thromboxane A_2 생산을 억제하여 혈소판의 응집력을 억제한다.[23-25] Cilostazol은 aspirin이나 ticlopidine보다 thromboxane에 의한 혈소판 응집을 강력하게 억제한다. Cilostazol은 아스피린보다 adenosine diphosphate, collagen, epinephrine, arachidonic acid에 의한 혈소판 응집력을 10배 이상 강력하게 억제하고 아스피린과는 달리 prostaglandin I_2 합성을 억제하지 않는 장점이 있다. Cilostazol은 이러한 항혈소판 작용뿐만 아니라 혈관내 평활근 세포에 작용하여 혈관을 이완시켜 혈류를 개선시키는 작용을 하며, 혈관 평활근 증식을 억제할 수 있음이 동물 실험 결과 보고된 바 있다. Dawson DL 등[26]은 Cilostazol이 파행성 보행을 보인 말초 혈관 질환자를 대상으로 실시한 연구에서 보행 거리를 증가시킨다고 보고하였다. 또한 Cilostazol은 중성지방, 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤 등을 저하시키고 고밀도 콜레스테롤을 증가시킨다고 알려져 있다.[27-30]

본 연구에서 이용한 돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모형에서 돼지 관상동맥에 스텐트를 과확장 손상을 가한 후 4주만에 비교적 많은 정도의 신생내막이 발생하였다. 이러한 관상동맥 스텐트 재협착 모형에서 아스피린과 티클로피딘의 병합 요법군과 Cilostazol의 병합 요법군간에 스텐트 재협착을 유발하는 신생내막의 정도에 유의한 차이가 없었다. 즉, Cilostazol은 티클리드와 비슷한 항혈소판 효과를 보여 주었고 신생내막 형성에도 유사한 효과가 있음을 제시하였다. 관상동맥 스텐트 시술 환자를 대상으로 실시한 임상연구에서도 Cilostazol은 관상동맥 스텐트 재협착율에서 티클리드 병합 요법군간에 비해 유의한 차이가 없었지만, Cilostazol이 간기능 장애 및 백혈구 감소증 등의 합병증을 유발하지 않았으므로 Cilostazol은 티클로피딘을 대신하여 임상에서 관상동맥 스텐트 시술환자들에서 안전하고 효과적으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

관상동맥 스텐트 시술 후 관상동맥의 병변 혹은 스텐트의 길이가 길거나, 급성 심근경색증, 불안정형 협심증 환자와 같은 급성 관상동맥 증후군 환자, 당뇨병, 관상동맥 개구부 및 분지부 병변, 혈관 내경이 적은 경우 등에서는 스텐트 재협착율이 비교적 높은 것으로 알려져 있다.[8-12)31] 스텐트 시술 환자를 대상으로 Aspirin과 Ticlopidine의 사용 기간을 1개월 및 6개월 투여간에서 양군간에 스텐트 재협착율에 큰 차이가 없었음을 보고한 바 있다.[11]

본 연구의 제한점

본 연구는 돼지의 관상동맥 스텐트 재협착 모형을 이용한 동물 실험후 관상동맥 질환자를 대상으로 실시한 임상실험을 시도한 연구로서, 비교적 소수의 예를 대상으로 동물 및 임상 실험을 실시하였고 추적 관상동맥 조영술도 관상동맥 스텐트 시술 후 30.4%, 141병변중 43병변에서만 실시하였으므로 본 연구에 근거하여 티클로피딘과 Cilostazol 간에 재협착율에 차이가 없다고 판단하기는 어렵다고 하겠다. 향후 많은 예의 임상적 관찰을 통하여 관상동맥 조영술과 혈관내 초음파를 실시하여 Cilostazol의 관상동맥 스텐트내 신생내막 억제 효과를 관찰이 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 및 목적 :

관상동맥 스텐트 시술후 재협착을 예방하고자 하는 많은 연구에도 불구하고 재협착률이 20 30%에 이르러 스텐트 시술에 있어서 재협착이 아직도 해결되지않은 가장 중요한 임상적 문제로 남아 있다. 저자 등은 혈소판 기능 억제제의 관상동맥 스텐트 재협착 예방효과를 규명하여 새로운 스텐트 재협착 예방 치료법을 개발하고자, 돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모형과 관상동맥질환 환자에서 항혈소판제제인 Aspirin, Ticlopidine, Cilostazol을 병합 요법의 실험 및 임상 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

1) 동물실험 : 체중 20 30 Kg의 돼지를 대상으로 스텐트 시술 3일전부터 스텐트 시술 4주후 희생시킬 때

까지 I군(n=7)에서는 Aspirin 300 mg과 Cilostazol 200 mg을, II군(n=4)에서는 Aspirin 300 mg과 Ticlopidine 500 mg을 매일 투여한후 스텐트 삽입전후, 4주후 혈관조영술 소견과 병리조직학적 소견 등을 비교하였다.

2) 임상실험 : 1997년 9월부터 1998년 5월까지 전남대학교 병원에 내원한 환자중 관상동맥 스텐트를 시술하였던 환자 134명을 대상으로 A군(일일 Aspirin 300 mg+Cilostazol 200 mg)과 B군(일일 Aspirin 300 mg+Ticlopidine 500 mg)으로 나누어 관찰하였다.

결 과 :

1) 동물 실험 : 관상동맥 조영술에 의한 스텐트 시술전 내경은 I군 2.83±0.25 mm, II군 2.56±0.28 mm, 스텐트 시술직후 3.30±0.44 mm, 3.29±0.13 mm, 스텐트 시술 4주후 2.91±0.37 mm, 2.65±0.52 mm로서 양군간에 차이가 없었다. 병리조직학 협착의 정도는 I군 44.8±25.5%, II군 64.2±6.7%로서 양군간에 차이가 없었다(p=0.054).

2) 임상 실험 : A군 46예(남 39, 여 7 ; 60.8±10.1세) 49병변, B군 88예(남 63, 여 25 ; 60.6±8.8세) 92병변에서 모두 스텐트 삽입에 성공했다. 급성 스텐트 혈전이 B군에서 1예, 아급성 스텐트 혈전이 A군에서 3예가 관찰되었다. 추적 관상동맥 조영술은 A군 15예 16 병변, B군 24예 27 병변에서 이루어졌으며, 추적 관상동맥 조영술이 이루어진 환자중 임상 진단명은 A군 안정형 협심증 3예(18.8%), 불안정형 협심증 1예(6.3%), 심근경색증 12예(75.0%), B군은 각각 3예(11.1%), 12예(44.4%), 12예(44.4%) 등이었다. 스텐트 적응증은 A군에서 de novo lesion 3예(18.8%), 재협착 병변 2예 (12.5%), suboptimal result 8예(50.0%), 구제적 시술 3예(18.8%)이었고 B군에서는 각각 3예(11.1%), 5예(18.5%), 10예(37.0%), 9예(33.3%)이었다. 6개월째 재협착율은 A군에서 18.8%, B군에서 37.0%이었다(p=0.2). 추적 관상동맥 조영술에서 최소 스텐트 시술 혈관 내경은 A군 2.17±1.49 mm, B군 2.05±1.15 mm이었다. 약물에 의한 부작용은 A군에서는 없었으나, B군에서 독성 간염에 의한 약물 중단 1예, 위염 1예, 혈소판 감소증 2예 등이 관찰되었다.

결 론 :

관상동맥 스텐트 삽입후 Aspirin과 Cilostazol의 항혈소판제 병합요법은 스텐트 시술후 신생내막의 형성을 억제하여 스텐트 재협착을 예방하고 기존의 Aspirin과 Ticlopidine 병합요법에 비하여 부작용이 적어 스텐트 재협착을 예방하기 위한 효과적이고 안전한 치료법으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 관상동맥 스텐트 · 재협착 · 항혈소판제 병합요법.

REFERENCES

1) Seung KB. *Coronary radiation for the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Korean Circulation J 1998;28:161-3.*
2) Jin D, Lee Y, Lee H, Jung W, Kim Y, Oh S, *et al. Immediate and long term outcome of single long stent for long complex coronary artery stenosis compared to multiple conventional stent. Korea Circulation J 1998;28:1465-72.*
3) Jeong MH, Cho IJ, Seo JP, Ryu MH, Lee MK, Park JS, *et al. Predictive factors of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Korean Circulation J 1994;24:762-8.*
4) Joo SB, Jeong MH, Bae Y, Ahn YK, Park JC, Cha KS, *et al. The early results of clinical and angiographic follow-up after coronary interventions for restenotic lesions. Korean Circulation J 1998;28:247-55.*
5) Park JC, Jeong MH, Kim JH, Kim SH, Kim JW, Bae Y, *et al. Clinical characteristics of coronary intervention in old aged patients. Korean Circulation J 1998;28:256-61.*
6) Kim YH, Park SW, Cheong SS, Park HK, Lee SG, Lee IS, *et al. Long stent implantation in long coronary lesions. Korean Circulation J 1998;28:902-8.*
7) Park SW, Park SJ, Hong MK, Kim JJ, *et al. Cordis coronary stenting without anticoagulation: Multicenter ressults in Korea. Korean Circulation J 1997;27:164-70.*
8) Choi DH, Jang YS, Hong BK, Lee NH, Kim TY, Ha JW, *et al. AVE Micro-II stent: 6-month follow up result. Korean Circulation J 1997;27:1280-8.*
9) Jeong MH. *Local drug delivery in the prevention and treatment of coronary restenosis. Korean Circulation J 1998;28:I95-I104.*
10) Lee NH, Jang YS, Hong BK, Choi DH, Ha JW, Rim SJ, *et al. Korean Circulation J 1997;27:1249-57.*
11) Kim NH, Jeong MH, Bae Y, Ahn YK, Park JH, Cho JG, *et al. The effects of therapeutic duration of combined anti-platelets, aspirin and ticlopidine, on coronary stent restenosis. Korean Circulation J 1998;28:373-81.*
12) Bae Y, Jeong MH, Jang YS, Ahn YK, Park JH, Cho JG, Park JC, *et al. Comparison of porcine coronary stent restenosis between MAC (Maximum Arterial Recreation) stent and PalmazSchatz stent. Korean Circulation J 1998; 28:89-96.*
13) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F. *A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:489-95.*
14) Fischman DL, Seon MB, Baim DS, *The Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary*

stent placement and balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:496-501.

15) Gryglewski RJ, Korbut R, Swies J, Kostka-Trabka E, Bieron K, Robak J. *Thrombolytic action of ticlopidine; Possible mechanisms. European Journal of Pharmacology 1996;308:61-7.*
16) Lablanche JM, McFadden EP, Bonnet JL, Grollier G, Danchin N, Bedossa M, *et al. Combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin. A simplified approach to intracoronary stent management. Eur Heart J 1996; 17:1373-80.*
17) Zubaid M, Penn IM, Buller CE, Moscovich MD, Ricci DR, Chauhan A. *Antiplatelet therapy alone is safe and effective after coronary stenting; Observations of a transition in practice. Can J Cardiol 1997;13:335-40.*
18) Schmig A, Neumann FJ, Walter H, Schuhlen H, Hadamitzky M, Zitzmann Roth EM, *et al. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction. Comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to anti-platelet or anti-coagulant therapy. J Am Coll Cardiol 1997;29:28-34.*
19) Schmig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, *et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. N Engl J Med 1996;334:1084-9.*
20) Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC, Kimeney F, Macaya C, *et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: Early outcome of the BENESTENT-II Pilot Study. Circulation 1996;93: 412-22.*
21) Gregorini L, Marco J, Fajadet J, Bernies M, Cassagneau B, Brunel P, *et al. Ticlopidine and aspirin pre-treatment reduces coagulation and platelet activation during coronary dilation procedures. J Am Coll Cardiol 1997;29:13-20.*
22) Neumann FJ, Hall D, Schomig A. *Neutropenia with ticlopidine plus aspirin. Lancet 1997;349:1552-3.*
23) Takehashi S, Oida K, Fujiwara R, Maeda H, Hayashi S, Takai H, *et al. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20:900-6.*
24) Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, Maeda M, Nishimine K, Makutani S, *et al. Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries. Invest Radiology 1995;30:532-7.*
25) Tsutsui M, Shimokawa H, Higuchi S, Yoshihara S, Hayashida K, Sobashima A, *et al. Effect of cilostazol, a novel anti-platelet drug, on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Jpn Cir J 1996;60: 207-15.*
26) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE. *Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. Circulation 1998;98:678-86.*
27) Takazakura E, Ohsawa K, Hamamatsu K. *Effect of cilostazol (Pletaal) on serum lipid levels in diabetic patients: With special emphasis on the effect of increasing serum levels of high density lipoprotein (HDL) cholesterol. Jpn Pharmacol Therapeutics 1989;17:2769-73.*
28) Azuma S, Yoshida Y, Kasuga M, Aoyama N, Doi K, Amano M, *et al. Clinical usefulness of cilostazol in patients with complications due to diabetes: With particular reference to the therapeutic effect on paresthesia, peripheral circulation insufficiency, and lipid metabolism disorder. Clinical Report 1990;24:5451-7.*
29) Sekiguchi M, Morikawa A, Nakjama K, Ito H, Takahashi M, Tobishima M, *et al. Clinical usefulness of cilostazol (Pletaal) on diabetic neuropathy and serum lipid levels. Jpn Pharmacol Therapeutics 1991;19:3273-7.*
30) Noma R, Hirota M, Shima K. *The effects of cilostazol on the serum lipid levels in the diabetic patient: Especially the effects in the patients with hyperlipidemia. Clinical Report 1992;26:109-13.*
31) Kang KT, Jeong MH, Park JC, Cha KS, Kim SH, *et al. Predictive factors of restenosis after coronary Microstent II implantation. Korean Circulation J 1998;28:879-86.*