

새로운 기법으로 제작된 Carbon 스텐트의 재협착 감소효과- 금속알러지예방의 검증에 대한 전향적, 무작위연구

부산 해동병원 내과,¹ 동아대학교 의과대학 내과학교실,² 피부과학교실³
 임태형¹ · 김무현² · 금동성² · 김혜진² · 김형권² · 이수걸²
 박태호² · 차광수² · 김영대² · 김홍석³ · 송기훈³

The Effect of a New Carbon Stent for Preventing Restenosis-Prospective,
 Randomized Study for Preventing Metal Allergy

Tae Hyung Lim, MD¹, Moo Hyun Kim, MD², Dong Sung Kum, MD², Hye Jin Kim, RN²,
 Hyung Kwon Kim, MD², Soo Keol Lee, MD², Tae Ho Park, MD², Kwang Soo Cha, MD²,
 Young Dae Kim, MD², Hong Seok Kim, MD³ and Ki Hoon Song, MD³

¹Department of Internal Medicine, Hae Dong Hospital, Busan,

²Department of Internal Medicine and ³Dermatology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Metal allergy has been reported to be related to stent restenosis. Therefore, we sought to investigate the incidence of metal allergy with new carbon stent with ion implantation technique and its relationship to restenosis. **Subjects and Methods :** Between April 2002 and June 2004, 128 patients (100 male, mean age 60 ± 10 years) were included in this study. The clinical diagnoses of the study patients included 64 acute myocardial infarction, 24 unstable angina and 40 stable angina patients. Patients were randomly assigned to receive either an Arthos Inert Stent (the study group) or an Arthos stent (the control group), with follow-up angiography scheduled 6 months later. Three months after stent implantation, skin patch tests, for the detection of metal allergies, were performed with manganese, molybdenum, nickel and chromium. **Results :** There were no differences between the age, genders, risk factors and multi-vessel involvement between the two groups, as well as no differences in the angiographic parameters and restenosis ($p > 0.05$). There were no differences in the positive rates of the skin tests between the Arthos stent and Arthos Inert stent groups or between the restenosis and no-restenosis groups ($p > 0.05$). **Conclusion :** The new carbon stent, with ion implantation, did not reduce coronary restenosis. An allergic reaction was not related to the stent technology or stent restenosis. (Korean Circulation J 2007;37:258-264)

KEY WORDS : Coronary artery disease ; Stents ; Coronary restenosis ; Patch tests.

서 론

경피적 관상동맥 성형술(percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA)은 1977년 Gruentzig¹⁾에 의해 처음

논문접수일 : 2007년 2월 22일

심사완료일 : 2007년 4월 22일

교신저자 : 김무현, 602-715 부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지
 동아대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (051) 240-2976 · 전송 : (051) 242-1449

E-mail : kimmh@dau.ac.kr

소개된 이후 시술방법에 대한 경험 축적과 기술의 진보, 그리고 최근의 다양한 첨단 의공학의 발달에 힘입어 시술 성공률이 높아지고 그 적용 범위가 확대되어 약물치료, 관상동맥 우회로조성술과 함께 관상동맥질환의 치료에 널리 이용되고 있다. 관상동맥 중재술 후 발생하는 재협착에 대한 연구는 스텐트의 도입 전부터 시행되었으며, 고식적인 풍선확장술 후의 재협착 발생에 있어 초기에는 신생내막 증식(neointimal proliferation) 즉, 풍선확장 후 여러 가지 성장인자 및 cytokine이 분비되어 관상동맥의 중막(media) 또는 외막(adventitia)에서 기원하는 평활근세포의 형질변경(phenotype change),

내막(intima)으로의 이동 및 성장을 초래하여 결과적으로 세포 외기질(extracellular matrix)의 형성이 초래되는-이 중요한 역할을 한다고 알려졌다.²⁾³⁾ 한편, 관상동맥확장술 후 또는 스텐트삽입술 후 염증반응의 정도는 다양한 차이를 보이지만 손상정도가 클 경우 염증반응의 정도도 증가한다.⁴⁾ 풍선 확장술에 비해 스텐트삽입술은 동맥의 손상이 깊어 내막에 대식세포의 축적이 증가된다.⁵⁾ 스텐트삽입 후 염증성반응에는 그 재질과 스텐트의 디자인 및 표면상태와도 관계가 있다.⁶⁾ Stainless-steel 임플란트는 금속에 대한 과민반응 및 알러지 반응과 임플란트 주위로 섬유증식성반응을 일으키며⁷⁾⁸⁾ 스텐트 삽입환자에서 이러한 금속알러지반응은 스텐트 재협착과 연관이 있다는 보고와 연관성이 없다는 상반된 보고가 있었다.⁹⁾¹¹⁾ 따라서 본 연구자 등은 새로운 기법의 탄화물로 제조된 스텐트(Arthos Inert stent: Amg, Raesfeld-Erie, Germany)가 금속알러지 발생과 재협착의 발생에 어떠한 영향을 미치는지를 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 2002년 4월부터 2004년 6월까지 스텐트시술을 받은 128명(남자 100명, 평균나이 60±10세)의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 임상진단은 급성심근경색 64명, 불안정형 협심증 24명, 안정형 협심증 40명이었다.

관상동맥 조영술상 포함기준은 70% 이상의 내경협착이 있는 원발성 병변(de novo lesions) 또는 풍선확장술 후 재협착 병변(restenotic lesions)으로서 시축참조혈관 내경이 2.5 mm 이상이며 스텐트 시술이 가능한 경우로 하였고 제외 기준은 다음과 같았다.

- 1) 병변의 길이가 25 mm 이상이거나 완전한 치료를 위하여 2개 이상 스텐트의 중첩시술이 필요한 병변
- 2) 만성 완전 폐쇄 병변이나 심한 석회화 병변
- 3) 심한 좌주간부 협착 또는 bifurcation stenting
- 4) 급성 심근경색증대 시행한 일차적(primary) 또는 구제적(rescue) 스텐트 시술
- 5) 좌심실 구혈율이 30% 이하인 경우 또는 creatinine 2.0 mg%이상
- 6) 80세 이상이거나 추적 관상동맥 조영술이 불가능하리라고 판단되는 동반 질환이 있거나 전신상태가 불량한 자.

방 법

임상연구진행도

연구는 전향적, 무작위 연구로서 무작위화는 난수표를 이용한 block randomization법으로 하여, 무작위 순서에 따라 연구군(Arthos Inert stent 군)과 대조군(Arthos stent 군)으로 할당하여 연구를 진행하였다(Fig. 1). 모든 시술은 환자

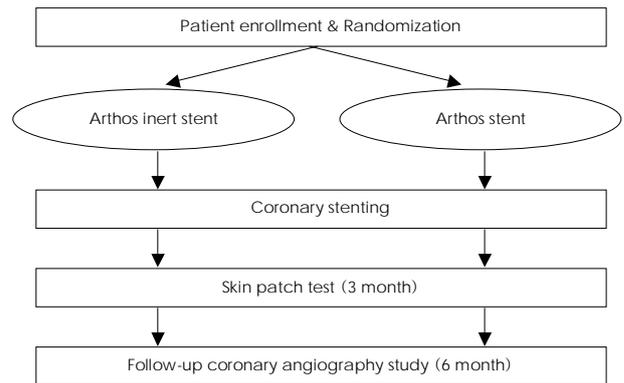


Fig. 1. Diagram of the study design.

혹은 보호자의 서면동의를 얻은 후 시행하였다.

환자에 대한 약물투여

대상환자는 ticlopidine(500 mg/day)이나 clopidogrel(75 mg/day)을 시술 3일전부터 시술 후 1개월간 투여하였고 아스피린은 시술전후 지속적으로 투여하였다. 협심증 또는 심근경색증의 다른 치료약제들(nitrates, β-adrenergic blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, diuretics, lipid lowering agents, oral hypoglycemic agents or insulin, etc)은 각 군에서 일반적인 치료 원칙에 따라 제한 없이 적정량을 사용하였다.

관상동맥 조영술, 스텐트 시술

관상동맥 조영술 및 스텐트 시술은 무작위 배정에 따라 익숙한 시술자들에게 의하여 대퇴접근법 또는 요골접근법의 표준적인 시술방법¹⁰⁾에 의하여 시행하였다. 스텐트 내경 크기의 결정은 nitroglycerin 200 μg을 관상동맥내 주사 후 촬영한 관상동맥 조영도에서 유도도자 크기와 참조혈관의 크기를 기준으로 하여, 스텐트 내경 : 참조혈관 내경의 비율이(1.0~1.2) : 1이 되는 스텐트를 선택하였다. 표적병변에 적절한 사전확장하여 스텐트를 위치시킨 후 10~14기압으로 30초이내로 풍선을 팽창시켜 스텐트를 전개시키고 필요에 따라 통상적인 풍선도자를 이용하여 추가적인 확장을 시행하였다. 스텐트 시술 동안 heparin 10,000 U를 정주하고, 혈전 부하가 많은 경우에 한하여 시술후 1~2일 동안 heparin 정주 또는 저분자량 헤파린을 피하 주사하였다. 성공적인 스텐트의 전개는 스텐트가 표적병변을 충분히 포함하고 잔여 협착이 20% 이하이며 스텐트 변연부에 확연한 혈관박리가 없는 경우로 하며, 성공적인 시술은 성공적인 스텐트 전개후 Q파 또는 비Q파 심근경색증, 응급 관상동맥 우회술, 사망이 없는 경우로 하였다.

Finn chamber method를 통한 첩포검사법(피부패취검사의 방법)

검사방법 및 부위

직경 8 mm 길이 0.5 mm의 stiff aluminum으로 만들어진

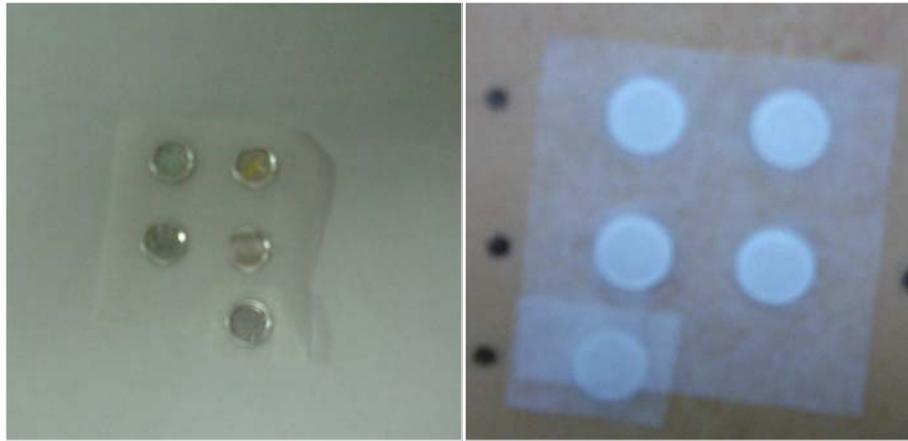


Fig. 2. Preparation for finn chamber on scanpor tape method. In 4 chamber, 4 different allergens were included with one control chamber without allergen.



Fig. 3. Examples of positive and negative skin test. Left showed positive case of skin change at day 2 (+++) continue at day 4 (+) after allergen removal. Right showed negative case showing a nonspecific irritant reaction, which was originally positive change at day 2 (+), but not persisted at day 4 (-).

chamber를 Fig. 2와 같이 테이프 줄위로 1줄에 5개씩 2줄로 나열한 후 등쪽 상부에 부착하는데 이를 왼쪽 견갑골위에서 시작하여 수직으로 첩포의 열을 만들 듯이 부착하였다. 등에 검사할 수 없을 때는 상박외측부에 시행하였다.

검사부위의 표시

Chamber가 있는 부위와 일치하는 테이프 옆에 표시하고 2일 후 첩포를 제거하고 표시가 불분명해지면 다시 표시하여 항원을 붙인 부위를 잘못 오해하지 않도록 하였다.

검사원칙

- 1) 검체인 망간, 몰리브덴, 니켈 및 포타슘 디크로메이트 (Chemotechnique diagnostics, Malmo, Sweden)를 사용하여 피부염이 없는 부위를 대상으로 검사하였다.
- 2) 부착한 첩포는 48시간동안 떼지 말도록 지시하고 다만

어떤 부위의 작열감이나 소양감이 심할시 그 부위만 조심스럽게 떼어내게 하였다. 첩포가 부착되어 있는 동안 환자는 목욕, 운동, 땀이 날 정도의 힘든 일을 피하여 항원이 물이나 땀으로 희석되지 않도록 하였다.

3) 결과 판독은 대개 2회 시행하는데 처음은 48시간 후 첩포를 떼어내고 주위의 테이프 반응이 소실되면(약 15분경과 후) 판독하고, 다음은 72~120시간 사이에 하였다. 모든 결과의 판정은 2명의 피부과 의사가 독립적으로 판단한 후 이견이 있을 시는 조정하도록 하였다.

4) 결과 판독을 미루어 자극성과 알레르기를 구별하였다 (Fig. 3).

검사결과의 판정

ICDR(International Contact Dermatitis Research Group)의 기준에 따라 다음과 같이 나누었다.¹²⁾

?(doubtful reaction): faint macular erythema only
 +(약양성): erythema, infiltration, possibly papules
 ++(강양성): erythema, infiltration, papules, vesicles
 +++(초강양성): bollous change
 -(음성)

추적 관상동맥 조영술 및 임상적 추적

6개월이내의 임상적 추적 기간 동안 협심증 또는 허혈의 증거가 보이면 추적 관상동맥 조영술을 시행한다. 원칙적으로 모든 환자에서 시술 후 6개월째 추적 관상동맥 조영술을 시행하도록 권유하였다.

관상동맥 조영상의 정량적 분석(quantitative coronary angiography)

스텐트 시술전과 시술 후, 추적 검사시의 모든 관상동맥 조영술은 nitroglycerin 200 µg의 관상동맥 내 주사 후 시행하였다.

스텐트 시술전과 후, 추적시의 관상동맥 조영도의 정량적 분석은 스텐트 삽입의 무작위 배정 순서를 모르는 심도자실의 전문가가 QCA analyzer(CASS II system, Pie Medical Co., Netherland, 2002)를 이용하여 자료가 담긴 CD로부터 off-line법으로 시행하였다. 조영제가 충분한 도관의 선단을 계측 표준(calibration standard)으로 한다. 스텐트 시술전 병변 길이와, 시술직후와 추적검사시의 참조혈관 내경, 최소

Table 1. Baseline clinical and angiographic characteristics of the study patients

No. of patients	128
Male	100 (78.1%)
Age (years)	59.5 ± 9.5 (35-82)
Angiographic diagnosis	
1 vessel disease	43
2 vessel disease	62
3 vessel disease	23
Clinical diagnosis	
AMI	64
Stable angina	44
Unstable angina	20
Vessel treated	
LAD	44
LCx	32
RCA	52
Lesion type	
A, B1	4/25
B2, C	94/5
Risk factors	
Diabetes mellitus	28
Hypertension	79
Smoking	17
Cholesterol	66

AMI: acute myocardial infarction, LAD: left anterior descending artery, LCx: left circumflex artery, RCA: right coronary artery

관내경(minimal luminal diameter, MLD), 내경협착율(%)을 병변이 가장 심하게 보이는 사면에서 이완 말기에 계측한다. 혈관조영술상 재협착은 내경협착이 50% 이상인 경우로 정의한다.

통계적 분석

치료효과와 차이를 검정할 수 있는 유효 표본수는 80%의 power와 5% 유의수준에서 산출하였다. 연속 변수는 평균 ± 표준편차로 표시하여 두 군 사이의 비교는 Student's t-test를 이용하여 검정하고, 범주형 변수는 절대 수치(%)로 표시하였으며 두 군 사이의 비교는 검사의 적절성을 고려하여

Table 2. Clinical and angiographic characteristics between Arthos stent & Arthos inert stent groups

	Arthos type (n=63)	Arthos inert type (n=65)	p
Male	49 (77.8)	51 (78.5)	0.925
Age (years)	60.0 ± 10.1	59.0 ± 1.1	0.574
Angiographic diagnosis			
1 vessel disease	21 (33.3)	22 (33.8)	0.799
2 vessel disease	32 (50.3)	30 (46.2)	
3 vessel disease	10 (15.9)	13 (20.0)	
Clinical diagnosis			
AMI	32 (50.8)	32 (49.2)	0.919
Stable angina	9 (14.3)	11 (16.9)	
Unstable angina	22 (34.9)	22 (33.8)	
Vessel treated			
LAD	22 (34.9)	22 (33.8)	0.954
LCx	15 (23.8)	17 (26.2)	
RCA	26 (41.3)	26 (40.0)	
Lesion type			
A, B1	13 (20.6)	16 (24.6)	0.42
B2, C	50 (79.3)	18 (73.8)	
Risk factors			
Diabetes mellitus	15 (23.8)	13 (20.0)	0.602
Hypertension	40 (63.5)	39 (60.0)	0.684
Smoking	10 (15.9)	7 (10.8)	0.395
Dyslipidemia	32 (50.8)	34 (52.3)	0.864
Restenosis	12 (26.7)	10 (20.4)	0.161
Skin test positive	9/24 (37.5)	20/33 (60.6)	0.067
Pre RD (mm)	2.8 ± 6.6	2.9 ± 7.6	0.388
Pre MLD (mm)	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.6	0.053
Lesion length (mm)	13.3 ± 5.7	13.9 ± 6.6	0.703
Pre %DS	74.3 ± 10.1	71.2 ± 18.9	0.335
Post RD (mm)	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.6	0.698
Post MLD (mm)	2.4 ± 0.4	2.6 ± 0.5	0.223
Post %DS	17.8 ± 12.2	14.4 ± 10.5	0.181
F-U RD (mm)	2.7 ± 7.7	2.9 ± 6.9	0.467
F-U MLD (mm)	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.8	0.156
F-U %DS	31.5 ± 22.2	37.5 ± 20.6	0.209

AMI: acute myocardial infarction, LAD: left anterior descending artery, LCx: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, RD: reference diameter, MLD: minimal luminal diameter, DS: diameter stenosis

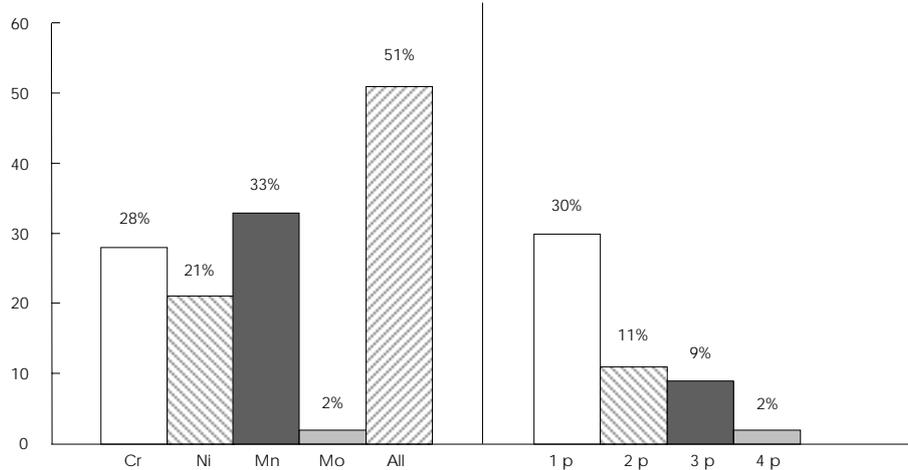


Fig. 4. Positivity of skin test regarding to each test material (left) and single or multiple positivities (right) after stent implantation. Cr: chromium, Ni: nickel, Mn: manganese, Mo: molybdenum, p: number of positivity.

Chi-square(χ^2) test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 검정하였다. P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성을 두었다.

결 과

전체 대상자, 연구군과 대조군간의 임상적 및 혈관조영술상의 특성

대상환자의 위험요인으로 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연의 순이었다. 치료혈관으로는 우관동맥이 52예(41%)로 가장 많았으며 좌전하행지가 44예(34%), 좌회선지가 32예(25%)였다. 치료군과 대조군의 연령, 성별 및 위험인자 및 다혈관질환의 빈도는 양군간에 차이가 없었다. 기타 연구대상자에 대한 임상적 특성은 Table 1, 2에 기술되어 있다.

연구군과 대조군의 정량적 관동맥조영술상의 비교(Table 2)

양군사이의 참조혈관경, 최소혈관경, 협착율 및 병변길이는 각각 2.9 ± 0.6 vs 2.8 ± 0.6 mm, 0.9 ± 0.7 vs 0.7 ± 0.3 mm, 71.2 ± 18.9 vs $74.3 \pm 10.1\%$, 13.9 ± 6.6 vs 13.3 ± 5.1 mm로 양군간의 차이는 없었다($p > 0.05$). 시술 후 참고혈관경, 최소혈관경, 협착율은 3.0 ± 0.6 vs 3.0 ± 0.4 mm, 2.6 ± 0.5 vs 2.4 ± 0.4 mm, 14.4 ± 10.8 vs $17.8 \pm 12.2\%$ 로 양군간에 차이가 없었다($p > 0.05$). 6개월 추적관동맥 조영술상의 지표는 참고혈관경, 최소혈관경, 협착율, 병변길이가 각각 2.9 ± 1.0 vs 2.7 ± 1.0 mm, 2.0 ± 0.8 vs 2.2 ± 0.8 mm, 37.5 ± 20.6 vs $31.5 \pm 22.2\%$ 로 양군간의 차이가 없었다($p > 0.05$). 추적관동맥 조영술은 94명의 환자(73.4%)에서 이루어졌으며 추적관동맥 조영술상의 재협착(>50% DS)은 연구군에서 10명(20.4%), 대조군에서 12명(26.7%)로 통계적 차이는 없었다($p > 0.05$).

피부반응검사(접촉검사)의 결과(Fig. 4)

접촉검사결과를 시행한 사람은 57명으로 전체의 45%의 환자에서만 시행되었다. 양성율은 망간(33%), 크롬(28%), 니켈

Table 3. Clinical and angiographic characteristics between no restenosis and restenosis group

	No restenosis (n=72)	Restenosis (n=22)	P
Male	60 (83.3)	16 (17.2)	0.269
Age (yrs)	60.0 ± 10.1	59.0 ± 1.1	0.559
Angiographic diagnosis			
1 vessel disease	25 (34.7)	9 (40.9)	0.868
2 vessel disease	33 (45.8)	9 (40.9)	
3 vessel disease	14 (19.4)	4 (18.2)	
Vessel treated			
Left anterior descending	24 (33.3)	10 (45.5)	0.312
Left circumflex	21 (29.2)	3 (13.6)	
Right coronary	27 (37.5)	9 (40.9)	
Lesion type			
A, B1	18 (25)	3 (13.6)	0.044
B2, C	54 (75.0)	19 (86.4)	
Risk factors			
Diabetes mellitus	13 (18.1)	7 (31.8)	0.167
Hypertension	45 (62.5)	17 (77.3)	0.201
Smoking	12 (16.7)	2 (9.1)	0.382
Dyslipidemia	43 (59.7)	12 (54.5)	0.666
Skin test positive	20/41 (48.8)	9/16 (56.3)	0.475
Arthos inert type	38 (52.8)	11 (50.0)	0.819

(21%), 몰리브덴(2%) 순이었으며 한개 이상 양성을 보인 경우는 전체의 51%였다. 또한 4가지 금속물질 중 1개만 양성을 보인 경우가 30%, 2개 11%, 3개 9%, 4개 모두 양성을 보인 경우가 2%였다.

피부반응검사의 결과와 재협착과의 관계(Table 2, 3)

Arthos Inert stent군에서 피부반응검사 양성율은 60.6% (20/33)로 기존의 Arthos stent군의 37.5%(9/24)에 비해 오히려 높은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다($p > 0.05$). 재협착군과 비재협착군간의 비교에 있어서도 반응검사 양성율은 각각 48.8%(20/41) 56.3%(9/16)로 양군간의 유의한

차이는 없었다($p>0.05$). 4가지 금속요소 중 각각의 성분에 따른 재협착과의 비교는 양군간에 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

고 찰

스텐트삽입술 후 염증반응의 정도는 손상정도가 클 경우 염증반응의 정도도 증가하지만 스텐트삽입 후 염증성반응에는 재료와 스텐트의 디자인 및 표면상태와도 관계가 있다.^{3,6)} Tanigawa 등¹³⁾은 구리성분의 스텐트가 stainless steel stent 보다 염증성 반응이 높다고 하였다. Edelman 등¹⁴⁾은 gold-coated stent가 돼지관동맥에서 염증성반응이 증가하였고 이를 열처리하여 표면을 가공했을 시 염증반응을 줄일 수 있었다고 보고하고 있다. 한편, fibrin과 phosphorylcholine(PC)은 uncoated stent에 비해 이물반응의 증가가 없었으나 synthetic polymer나 polymeric stent는 오히려 염증반응이 증가된다고 보고 되고 있다.^{15,16)} Stainless-steel 임플란트는 금속에 대한 과민반응 및 알러지 반응과 임플란트 주위의 섬유증식성반응을 일으킨다고 보고 되고 있다.^{7,8)}

관상동맥스텐트는 대부분 316L stainless-steel로 만들어지며 성분으로는 니켈(12%), 크롬(17%), 망간(2%), 몰리브덴(2%)가 포함되어 있다.¹⁷⁾ 이전에 금도금을 한 스텐트는 범발성 내막증식을 일으켜 스텐트재협착을 증가시킨다는 보고가 있었으나,⁶⁾ 금에 대한 피부반응검사에서는 양성군과 음성군 사이에서 뚜렷한 연관성을 발견하지 못했다는 보고가 있었다.¹⁸⁾

Arthos Inert stent는 stent의 carbon이온을 진공상태에서 고압을 단기간 가하여 스텐트 내부로 침투하게 함으로써(carbon ion implantation) 기존의 carbon coating과는 다른 기법을 도입하였다.¹⁹⁾ 기존의 carbon coating(Arthos stent)은 고압의 스텐트 확장시 carbon coating의 균열이 생기고 이때 내부의 stainless steel이 혈관내로 노출됨으로써 염증이거나 스텐트 알러지 등의 문제점이 제기된 바 있다. 이후에 개발된 기법(carbon ion implantation)은 이온을 스텐트 표면에 고정 시킴으로써 중금속 이온의 혈관내 노출을 예방하고 그 결과 재협착 과정과 연관된 것으로 알려진 염증이거나 알레르기 현상을 감소시킬 수 있으리라는 기대가 있었다.⁹⁾

이러한 스텐트재질과 알러지 반응이 스텐트재협착에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 본 연구는 이러한 새로운 기법의 도입에도 불구하고 재협착율에 큰 영향을 미치지 못하였고 또한 알러지반응의 양성율에도 영향을 미치지 못하였다.

Lancet지에 발표된 내용에 따르면⁹⁾ 스텐트시술을 받은 131명의 재협착 의심 환자에서 stainless-steel의 성분인 니켈, 크롬, 망간 및 몰리브덴에 대한 접촉성알러지 유무를 판단하기 위해 피부반응검사(접촉검사)를 실시한 바 피부반응검사상 양성이었다던 10명 환자 모두에서 스텐트재협착이 관찰되었고, 피부반응검사의 양성은 전체 환자중 약 8%에서만 관찰되었다. 스텐트재협착 환자의 89%에서는 patch-test 음성으로 판명되어 모든 기전이 염증반응으로만 설명할 수는 없었고 금속

알러지의 역할에 대해서도 의문이 제기되어 본 연구를 진행하였다. 본 연구는 기존의 연구와 상반된 결과를 보였는데 첫째, 비약물스텐트에 있어서 재협착이 금속알러지와 무관했다는 점이고 둘째, 피부반응검사의 양성율에서 우리나라와 구라과간의 큰 차이점이 발견되었다(8% vs 51%). Ijima 등²⁰⁾의 보고는 스텐트를 처음시술한 경우 피부반응 양성율이 10%이고 재협착과는 무관하지만 스텐트재협착환자에서 다시 재발한 경우에는 양성율이 39%로 증가하고 재협착이 없는 환자와 유의한 차이가 있다고 보고하였다. 특히 본 연구의 경우 망간에 대한 양성율이 높았는데 이는 검사방법이나 시약의 차이 또는 판정방법과 인종간 차이때문일 수 있을 것으로 생각되지만, 피부과 전공의사의 반복된 판정으로 그 객관성을 유지하고자 하였으며 그럼에도 불구하고 이러한 차이에 대해서는 충분히 설명하기 어려운 부분이 있다. 셋째는 기존의 연구가 단일 환자군이었지만 본 연구는 새로운 기법의 스텐트(Arthos inert stent) 및 기존의 스텐트(Arthos stent)와 금속알러지와와의 관계를 전향적으로 조사하였다. 그럼에도 불구하고 본 연구자 등은 비약물스텐트의 재협착에 금속알러지가 중요한 역할을 한다는 기존의 연구와는 다르게 그 연관성을 발견할 수 없었고 기술적인 기법의 차이로 인한 알러지양성반응에 대한 감소효과도 없었다.

본 연구의 제한점

먼저 본 연구에 포함된 환자 중 모든 환자에서 피부반응검사를 시행하지 못하였는데 이는 환자가 피부반응검사시 3번의 추가방문이 필요했으므로 환자선택에 어려움이 있었다. 검사에 포함된 모든 환자에서 추적관상동맥조영술을 시행하지 못한 점도 한계점이라 하겠다. 또한, 혈관내초음파검사를 추적 검사 시 시행하고자 하였으나 예산 등의 문제로 시행하지 못하였기 때문에 각 환자에서의 내막증식의 정도를 피부반응검사와 비교해 보지 못한 점도 제한점이라 하겠다.

결 론

새로운 기법(ion implantation)으로 제작된 Arthos inert stent는 기존의 기법(carbon coating)을 사용한 Arthos stent에 비해 금속알러지와 스텐트재협착을 유의하게 감소시키지 못하였다.

요 약

배경 및 목적 :

Stainless-steel 임플란트는 금속에 대한 과민반응 및 알러지 반응을 일으키고 임플란트 주위로 섬유증식성반응을 일으킨다. 이러한 반응은 관동맥스텐트삽입후에도 관찰된다. 스텐트 삽입환자에서 금속알러지는 스텐트재협착과 연관이 있다는 보고가 있었다. 따라서 본 연구자들은 새로운 기법의 탄화물로 제조된 스텐트가 금속알러지 발생과 재협착의 발생과

유관한지를 조사해 보고자 하였다.

방 법 :

2002년 4월부터 2004년 6월까지 스텐트시술을 받은 128명(남자 100명, 평균나이 60±10세)의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 임상진단은 급성심근경색 64명, 불안정형 협심증 24명, 안정형협심증 40명이었다. 대상환자는 무작위배정하에 기존의 Arthos stent(대조군) 또는 Arthos Inert Stent(연구군)를 시술하였으며 6개월 추적관동맥검사를 시행하였다. 시술 후 3개월째 망간, 몰리브덴, 니켈 및 포타슘 디크로메이트(Chemotechnique diagnostics, Malmo, Sweden)를 사용하여 피부반응검사(칩포검사)를 시행하여 양성유무를 판정하였다.

결 과 :

치료군과 대조군의 연령, 성별 및 위험인자 및 다혈관질환의 빈도는 양군간에 차이가 없었다(p>0.05). 치료군과 대조군의 정량적 관동맥조영술상의 비교에 있어서 시술전, 후 및 추적관동맥조영술상 참고혈관크기, 최소내경 및 협착의 정도는 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 추적관동맥조영술은 94명의 환자(73.4%)에서 이루어졌으며 조영술상의 재협착<50% DS)은 치료군에서 10명(20.4%), 대조군에서 12명(26.7%)로 통계적 차이는 없었다(p>0.05). 피부반응검사의 결과: 피부반응검사를 시행한 사람은 57명으로 전체의 44.5%의 환자에서만 시행되었다. 양성율은 망간(33%), 크롬(28%), 니켈(21%), 몰리브덴(2%) 순이었으며 한개이상 양성을 보인경우는 전체의 51%였다. 또한 4가지 금속물질 중 1개만 양성을 보인경우가 30%, 2개 11%, 3개 9%, 4개 모두 양성을 보인 경우가 2%였다. Arthos Inert stent군에서 피부반응검사 양성율은 60.6%(20/33)로 기존의 Arthos stent군의 37.5%(9/24)에 비해 오히려 높은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 재협착군과 비재협착군간의 비교에 있어서도 피부반응검사 양성율은 각각 48.8%(20/41) 56.3%(9/16)으로 양군간의 유의한 차이는 없었다.

결 론 :

새로운 기법(ion implantation)으로 제작된 Arthos inert stent는 기존의 기법(carbon coating)을 사용한 Arthos stent에 비해 금속알러지와 스텐트재협착을 유의하게 감소시키지 못하였다.

중심 단어 : 관상동맥질환 ; 스텐트 ; 관상동맥 재협착 ; 칩포 검사.

이 논문은 2002년도 대한순환기학회 학술연구비의 지원에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

1) Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis (letter). *Lancet* 1978;1:263.

2) Schwartz RS, Murphy JG, Edward WD, Camrud AR, Vliestra RE, Holmes DR. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in the porcine coronary arteries. *Circulation* 1990;82:2190-200.

3) Kim MH. Coronary Intervention and Restenosis. *Korean Circ J* 1999;29:543-5.

4) Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:468-9.

5) Kollum M, Kaiser S, Kinscherf ATVB, et al. Apoptosis after stent implantation compared with balloon angioplasty in rabbits. Role of macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;7:2383-8.

6) Kasrtti A, Schomig A, Dirschinger J, et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2478-83.

7) Kanerval L, Sipilamen MT, Estlander T, Zitting A, Jolanki R, Tarvainen K. Nickel release from metals, and a case of allergic contact dermatitis from stainless steel. *Contact Dermatitis* 1994;31:299-303.

8) San Martin M, Barranco Sanz P, Lopez Serrano MC, Contreras Porta J. Allergy to dental prosthesis. *Allergy* 1997;52:690-1.

9) Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000;356:1895-7.

10) Kim MH, Cha KS, Kim JS. Transradial Interventions in Coronary Artery Disease: Comparison with Transfemoral Interventions. *Korean Circ J* 1998;28:1941-52.

11) Hillen U, Haude M, Erbel R, Goos M. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact dermatitis* 2002;47:353-6.

12) Freigert S. *Manual of contact dermatitis. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard;1981.*

13) Tanigawa N, Sawada S, Kobayashi M. Reaction of the aortic wall to six metallic stent materials. *Acad Radiol* 1995;2:379-84.

14) Edelman ER, Seifert P, Groothuis A, et al. Gold-coated NIR stents in porcine coronary arteries. *Circulation* 2001;103:429-34.

15) McKenna CJ, Camrud AR, Sangiorgi G, et al. Fibrin-film stenting in a porcine coronary injury model: efficacy and safety compared with uncoated stent. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1434-8.

16) van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and non-biodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;94:1690-7.

17) Guthensohn K, Baythien C, Bau J, Fenner T, Grewe P, Koester R. In vitro analyses of diamond-like carbon coated stent. Reduction of metal ion release, platelet activation, and thrombogenicity. *Thromb Res* 2000;15:557-85.

18) Svedman C, Tillman C, Gustavsson CG, Moller H, Frennby B, Bruze M. Contact allergy to gold in patients with gold-plated intracoronary stents. *Contact Dermatitis* 2005;52:192-6.

19) Kim YH, Lee CW, Hong MK, et al. Randomized comparison of carbon ion-implanted stent versus bare metal stent in coronary artery disease: The Asian pacific Multicenter Arthos Stent Study (PASS) trial. *Am Heart J* 2005;149:336-41.

20) Iijima R, Ikari Y, Amiya E, et al. The impact of metallic allergy on stent implantation: metal allergy and recurrence of restenosis. *Int J Cardiol* 2005;104:319-25.