

## 관상동맥 스텐트 시술 후 내막증식에 관한 혈소판 유도 성장인자 억제제(Trapidil)의 효과-혈관 내 초음파의 연구

가천의과대학교 길병원 심장센터 심장내과학교실,<sup>1</sup> 인천적십자병원 내과,<sup>2</sup> 광명성애병원 내과<sup>3</sup>

류운석<sup>1</sup> · 손민수<sup>2</sup> · 손지원<sup>1</sup> · 신미승<sup>1</sup> · 한승환<sup>1</sup>

박기수<sup>3</sup> · 안태훈<sup>1</sup> · 고광곤<sup>1</sup> · 최인석<sup>1</sup> · 신익균<sup>1</sup>

### The Effects of Platelet-Derived Growth Factor Inhibitor(Trapidil) on Intimal Hyperplasia Following Coronary Stenting : Assessed by Intravascular Ultrasound

Woun Seok Ryu, MD<sup>1</sup>, Min Soo Son, MD<sup>2</sup>, Ji Won Son, MD<sup>1</sup>, Mi Seung Shin, MD<sup>1</sup>,  
Seung Whan Han, MD<sup>1</sup>, Gi Soo Park, MD<sup>3</sup>, Tae Hoon Ahn, MD<sup>1</sup>,  
Kwang Kon Koh, MD<sup>1</sup>, In Suk Choi, MD<sup>1</sup> and Eak Kyun Shin, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Cardiology, Heart Center, Gachon University Gil Medical Center, Incheon,

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Incheon Red Cross Hospital, Incheon,

<sup>3</sup>Department of Internal medicine, Gwangmyung Sungyae Hospital, Gwangmyung, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives :** Platelet-derived growth factor (PDGF) seems to be one of the most powerful factors associated with the proliferative process that occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), and leads to restenosis. Trapidil (Triazolopyrimidine), a potent inhibitor of PDGF, was shown to decrease restenosis after experimental balloon angioplasty. The aim of this study was to assess the effects of trapidil, on intimal hyperplasia, following coronary artery stenting, using volumetric intravascular ultrasound (IVUS) analysis. **Subjects and Methods :** The patients were divided in 2 groups ; Group 1 (n=14, age=53±8, male=11) received trapidil (600 mg) for 6 months, aspirin (200 mg) indefinitely and ticlopidine (250 mg) for 4 weeks, Group 2 (n=15, age=55±2, male=9) received aspirin (200mg) indefinitely and ticlopidine (500 mg) for 4 weeks, starting at least 3 days before the angioplasty. A serial IVUS study was performed post-stenting, with a 6 month follow up period. Both the stent (SA) and lumen areas (LA) were measured, and the stent (SV), lumen (LV) and intimal hyperplasia volumes (IHV) were calculated using Simpson's rule. **Results :** The reference (RD), pre minimal luminal (MLD) and post minimal luminal diameters, as measured by quantitative coronary angiographic analysis (QCA), were not different between the two groups. Using serial IVUS measurements, SV and LV were not different between the two groups. Also, the IHV was not different between the two groups (51.9 ±26.1 and 61.3±25.3 mm<sup>3</sup>, respectively, p=NS). **Conclusion :** Trapidil failed to reduce intimal hyperplasia following coronary stenting compared with the controls. (Korean Circulation J 2003;33(8):680-686)

**KEY WORDS :** Stents ; Platelets ; Ultrasonics ; Restenosis.

논문접수일 : 2003년 5월 13일

심사완료일 : 2003년 6월 5일

교신저자 : 신익균, 405-760 인천광역시 남동구 구월1동 1198 가천의과대학교 길병원 심장센터 심장내과학교실

전화 : (032) 460-3665 · 전송 : (032) 460-3117 · E-mail : ekshin@ghil.com

## 서론

관동맥 확장술의 주종을 이루고 있는 스텐트 기술은 현재 대부분의 환자에서 우선적으로 사용이 고려되고 있다. 이러한 스텐트 기술은 풍선 확장술에 비하여 재협착(restenosis) 및 반복적인 혈관 재관류술(revascularization)을 줄일수 있어 관상동맥질환의 매우 효과적인 치료 방법으로 받아들여지고 있다.<sup>1)2)</sup> 그러나 관상동맥 스텐트 기술 후에도 비교적 높은 재협착은 여전히 해결되어야 할 문제점으로 남아 있고 스텐트 재협착을 예방하기 위하여 다양한 연구가 진행 중이다.<sup>3)</sup> 스텐트 기술 후 스텐트내 혈관 내경의 감소에는 혈관 수축(recoil), 초기 혈소판응집과 혈전생성 그리고 새로운 혈전에 의한 섬유화 변화 및 평활근 세포의 혈관 내막증식(intimal hyperplasia) 등이 관여하는 것으로 생각되어진다.<sup>4)</sup> 이중에서도 특히 내막증식이 스텐트내의 재협착에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

Trapidil(triazolopyrimidine)은 혈소판 유도 성장인자(Platelet derived growth factor : PDGF)의 억제 및 트롬복세인 A<sub>2</sub> 합성효소(thromboxane A<sub>2</sub> synthetase)의 억제와 PDGF에 의한 세포성 증식을 억제하는 물질로 알려져 있어,<sup>6-8)</sup> 이의 사용이 내막증식 억제로 스텐트 재협착을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되었다.<sup>9)10)</sup> 이러한 trapidil의 스텐트 재협착에 관한 효과에 대한 극소수의 보고는 있었으나,<sup>8)9)</sup> 그 효과는 만족스럽지 못했다.

본 연구는 혈관내 초음파(intravascular ultrasound : IVUS)를 이용한 방법으로 trapidil이 스텐트 기술 후, 재협착의 기전인 신생 내막증식(neointimal hyperplasia) 억제에 대한 효과를 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대상 및 약물 처치

1998년 6월부터 12월까지 협심증 또는 심근 허혈증으로 본원 심장센터를 방문한 29명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 29명의 환자군을 무작위로 두 군으로 나누어서 치료군(I 군, 14명)은 하루 trapidil 600 mg을 6개월간, ticlopidine 250 mg을 4주간, aspirin 200 mg은 지속적으로 사용하였으며, 대조군(II 군, 15명)은 하루 ticlopidine 500 mg을 4주간, aspirin 200 mg을 지속적으로

사용하였다. 양 군 모두 혈관 확장술 시행 3일전부터 약물을 투여하였다. 최소 15일 이내에 심근경색 치료나 혈전용해 치료를 받은 경우, 관상동맥의 완전 폐쇄 또는 재협착, 좌 주관지 병변 또는 3개의 관상동맥 병변이 있는 경우, 간부전 또는 신부전이 있는 경우, aspirin, ticlopidine, trapidil에 부작용이 있는 환자들은 제외하였다.

### 방 법

본 연구는 무작위, 전향적 분석을 하였으며 일차적 종결점은 6개월 후 추적 혈관내 초음파 및 혈관 조영술 소견으로 하였고 이차적 종결점은 주요 심장 사건 발생을 기준으로 하였다.

### 스텐트 기술 과정

스텐트 기술은 보편적인 방법을 인용 하였다. 대퇴동맥을 통해 7F 유도초를 삽입한후 헤파린 10,000단위를 유도초를 통해 주입하였으며 시술중 활성화고 시간을 300초 이상으로 유지하였다. 모든 환자에서 7F 유도도관을 사용하여 좌 또는 우관동맥 개구부에 안정적으로 위치시킨후 병변을 가장 잘 관찰할수 있는 방향에서 영상을 얻도록 노력하였으며 6개월 추적 검사를 위하여 촬영각도를 정확히 기록 하였으며, 근위부와 원위부의 참조혈관 크기를 측정하였다. 혈관 조영검사후 유도철선을 병변 부위에 통과 시켜 병변 부위를 풍선도자로 먼저 확장시킨 다음 최종 관동맥대 스텐트의 비가 1 : 1~1.2가 되도록 스텐트의 크기를 결정 하였다. 스텐트내 내막 증식 용적을 구하기 위해 스텐트의 길이는 16 mm의 일정한 것으로 선택하였다. 병변의 길이가 20 mm 이상인 Type C 병변의 경우 풍선 도자로 확장한후 잔류 협착이 가장 심한 부위만 스텐트 기술 하였다. 스텐트는 양군 모두 NIR 스텐트(Boston Scientific Co, USA) 한가지만 사용 하였고, 스텐트를 장착한 풍선이 완전하게 퍼지도록 고압력(평균 14기압)을 가하였다. 모든 환자에서 스텐트 기술 직후 혈관내 초음파를 시행하여 스텐트 기술 적합여부를 평가 하였으며 스텐트가 혈관벽에 완벽하게 장착 되도록 풍선 크기 및 압력을 조정 하였다.

### 정량적 관동맥 조영 소견의 분석(Quantitative coronary angiographic analysis : QCA)

심혈관 조영 영상 중 가장 선명하고, 협착의 정도가

심하며 병변의 길이가 길어 보이는 영상을 취하여 스텐트 삽입 전, 후 그리고 6개월 후에 추적 혈관 조영술을 하여 정량적 심혈관 분석에 이용하였고, 조영제가 주입되어 있는 유도도관의 직경을 기준으로 HICOR-IRIS 2.0(Siemens, Germany)를 이용하여 참조 혈관 내경(reference diameter), 최소혈관 내경(minimal luminal diameter : MLD), 병변 길이(lesion length), 퍼센트 내경 협착(percent diameter stenosis)을 분석하였다.

#### 혈관내 초음파 검사 방법

혈관내 초음파 검사는 0.014인치 유도 철선을 따라 카테터(30 MHz, 3.2 F, monorail, Boston Scientific Co.USA)를 삽입하여 시행하였다. 카테터 삽입전에 0.2 mg의 니트로글리세린을 관상동맥내로 주입하였고 카테터를 스텐트 삽입부보다 10 mm 이상 원위부위로 삽입하여 위치시킨후 motor-drive pullback system을 이용하여 초당 0.5 mm의 속도로 천천히 빼면서 혈관내 초음파 기기와 연결된 비디오 모니터를 통하여 영상을 얻었다. 영상은 모두 S-VHS 비디오 테이프에 녹화하였고 이를 재생하여 정량적 분석을 하였다.

#### 정량적 혈관내 초음파분석(Quantitative IVUS measurement)

혈관내 초음파 검사의 정량적 분석은 Computer assisted planimetry를 이용하여 녹화된 영상을 분석하였다. 혈관 내강의 단면적(lumen area)과 스텐트내 단면적(stent area)을 1 mm 간격으로 측정하였으며 이렇게 측정된 단면적을 Simpson's rule에 의하여 혈관 내강 용적(lumen volume) 및 스텐트내 용적(stent volume)을 계산하였다. 내막 증식 용적(intimal hyperplasia volume)은 스텐트 용적에서 혈관 내강 용적을 뺀 것으로 계산하였다.

#### 통계적 분석

모든 측정된 자료는 빈도 수 및 평균 표준 편차로 표시하였고 두 군간의 비교는 paired t-test 및 chi-square 혹은 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. p값이 0.05미만 일 때 통계학적 의미가 있다고 간주하였다.

## 결 과

#### 대상군의 특징

연구대상 환자는 I 군이 14명(남자 11명), II군이 15명(남자 9명)이었고 평균 연령은  $53 \pm 8$ ,  $55 \pm 2$ 세로서 양군간 차이는 없었다. 양군에서 관상동맥질환 위험인자로서 고혈압은 각각 9예(64%), 11예(73%), 당뇨병은 3예(21%), 3예(20%), 고지혈증은 2예(14%), 3예(20%)로 양 군 간 차이가 없었으며, 흡연은 각각 8예(57%), 6예(40%)로서 비슷하였다(Table 1).

#### 관상동맥 조영술상 특징 및 분석

관상동맥 조영술상 병변 혈관은 I 군에서 좌전하행지 6예(43%), 우관동맥 8예(57%), II군에서 좌전하행지 9예(60%), 우관동맥 6예(40%)로 비슷하였고 병변의 모양에 따른 American College of Cardiology/American Heart Association(ACC/AHA)<sup>11)</sup> 분류상 I 군에서 A/B<sub>1</sub>이 8예(57%) B<sub>2</sub>/C가 6예(43%), II군에서 A/B<sub>1</sub>이 9예(60%) B<sub>2</sub>/C가 6예(40%)로서 유의한 차이는 없었다(Table 2).

#### 관상동맥 중재술의 결과

관상동맥 중재술의 양군간의 참조 혈관 내경, 평균 최

**Table 1.** Baseline clinical characteristics of the study population

	Group I (n=14)	Group II (n=15)	p
Men (%)	11 (78)	9 (60)	NS
Age (years)	$53 \pm 8$	$55 \pm 2$	NS
Risk factors			
Hypertension (%)	9 (64)	11 (73)	NS
Smoking (%)	8 (57)	6 (40)	NS
DM (%)	3 (21)	3 (20)	NS
Hyperlipidemia (%)	2 (14)	3 (20)	NS
Past history			
MI (%)	1 (7)	1 (6.6)	NS
PTCA (%)	2 (14)	2 (13)	NS
CVA (%)	2 (14)	2 (13)	NS
Presentation			
Stable angina (%)	8 (57)	8 (53)	NS
Unstable angina (%)	6 (43)	7 (47)	NS

DM : diabetes mellitus, MI : myocardial infarction, PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty, CVA : cerebrovascular accident

소 혈관 내경, 페센트 내경 협착, 병변 길이 등은 양 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 3). 양 군 간에 6개월 추적 관상동맥 조영술은 I군에서 9명(64%), II군에서 10명(66%)이 추적 검사하였고 그중 재협착율은 I군과 II군에서 각각 2명(22%), 2명(20%)으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 재협착의 형태는 I군에서 국소형(근위부) 1명, 미만형 1명이었고, II군에서는 미만형이 2명이었다.

### 혈관내 초음파의 결과 및 분석

혈관내 초음파 검사 결과 스텐트 삽입직후의 스텐트 내 단면적은 I군에서  $7.4 \pm 1.3 \text{ mm}^2$ , II군에서  $7.3 \pm 1.4 \text{ mm}^2$ 로서 차이가 없었고, 6개월후 혈관내 초음파 검사에서도 I군에서  $7.5 \pm 1.3 \text{ mm}^2$ , II군에서  $7.3 \pm 1.5 \text{ mm}^2$ 로서 차이가 없었다. 또한 6개월 후에 시행한 혈관내 초음파 검사에서 혈관 내강 단면적은 I군에서  $4.2 \pm 1.6 \text{ mm}^2$ , II군에서  $4.0 \pm 1.9 \text{ mm}^2$ 로서 차이가 없었다. 스텐트내 용적(stent volume)은 I군에서  $135 \pm 25 \text{ mm}^3$ , II군에서  $143 \pm 22 \text{ mm}^3$ 로서 비슷하였고 6개월 후 스텐트

**Table 2.** Baseline angiographic characteristics

	Group I (n=14)	Group II (n=15)
Target vessel		
LAD	6 (43%)	9 (60%)
RCA	8 (57%)	6 (40%)
Lesion type (ACC/AHA)		
A/B1	8 (57%)	9 (60%)
B2/C	6 (43%)	6 (40%)

LAD : left anterior descending artery, RCA : right coronary artery. Type of stenosis is according to ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) classification

**Table 3.** Quantitative pre- and post-stenting coronary angiographic data

	Group I (n=14)	Group II (n=15)	p
RD (mm)	$3.49 \pm 0.33$	$3.28 \pm 0.29$	NS
Length (mm)	$12.1 \pm 4.0$	$14.0 \pm 10.5$	NS
MLD (mm)			
pre-stenting	$1.07 \pm 0.39$	$0.98 \pm 0.55$	NS
Post-stenting	$3.42 \pm 0.35$	$3.25 \pm 0.41$	
Max.inflation pres. (atm)	$13.6 \pm 2.1$	$14.4 \pm 1.8$	NS

RD : reference diameter, MLD : minimal luminal diameter

트내 용적도 I군에서  $137 \pm 24 \text{ mm}^3$ , II군에서  $146 \pm 22 \text{ mm}^3$ 로서 차이가 없었다. 또한 6개월 후 혈관 내강 용적(lumen volume)은 I군에서  $86 \pm 29 \text{ mm}^3$ , II군에서  $86 \pm 24 \text{ mm}^3$ 로서 차이가 없었다. 6개월 후에 측정된 스텐트내 용적에서 혈관 내강 용적을 뺀 내막 증식 용적(intimal hyperplasia volume)은 I군에서  $52 \pm 26 \text{ mm}^3$ , II군에서  $61 \pm 25 \text{ mm}^3$ 로서 I군에서 더 작은 결과를 보였으나, 두 군간의 통계학적 유의점은 없었다(Table 5).

### 합병증 및 6개월 임상 추적 결과

양 군 모두에서 사망이나 심근경색증, 관동맥 우회로 이식술(CABG) 등의 경우는 없었으며, 재관류 시술이 필요했던 경우가 I군에서 1예(7%), II군에서 2예(13%) 발생으나, 통계학적 차이는 없었다(Table 6).

**Table 4.** Six month follow up quantitative angiographic results

	Group I	Group II	p
6-M Angiographic FU	9/14 (64%)	10/15 (66%)	NS
RD (mm)	$3.47 \pm 0.36$	$3.29 \pm 0.31$	NS
MLD (mm)	$2.26 \pm 0.84$	$2.18 \pm 0.70$	NS
Restenosis (DS>50%)	2/9 (22%)	2/10 (20%)	NS
Acute gain (mm)	$2.33 \pm 0.46$	$2.18 \pm 0.33$	NS
Late loss (mm)	$1.12 \pm 0.58$	$1.21 \pm 0.44$	NS

M : month, FU : follow up, RD : reference diameter, MLD : minimal luminal diameter, DS : % diameter stenosis

**Table 5.** Immediate post stenting and six month follow up intravascular ultrasound results

	Group I	Group II	p
Planar IVUS analysis			
Minimal in-stent CSA (mm <sup>2</sup> )			
Immediate stenting	$7.4 \pm 1.3$	$7.3 \pm 1.4$	NS
6 month follow up	$7.5 \pm 1.3$	$7.3 \pm 1.5$	NS
6 month follow up minimal Lumen CSA (mm <sup>2</sup> )	$4.2 \pm 1.6$	$4.0 \pm 1.9$	NS
Volumetric IVUS analysis			
In-stent volume (mm <sup>3</sup> )			
Immediate stenting	$135 \pm 25$	$143 \pm 22$	NS
6 month follow up	$137 \pm 24$	$146 \pm 22$	NS
6 month follow up lumen volume (mm <sup>3</sup> )	$86 \pm 29$	$86 \pm 24$	NS
IH volume (mm <sup>3</sup> )	$52 \pm 26$	$61 \pm 25$	NS

IVUS : intravascular ultrasound, CSA : cross sectional area, IH : intimal hyperplasia

**Table 6.** Clinical events at six month follow up

	Group I	Group II
Death	0	0
Q-wave MI	0	0
Repeat PTCA	1 (7%)	2 (13%)
CABG	0	0

MI : myocardial infarction, PTCA : percutaneous transluminal coronary angioplasty, CABG : coronary artery bypass graft

## 고 찰

1980년대 후반부터 스텐트 삽입 기술 방법이 도입되면서 풍선 확장술 후에 발생하는 내막 박리 및 손상받은 동맥의 수축성 재형성(negative remodeling)에 의한 재협착의 발생 등을 효과적으로 치료할 수 있게 되었다. 그러나 스텐트 시술 후 신생내막 증식에 의한 약 20~40%에 달하는 후기 재협착은 스텐트 시술의 가장 큰 문제로 남아있고 이와 같은 신생내막 증식을 억제하기 위해 최근에 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제, 항산화제, tranilast와 같은 약물, 심도자나 스텐트를 이용한 국소 약물 전달 요법, 유전자 및 방사선 동위원소 전달요법 등 다양한 연구가 진행되고 있으나,<sup>12-14)</sup> 아직까지 만족 할만한 결과를 보이지는 못했다. 스텐트 시술 후 재협착 과정에 여러 가지 요인들이 작용하는 것으로 알려져 있으나 특히 스텐트내 에서의 신생 내막 증식(neointimal hyperplasia)이 임상적으로나 실험적으로 중요한 역할을 하고 있는 것 중의 하나로 알려져 있다. 이러한 내막과증식이 혈관내에서 어떻게 시작되고 조절되는지 정확한 기전은 알려져 있지는 않으나 PDGF가 중요한 역할을 하는 것 중의 하나로 알려져 있다. PDGF는 혈소판, 평활근 세포, 내피 세포 및 대식 세포에서 분비되며,<sup>15)</sup> 이는 혈관내 평활근 세포의 분열을 촉진하고 또한 스텐트 삽입 후의 혈관내 염증반응에도 관여하는 것으로 되어 있다.<sup>16)</sup>

혈소판 유도 성장인자 억제제인 trapidil(triazolopyrimidine)이 풍선 확장술을 이용한 동물 실험에서 이러한 세포증식을 억제시키는 효과를 보여,<sup>17)</sup> 스텐트 삽입 후 내막증식에 의한 재협착 감소에도 효과적일 것으로 생각되었다. 하지만 Serruys 등<sup>18)</sup>이 연구한 TRAPIST study에 의하면 trapidil 사용군이 placebo 사용군에 비하여 스텐트 시술 후 재협착률을 감소시킬 수 없었으며 또한, Galassi 등<sup>19)</sup>이 연구한 결과에서도 trapidil

(400 mg/day)과 ticlopidine(500 mg/day)을 사용한 군이 ticlopidine(500 mg/day)과 aspirin(325 mg/day)만 사용한 군에 비하여 재협착률을 감소시키지는 못하였다. 본 연구에서도 trapidil, aspirin과 ticlopidine을 사용한 군에서 aspirin과 ticlopidine을 사용한 군에 비하여 내막 증식 억제에 의한 재협착을 줄이지는 못하였다.

최근에는 스텐트내 재협착(In-stent restenosis)의 중요한 기전인 신생 내막과증식의 예방 대책에 많은 진전을 보이고 있다. Cell cycle arrest를 초래시키는 항증식성 약제(antiproliferative drugs)를 사용한 drug eluting stent를 이용하여 혈관벽에 국소 약물을 전달시키는 기술법이 임상에 적용되기 시작했으며, 초기 임상 결과는 획기적으로 스텐트내 재협착을 줄일 수 있는 것으로 보고되고 있다. 대표적인 약제들은 sirolimus와 paclitaxel 등이며 스텐트 시술 후 재협착율을 혈관 크기에 관계없이 90% 이상 감소시키는 것으로 보고되고 있다.<sup>20)21)</sup> 그 외 스텐트내 재협착을 감소시키기 위해 nucleic acid-based drug, 유전자 치료법 등의 연구도 진행되고 있다.<sup>22)23)</sup>

본 연구에서 trapidil이 신생 내막과증식을 감소시키지 못한 것은 스텐트로 인한 혈관내 손상 후 분비되는 다양한 성장 인자(growth factor)와 cytokines 등의 복합적 역할과 평활근 세포의 증식 및 과도한 extracellular matrix 형성에 관여하는 여러 인자들을 혈소판 유도 성장인자 억제제 단독으로 차단할 수 없기 때문으로 생각된다. 현재까지의 연구들은 성장인자 억제 보다는 세포주기의 억제(cell cycle inhibition)가 신생 내막과증식의 예방에 더 효과적인 것으로 보고되고 있다.

저자들은 스텐트 삽입 후 신생 내막과증식을 감소시키기 위하여 trapidil을 사용한 군과 사용하지 않은 군을 혈관내 초음파를 이용하여 6개월 후 비교분석 하였으나 양군간의 의미 있는 신생 내막과증식 감소는 볼 수 없었으며 중요한 임상적 합병증(사망, 심근경색증, 재관류)에서도 차이를 볼 수 없었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 대상 환자의 수가 적다는 점이고, 때문에 연구 결과가 trapidil의 효용성을 정확히 반영한 것인지는 논의 되어야겠다. 또한 6개월 추적 혈관 조영술 및 혈관내 초음파검사가 비교적 적은수(64%, 66%)에서 이루어진것도 본 연구의 제한점이겠다. 특히 본 연구가 진행될 당시 국내에 trapidil 약제 공급이 중단되는 상황이었기 때문에 대상 환자 수를 제한할 수

밖에 없었다. 둘째, 혈관내 초음파 분석을 3차원적 혈관내 초음파 장치(3D IVUS System)를 사용하지 못한 것은 내막 증식 용적 측정의 정확성에 오류의 발생 가능성을 배제 할수 없을 것이다. 셋째, 두 군간에 ticlopidine 용량의 차이가 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 있겠으나, 이제까지의 연구들이 ticlopidine이 내막 증식에 영향을 주었다는 결론은 없었다.

## 요 약

### 배경 및 목적:

PDGF가 스텐트 삽입 후 내막 증식에 의한 재협착 과정에 중요한 요인으로 알려져 있다. 따라서 혈소판 유도 성장인자의 억제제인 trapidil이 스텐트 삽입 후의 재협착을 감소시킬수 있을 것으로 생각 되었다. 본 연구는 스텐트 삽입 후 내막 증식에 대한 trapidil의 효과를 혈관내 초음파를 이용하여 분석하였다.

### 방 법:

전체 29명 중 I 군(14명, 평균 연령  $53 \pm 8$ 세)은 하루에 trapidil(600 mg, 6개월), aspirin(200 mg, 지속적), ticlopidine(250 mg, 4주)을 투여하였고, II 군(15명, 평균 연령  $55 \pm 2$ 세)은 aspirin(200 mg, 지속적), ticlopidine(500 mg, 4주) 투여하였다. 혈관내 초음파 검사는 스텐트내 단면적과 혈관 내강 단면적을 계산하여 Simpson's rule에 의하여 스텐트내 용적과 혈관 내강 용적, 내막 증식 용적을 계산하였다.

### 결 과:

양군간 참조 혈관 직경, 평균 최소 혈관 내경에는 차이가 없었으며 혈관내 초음파를 이용한 스텐트내 용적, 혈관 내강 용적에도 차이가 없었다. 또한 내막 증식 용적도 I 군과 II 군에서 차이가 없었다 ( $51.9 \pm 26.1 \text{ mm}^3$ ,  $61.3 \pm 25.3 \text{ mm}^3$ ).

### 결 론:

혈소판 유도 성장인자 억제제인 trapidil이 스텐트 시술 후 스텐트내 신생 내막과증식을 의미있게 감소 시키지 못하였다.

**중심 단어 :** 스텐트 ; 혈소판 ; 초음파 ; 재협착.

## REFERENCES

- 1) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Huevel P, Delcan J, Morel MA. *A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Penn J, Detre K, Savage MP, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein P, Fish D, Colombo A, Brinker J, Moses J, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. *A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- 3) Klugherz BD, Meneveau NF, Kolansky DM, Herrmann HC, Schiele F, Matthai WH Jr, Groh WC, Untereker WJ, Hirshfeld JW Jr, Bassand JP, Wilensky RL. *Predictors of clinical outcome following percutaneous intervention for in-stent restenosis. Am J Cardiol* 2000;85:1427-31.
- 4) Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Teirstein PS, Walker C, Bailey S, Buchbinder M, Topol EJ, Schatz RA. *Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries: initial results of a multicenter experience. Circulation* 1992;86:1836-44.
- 5) Gordon PC, Gibson MC, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. *Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents-quantitative angiographic assessment. J Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-74.
- 6) Cercek B, Ebrahimi R, Dimayuga P, Khorsandi M, Forrester JS. *Trapidil prevents rat smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo. J Am Coll Cardiol* 1991;17:72A.
- 7) Liu MW, Roubin GS, Robinson KA, Black AJ, Hearn JA, Siegel RJ, King SB 3rd. *Trapidil in preventing restenosis after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit. Circulation* 1990;81:1089-93.
- 8) Okamoto S, Inden M, Setsuda M, Konishi T, Nakano T. *Effects of trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am Heart J* 1992;123:1439-44.
- 9) Maresta A, Balducelli M, Cantini L, Casari A, Chioin R, Fabbri M, Fontanelli A, Monici Preti PA, Repetto S, de Servi S, Varani E. *Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation* 1994;90:2710-5.
- 10) Wittpoth M, Bönisch D, Schrör K. *Trapidil inhibits RAF-1 kinase in vascular smooth muscle cells via activation of protein kinase A (PKA). Circulation* 1997;96:1558.
- 11) Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB 3rd, McCallister BD, Smith SC Jr, Ulllyot DJ. *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation* 1993;88:2987-3007.
- 12) Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. *Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest* 1989;83:1419-24.
- 13) Sarembock IJ, Gertz SD, Gimple LW, Owen RM, Powers ER, Robert WC. *Effectiveness of recombinant desulphatohirudin in reducing restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. Circulation* 1991;84:232-43.

- 14) Taylor AJ, Gorman PD, Farb A, Hoopes TG, Virmani R. Long-term coronary vascular response to  $^{32}\text{P}$   $\beta$ -particle-emitting stent in a canine model. *Circulation* 1999;100:2366-72.
- 15) Ross R. Platelet-derived growth factor. *Lancet* 1989;1:1179-82.
- 16) Marmur JD, Poon M, Rossikhina M, Taubman MB. Induction of PDGF-responsive genes in vascular smooth muscle: implications for the early response to vessel injury. *Circulation* 1992;86:III53-60.
- 17) Ohnishi H, Yamaguchi K, Shimada S, Suzuki Y, Kumagai A. A new approach to treatment of atherosclerosis and trapidil as an antagonist to platelet-derived growth factor. *Life Sci* 1981;28:1641-6.
- 18) Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ. A multicenter randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2001;22:1938-47.
- 19) Galassi AR, Tamburino C, Nicosia A, Rosso G, Grassi R, Monaco A, Giufreda G. A randomized comparison of trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, versus aspirin in prevention of angiographic restenosis after coronary artery Palmaz-Schatz stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:162-8.
- 20) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- 21) Scheerder ID, Gershlick A, Chevalier B, Camenzind E, Vrints C, Reifart N, Missault L, Goy JJ, Urban P, Heldman A, Raizner A, Fearnot N. The ELUTES clinical study: 12-month clinical follow-up. *Circulation* 2002;106:II394.
- 22) Khachigian LM. Catalytic DNAs as potential therapeutic agents and sequence-specific molecular tools to dissect biological function. *J Clin Invest* 2000;106:1189-95.
- 23) Laitinen M, Hartikainen J, Hiltunen MO, Eranen J, Kiviniemi M, Narvanen O, Makinen K, Manninen H, Syvanne M, Martin JF, Laakso M, Yla-Herttuala S. Catheter-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer to human coronary arteries after angioplasty. *Hum Gene Ther* 2000;11:263-70.