

약물용출 스텐트를 이용한 Full Metal Jacket (≥ 60 mm) 시술의 단기 및 장기 성적

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실 순환기내과

이선화 · 채제건 · 이강휴 · 이상록 · 이경석 · 김원호 · 고재기

Full Metal Jackets (≥ 60 mm) of Drug-Eluting Stents: Short- and Long-term Clinical and Angiographic Outcomes

Sun Hwa Lee, MD, Jei-Keon Chae, MD, Kang-Hyu Lee, MD, Sang-Rok Lee, MD, Kyoung-Suk Rhee, MD, Won-Ho Kim, MD and Jae-Ki Ko, MD

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Drug-eluting stents (DES) are effective for the maintenance of patency in patients with various complex coronary artery diseases. We investigated the efficacy of full metal jackets (FMJs, ≥ 60 mm) using overlapping DES for very long coronary lesions. **Subjects and Methods:** The medical records and angiographic data of ninety-nine patients, and 100 FMJs that were implanted at Chonbuk National University Hospital since March 2003, were analyzed. **Results:** The mean age was 63 ± 10 years and median follow-up period was 17.0 months. The mean lesion length was 57.7 ± 10.8 mm, the mean number of implanted DES for FMJ was 2.2 ± 0.5 , and the mean length of the FMJ was 68.5 ± 11.4 mm. Thirty percent of the lesions were the culprits of acute myocardial infarction and 22% were chronic total occlusive lesions. The procedural success rate was 98%. Triple antiplatelet agents were prescribed for 37.4% of the patients and the mean duration of clopidogrel use was 11.9 ± 5.7 months. Overall major adverse cardiac events developed in 10% of patients. One patient died of probable stent thrombosis by the Academic Research Consortium definition. Follow-up coronary angiography was performed in 69% of cases. Binary restenosis was documented in 9 lesions (13.0%) and five FMJs (7.2%) were revascularized. Stent fractures were detected in four FMJs (5.8%). **Conclusion:** Although FMJs using DES may be regarded as a relatively safe and effective therapeutic approach for diffuse long coronary lesions, longer-term follow-up data with a larger population is needed to establish safety including special consideration for strategy of antiplatelet therapy. (Korean Circ J 2008;38:87-94)

KEY WORDS: Drug-Eluting stents; Percutaneous transluminal coronary angioplasty.

서 론

금속 스텐트 시대에는 병변의 길이가 재협착 예측의 중요한 인자였기 때문에¹⁻³⁾ 미만성 병변 또는 미만성의 만성

완전협착 병변 등에 대하여 경피적 중재술로써 재개통을 시행하는 것이 매우 제한적이었지만, 약물용출 스텐트가 도입된 이후 단순 병변뿐만 아니라 다양한 복잡 병변에 대해서도 금속 스텐트에 비해 재협착률을 현저히 낮춘다는 장점 때문에^{4,5)} 길이가 긴 미만성 병변에 대해서도 우수한 치료 성적들이 보고되어 왔다.^{2,6-10)} 그러나 약물용출 스텐트가 사용되기 시작한 이후 추적 기간이 늘어나면서 치명적인 결과를 초래할 수 있는 후기 스텐트 혈전증이나 후기 스텐트 재협착과 같이 금속 스텐트 시대에는 매우 드물었던 부작용들이 알려지면서 약물용출 스텐트 사용에 관한 염려가 대

Received: September 20, 2007

Revision Received: November 6, 2007

Accepted: November 19, 2007

Correspondence: Jei-Keon Chae, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20 Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea
Tel: 82-63-250-1839, Fax: 82-63-250-1680
E-mail: jkchae@chonbuk.ac.kr

두되고 있다.¹¹⁾¹²⁾ 특히 길이가 긴 병변을 완전히 치료하기 위해서는 여러 개의 약물용출 스텐트를 중첩하여 시술하게 되고, 스텐트 중첩 부위에서 방출되는 약물의 양이 비중첩 부위에 비해 증가하기 때문에 혈관 치유 지연 효과가 가중되어 나타날 수밖에 없으며,¹³⁾ 이러한 치유 지연이 스텐트 혈전증과 관련된다고 알려지고 있다.¹⁴⁾¹⁵⁾

본 연구는 길이가 매우 긴 미만성 병변에 대하여 총 길이가 60 mm 이상인 2개 이상의 약물용출 스텐트를 중첩되게 시술 받은 환자들을 대상으로 단기 및 장기간의 임상적 결과와 추적 혈관조영술 상의 결과를 바탕으로 그 효과 및 안전성을 검토하고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자

Full metal jacket (FMJ)은 2개 이상의 스텐트를 사이에 틈새가 없도록 중첩되게 삽입하여 그 길이의 합이 60 mm 이상인 경우로 정의하였다. 2003년 3월 이후 전북대학교병원 순환기내과에서 미만성 관동맥 병변으로 2개 이상의 시로리무스용출 스텐트 (sirolimus-eluting stent, SES, Cypher™, Cordis Johnson & Johnson Corp., Miami, USA), 파클리탁셀용출 스텐트 (paclitaxel-eluting stent, PES, Taxus™, Boston Scientific Corporation, Boston, USA) 또는 조타로리무스용출 스텐트 (zotarolimus-eluting stent, ZES, Endeavor™, Medtronic Vascular, Santa Rosa, USA)를 이용하여 FMJ를 시술 받은 환자들을 대상으로 하였다.

시술 방법

모든 환자에서 헤파린의 부하 용량 및 유지 용량 투여로 활성화 응고시간 (activated clotting time)을 250초 이상으로 유지하였고, 시술 전 아스피린과 클로피도그렐을 투여하도록 하였으며, 시술 후에는 아스피린 100~200 mg을 지속적으로, 클로피도그렐 75 mg을 최소 6개월 이상 복용하도록 하였다. 실로스타졸까지 포함한 3가지 항혈소판 제제를 투여할 것인지는 시술자가 결정하였다. 시술법은 표준적 중재시술법을 사용하였고, 스텐트가 병변 전체를 커버하도록 하여 틈새 없이 중첩하여 삽입하였다. 약물용출 스텐트의 종류는 시로리무스용출 스텐트, 파클리탁셀용출 스텐트 또는 조타로리무스용출 스텐트 중 시술자의 의견에 따라 선택되었고, 두 종류 이상의 스텐트를 혼합해서 사용한 경우도 포함되었다.

표적병변 내의 분지혈관에 추가적인 유도철선을 삽입하여 보호한 경우와 분지혈관에 풍선 또는 스텐트를 삽입한 빈도를 조사하였다. 주요 분지혈관 손상은 시술 전 정상 혈류를 보였던 직경 2 mm 이상의 분지혈관이 시술 후 최종 조영술상 TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) flow grade 1 이하로 된 경우로 정의하였다. 시술 성공은 시술 후

최종 혈관조영상 잔여 협착이 30% 미만이고 TIMI flow grade 2 이상인 경우로 정의하였다.

Quantitative coronary angiography (QCA)

정량적 관동맥 조영술 (QCA)을 숙련된 2명의 검사자가 시행하였다. 니트로글리세린을 관동맥 내로 투여한 후 시술 전, 후 및 추적 관동맥 조영술시 촬영한 혈관조영 사진에 대하여 QCA 분석 시스템 (Pie Medical Imaging, Philips, Maastricht, Netherlands)을 사용하여 확장기 말기에 유도 도자를 기준으로 보정하여 참조혈관 직경 (reference diameter, mm) 및 표적병변의 내경 협착 (diameter stenosis, %)과 최소 혈관 직경 (minimal lumen diameter, mm) 등을 측정하였다.

결과 추적

임상 경과를 의무기록을 근거로 평가하였고, 외래 내원이 중단된 환자는 전화 방문을 시행하였으며, 최종 경과가 확인된 기간까지를 관찰 기간에 포함하였다. 추적 관동맥 조영술은 시술 후 8개월을 전후로 시행하였고, 허혈 증상이 있는 경우에는 8개월 이전이라도 시행하였다. 추적 관동맥 조영술 상의 재협착 (binary restenosis)은 정량적 관동맥 조영술 상 스텐트 내부나 근위부와 원위부의 각각 5 mm 이내 분절의 혈관 내경이 참조혈관 직경에 비해 50% 이상 좁아진 경우로 정의하였고,

Table 1. Patient demographics

	N=99 (%)
Age (year-old)	63 ± 10 (38-83)
Male	64 (64.6)
Past history	
Prior MI	10 (10.1)
Prior PCI	13 (13.1)
Prior CABG	0 (0)
Risk factors	
Diabetes mellitus	38 (38.4)
Hypertension	57 (57.6)
Dyslipidemia	70 (70.7)
Current smoking	26 (26.3)
Family history of premature CHD	3 (3.0)
History of stroke or PAOD	16 (16.2)
CKD	8 (8.1)
ESRD	3 (3.0)
Acute coronary syndrome	64 (64.6)
STEMI	20 (20.2)
NSTEMI	20 (20.2)
Unstable angina	24 (24.2)
Stable angina	35 (35.4)
LVEF	54.8 ± 10.8 (19-79)

MI: myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft, CHD: coronary heart disease, PAOD: peripheral arterial occlusive disease, CKD: chronic kidney disease, ESRD: end-stage renal disease, STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-ST-segment elevation myocardial infarction, LVEF: left ventricular ejection fraction

Table 2. Lesion characteristics

	N=100 (%)
Number of diseased vessels	2.3 ± 0.7
Index vessel for FMJ	
Target vessel of primary PCI	9 (9)
Infarct-related artery	30 (30)
CTO	22 (22)
Location	
LMCA to LAD	5 (5)
LAD	56 (56)
LCX	8 (8)
RCA	31 (31)
ACC/AHA classification*	
B2	17 (17)
C	83 (83)
Initial TIMI flow grade	1.9 ± 1.3
0	26 (26)
1	13 (13)
2	7 (7)
3	54 (54)

*ACC/AHA lesion classification system. FMJ: full metal jacket, PCI: percutaneous coronary intervention, CTO: chronic total occlusion, LMCA: left main coronary artery, LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery, ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction

재협착의 형태에 따라 I형 (IA~ID), II형, III형, IV형으로 분류하였다.¹⁶⁾ 재협착이 있으면서 협심증 증상이 있거나 부하검 사상 심근 허혈이 증명된 경우 시술자가 판단한 방법에 의해 재개통술을 시행하였다. 입원 기간 및 추적 기간 동안의 주요 심장사건 (major adverse cardiac events, MACE)의 발생을 평가하였고, MACE는 심인성 사망, 표적병변과 관련된 심근경색 또는 표적병변 재개통술 (target lesion revascularization, TLR)로 정의하였다. 스텐트 혈전증의 발생은 Academic Research Consortium (ARC) 정의¹⁷⁾에 의해 판단하였다.

통계 분석

연속 변수는 평균±표준편차로, 범주형 변수는 절대값 및 빈도 (%)로 나타내었다. 통계 처리에는 Microsoft Window® 용 SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) 13.0을 이용하였고, 범주형 변수의 분석에는 chi-square test를, 연속 변수의 분석에는 independent t-test를 사용하였다. 전체 추적 기간 중의 MACE 발생을 Kaplan-Meier 생존 분석법으로 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

임상적 특성

99명 환자의 평균 연령은 63±10세 (38~83세)였고, 남

Table 3. Procedural characteristics

	N=100
Use of abxiciab (%)	8 (8)
Primary PCI (%)	13 (13)
Length of FMJ (mm)	68.5 ± 11.4 (60-122)
Mean diameter of DES (mm)	3.06 ± 0.25 (2.5-3.83)
Implanted DES number for FMJ	2.2 ± 0.5 (2-4)
Type of DES for FMJ (%)	
SES+SES	86 (86)
PES+PES	7 (7)
SES+ZES	4 (4)
SES+PES	2 (2)
ZES+ZES	1 (1)
Side branch protected (%)	29 (29)
Side branch intervention (%)	14 (14)
Stent	3 (/14, 21.4)
Balloon angioplasty	11 (/14, 78.6)
Major side branch compromise (%)	6 (6)
Procedural success (%)	98 (98)
Final TIMI flow grade	3.0 ± 0.4
3	98
1	1
0	1
Elevation of CK-MB (>3 times UNL) (%)	7 (7)
In-hospital MACE (%)	2 (2)
Cardiac death	2
Antiplatelet therapy* (%)	
Dual	63 (63)
Triple	37 (37.4)

*Dual antiplatelet therapy: aspirin+clopidogrel, triple antiplatelet therapy: aspirin+clopidogrel+cilostazol. PCI: percutaneous coronary intervention, FMJ: full metal jacket, DES: drug-eluting stent, SES: sirolimus-eluting stent, PES: paclitaxel-eluting stent, ZES: zotarolimus-eluting stent, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, CK-MB: MB fraction of creatine kinase, UNL: upper normal limit, MACE: major adverse cardiac events

자가 64명 (64.6%)이었다. 38명 (38.4%)이 당뇨병을 갖고 있었고, 만성 신부전 병력이 있는 환자가 8명 (8.1%)이었으며, 이 중 3명 (3.0%)은 말기 신부전이었다 (Table 1). 64명 (64.6%)이 급성 관동맥 증후군에 해당하였고, 이 중 40.4%가 급성 심근경색증이었으며, 나머지 35명 (35.4%)은 안정형 협심증이었다.

병변 및 시술의 특성

전체 100개 병변 중 만성 완전협착 병변이 22%였고, 급성 심근경색증의 원인 혈관인 경우가 30%였는데, 이 중 9%는 일차성 관동맥 중재술이 시행되었다. 표적혈관은 좌전하행지가 61%로 가장 많은 비중을 차지하였는데, 이 중 5%는 좌주간지를 포함하였으며, 우관동맥이 31%, 좌회선지가 8%였다 (Table 2). American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)기준¹⁸⁾에 따른 병변의 분류상 모두 B2 또는 C의 복잡 병변에 해당하였다.

최초 TIMI flow grade는 1.9 ± 1.3 으로, TIMI 0와 TIMI 1이 각각 26%와 13%였다.

병변의 평균 길이는 57.7 ± 10.8 mm였고, 표적병변에 대하여 중첩 시술한 약물용출 스텐트의 개수는 2.2 ± 0.5 개, 길이의 합계는 68.5 ± 11.4 mm였으며, 스텐트의 평균 직경은 3.06 ± 0.25 mm였다. 86%에서 CypherTM 스텐트가 사용되었고, TaxusTM나 EndeavorTM 스텐트가 각각 7%와 1%였으며, 6%에서는 2가지 종류의 약물용출 스텐트가 혼합 사용되었다 (Table 3). 시술 성공률은 98%였다. 시술 중 유도

Table 4. Angiographic follow-up data

	N=69 (%)
Binary angiographic restenosis	9 (13.0)
Patterns of restenosis*	
Focal (type IA, IB, IC, or ID)	6 (66.7)
Total occlusion (type IV)	3 (33.3)
Types of DES that restenosis developed	
SES	8 (88.9)
ZES	1 (11.1)
TLR of FMJ	5 (7.2)
Balloon angioplasty	1 (1.4)
Cutting balloon angioplasty	1 (1.4)
DES	2 (2.9)
CABG	1 (1.4)
Non-FMJ lesions	45
Follow-up CAG	35 (77.8)
Binary restenosis (n=35)	4 (11.4)
Revascularization (n=35)	2 (5.8)
FMJ stent thrombosis [†] (n=100)	1 (1)
Stent fracture	4 (5.8)

*Classification of in-stent restenosis,¹⁶⁾ [†]By ARC (Academic Research Consortium) definition.¹⁷⁾ CAG: coronary angiography, DES: drug-eluting stent, SES: sirolimus-eluting stent, ZES: zotarolimus-eluting stent, TLR: target lesion revascularization, FMJ: full metal jacket, CABG: coronary artery bypass graft

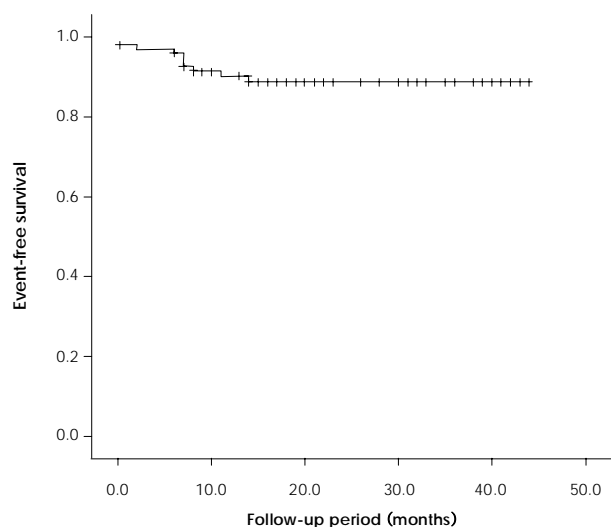


Fig. 1. Kaplan-Meier cardiac event-free survival curve.

철선을 사용한 분지혈관 보호는 29%에서 시행되었고, 이 중 23개 병변 (79.3%)은 좌전하행지였다. 분지혈관 시술은 14개 병변 (14%)에서 시행되었는데, 스텐트 삽입과 풍선 성형술이 각각 3%와 11%였다. 시술 직후 주요 분지혈관 손상은 6개 병변 (6%)에서 발생하였는데, 이 중 5개 병변은 분지혈관 보호 없이 시술을 시행한 경우였다.

시술 후 병원내 MACE는 2명 (2.0%)에서 발생하였는데, 1명은 ST분절 상승 급성 심근경색증으로 내원하여 성공적 일차적 중재술 시행 후에 심부전으로 사망하였고, 다른 1명은 비ST분절 상승 급성 심근경색증 환자로 최종 TIMI flow grade 1으로 시술을 마친 후 쇼크로 사망하였다.

추적 관동맥 조영술상의 경과

추적 관동맥 조영술은 69개 병변 (69%)에서 평균 7.3 ± 2.4 개월 쯤에 시행되었고, 이 중 9개 병변 (13.0%)에서 재협착이 관찰되었다. 3개 병변 (3/9, 33.3%)은 완전 협착 (type IV)이었고, 나머지 6개 병변 (6/9, 66.7%)은 국소적 협착 (type I)이었으며, 3개 병변이 type IC였고, type IA, IB, ID가 각각 하나씩이었다. 재개통술은 총 5개 병변 (5/69, 7.2%)에 대해 시행되었는데, type IV 재협착 중 2명에서 각각 관동맥 우회로 수술과 약물용출 스텐트 재시술을, type I 재협착 중 IC 2명과 ID 1명에서 약물용출 스텐트 삽입 (1명) 또는 풍선 성형술 (2명)을 시행하였다 (Table 4).

정량적 관동맥 조영술로 측정한 시술 전 참조혈관 직경은 3.02 ± 0.30 mm, 최소 혈관내경은 0.36 ± 0.38 mm, 내경 협착은 $88.1 \pm 12.7\%$ 였고, 시술 직후의 최소 혈관내경은 2.72 ± 0.43 mm, 내경 협착은 $10.0 \pm 10.4\%$, acute gain은 2.38 ± 0.57 mm였다 (Table 5). 추적 관동맥 조영술 상의 최소 혈관내경은 2.33 ± 0.80 mm, 내경 협착은 $23.5 \pm 24.0\%$, late loss는 0.46 ± 0.75 mm였다. 추적 관동맥 조영술 상 스텐트 골절 (stent fracture)이 4개 병변 (4/69, 5.8%)에서 관찰되었는데, 이 중 한 병변에서는 type IV의 재협착이 동반되었다.

Table 5. Quantitative coronary angiographic data

	N=69
Pre-intervention	
Reference diameter (mm)	3.02 ± 0.30
Minimal luminal diameter (mm)	0.36 ± 0.38
Lesion length (mm)	57.7 ± 10.8
Diameter stenosis (%)	88.1 ± 12.7
Post-intervention	
Minimal luminal diameter (mm)	2.72 ± 0.43
Diameter stenosis (%)	10.0 ± 10.4
Acute gain (mm)	2.38 ± 0.57
Follow-up	
Minimal luminal diameter (mm)	2.33 ± 0.80
Diameter stenosis (%)	23.5 ± 24.0
Late loss (mm)	0.46 ± 0.75

임상적 경과

추적 관찰 기간의 중간 값은 17.0개월이었다. 37명 (37.4%)에서는 시술 후 아스피린, 클로피도그렐, 실로스타졸의 3제 항혈소판제 요법이 시행되었고, 나머지는 모두 아스피린과 클로피도그렐의 2제가 투여되었다. 3제 요법이 시행된 환자 중 급성 관동맥 증후군의 비율이 70.3%로 2제 요법의 61.7%에 비해 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p=0.388$). 클로피도그렐의 평균 투여 기간은 11.9 ± 5.7 개월이었다. 병원내 MACE를 포함한 전체 MACE 발생률은

Table 6. Clinical follow-up data

	N=99
Follow-up period (months)	18.9 ± 11.0 (0-44)
Overall MACE	10 (10.1%)
In-hospital MACE	2 (2.0%)
Cardiac death	2
One-month MACE	0 (0%)
Six-month MACE	2 (2.0%)
Cardiac death	1
TLR	1
One-year MACE	5 (5.1%)
Cardiac death	1
TLR	4
MACE after one year	1 (1.0%)
Cardiac death	1
Noncardiac death	3 (3.0%)

MACE: major adverse cardiac events (defined as cardiac death, myocardial infarction or target lesion revascularization), TLR: target lesion revascularization

Table 7. Predictors of restenosis or adverse cardiac events

	ISR			MACE		
	Yes (N=9)	No (N=60)	p	Yes (N=10)	No (N=89)	p
LVEF (%)	54.4 ± 15.4	55.0 ± 10.2	0.873	52.0 ± 16.2	55.1 ± 10.3	0.611
ACS	66.7%	58.3%	0.635	80.0%	63.3%	0.295
Diabetes mellitus	55.6%	40.0%	0.378	60.0%	35.6%	0.131
Hypertension	88.9%	53.3%	0.044*	70.0%	56.7%	0.294
Current smoking	22.2%	21.7%	0.970	30.0%	25.6%	0.761
Dyslipidemia	66.7%	78.3%	0.439	70.0%	70.0%	1.000
CKD	11.1%	6.7%	0.632	40.0%	4.4%	<0.001*
CTO	22.2%	23.7%	0.921	20.0%	22.2%	0.872
IRA	33.3%	23.3%	0.516	40.0%	28.9%	0.467
Initial TIMI grade	1.4 ± 1.3	1.9 ± 1.3	0.312	1.8 ± 1.4	1.9 ± 1.3	0.820
Lesion length (mm)	57.4 ± 9.0	58.2 ± 12.4	0.859	58.0 ± 8.7	57.7 ± 11.0	0.924
RD (mm)	3.04 ± 0.30	3.06 ± 0.31	0.922	2.98 ± 0.20	3.03 ± 0.31	0.640
MLD (mm)						
Pre	0.22 ± 0.31	0.37 ± 0.39	0.274	0.39 ± 0.32	0.35 ± 0.39	0.780
Post	2.75 ± 0.42	2.79 ± 0.34	0.737	2.67 ± 0.36	2.73 ± 0.44	0.666
FMJ length (mm)	70.7 ± 9.4	69.8 ± 13.2	0.845	67.7 ± 8.0	68.6 ± 11.7	0.816
Stent diameter (mm)	3.10 ± 0.25	3.05 ± 0.26	0.616	3.11 ± 0.21	3.05 ± 0.25	0.504
Triple antiplatelet	22.2%	47.5%	0.156	25.0%	40.0%	0.404

* $p<0.05$. ISR: in-stent restenosis, MACE: major adverse cardiac events, LVEF: left ventricular ejection fraction, ACS: acute coronary syndrome, CKD: chronic kidney disease, CTO: chronic total occlusion, IRA: infarct-related artery, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, RD: reference diameter, MLD: minimal lumen diameter, FMJ: full metal jacket

10%로 (Fig. 1), 심인성 사망과 표적병변 재개통술이 각각 5명 (5%)이었다 (Table 6). 심인성 사망 5명 중 2명은 원내 사망이었고, 나머지 3명 중 1명은 2개월 후 비표적혈관의 재협착에 대한 시술 실패와 관련된 사망이었으며, 다른 1명은 14개월 후에 심부전으로 사망하였다. 또 다른 1명에서는 시술 7개월 후 ARC 정의상의 'probable' 스텐트 혈전증이 발생하였고, 당시 아스피린과 클로피도그렐을 모두 복용하고 있었으며, 심부전으로 사망하였다.

재협착의 발생에는 고혈압의 동반만이 유일한 연관성을 보였고 (88.9% vs. 55.3%, $p=0.044$), 그 외에 당뇨나 만성 신부전, 또는 FMJ의 길이나 병변의 길이, 최소혈관 직경, 참조혈관 직경 또는 만성 완전협착 병변이나 경색 관련 혈관 등 병변의 특징과 관련성을 보이지 않았다 (Table 7). MACE의 발생 빈도는 만성 신부전을 동반한 경우가 정상 신기능을 갖는 환자에 비하여 유의하게 높았다 (40.0% vs. 4.4%, $p<0.001$, Table 7).

고 찰

본 연구에서는 병변의 길이가 매우 긴 미만성 관동맥 병변에 대하여 2개 이상의 약물용출 스텐트를 중첩 삽입하여 스텐트 길이의 합계가 60 mm 이상이었던 환자군을 17.0개월 동안 추적 관찰한 결과 13.0%의 재협착률, 7.2%의 재개통률, 그리고 10%의 주요 심장사건의 발생률을 보였다. 이는 미만성 관동맥 협착에 대한 치료로 금속 스텐트를 사용했던 과거의 연구 결과들¹⁵⁾⁹⁾²⁰⁾에 비하여 뚜렷하게 우월한

Table 8. Data comparing features of previous and current studies using multiple overlapping drug-eluting stents for diffuse long coronary lesions (ordered by mean overlapping stent length)

Author	Park JS ⁷⁾	Degertekin M ⁶⁾	Kim W ⁹⁾	This study	Lee CW ⁸⁾	Aoki J ²⁾	Tsagalou E ¹⁰⁾
When published	2006	2004	2006	2008	2006	2005	2005
Stent length (mm)							
Enroll criteria	>40	>36	≥50	≥60	≥60	≥64	≥60
Mean	58±14	61.2±21.4	61.4±9.1	68.5±11.4	71.9±13.7	79	80±20
RD (mm)	3.04±0.34	2.68±0.51	3.01±0.51	3.02±0.30	2.82±0.40	2.73±0.49	2.86±0.48
Number*	113	96 (102)	54	99 (100)	347 (352)	122	66
SES	113	96 (102)	27	86	264 (366)	81	39
PES	0	0	27	7	83 (86)	41	27
etc [†]				6 (7)			
AMI (%)	42.5	NA	33.3	40	8.6	11	NA
CTO (%)	NA	20	13.0	22	17	40	20
FU CAG (%)	67	71	64.8	69	70.1	31.1	79
FU period	12 m	320 d	15.1±8.9 m	18.9±11.0 m	16.6±6.9 m	12 m	13.6±6.5 m
ISR (%)	9.2	11.9	14.2	13.0	13.7	5.3	19.6
TLR (%)	5.3	6.2	9.3	7.2	3.8	7.5	15
ST (%)	1.8	NA	1.9	1.0	0.9	0.8	0
MACE (%)	7.1	8.3	11.1	10	6.7	18	15

*Patient number (lesion number), [†]Mixed use of two different kinds of drug-eluting stents. RD: reference diameter, SES: sirolimus-eluting stent, PES: paclitaxel-eluting stent, AMI: acute myocardial infarction, CTO: chronic total occlusion, FU: follow-up, CAG: coronary angiography, ISR: in-stent restenosis, TLR: target lesion revascularization, ST: stent thrombosis, MACE: major adverse cardiac events, NA: not available

성적이며, 기존에 보고된 약물용출 스텐트 사용에 대한 연구들²⁾⁶⁻¹⁰⁾의 결과와 부합하는 것으로 (Table 8), 길이가 긴 관동맥 병변에 대하여 FMJ가 비교적 효과적인 치료 방법이라는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구와 유사한 환자군을 대상으로 했던 최근의 대규모 국내 연구⁸⁾에서는 참조혈관 직경과 사용된 약물용출 스텐트의 종류가 재협착 발생의 독립적인 예측 인자라고 보고한 바 있는데, 본 연구에서는 고혈압의 동반 여부만이 재협착 여부와 유의한 연관성을 보였고, 그 외의 동반 위험인자나 병변 및 시술의 특징 등과는 의미 있는 연관성을 보이지 않았다. 이는 연구 규모나 사용된 약물용출 스텐트의 구성 차이 등과 관련될 것으로 생각된다.

Kang 등²¹⁾은 약물용출 스텐트를 이용하여 미만성 병변에 대한 시술을 시행할 때 동반될 수 있는 주요 분지혈관에 대한 손상이나 치료법 등에 대한 분석의 필요성을 제시하였다. 본 연구에서 유도철선을 이용한 분지혈관 보호를 시행한 경우는 29% (29개 병변)였고, 이 중 1개 병변 (3.4%)에서는 그럼에도 불구하고 분지혈관 손상이 발생하였으며, 분지혈관 보호를 하지 않은 5개 병변에서 분지혈관 손상이 발생하였다. Tsagalou 등¹⁰⁾의 연구에서는 분지혈관에 약물용출 스텐트 또는 풍선 성형술을 시행한 빈도가 53%였고, 본 연구에서는 14%였는데, 이러한 차이는 Tsagalou 등¹⁰⁾의 연구가 병변의 길이가 더 긴 좌전하행지만을 대상으로 하였다는 점과 분지혈관의 잔여협착에 대한 치료 기준의 차이로 인한 것으로 사료된다.

본 연구의 전체 주요 심장사건 발생률은 10%로 기존의

연구들에 비해 다소 높아 보이지만 (Table 8), 본 연구가 평균 스텐트의 길이가 비교적 길고, 추적 기간 또한 길다는 점을 고려한 해석이 필요할 것이다. 연구에 포함된 환자군의 특성 차이도 또 다른 요인으로 생각되는데, 본 연구에는 3%의 말기 신부전을 포함한 8%의 만성 신부전 환자가 포함되었다. 만성 신부전 환자의 관동맥 질환은 당뇨병 동반이나 복잡 병변의 비중이 높은 특징을 보이며, 이들에서도 급속 스텐트에 비해 약물용출 스텐트 사용시 재협착률이나 재개통률이 호전되지만, 정상 신기능을 갖는 군보다 주요 심장사건 발생률이 다소 높은 것으로 보고되고 있다.³⁾²²⁾ 본 연구에서는 만성 신부전 환자 8명 중 4명 (50%)에서 주요 심장사건이 발생하였고, MACE가 발생한 10% 중 4%를 차지하였으며, 또한 만성 신부전이 MACE 발생 여부와 유의한 상관관계를 보였다 (p=0.001, Table 7). 4명 중 3명은 심부전 등 심인성 사망이 발생하였고, 1명에서는 표적병변 재개통술이 시행되었다. 기존의 연구들에서는 만성 신부전 환자의 비율이 언급되지 않았다.⁶⁻¹⁰⁾

최근 약물용출 스텐트 사용 후의 후기 스텐트 혈전증의 발생 위험에 대한 연구 결과들이 보고되면서 이의 안전성에 대한 재고가 이루어지고 있는데,¹²⁾¹⁵⁾ 클로피도그렐의 지속적인 복용이 심근경색 발생이나 사망률을 낮추는 중요한 인자임이 알려지면서²³⁾ 약물용출 스텐트 삽입 후 최소 12개월 동안 클로피도그렐을 투여해야 한다는 의견에 동의가 이루어지고 있다.¹⁷⁾ 특히 미만성 병변에 대한 FMJ 시술이나 분지병변과 같은 복잡 병변에 대하여 약물용출 스텐트를 삽입한 경우 단순 병변보다 많은 스텐트가 사용되고, 스텐트로

덮인 분절의 길이가 길며, 장기적으로는 thienopyridine계 약제 투여로도 스텐트 혈전증을 예방하지 못한다는 주장도 제기되고 있기 때문에²⁴⁾ 이들에서는 항혈소판제 요법의 선택이나 투여 기간에 대한 의견 수렴을 위한 추가적인 연구가 지속되어야 할 것이다.

본 연구에서는 4개 병변 (5.8%)에서 스텐트 골절이 관찰되었는데, 모두 CypherTM 스텐트였고, 이 중 한 명에서는 type IV의 재협착이 동반되었다. 스텐트 골절은 굴곡이 심한 혈관이고 심주기에 따라 반복적으로 겹쳐지는 부위이거나 또는 스텐트 길이가 길거나 스텐트를 중첩해서 시술할 경우, 그리고 CypherTM 스텐트인 경우 발생할 위험성이 높다고 알려져 있기 때문에,²⁵⁾²⁶⁾ 미만성 병변에 대하여 FMJ를 시술하는 경우 그 발생이 더 빈번할 것으로 생각된다. 실제로 본 연구에 관찰된 스텐트 골절의 빈도는 기존의 보고들 (1.9%,²⁵⁾ 2.6%²⁶⁾) 에 비해 높은 경향을 보였지만 이는 스텐트의 길이와 관련된 차이일 것으로 생각된다. 스텐트 골절은 재협착 및 스텐트 혈전증 발생의 위험 인자로 작용할 수 있으므로,¹⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾ 긴 병변에 스텐트를 삽입한 후 추적 관동맥 조영술을 시행할 때에는 스텐트 골절의 발생 여부를 주의 깊게 관찰해야 할 것으로 사료된다.

본 연구는 연구의 규모가 비교적 작고, 후향적 연구라는 제한점을 가지고 있으며, 후기 스텐트 혈전증 및 재협착의 발생률, 2제 이상의 항혈소판 제제의 장기 복용과 관련된 합병증의 발생률과 같은 장기 경과에 대한 결론을 단정짓기에는 추적 관찰 기간이 길지 않다. 따라서 보다 많은 환자에서 장기적인 경과 추적이 필요할 것으로 생각되고, 최근 새로이 개발되고 있는 차세대 약물용출 스텐트의 미만성 병변에 대한 치료 효과, 그리고 여러 스텐트를 중첩하여 시술한 경우 2제 또는 3제 항혈소판 제제의 선택 방법이나 투여 기간에 대한 치료 지침 수립 등을 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적

약물용출 스텐트는 단순 관동맥 병변뿐 아니라 복잡 병변의 치료에도 재협착 감소 효과가 뛰어나다고 보고되고 있지만 최근 들어 약물용출 스텐트 사용의 안전성에 대한 회의가 제기되고 있다. 본 연구는 길이가 매우 긴 병변에 길이 60 mm 이상의 full metal jacket (FMJ)을 시술한 환자들의 경과 파악을 통해 임상적 및 혈관조영술 상의 결과를 평가하고자 하였다.

방 법

2003년 3월 이후 전북대학교병원 순환기내과에서 길이의 합이 60 mm 이상인 2개 이상의 약물용출 스텐트를 틈새 없이 중첩 시술한 환자 99명, 100개 병변의 경과를 분석하였다.

결 과

표적병변의 길이는 57.7 ± 10.8 mm였고, 약물용출 스텐트는 2.2 ± 0.5 개가 사용되었으며, FMJ의 평균 길이는 68.5 ± 11.4 mm였다. 30%는 급성 심근경색증의 원인 혈관에 시술되었고, 22%는 만성 완전협착 병변이었다. 시술 성공률은 98%였다. 항혈소판제 3제 요법은 37.4%에서 시행되었고, 클로피도그렐의 평균 복용 기간은 11.9 ± 5.7 개월이었다. 17.0개월의 관찰기간 동안 주요 심장사건 (MACE)은 10%에서 발생하였고, MACE-free 1년 생존율은 90%였으며, 만성 신부전 동반 여부가 MACE 발생과 유의한 연관성을 보였다. 스텐트 혈전증은 1예에서 발생하였다 (probable stent thrombosis by Academic Research Consortium definition). 추적 관동맥 조영술은 69%에서 시행되었고, 이 중 9개 병변 (13.0%)에서 재협착이 발생하였는데, 3개 병변은 완전 협착 (type IV)이었고, 나머지 6개 병변은 국소형 (type I)이었다. 표적병변 재개통술은 5개 병변 (7.2%)에 대하여 시행되었다. 4명 (5.8%)에서 스텐트 골절이 관찰되었고, 이 중 1명에서는 type IV 재협착이 동반되었다.

결 론

미만성 관동맥 병변의 치료로 약물용출 스텐트를 이용한 FMJ가 비교적 안전하고 효과적인 치료법이지만, 매우 긴 분절에 대한 여러 개의 약물용출 스텐트의 중첩 시술이라는 특성을 감안할 때 스텐트 혈전증 예방을 위한 적절한 항혈소판제 투여 기간 제시를 포함한 치료 지침 설정을 위한 대규모의 연구 및 더욱 장기간에 걸친 안전성 평가가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 약물용출 스텐트; 경피적 관동맥 중재술.

REFERENCES

- 1) Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-9.
- 2) Aoki J, Ong AT, Rodriguez Granillo GA, et al. "ull metal jacket" (stented length ≥ 64 mm) using drug-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2005;150:994-9.
- 3) Kim BK, Oh S, Jeon DW, et al. Clinical outcomes following sirolimus-eluting stent implantation in patients with end-stage renal disease. *Korean Circ J* 2006;36:424-30.
- 4) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- 5) Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112:3306-13.
- 6) Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, et al. Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2004;93:826-9.
- 7) Park JS, Kim YJ, Shin DG, et al. Clinical and angiographic outcome of sirolimus-eluting stent for the treatment of very long lesions. *Korean Circ J* 2006;36:490-4.

- 8) Lee CW, Park KH, Kim YH, et al. *Clinical and angiographic outcomes after placement of multiple overlapping drug-eluting stents in diffuse coronary lesions*. *Am J Cardiol* 2006;98:918-22.
- 9) Kim W, Jeong MH, Cho JY, et al. *The preventive effect on in-stent restenosis of overlapped drug-eluting stents for treating diffuse coronary artery disease*. *Korean Circ J* 2006;36:17-23.
- 10) Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, et al. *Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery*. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1570-3.
- 11) Jaffe R, Strauss BH. *Late and very late thrombosis of drug-eluting stent*. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:119-27.
- 12) Stene GW, Moses JW, Ellis SG, et al. *Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents*. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
- 13) Wilson GJ, Polovick JE, Huibregtse BA, Poff BC. *Overlapping paclitaxel-eluting stents: long-term effects in a porcine coronary artery model*. *Cardiovasc Res* 2007;76:361-72.
- 14) Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. *Vascular response to drug-eluting stents: importance of delayed healing*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1500-10.
- 15) Joner M, Finn AV, Farb A, et al. *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
- 16) Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. *Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcomes*. *Circulation* 1999;100:1872-8.
- 17) Pinto Slottow TL, Waksman R. *Overview of the 2006 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on drug-eluting stent thrombosis*. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:1064-74.
- 18) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures*. *Circulation* 1988;78:486-502.
- 19) Lee CW, Park SJ. *Predictive factors for restenosis after drug-eluting stent implantation*. *Korean Circ J* 2007;37:97-102.
- 20) Serruys PW, Foley DP, Suttorp M, et al. *A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study*. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:393-9.
- 21) Kang WC, Shin EK. *Treatment of diffuse long coronary artery disease with overlapping drug-eluting stents is effective?* *Korean Circ J* 2006;36:8-10.
- 22) Das P, Moliterno DJ, Charnigo R, et al. *Impact of drug-eluting stents on outcomes of patients with end-stage renal disease undergoing percutaneous coronary revascularization*. *J Invasive Cardiol* 2006;18:405-8.
- 23) Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. *Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation*. *JAMA* 2007;297:159-68.
- 24) Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. *Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment*. *Circulation* 2007;116:745-54.
- 25) Lee MS, Jurewitz D, Argon J, Forrester J, Makkar RR, Kar S. *Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications*. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:387-94.
- 26) Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K, et al. *Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation*. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:380-6.