

돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모델에서 Cobalt Alloy와 Stainless Steel Core[®] Stent의 비교

연세대학교 원주의과대학 내과학교실,¹ 연세대학교 의과대학 심혈관병원 심장내과학교실,² 휴메드(주)³

김장영¹ · 윤정환¹ · 정일형¹ · 왕희성¹ · 안민수¹ · 이경훈¹

유병수¹ · 이승환¹ · 최경훈¹ · 장양수² · 안재모³ · 류용선³

Comparison of the Cobalt Alloy and Stainless Steel Core[®] Stent in a Porcine Coronary Restenosis Model

Jang-Young Kim, M.D.,¹ Junghan Yoon, M.D.,¹ Il-Hyeung Jung, M.D.,¹ Hee-Sung Wang, M.D.,¹ Min-Soo Ahn, M.D.,¹ Kyung-Hoon Lee, M.D.,¹ Byung-Soo Yoo, M.D.,¹ Seung-Hwan Lee, M.D.,¹ Kyung-Hoon Choe, M.D.,¹ Yangsoo Jang, M.D.,² Jea-Mo Ahn, Ph.D.,³ and Yong-Sun Ryu, Ph.D.³

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju,

²Yonsei Cardiovascular Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³HUMED Co. Ltd, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The stent material and thickness may influence the rate of restenosis following coronary artery stenting. A thin strut cobalt-alloy stent has been developed in an attempt to reduce the restenosis rate, while maintaining the radiopacity and radial strength. The purpose of this study was to compare a stainless steel Core[®] stent (thickness: 90 μ m/HUMED Co. Ltd, Korea) with that of a cobalt alloy Core[®] stent (thickness: 60 μ m/HUMED Co. Ltd, Korea) in a porcine coronary stent restenosis model. **Materials and Methods :** The cobalt alloy (Co-alloy) and stainless steel (SS) stents were implanted in 24 porcine coronary arteries. Four weeks after stenting, the pigs were sacrificed after quantitative coronary angiography (QCA). The coronary arteries were perfusion-fixed and stained, and a pathological examination performed by computer-aided histomorphometry. **Results :** The minimal luminal diameter at 4 weeks was larger in the Co-alloy than the SS group according to the QCA (1.8 ± 0.8 mm vs. 2.7 ± 0.8 mm, $p=0.019$). The neointimal area was significantly smaller in the Co-alloy than the SS group (1.96 ± 0.68 mm² vs. 0.89 ± 0.27 mm², $p<0.001$). The intima/media area ratio was significant lower in the Co-alloy than the SS group (1.33 ± 0.46 vs. 0.69 ± 0.21 , $p=0.003$). **Conclusion :** The thin strut cobalt alloy Core[®] stent significantly reduces the neointimal formation compared to the stainless steel Core[®] stent in a porcine coronary stent injury model. (Korean Circulation J 2005;35:507-512)

KEY WORDS : Cobalt alloys ; Coronary restenosis ; Stents ; Animal model.

서론

관동맥 중재술에서 스텐트 삽입은 가장 중요한 기술이 되

논문접수일 : 2004년 11월 24일

수정논문접수일 : 2005년 1월 6일

심사완료일 : 2005년 3월 9일

교신저자 : 윤정환, 220-701 강원도 원주시 일산동 162

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

전화 : (033) 741-1212 · 전송 : (033) 741-1219

E-mail : yoonj@wonju.yonsei.ac.kr

어 가고 있다.¹⁾ 최근 약물 유리형 스텐트의 개발은 스텐트 시술에 따른 신생 내막의 증식을 억제하여 관동맥 재협착을 상당히 줄인다고 보고 하고 있다. 그럼에도 불구하고 관동맥의 참고 혈관이 적거나 긴 병변, 개구부 병변, 분지부 병변 등과 같은 복잡 병변에서는 9~38%의 재협착율을 보고하고 있다.²⁻⁴⁾

기존의 무작위 연구에 의하면 스텐트의 구조(architecture), 구성 물질(material composition), 혹은 스텐트 스트럿의 두께(thickness)가 재협착에 영향을 주는 것으로 보고되고 있

다.⁵⁻⁸⁾ Cobalt alloy는 수년 간 혈관 및 정형외과적 외과수술 이식 편(surgical implant)에 사용되는 의료 재료로, 스텐트의 두께를 줄이면서 radial force를 유지할 수 있어 최근 각광 받는 스텐트의 재료로 사용되고 있다.^{9,10)}

본 연구는 국내에서 개발된 60 μ m두께의 cobalt alloy Core[®] 스텐트(HUMED Co, Ltd, Korea)와 90 μ m두께의 316L stainless steel Core[®] 스텐트(HUMED Co, Ltd, Korea)가 돼지 관상동맥의 스텐트 재협착 모델에서 신생 내막의 억제 효과를 비교하고자 하였다.

재료 및 방법

스텐트의 화학적, 물리적 조성

실험에 사용된 cobalt alloy Core[®](Co-alloy) 스텐트와 316L stainless Steel Core[®](SS)스텐트의 화학적 구성 및 물리적 특징은 Table 1, 2와 같다.

실험동물 및 전 처치

동물실험은 원주기독병원 윤리위원회의 허가 후 시행하였으며, 실험동물은 체중이 28~35 kg(평균: 29.6 \pm 1.8 kg)의 돼지를 사용하였다. 실험 동물은 무작위로 Co-alloy 군(n=12)과 SS 군(n=12)으로 나누었다. 혈관손상을 주기 48시간 전부터 희생 시까지 모두 aspirin 300 mg을 매일 경구투여 하였다. 약물 투여군 및 대조군 모든 돼지는 동일한 환경 하에 지질이 포함되지 않은 실험용 사료를 먹었다.

Table 1. Chemical composition between cobalt-alloy and 316L stainless steel Core[®] stent

Chemical composition (%)	SS	Co alloy
C	0.016	0.010
Cr	17.300	20.6
Co	0.140	Balance
Fe	Balance	0.800
Mn	1.720	0.030
Mo	2.670	9.500
Ni	13.600	34.800
P	0.021	0.002
S	0.001	0.001
Si	0.570	0.0600

SS: 316L stainless steel stent, Co alloy: cobalt alloy stent

Table 2. Mechanical properties between cobalt-alloy and 316L stainless steel Core[®] stent

Mechanical property	SS	Co alloy
U.T.S.(MPa)	619	930
Elongation (%)	49-51	45
Y.S.(MPa)	306	414
Average grain size	8.5	7

SS: 316L stainless steel stent, Co alloy: cobalt alloy stent, U.T.S: ultimate tensile strength, Y.S: yield strength

실험 방법

스텐트를 이용한 돼지 관동맥의 손상

실험동물을 ketamine(22 mg/kg)을 근육주사로 전 처치 후 phenobarbital 1~2 mg을 투여하여 전신 마취를 유도하였으며, ketamine을 근육 주사하여 마취를 유지하였다. 경부의 정중앙 절개를 통하여 우 외경동맥을 박리한 후 원위부 경동맥을 결찰하였으며, 근위부 경동맥을 통하여 8 Fr. 동맥 유도초를 경동맥에 설치한 후 heparin(300 U/kg)을 동맥 내로 단일 주사요법으로 투여하였다.

관상동맥 조영술 및 스텐트에 의한 관상동맥 손상은 심혈관 조영기 OEC 9800(GE Medical, USA)를 이용하여 시행하였다. 유도도자를 이용하여 좌, 우 관동맥을 선택적으로 삽관 한 뒤 관동맥 조영술을 시행하여, 두 개의 관동맥(좌전하행지와 우 관상동맥)의 적절한 부위를 선택하였다. 스텐트를 이용한 관동맥 손상은 3.0 mm 풍선에 스텐트를 hand mounting하여 좌전하행지 및 우 관상동맥의 적절한 위치하여 혈관 참고 혈관 크기 보다 1.1배로 풍선 도자 압력(8~12기압의 압력)을 가하여 30초 동안 풍선을 부풀려 스텐트를 설치함으로써 유발하였다. 한 마리의 돼지에서 좌전 하행지 및 우관동맥에 Co-alloy 스텐트와 SS 스텐트를 각각 시술하였다. 스텐트 시술 후 관상동맥 조영술을 시행하여 혈류의 개방(patency)을 확인하였다. 시술 후 동맥 유도초를 제거하고 경동맥은 결찰 하였으며, 절개된 경부는 3.0 silk를 이용하여 봉합하였다. 돼지는 28일간 동일한 환경 하에서 생존시켰다.

실험 동물의 희생 및 관류-고정

실험 동물은 스텐트 삽입 후 28일째 희생시켰다. 실험동물을 스텐트 시술 시와 마찬가지로 마취를 유도한 뒤 반대쪽 경동맥을 통하여 관상동맥 조영술을 준비한 후 heparin(300 U/kg)을 유도초를 통하여 한번에 투여하였다. 추적 관상동맥 조영술을 시행한 후 유도도관을 통하여 과량의 KCl(potassium chloride)을 주사하여 안락사를 유도하였다. 측부 흉곽을 절개하여 실험 동물의 심장을 적출한 뒤 상행 대동맥과 폐동맥을 통하여 4% formalin을 이용하여 70 mmHg의 관류압으로 24시간 이상 관류-고정(perfusion-fixation)을 시행하였다.

관상동맥 조영술의 평가

혈관 조영술의 평가는 OEC 9800(GE Medical, USA) 혈관 조영기를 이용하여 혈관 조영술을 시행한 후 내장 된 프로그램을 이용하여 스텐트 시술 전후 및 실험동물을 희생시키기 전의 관상동맥 조영술 영상을 분석하였으며, 혈관 손상의 위치 및 손상 정도를 평가하기 위해 stent to artery ratio를 계산하였다.

조직학적 평가

고정된 심장을 절개하여 스텐트를 포함한 관상동맥을 분리하였다. 조직 절편을 Embedding System(Technovit 7100,

Kulzer, Germany)을 이용하여 block을 제작한 후 Tungsten blade가 부착된 Microtome을 이용하여 절단하여 미세한 절편(5 μ m)을 만들었다. 절편은 Hematoxylin-Eosin(HE) 및 elastic Van Eieson(EVG) 염색을 하였으며, 조직 표본은 한 혈관에서 제작된 표본 중 내강면적이 가장 작은 표본을 택하였고 Image analysis program(SigmaScan Pro-5.0, Jandel Co., USA)을 이용하여 조직 형태학적인 분석을 시행하여 이들의 내 탄력층 면적(internal elastic lamina area)과 외 탄력층 면적(external elastic lamina area)을 측정하고, 내막 면적(intimal area), 중막 면적(medial area)과 내막 대 중막 비율(I/M ratio)을 계산하였다. 또한 스텐트에 의한 혈관의 손상 정도는 Schwartz의 방법에 의하여 평가하였다.¹¹⁾ 조직편에서 injury score가 2이상인 경우는 분석에서 제외하였다.

통계학적 분석

모든 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 측정값들은 통계 프로그램(SPSS 11.5, SPSS Inc. USA)을 이용하여 두 군간의 차이는 unpaired t-test 혹은 Chi-square를 이용하였으며, p값이 0.05 미만일 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

실험동물

실험에 사용된 돼지는 모두 12마리로서 4주 후 모두 생존하였다(대조군 6마리, 실험군 6마리). 시술 전 평균체중은 29.6 ± 1.8 kg이었고 4주 후 평균 체중은 40.8 ± 2.5 kg이었으며, 양군간의 체중의 차이는 없었다(Table 3).

시술 및 관상 동맥 조영술 분석(Fig. 1)

돼지 관상동맥 내에 각각 12개의 Co-alloy 스텐트와 SS 스텐트를 성공적으로 삽입하였다. Co-alloy스텐트와 SS 스텐트는 각각 좌전하행지에 12개, 우 관상 동맥에 12개씩 삽입되었다. 시술전과 혈관 손상 후 28일째 희생시키기 전 시행

한 관동맥 조영술상 stent/artery ratio 및 참고혈관의 크기는 양군간에 차이는 없었다(Table 3). 희생 전 관상동맥 조영술에서의 최소 혈관 내경(MLD)는 Co-alloy 스텐트가 1.8 ± 0.8 mm와 SS 스텐트 2.7 ± 0.8 mm로 유의한 차이가 있었다($p=0.019$)(Table 3).

조직 형태학적 분석(Fig. 2)

대상 표본의 평균 injury score는 Co-alloy군은 1.14 ± 0.14 이고 SS군은 1.19 ± 0.31 로 양군의 혈관 손상의 차이는 없었다($p=0.688$).

내막 면적(intima area)은 Co-alloy군 0.89 ± 0.25 mm², SS군 1.96 ± 0.68 mm²로 Co-alloy군이 유의하게 적었으며($p<0.001$), I/M ratio는 Co-alloy군 0.69 ± 0.21 , SS군 1.33 ± 0.46 로 Co-alloy군이 유의하게 적었다($p=0.003$)(Table 4).

고 찰

본 실험의 결과에서 얇은 스텐트 스트럿 두께의 cobalt alloy 스텐트가 돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모델을 이용한 실험에서 기존의 316L stainless steel 스텐트에 비하여 내막의 증식을 유의하게 억제하였다.

Table 3. Baseline and coronary angiographic characteristics after stent implantation

Characteristics	SS	Co alloy	p
Total stent No.	12	12	
No. of death	0	0	
Initial weight (kg)	29.4 ± 0.5	29.0 ± 1.3	0.351
FU weight (kg)	40.0 ± 2.5	41.3 ± 2.3	0.546
Quantitative coronary angiography			
Stent to artery ratio	1.19 ± 0.02	1.10 ± 0.03	0.112
RD (mm)	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.2	0.480
% stenosis*	38 ± 26	10 ± 5	0.015
MLD (mm)*	1.8 ± 0.8	2.7 ± 0.8	0.019

*: $p<0.05$. SS: stainless steel stent, Co alloy: cobalt alloy stent, FU: 4 weeks follow up (prior to sacrifice), RD: reference diameter, MLD: minimal luminal diameter

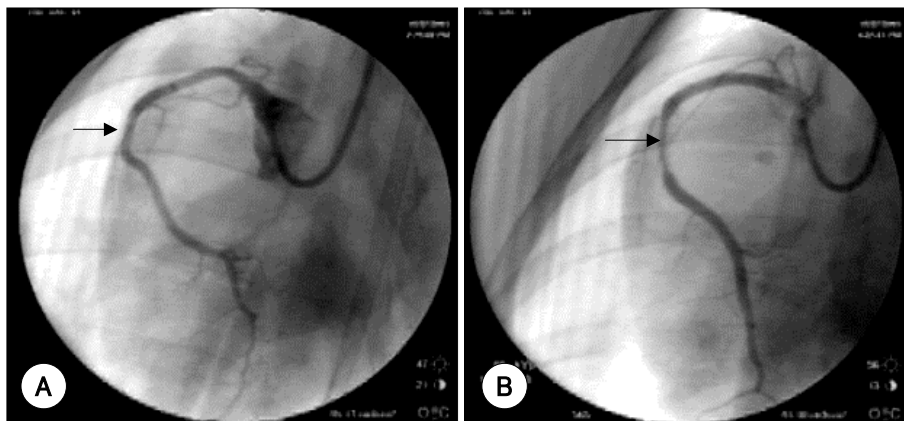


Fig. 1. Representative cases of a no in-stent restenosis (A) and in-stent restenosis (B) at follow up coronary angiography before sacrifice.

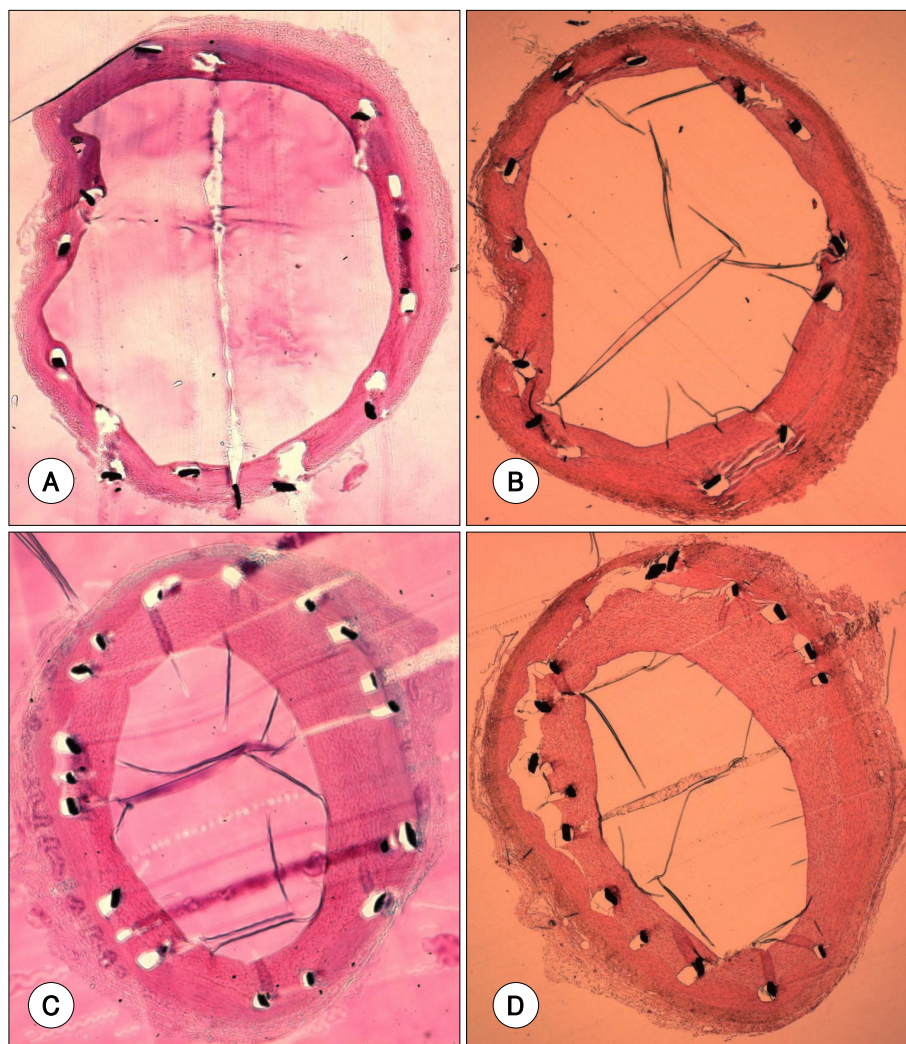


Fig. 2. Pathologic findings of a Co-alloy stent (A: H & E staining, B: EVG staining, $\times 40$) and 316L stainless steel stent (C: H & E staining, D: EVG staining, $\times 40$).

Table 4. Histomorphometry analysis in porcine coronary artery stent injury model

Characteristics	SS	Co alloy	p
Injury score	1.19 ± 0.31	1.14 ± 0.14	0.688
Intima area (mm^2)*	1.96 ± 0.68	0.89 ± 0.27	0.0005
Media area (mm^2)	1.47 ± 0.19	1.29 ± 0.13	0.067
Intima to media ratio*	1.33 ± 0.46	0.80 ± 0.29	0.003

*: $p < 0.05$. SS: stainless steel stent, Co alloy: cobalt alloy stent

본 연구에 사용된 cobalt alloy의 재료인 ASTM F562은 정형외과의 인공관절, 치과용 임플란트, 심박동기의 리드에 사용되고 있는 생체 자료로, 기계적 특징(mechanical property)은 기존의 스텐트의 재료인 stainless steel보다 약 1.5배 정도의 강한 radial force를 갖고 있고 radiopacity가 우수하여, 스텐트의 두께를 줄여도 radial strength를 유지하면서 스텐트의 profile을 줄일 수 있는 이론적인 장점이 있다(Table 1).¹²⁾¹³⁾ 연구에 사용된 재료는 현재 Driver 스텐트(Medtronic AVE, Minneapolis) 등에 사용되는 재료와 유사한 물성학적 특징을 가지고 있으나, Driver 스텐트 보다 $10 \mu\text{m}$ 얇고, 기존의 316

stainless steel 스텐트 보다는 스트럿 두께의 33%를 감소시킨($60 \mu\text{m}$) 스텐트로 제작되었다. 이는 Vision 스텐트(Guidant Co, IN)의 cobalt chromium alloy과는 화학적 성분에서 차이가 있는데, cobalt chromium alloy에 비하여 Ni의 함량이 많으나 근본적으로는 스텐트 표면에 chromium oxide에 의해 코팅하여 Ni이나 Fe 등에서 이온의 방출을 차단하며, 기타 기능면에서는 두 cobalt-based 스텐트가 유사하다.¹⁴⁾¹⁵⁾

대조군으로 사용된 316L stainless steel Core[®] 스텐트는 multicellular design의 slotted tube의 스텐트로, 최 등¹⁶⁾의 돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모델에서 기존의 Palma-Shatz[®] 스텐트에 비해 신 내막 형성을 줄일 수 있음을 보고 하였다(Core[®] 스텐트: 1.81 ± 0.67 vs. Palma-Shatz[®] 스텐트: $2.93 \pm 0.94 \text{ mm}^2$). 이는 디자인이 신 내막 형성 즉 late loss에 영향을 미칠 수 있음을 의미하며, 최근 보고들에 의하면 10~12%정도 재협착을 감소한다고 보고하고 있다.¹⁷⁾¹⁸⁾

본 연구의 결과는 같은 디자인의 스텐트라고 하여도 재질에 따른 스텐트 스트럿의 두께가 신 내막 증식에 영향을 미

친다는 것을 보여주었다. 316L stainless steel Core[®] 스텐트에 비하여 cobalt alloy로 재질을 바꾸어 스텐트 스트럿의 두께를 줄이는 것이 관상동맥 스텐트 재협착 모델에서 신 내막 형성을 줄일 수 있다는 결과를 보여주었다. Kereiakes 등¹⁰⁾의 보고에 의하면 cobalt chromium alloy의 Multilink vision 스텐트(Guidant Co., IN)를 이용한 267명을 대상으로 3 mm 이상의 참고혈관 병변을 대상으로 한 임상 연구에서 late loss가 0.87 ± 0.56 mm이며, 6개월 재협착이 15.7%로서 스텐트 자체에 의한 부작용 없이 임상연구에서 cobalt chromium alloy 스텐트가 안정하고 재협착을 줄이는데 효과적임을 시사하였다. 또한 본 연구에서와 같은 재료와 유사한 물성학적 특징을 가진 Driver stent의 최근 발표된 임상 연구 결과에 의하면 9개월 심혈관 합병증은 3.5%이며, 재협착율은 15.7%로 기존의 bare metal stent보다는 우수한 임상 결과를 보이며, 기존의 얇은 스텐트 스트럿의 대표적 임상연구인 ISAR-STEREO 1, 2(재협착율 15, 17.9%)의 결과와 유사하였다.⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾

본 모델에서는 얇은 두께($60 \mu\text{m}$)의 cobalt alloy 스텐트가 내막 증식(내막 면적; Co-alloy군 $0.89 \pm 0.25 \text{ mm}^2$, SS군 $1.96 \pm 0.68 \text{ mm}^2$, $p<0.001$)을 유의하게 줄일 수 있음을 돼지의 관상동맥 재협착 모델에서 증명하였다. 이는 cobalt alloy의 두께가 얇은 스텐트가 기존에 연구된 다른 스텐트의 구성 물질(gold, nitinol 등)에 비해 추가적인 증식효과가 없이 내막 증식을 줄일 수 있음을 시사한다.⁶⁾²¹⁾²²⁾ 향후 cobalt alloy를 이용한 thin strut 스텐트를 소재로 한 약물 유리형 스텐트에 대한 연구의 결과가 기대된다.

본 연구의 내막 증식이 양군 모두에서 기존의 연구에서 보다 작게 측정 되는 경향이 있는데, 이는 양군의 조직 절편의 injury score의 평균값이 1.14, 1.19로 다른 연구에 비해 스텐트에 의한 관상동맥의 손상이 적었기 때문으로 여겨진다.²³⁻²⁶⁾

또한 Co-alloy군에서는 내막 면적이 0.89 mm^2 으로 같은 스텐트의 디자인의 두께가 $90 \mu\text{m}$ 의 stainless steel Core[®] 스텐트보다 50%의 내막면적의 억제 효과를 보였다. 이는, 기존의 Driver나 Vision 스텐트를 이용한 임상연구에서 관상동맥 조영술상 late loss를 stainless steel 스텐트에 비하여 10~20%감소시킨 연구결과¹⁰⁾¹⁹⁾보다 내막 형성 억제에 효과적임을 보여 주었다. 이는 또한 약물 방출형 스텐트를 이용한 돼지 실험 연구 결과에서 보여준 내막 면적 $1.1 \sim 1.4 \text{ mm}^2$ ²⁴⁾²⁵⁾보다 적거나 비슷한 스텐트내 내막 증식억제 효과를 보여주었다. 이는 전술한대로 분석 표본의 injury score가 다른 실험에 비해-참고한 문헌의 injury score는 평균 1.5전후임-적었었을 뿐만 아니라, Driver 또는 vision 스텐트보다 스트럿의 두께가 $10 \mu\text{m}$ 정도 더 얇게 제작한 것이 스텐트내 신내막 형성을 좀더 억제하였을 것으로 추정된다.

결론적으로 돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모델을 이용한 실험에서 $60 \mu\text{m}$ 두께의 cobalt alloy Core[®] 스텐트가 기존의

316L stainless steel Core[®] 스텐트보다 유의한 내막의 증식 억제효과를 보였다.

요 약

배경 및 목적 :

기존의 연구에 의하면 스텐트의 재협착의 중요한 요소 중 하나는 스텐트의 구성 물질(material composition), 두께(thickness)이다. Cobalt alloy 소재는 스텐트의 두께를 줄이면서 radial force를 유지할 수 있어 스텐트의 내막 증식에 의한 재협착을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 연구의 목적은 국내에서 개발된 $60 \mu\text{m}$ 두께의 cobalt alloy Core[®] 스텐트와 $90 \mu\text{m}$ 두께의 316 L stainless steel Core[®] 스텐트가 돼지 관상동맥의 스텐트 재협착 모델에서 내막증식 억제 효과를 비교하고자 하였다.

방 법 :

스텐트를 각각 12개씩 돼지 관상동맥 혈관(좌전 하행 지 및 우 관상동맥)에 스텐트를 삽입하였다. 관상동맥 손상 4주 후에 추적 관상동맥 조영술을 시행하고, 돼지를 희생시킨 후 관상동맥 표본의 조직 병리학적인 특징을 관찰하였다.

결 과 :

24개의 스텐트를 성공적으로 삽입하였고, 4주 후의 추적 관찰에서 사망한 돼지는 없었다. 4주 후 희생 전 관상동맥 조영술에서의 최소 혈관 내경은 Co-alloy군이 $1.8 \pm 0.8 \text{ mm}$ 와 SS군이 $2.7 \pm 0.8 \text{ mm}$ 로 유의한 차이가 있었다($p=0.019$). Injury score는 Co-alloy군은 1.14 ± 0.14 이고 SS군은 1.19 ± 0.31 로 양군의 혈관 손상의 차이는 없었다($p=0.688$).

내막 면적은 Co-alloy군 $0.89 \pm 0.25 \text{ mm}^2$, SS stent군 $1.96 \pm 0.68 \text{ mm}^2$ 로 Co-alloy군이 유의하게 적었다($p<0.001$). Intima to media ratio는 Co-alloy군 0.69 ± 0.29 , SS군 1.33 ± 0.46 로 Co-alloy군이 유의하게 적었다($p=0.003$).

결 론 :

돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모델을 이용한 실험에서 $60 \mu\text{m}$ 두께의 cobalt alloy Core[®] 스텐트가 기존의 316L stainless steel Core[®] 스텐트보다 유의한 내막의 증식의 억제효과를 보였다.

중심 단어 : 스텐트 ; 재협착 ; 코발트 ; 돼지 실험 모델.

REFERENCES

- 1) Topol EJ. Coronary-artery stents: gauging, gorging, and gouging. *N Engl J Med* 1998;339:1702-4.
- 2) Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with instent restenosis. *Circulation* 2004;110:790-5.
- 3) Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients an evaluation from

- the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;109:1366-70.
- 4) Tanabe K, Hoye A, Lemos PA, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004;94:115-8.
 - 5) Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2478-83.
 - 6) Park SJ, Lee CW, Hong MK, et al. Comparison of gold-coated NIR stents with uncoated NIR stents in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89:872-5.
 - 7) Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103:2816-21.
 - 8) Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995;91:2995-3001.
 - 9) Donachie M. Biomedical alloys. *Adv Mater Proc* 1998;7:63-5.
 - 10) Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol* 2003;92:463-6.
 - 11) Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:267-74.
 - 12) Caudillo M, Herrera-Trejo M, Castro MR, Ramirez E, Gonzalez CR, Juarez JI. On carbide dissolution in an as-cast ASTM F-75 alloy. *J Biomed Mater Res* 2002;59:378-85.
 - 13) Gomez M, Moncha H, Salinas A, et al. Relationship between microstructure and ductility of investment case ASTM F-75 implant alloy. *J Biomed Mater Res* 1997;34:157-63.
 - 14) Messer RL, Wataha JC, Lewis JB, Lockwood PE, Caughman GB, Tseng WY. Effect of vascular stent alloys on expression of cellular adhesion molecules by endothelial cells. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15:39-47.
 - 15) Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Swift T, et al. Cobalt, chromium and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses. *J Orthop Res* 1989;7:307-15.
 - 16) Choi D, Choi SH, Cho DK, et al. Comparison of the Core[®] stent and Palma-Schatz stent in a porcine stent restenosis model. *Korean Circ J* 2001;31:655-61.
 - 17) Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995;91:2995-3001.
 - 18) Rogers CD. Optimal stent design for drug delivery. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5(Suppl 2):S9-15.
 - 19) Sketch MH Jr, Ball M, Rutherford B, Popma JJ, Russell C, Kereiakes DJ. Evaluation of the Medtronic (Driver) cobalt-chromium alloy coronary stent system. *Am J Cardiol* 2005;95:8-12.
 - 20) Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISARSTEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-8.
 - 21) Taylor AJ, Gorman PD, Kenwood B, Hudak C, Tashko G, Virmani R. A comparison of four stent designs on arterial injury, cellular proliferation, neointimal formation and arterial dimensions in an experimental porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:420-5.
 - 22) Holmes DR Jr, Lansky A, Kuntz R, et al. The PARAGON stent study: a randomized trial of a new metallic nitinol stent versus Palmaz-Schatz stent for treatment of complex native coronary arterial lesions. *Am J Cardiol* 2000;86:1073-9.
 - 23) Suzuki T, Kopia Z, Hayahi S, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001;104:1188-93.
 - 24) Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001;103:2289-95.
 - 25) Kim W, Jeong MH, Cha KS, et al. The effect of the probucol-loaded BiodivYsio Stent on inhibition of neointimal proliferation in porcine coronary stent restenosis model. *Korean Circ J* 2003;33:1028-35.
 - 26) Park OY, Jeong MH, Kim JH, et al. The inhibitory effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker-coated stent on neointima formation and inflammatory response in porcine coronary stent restenosis. *Korean Circ J* 2003;33:439-45.