

미만성 스텐트 내 재협착에 대한 Cutting Balloon 관동맥 성형술과 Holmium 풍선도자를 이용한 방사선 근접치료

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과,¹ 핵의학과학교실,²
 인제대학교 의과대학 상계백병원 내과학교실,³
 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 순환기내과,⁴ 영동세브란스병원 심장내과⁵

강웅철¹ · 변영섭³ · 최동훈¹ · 고영국¹ · 박성하¹ · 구본권⁴
 윤영원⁵ · 장양수¹ · 이종두² · 심원흠¹ · 조승연¹

Treatment of Diffuse In-Stent Restenosis Combined with Cutting Balloon Angioplasty and Intracoronary Holmium Brachytherapy

Woong Chul Kang, MD¹, Young-Sup Byun, MD³, Donghoon Choi, MD¹, Young-Guk Ko, MD¹,
 Sung-Ha Park, MD¹, Bon-Kwon Koo, MD⁴, Young Won Yoon, MD⁵, Yangsoo Jang, MD¹,
 Jong-Doo Lee, MD², Won-Heum Shim, MD¹ and Seung Yun Cho, MD¹

¹Division of Cardiology, ²Department of Nuclear Medicine, Yonsei Cardiovascular Hospital,
 Yonsei University College of Medicine, Seoul

³Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine Sanggye Paik Hospital, Seoul

⁴Division of Cardiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul

⁵Division of Cardiology, Youngdong Severance Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : A cutting balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis has been reported to be superior to conventional percutaneous transluminal coronary angioplasty. Intracoronary radiation therapy is also a novel technique for preventing a recurrence of in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention. Holmium (¹⁶⁶Ho) is a high-energy β -emitter, which is available in liquid form. We performed a cutting balloon angioplasty, with subsequent intracoronary ¹⁶⁶Ho brachytherapy, for the treatment of in-stent restenosis. **Subjects and Methods :** Fifty two patients, with in-stent restenosis, were treated with cutting balloon angioplasty and intracoronary ¹⁶⁶Ho brachytherapy. For the irradiation, a balloon approximately 10 mm longer than the stent was used. Radiation doses of 18 Gy at a depth of 1 mm from balloon-artery interface were used. A quantitative coronary angiography was performed during the procedure and at the 6-month follow-up. The patients were followed clinically for an average of 16.8 \pm 9.8 months. **Results :** The procedures were successful in all patients. The minimal luminal diameter of in-stent restenosis lesions, initially and after treatment, and the lesion length were 0.58 \pm 0.30 and 2.55 \pm 0.29 mm, and 20.7 \pm 7.1 mm, respectively. Thirty four (65.4%) patients completed the angiographic follow-up at 6 months. The minimal luminal diameter of lesion and late loss were 2.03 \pm 0.83 and 0.57 \pm 0.79 mm, respectively. The target lesion restenosis rate was 14.7%. No patients presented with MACE, such as MI, death or stent thrombosis. **Conclusion :** The combination of cutting balloon angioplasty and intracoronary ¹⁶⁶Ho brachytherapy was feasible, safe and effective for the treatment of diffuse in-stent restenosis. (Korean Circulation J 2003;33(8):671-679)

KEY WORDS : In-stent restenosis ; Cutting balloon angioplasty ; Intracoronary ¹⁶⁶Ho brachytherapy.

논문접수일 : 2003년 4월 23일

심사완료일 : 2003년 6월 10일

교신저자 : 최동훈, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실

전화 : (02) 361-7071 · 전송 : (02) 393-2041 · E-mail : cdhlyj@yumc.yonsei.ac.kr

서론

스텐트 시술 후 발생하는 재협착(instent restenosis : ISR)은 스텐트 시술이 보편화되고 시술 건수가 늘어 나면서 심각한 임상적 문제점이 되고 있고 이러한 병변은 다시 풍선도자 관동맥 성형술이나 스텐트 시술을 하여도 재협착율이 40~60%에 이르며 특히 미만성 병변(diffuse ISR)인 경우에 50~70%로 더욱 높게 보고 되고 있다.¹⁾

스텐트내 재협착의 재발을 줄이기 위해 그 동안 다양한 시도들이 있어 왔는데 cutting balloon 관동맥 성형술(cutting balloon angioplasty : CBA)과 방사선 근접치료(intracoronary brachytherapy)에서 긍정적인 결과들이 보고 되고 있다. Cutting balloon 관동맥 성형술은 풍선에 배열되어 있는 3~4개의 날(blade)에 의해 죽상경화반이 균일하게 절제된 후 비교적 낮은 압력으로 확장된 풍선으로 죽상경화반을 효과적으로 밀어냄으로써 기존의 풍선도자 관동맥 성형술에 비해 혈관벽의 손상을 최소화 하면서 넓은 혈관 내 구경을 확보할 수 있는데 현재까지 여러 연구에서 좋은 결과들을 보고하고 있다.²⁻⁴⁾ 또한 방사선 근접치료가 스텐트내 재협착 병변의 효과적인 치료방법의 하나로 좋은 결과들을 보고하고 있는데⁵⁻⁷⁾ 방사선이 세포의 DNA를 직접 파괴하거나 free radical을 생성하여 스텐트 시술 후 활발히 증식하는 신생내막증식을 억제한다고 알려져 있다. 최근 rotational atherectomy로 죽상경화반을 일부 제거한 후 방사선 치료를 한 경우 기존의 치료에 비해 우수한 성적을 보였음을 보고하였다.⁸⁾ 하지만 cutting balloon 관동맥 성형술과 방사선 근접치료를 동시에 병행하여 한 연구는 없는 실정이다.

이에 저자들은 미만성 스텐트내 재협착이 발생한 환자에서 효과적인 방사선 조사를 위해 cutting balloon 관동맥 성형술을 시행한 후 Holmium(¹⁶⁶Ho)을 이용한 방사선 근접치료를 순차적으로 시행하여 두 가지 방법을 이용한 치료가 재협착 억제에 미치는 효과에 대해서 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자

2000년 6월부터 2003년 1월까지 심장혈관병원에

내원한 환자들 중 미만성 스텐트내 재협착(병변길이 > 10 mm, 내경협착 > 50%)이 있으면서 문서상으로 본 연구에 동의한 52명의 환자를 대상으로 하였다. 급성심근경색증이 있거나 신부전(혈청 creatinine > 3.0 mg/dL) 있는 환자, 혈관의 굴곡이 심한 경우, 출혈성 경향이 있어 항혈소판 제제를 쓸 수 없는 환자 그리고 동반된 다른 질병으로 잔여 수명이 1년 미만으로 예상되는 환자 들은 제외하였다.

방사선 원료 및 Dosimetry

Holmium(¹⁶⁶Ho)은 약 27시간의 반감기를 가지는 핵종으로 방출하는 방사선의 95%는 β 선(최대 energy : 1.84 Mev)이고, 5%는 γ 선(최대 energy : 80.5 keV)이다.⁸⁾ 본 연구에서는 화학적 안정성과 혈액에 노출되었을 경우 체외로 빠른 배출을 위해 DTPA(diethylenetriaminepentaacetic acid)를 결합시킨 ¹⁶⁶Ho-DTPA 합성체를 대전 원자력 연구소에서 공급받아 사용하였다.

방사선 조사 장치는 ¹⁶⁶Ho-DTPA를 채운 풍선 도자를 사용하였고 조사시간은 혈관벽의 1 mm의 깊이 에 18 Gy 양의 방사선이 조사되도록 계산하였다. 보관과 이동은 ¹⁶⁶Ho-DTPA에서 배출되는 방사선으로부터 오염되는 것을 방지하기 위하여 1.0 mL의 ¹⁶⁶Ho-DTPA를 1 mL의 주사기에 채운 후 납과 acryl로 만들어진 안전 상자를 이용하였다.

시술 방법

대상환자들은 aspirin 100 mg, ticlopidine 500 mg, cilostazol 200 mg을 시술 7일 전부터 매일 투여 받았고 시술 전 10,000 U의 헤파린을 정주하여 ACT(activated clotting time)을 300초 이상 유지하였다. 먼저 cutting balloon 관동맥 성형술을 시행하여 충분한 관동맥 내경을 얻었다(잔여내경협착 < 20%). Cutting balloon은 기존의 스텐트의 직경보다 0.25 mm 큰 것을 사용하였고 스텐트 가장자리에 손상을 주지 않기 위해 되도록 스텐트 내에 cutting balloon을 위치시킨 후 6~10 기압에서 60초 동안 확장시켰다.

방사선 근접 치료시 사용한 풍선도자는 재협착 부위를 충분히 포함하기 위하여 병변부위의 전위부와 원위부를 5 mm 정도 포함할 수 있도록 병변의 길이보다 10 mm 정도 긴 것으로 사용하였고 병변의 길이가 긴 경우에는 방사선 조사부위가 최소한으로 중복되게 하

면서 단계적으로 방사선 치료를 시행하였다. 방사선 근접 치료를 위해 20 mm 두께의 납으로 만들어진 원통 안에 50 mL 주사기를 넣은 후 10 mm 두께의 acryl 상자에 위치시켰다. 3-way valve를 이용하여 방사선 근접 치료용 풍선도자를 50 mL 주사기에 연결 후 음압을 가하여 풍선도자 내 공기를 완전히 제거하고 나서 다시 공기가 차지 않도록 3-way valve를 닫았다(Fig. 1). 관동맥 성형술을 시행하고 나서 병변 부위에 있던 cu-

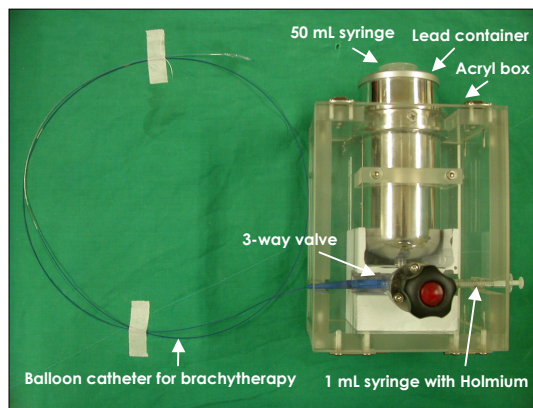


Fig. 1. Device for intracoronary brachytherapy consisted of lead container and acryl box. The balloon catheter was connected with Holmium (^{166}Ho)-filled syringe via 3-way valve.

ting balloon을 제거한 후 방사선 근접 치료용 풍선 도자를 위치시켰고 각 단계마다 관동맥 조영술을 시행하여 병변과 풍선도자의 정확한 길이 및 위치, 분지의 위치등을 확인하였다. 병변 부위에 풍선도자를 위치시킨 후 ^{166}Ho -DTPA 1 mL가 들어 있는 1 mL 주사기를 50 mL 주사기의 3-way valve(풍선도자의 반대쪽)에 연결하였다. 3-way valve를 50 mL 주사기쪽으로 열고 음압을 가하여 주사기내로 ^{166}Ho -DTPA를 충분히 흡입한 후 3-way valve를 풍선도자 쪽으로 열고 50 mL 주사기에 양압을 가하여 풍선도자 내에 ^{166}Ho -DTPA가 차면서 풍선이 ^{166}Ho -DTPA에 의해 충분히 확장되도록 한 후 3-way valve를 잠궈 풍선내에 일정한 압력(3-4기압)이 유지되도록 하였다. ^{166}Ho -DTPA는 밀도가 낮기 때문에 이러한 과정을 통해 풍선도자 내에 공기방울 없이 ^{166}Ho -DTPA를 충분히 채울 수 있었고 이러한 결과는 본 저자들이 체외실험을 통해 확인하였다. 풍선 도자의 확장 여부는 풍선을 확장하고 있는 동안 관동맥 조영술을 시행하여 조영제가 풍선 도자의 원위부로 통과하지 못하는 않는 것으로 확인하였다. 풍선도자가 확장하고 있는 동안 심전도 변화와 흉통 발생 여부에 대해 면밀히 관찰하였고 심한 흉통을 호소하거나 심전도상 ST 분절이 심하게 떨어지는 경우, 혈액

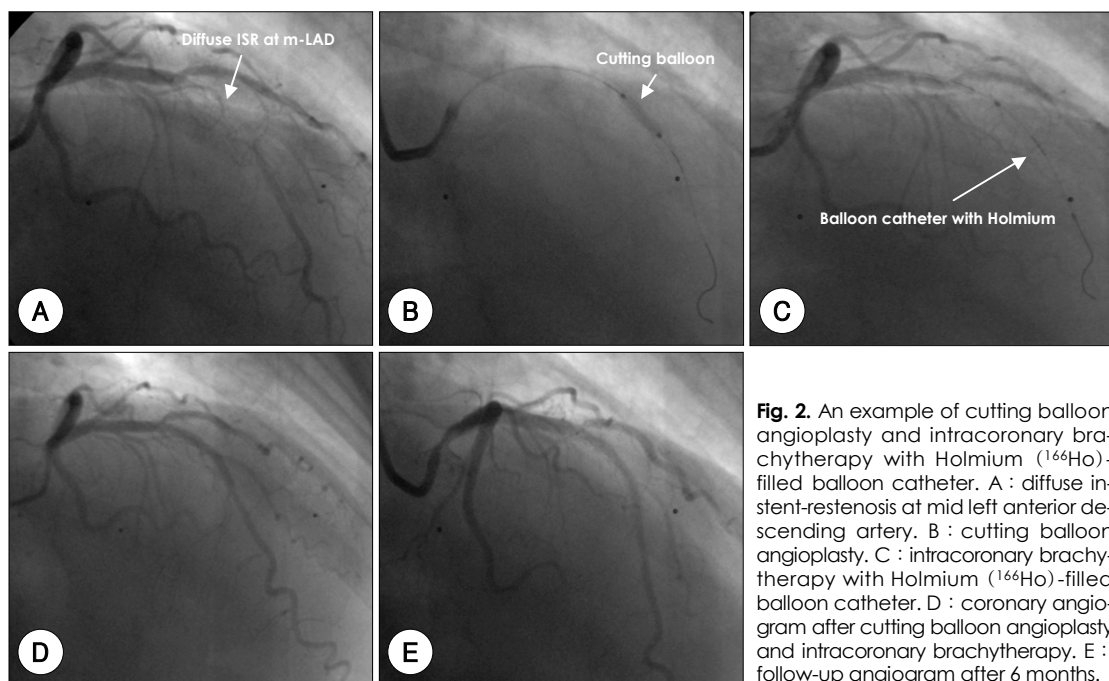


Fig. 2. An example of cutting balloon angioplasty and intracoronary brachytherapy with Holmium (^{166}Ho)-filled balloon catheter. A : diffuse in-stent-restenosis at mid left anterior descending artery. B : cutting balloon angioplasty. C : intracoronary brachytherapy with Holmium (^{166}Ho)-filled balloon catheter. D : coronary angiogram after cutting balloon angioplasty and intracoronary brachytherapy. E : follow-up angiogram after 6 months.

학적으로 불안정한 경우 그리고 심실부정맥이 발생하는 경우에는 풍선도자 확장을 중지하고 분할 조사(fractionation)를 실시하였다. 분할 조사를 하는 경우에는 병변 부위에서 풍선도자가 움직이는 것을 방지하고 병변 이외의 부위에 방사선이 조사되는 것을 막기 위하여 3~5 분 동안 풍선도자를 병변 부위에 위치시켰다(Fig. 2). 방사선 근접 치료 후 풍선도자를 포함한 모든 기구를 제거하여 안전 상자에 넣은 후 핵의학과로 보내 안전하게 처리하였고 심도자실 내부의 오염여부를 조사하였다.

시술 후 aspirin과 cilostazol은 지속적으로 투여하였고 ticlopidine은 6개월 간 투여하였다.

정량적 관동맥 조영 소견의 분석

정량적 관동맥 조영 시스템(Inturis DICOM Recorder ModuleInfo, Philips, Nederland)을 사용하여 분석을 시행하였다. 유도도자 직경에 대한 비율을 이용하여 이 완기에 맞추어 시술 전, 시술 직후 그리고 6개월 후 추적 관찰시 최소 병변 직경(minimal lesion diameter : MLD), reference diameter, 병변 길이를 측정하였고, acute gain은 시술 직후 최소 병변 직경과 시술 전 최소 병변 직경의 차이, late lumen loss는 시술 직후 최소 병변 직경과 추적 관찰시 최소 병변 직경의 차이로 하였다. Loss index는 late loss와 acute gain의 비로 하였고 재협착은 내경협착율(% diameter stenosis)이 50% 이상인 경우로 하였다.

주적 관찰

외래 추적은 처음 1개월 추적관찰 후 2개월 마다 하였고 방사선 근접 치료 후 6개월째에 추적 관동맥 조영술을 시행하였다.

결 과

환자 및 재협착 병변의 특징

총 52명의 환자(평균 나이 : 58.9 ± 11.5 세, 남자 : 40명)가 cutting balloon 관동맥 성형술 후 방사선 근접치료를 받았다. 불안정형 협심증은 27명(51.9%), 안정형 협심증은 25명(48.1%)이었고 8명(14.3%)의 환자는 심근 경색의 병력이 있었다. 위험 인자는 고혈압이 48.1%, 당뇨병이 26.9%, 고지혈증이 67.3% 그리고 흡연력이 38.5%였다(Table 1). 스텐트내 재협착병변의

Table 1. Clinical characteristics of the patients

	N	%
Age (yrs)	58.9 ± 11.5	
Male gender	40	76.9
Hypertension	25	48.1
Diabetes	14	26.9
Hypercholesterolemia	35	67.4
Smoker	20	38.5
Unstable angina	27	51.9
Prior myocardial infarction	8	14.3
Multivessel CAD	18	34.6

CAD : coronary artery disease

Table 2. Lesion and angiographic characteristics

Vessel treated, n (%)	
LAD	33 (63.5)
LCX	6 (11.5)
RCA	12 (23.1)
OM	1 (1.9)
Reference vessel diameter (mm)	2.98 ± 0.35
Pre-MLD (mm)	0.58 ± 0.30
% Diameter stenosis	80.4 ± 10.1
Lesion length (mm)	20.7 ± 7.1
Final MLD (mm)	2.55 ± 0.29
Final % stenosis	14.2 ± 3.6
MLD at follow-up (mm)	2.03 ± 0.83
Acute gain (mm)	1.98 ± 0.43
Late loss (mm)	0.57 ± 0.79
Loss index	0.25 ± 0.36
Procedure success (%)	100

LAD : left anterior descending artery, LCX : left circumflex artery, RCA : right coronary artery, OM : obtuse marginal artery, MLD : minimal luminal diameter

위치는 33예가 좌전하행동맥, 6예가 좌회선동맥, 12예가 우관상동맥에 있었고 1예는 둔각변연동맥(obtuse marginal artery)에 있었다. 치료전 평균 최소 병변 직경은 0.58 ± 0.30 mm, 평균 병변 길이는 20.7 ± 7.1 mm였고 평균 협착율은 $80.4 \pm 10.1\%$ 였다(Table 2).

Cutting balloon 관동맥 성형술

관동맥 성형술에 사용된 cutting balloon의 평균 크기 및 길이는 각각 3.29 ± 0.34 mm, 10.5 ± 2.04 mm였다. 재협착이 심한 두 명의 환자에서 cutting balloon이 병변 부위를 통과하지 못해 일반 풍선도자를 이용하여 낮

은 압력으로 병변 부위를 확장한 후 cutting balloon 관동맥 성형술을 시행하였다. 시술 후 내막박리가 심해 새롭게 스텐트를 시술한 환자는 없었다.

방사선 근접 치료

방사선 근접치료에 사용된 풍선 도자의 평균 크기 및 길이는 각각 3.23 ± 0.29 mm, 32.46 ± 6.24 mm였다. 평균 사용된 방사선 양은 204.12 ± 20.42 mci였고 방사선 치료시간은 230 ± 32.66 초였다. 18명(34.6%)의 환자에서 방사선을 분할 조사하였다. 치료 중 ^{166}Ho -DTPA의 혈액 내 누출이나 오염은 발생하지 않았다.

시술 직후 혈관 조영술 소견 및 임상 양상

관동맥 성형술 및 근접 방사선 치료 후 측정된 평균 최소 병변 직경은 2.55 ± 0.29 mm였고 평균 잔여 협착률(residual stenosis : RS)은 $14.2 \pm 3.56\%$ 였다(Table 2). 시술과 관련된 합병증은 없었으며 시술 후 급성 혈전증이나 심근 경색증은 관찰되지 않았다(Table 3).

주적관찰 소견

시술 후 평균 6.6개월째에 34명(65.4%)의 환자에서 관동맥 조영술을 시행하였다. 스텐트 내 재협착은 5명(14.7%)의 환자에서 발생하였는데 2명의 환자는 가장자리 협착이었고 나머지 3명은 미만성 협착이었다(Table 3). 표적 병변 재개통술을 시행받은 2명의 환자를 제외한 3명의 환자는 증상이 경미하여 외래 추적 관찰 중이다. Late loss 및 loss index는 각각 $0.57 \pm$

0.79 mm, 0.25 ± 0.36 였다(Table 2).

평균 16.8 ± 9.8 개월의 추적관찰 기간동안 표적 병변 재개통술(target lesion revascularization : TLR)은 좌회선동맥에 병변이 있었던 2명(3.8%)의 환자에서 있었는데 1명의 환자는 스텐트 원위부 가장자리 재협착(edge restenosis)으로 풍선도자 관동맥 성형술을 시행 받았고, 나머지 1명은 미만성 재협착으로 관동맥 우회술을 시행 받았다. 추적기간동안 스텐트 내 혈전이나 심근 경색, 사망은 발생하지 않았다(Table 3).

고 찰

관동맥 질환의 치료에 있어 스텐트의 광범위한 사용은 스텐트내 재협착이라는 새로운 질병이 대두되었고 길이가 10 mm 이상인 미만성 병변일 경우 치료방법에 관계없이 치료 후 재발율이 30~70%로 높게 보고되고 있다.¹⁾ 그동안 스텐트내 재협착 병변에 대해 다양한 치료방법들이 시도되어 왔으나 아직까지는 상대적으로 우수한 결과를 보이는 치료 방법은 없는 실정이다.

Cutting balloon 관동맥 성형술

최근 스텐트내 재협착 병변의 치료에 있어 cutting balloon 관동맥 성형술의 긍정적인 결과들이 보고 되고 있다. Chevalier 등²⁾은 전향적 연구에서 cutting balloon 관동맥 성형술이 풍선 도자 관동맥 성형술에 비해 시술 후 혈관내 초음파를 이용하여 측정된 혈관내 직경이 유의하게 증가함을 보고하였고 이러한 시술 후 acute gain의 증가와 초기 elastic recoil의 감소가 cutting balloon 관동맥 성형술의 장기 성적에 긍정적인 영향을 준다고 하였다. 또한 9개월 표적 병변 재개통술도 12%로 풍선도자 관동맥 성형술의 20% 보다 유의하게 적음을 보고 하였다. Adamian 등³⁾은 스텐트내 재협착 병변의 치료방법에 따른 효과를 후향적으로 분석한 결과 cutting balloon 관동맥 성형술이 rotational atherectomy나 스텐트에 비해 late loss가 낮았고(0.63 ± 0.6 대 1.30 ± 0.8 대 1.36 ± 0.8 , $p < 0.0001$) 재협착율도 20%로 rotational atherectomy의 35.9%, 스텐트의 41.4% 보다 낮음을 보고하였다. 또한 표적 병변 재개통술을 포함한 주요 심장관련 부작용(major adverse cardiac events : MACE)도 17.5%로 rotational atherectomy의 35.4%, 스텐트의 37.9%보다 낮아 스텐트내 재협착 병변의 치

Table 3. Clinical and angiographic outcomes

	N	%
In-hospital MACE	0	0
Acute closure	0	0
MACE, at follow-up	0	0
Death	0	
MI	0	
TLR	2	3.8
Angiographic follow-up	34	65.4
Recurrent restenosis	5	14.7
Re-restenosis type		
Diffuse	3	
Focal	2	

MACE : major adverse cardiac event, MI : myocardial infarction, TLR : target lesion revascularization

료에 방법에 cutting balloon 관동맥 성형술이 효과적임을 보고하였다.

방사선 근접치료

본 연구에 사용된 Holmium(^{166}Ho)은 약 27시간의 반감기를 가지고 있어 인체에 사용하기 적당하고 방출하는 방사선의 95%는 β 선으로 최대 투과 두께가 8.7 mm이며 투여량의 90%가 분포하는 X90이 2.1 mm로 안정성이 우수하며 약 5%의 γ 선을 방출하여 영상진단에도 효율적이다.⁹⁾ 액체상태로 사용이 가능하여 풍선 도자에 채워 방사선 치료를 할 수 있어 병변의 특성에 관계없이 원하는 부위에 정확히 위치시킬 수 있을 뿐만 아니라 균일한 방사선 조사가 가능하고 시술자가 사용하기가 편리하다.⁹⁾ 또한 국내에서 만들어져(한국 원자력 연구소) 구하기 쉬운 뿐만 아니라 generator가 필요 없으며 농축율이 높다.

Holmium(^{166}Ho)에 DTPA를 결합한 ^{166}Ho -DTPA 합성체는 상온에서 안정성이 뛰어나고 방사선화학적 순수성(radiochemical purity)이 좋으며, 동물실험에서 풍선 도자의 파열로 Holmium(^{166}Ho)이 혈액에 노출될 경우 비노기계통을 통해 빠르게 체외로 배출이 되어 갑상선이나 위점막 등 중요기관에는 적게 흡수되는 것으로 알려져 있다. 또한 밀도가 낮아 비교적 적은 압력(3-4기압)으로도 충분히 풍선 도자를 확장시킬 수 있어 풍선 도자를 이용한 방사선 근접 치료의 가장 우려되는 풍선 파열에 의한 합병증에 대한 염려를 감소시킬 수 있을 것으로 보인다.⁹⁾

방사선 근접치료에 대한 현재까지의 연구 결과를 보면, γ 선인 ^{192}Ir 를 이용한 SCRIPPS 연구에서는 치료 후 6개월째 재협착율이 치료군이 대상군에 비해 현저히 낮았다(17% 대 54%, $p=0.01$). 6개월 주요 심장관련 부작용(15% 대 48%)과 목표혈관 재개통술(12% 대 45%) 역시 치료군에서 유의하게 낮았고 이러한 효과는 3년 추적관찰에서도 지속되었다.⁵⁾ 역시 ^{192}Ir 를 이용한 Gamma-1 연구에서도 치료군에서 6개월 재협착율(32.4% 대 55.3%), 9개월 주요 심장관련 부작용(28.2% 대 43.8%)과 표적 병변 재개통술(31.3% 대 46.3%)이 유의하게 낮았으나 새롭게 스텐트를 시술한 환자와 항혈전제를 복용하지 않은 환자에서 후기 혈전증(late thrombosis)이 생겼음을 보고하였다.⁶⁾ 이 외 γ -WRIST 연구에서는 치료군이 대상군에 비해 6개월

재협착율(19% 대 58%), 주요 심장관련 부작용(29.2% 대 67.7%), 표적 병변 재개통술(13.8% 대 63.1%)이 낮았으나 1년 표적 병변 재개통술은 치료군이 대상군보다 2배 높아 효과를 정확히 평가하기 위해서는 보다 장기적인 연구가 필요함을 보여 주었다.¹⁰⁾ β 선(^{90}Sr)을 이용한 연구인 START에서는 대상군에 비해 치료군에서 재협착율은 38%, 표적 병변 재개통술이 33% 감소하였고 3개월 동안 Thienopyridine을 투여한 결과 후기 혈전증은 발생하지 않았다고 보고하였다.⁷⁾ 이 외 β 선을 이용한 β -WRIST(^{90}Y)(재협착율 22.0% 대 66.7%, 표적 병변 재개통술 26% 대 66%)나 INHIBIT(^{32}P)(재협착율 26% 대 52%, 표적 병변 재개통술 21% 대 32%)에서도 대상군에 비해 우수한 성적을 보였다.¹¹⁾¹²⁾ 최근 미만성 스텐트내 재협착 병변을 대상으로 rotational atherectomy 후 방사선 근접치료(^{188}Re)를 시행한 4R 연구에서는 6개월 재협착율이 10.4%로 우수한 결과를 보였고 평균 10.3개월이 추적관찰 기간동안 주요 심장관련 부작용은 발생하지 않았다.⁸⁾

본 연구의 결과

Cutting balloon 관동맥 성형술과 방사선 근접 치료를 시행한 52명의 환자 모두에서 시술은 성공적이었고 시술 후 급성 폐쇄나 심근 경색 같은 주요 합병증은 발생하지 않았다. 이러한 결과는 cutting balloon 관동맥 성형술을 단독으로 시행한 다른 연구에서도 비슷한 결과를 보였다. 이는 스텐트 내 병변에서 cutting balloon 관동맥 성형술을 할 경우 일반 혈관 병변에 풍선도자를 이용한 관동맥 성형술을 시행하는 것에 비해 혈관 내막 박리등에 의한 혈관내막 파괴의 가능성이 훨씬 감소하기 때문으로 생각된다.

6개월 재협착율은 14.7%, loss index 0.25 ± 0.36 으로 이전의 cutting balloon 관동맥 성형술이나 방사선 근접치료를 단독으로 했을 때와 결과를 비교해보면 우수한 성적을 보였고 또한 표적 병변 재개통술도 3.8%로 적었으며 주요 심장관련 부작용은 한 건도 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 병변의 길이가 평균 20.7 ± 7.1 mm인 미만성 병변을 대상으로 했다는 점에서 더욱 더 큰 의미가 있고 특히 60.0 mm의 긴병변을 가진 환자에서도 치료 후 6개월 추적관찰에서 재협착이 관찰되지 않았다.

본 연구의 결과가 기존의 cutting balloon 관동맥 성

형술이나 방사선 근접치료를 단독으로 한 연구에 비해 좋은 결과를 보였는데 이는 몇 가지 이유로 설명이 가능할 것으로 보인다. 첫째, cutting balloon 관동맥 성형술을 시행함으로써 방사선 근접치료만을 시행하거나 풍선 도자 관동맥 성형술 후 방사선 근접치료를 한 기존의 연구에 비해 acute gain이 증가하여 이것이 장기 성적에 영향을 주었을 것으로 보이고 둘째, cutting balloon 관동맥 성형술로 혈관벽 및 주위조직의 손상을 최소화하여 기존의 풍선 도자 관동맥 성형술에 비해 시술 후 신생내막증식이 감소했을 것으로 사료되며 셋째, cutting balloon을 이용하여 관동맥 성형술을 시행함으로써 방사선 근접치료의 효과를 극대화시킬 수 있었다. 기존에 방사선 근접치료만 시행하였을 때 비해 cutting balloon으로 저항성이 많은 죽상 경화반을 파괴시킨 후 최대한 압박함으로써 방사선 방출원과 혈관 벽의 거리가 가까워져 방사선 근접치료의 효과가 증대됐을 것으로 보인다.

스텐트 가장자리 재협착은 방사선 근접치료의 대표적인 합병증으로 방사선 스텐트(radioactive stent) 및 방사선 근접치료의 효과를 감소시키는 요인이다. 풍선 도자를 이용한 관동맥 성형술이나 스텐트 시술시 사용되는 풍선 도자의 길이가 병변의 길이보다 큼에도 불구하고 방사선 근접치료를 이 부위를 충분히 포함하여 치료하지 못함으로써 발생한다고 알려져 있다. 또한 재협착 병변을 기존의 풍선도자를 이용하여 관동맥 성형술을 시행할 경우 미끄러지면서 주위조직에 손상을 줄 가능성이 높고 여기에 방사선 근접치료를 시행할 경우 geographic miss가 생길 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 이점을 고려하여 병변의 근위부 및 원위부 5 mm를 포함하여 방사선 근접치료를 시행하였고 또한 cutting balloon 관동맥 성형술을 스텐트 내에서만 시행하여 스텐트 가장자리의 손상을 최소화한 점이 가장자리 재협착의 빈도를 줄일 수 있었던 것으로 사료된다.

또 다른 합병증인 후기 혈전증은 방사선 효과로 인해 관동맥 성형술 및 스텐트 시술을 받은 병변부위의 내피 세포의 치유과정이 늦어지고 여기에 혈소판과 fibrinogen이 침착되면서 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 합병증은 스텐트를 시술했을 때 빈도가 늘어나는 것으로 알려져 있는데 시술 후 일정기간 동안 항혈소판제제를

사용함으로써 예방할 수 있다. 본 연구에서는 스텐트를 재시술한 경우는 1예도 없었고 시술 후 aspirin과 항혈소판제제인 ticlopidine과 cilostazol을 충분한 기간동안 사용했기 때문에 추적관찰 기간동안 후기 혈전증은 한 예에서도 발생하지 않았다.

4R 연구와 비교해 보면 본 연구는 rotational atherectomy 대신 비교적 시술이 간단한 cutting balloon 관동맥 성형술을 이용하여 6개월 재협착율, 표적 병변 재개통술, 주요 심장관련 부작용 등에서 비슷한 결과를 얻을 수 있었다. 최근 발표된 4R 연구의 30개월의 추적관찰 결과는 표적 병변 재개통술을 포함한 주요 심장관련 부작용이 13%라고 보고하여¹³⁾ 본 연구의 결과도 좀 더 장기적인 추적관찰이 필요할 것으로 보인다. 또한 앞으로 스텐트내 재협착 병변에 대한 cutting balloon 관동맥 성형술의 효과를 명확히 평가하기 위한 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 한계점으로는 비교 대상군이 없어 치료의 효과를 정확히 평가하기가 어렵다는 점과 방사선 근접치료에서 나타나는 late catch-up 소견을 감안하여 좀 더 장기적인 관동맥 조영술 소견이 필요할 것으로 보인다.

본 논문은 미만성 스텐트내 재협착 병변을 대상으로 cutting balloon 관동맥 성형술과 방사선 근접치료의 효과를 평가한 최초의 연구로 사료되며 이상의 결과에서 스텐트내 재협착 병변의 치료에 있어 cutting balloon을 이용한 관동맥 성형술 후 Holmium(¹⁶⁶Ho)을 이용한 방사선 근접치료는 용이하면서 안전하고 효과적인 치료법임을 알 수 있었고 그 효용성에 대해 정확히 평가하기 위해서는 무작위적 임상연구와 장기적인 연구 결과가 필요할 것으로 보인다.

요 약

배경 및 목적 :

스텐트 시술은 급성 폐쇄나 재협착 같은 풍선도자 관동맥 성형술의 문제점을 어느 정도 해결하였으나 시술 후 아직도 높은 재협착율은 스텐트 시술이 보편화되고 시술 건수가 늘어 나면서 심각한 임상적 문제점이 되고 있다. 이러한 스텐트내 재협착의 재발을 줄이기 위해 그동안 여러 가지 방법들이 시도 되었는데, cutting balloon 관동맥 성형술과 방사선 근접 치료에서 긍정적인 결과

들이 보고되고 있다. 이에 저자들은 미만성 스텐트내 재협착이 발생한 환자에서 cutting balloon 관동맥 성형술과 Holmium(^{166}Ho)을 이용한 방사선 근접치료를 순차적으로 시행하여 재협착 억제에 대한 치료 효과와 안정성을 알아 보고자 하였다.

방 법 :

2000년 6월부터 2003년 1월까지 심장혈관병원에 내원한 환자들 중 미만성 스텐트내 재협착(병변길이 > 10 mm, 내경협착 > 50%)이 있으면서 문서상으로 본 연구에 동의한 52명의 환자를 대상으로 cutting balloon 혈관성형술 후 방사선 근접치료를 시행하였다. 이후 정기적인 외래 추적관찰 및 6개월 후 추적 관동맥 조영술을 시행하였다. 모든 관동맥 조영술의 결과는 정량적 관동맥 조영 시스템을 사용하여 분석을 시행하였다

결 과 :

총 52명의 환자(평균 나이 : 58.9 ± 11.5 세, 남자 : 40명)가 cutting balloon 관동맥 성형술 후 방사선 근접치료를 받았다. 불안정형 협심증은 27명(51.9%), 안정형 협심증은 25명(48.1%)이었고 8명(14.3%)의 환자는 심근 경색의 병력이 있었다. 위험 인자는 고혈압이 48.1%, 당뇨병이 26.9%, 고지혈증이 67.3% 그리고 흡연력이 38.5%였다. 스텐트내 재협착병변의 위치는 좌전하행동맥이 33예, 좌회선동맥이 6예, 우관상동맥이 12예였고 둔각변연동맥이 1예 있었고 치료 전 평균 최소 병변 직경은 0.58 ± 0.30 mm였고 평균 협착률은 $80.4 \pm 10.1\%$ 였다. 관동맥 성형술 및 근접 방사선 치료 후 측정된 평균 최소 병변 직경은 2.55 ± 0.29 mm였고 평균 잔여 협착률은 $14.2 \pm 3.56\%$ 였다. 시술과 관련된 합병증은 없었으며 시술 후 급성 혈전증이나 심근 경색증은 관찰되지 않았다. 시술 후 평균 6.6개월째에 34명(65.4%)의 환자에서 관동맥 조영술을 시행하였다. 스텐트 내 재협착은 5명(14.7%)의 환자에서 발생하였는데 2명의 환자는 가장자리 협착이었고 나머지 3명은 미만성 협착이었다. Late loss 및 loss index는 각각 0.57 ± 0.79 mm, 0.25 ± 0.36 이었다. 평균 16.8개월의 추적관찰 기간동안 좌회선동맥에 병변이 있었던 2명(3.8%)의 환자에서 표적 병변 재개통술을 시행하였는데 1명의 환자는 스텐트 원위부 가장자리 재협착으로 풍선 도자 관동맥 성형술을 시행 받았고, 나머지 1명은 미만성 재협착으로 관동맥 우회술을 시행 받았다. 추적 기간동안 스텐트 내 혈전이나 심근 경색, 사망은 발생

하지 않았다.

결 론 :

이상의 결과에서 스텐트내 재협착 병변의 치료에 있어 cutting balloon을 이용한 관동맥 성형술 후 Holmium(^{166}Ho)을 이용한 방사선 근접치료는 용이하면서 안전하고 효과적인 치료법임을 알 수 있었고 그 효용성에 대해 정확히 평가하기 위해서는 무작위적 임상연구와 장기적인 연구 결과가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 스텐트내 재협착 병변 ; Cutting balloon 관동맥 성형술 ; Holmium(^{166}Ho) 방사선 근접치료.

■ 감사문

본 연구는 한국 원자력 연구소의 원자력 연구개발사업 위탁 과제 연구기금에 의해 이루어졌음. 본 연구에 큰 도움을 준 심장내과 전혁 방사선사, 황정화 간호사 그리고 핵의학과 이창호 방사선사에게 감사의 뜻을 전합니다.

REFERENCES

- 1) Eltchaninoff H, Koenig R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:980-4.
- 2) Chevalier B, Royer T, Guyon P, Glatt B. Treatment of in-stent restenosis: short and midterm results of a pilot randomised study between balloon and cutting balloon. *J Am Coll Cardiol* 1999;82 (Suppl):62A.
- 3) Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, di Mario C, Albiero R, Moussa I, Moses JW. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:672-9.
- 4) Mizobe M, Oohata K, Osada T. The efficacy of cutting balloon angioplasty for in-stent restenosis: compared with conventional balloon angioplasty. *Circulation* 1999;100 (Suppl 1):1308.
- 5) 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.
- 6) 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 gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
- 7) 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. A randomized trial of $^{90}\text{Strontium}/^{90}\text{Yttrium}$ beta radiation versus placebo for the treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
- 8) 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-mercaptoacetyltriglycine-filled balloon*. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:631-7.
- 9) Hong YD, Park KB, Jang BS, Choi SJ, Choi SM, Kim YM. *Holmium-166-DTPA as a liquid source for endovascular brachytherapy*. *Nucl Med Biol* 2002;29:833-9.
 - 10) Waksman R, White L, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehram 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.
 - 11) Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK. *Intracoronary beta-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence of in-stent restenosis*. *Circulation* 2000;101:1895-8.
 - 12) Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lanksy AJ, Vandertie L. *Use of localized intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis*. *Lancet* 2002;359:551-7.
 - 13) 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-Mercaptoacetyltriglycine-filled balloon: clinical follow-up data for 2 years*. *Korean Circ J* 2002;32 (Suppl II):145.