

## 반복적인 관상동맥 스텐트내 재협착을 보였던 증례의 병리학적 관찰 1예

전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소

양보라 · 정명호 · 박옥영 · 김정하 · 박우석  
김 원 · 안영근 · 조정관 · 박종춘 · 강정채

### A Case of Recurrent In-Stent Restenosis with Abundant Proteoglycan Component

Bora Yang, MD, Myung Ho Jeong, MD, Ok Young Park, MD, Jung Ha Kim, MS,  
Woo Seok Park, MD, Weon Kim, MD, Young Keun Ahn, MD,  
Jeong Gwan Cho, MD, Jong Chun Park, MD and Jung Chae Kang, MD

*The Heart Center of Chonnam National University Hospital,  
Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea*

#### ABSTRACT

A percutaneous coronary intervention (PCI) is known to be one of effective methods in the treatment of coronary artery disease. However, restenosis remains a major limitation to a PCI. Although neointimal cell proliferation is suspected to be the major cause of coronary stent restenosis, few histological characterizations of recurrent in-stent restenosis exist. We report a case of a 61-year-old man suffering from unstable angina due to secondary coronary in-stent restenosis in the proximal left anterior descending artery (LAD). An atherectomized tissue, obtained by a directional coronary atherectomy, showed myxoid tissue, characterized by a few stellate smooth muscle cells in the abundant extracellular matrix, which was blue-colored proteoglycan on modified Movat staining. (*Korean Circulation J* 2003;33(9):827-831)

**KEY WORDS :** Stents ; Restenosis ; Cells.

## 서론

허혈성 심질환을 일으키는 관상동맥 질환에 대한 치료 방법으로 경피적 관상동맥 중재술(PCI : percutaneous coronary intervention)은 현재까지 그 중요성이 점차 증가되고 있으나, PCI 시술 후 발생하는 재협착의 문제는 아직 해결되지 못하고 있는 실정이다. 스텐트 시

술이 일부 선택된 병변에서 재협착의 발생률을 감소시켰지만 재협착률은 30~40%로서 여전히 높은 비율을 차지하고 있다.<sup>1)</sup> 이러한 스텐트 내 재협착의 기전은 스텐트 내의 신생내막증식에 의한 혈관 내강 감소가 가장 중요하다고 보고하였으며, 혈관 내 초음파를 이용한 임상연구 및 동물실험 연구 등이 뒷받침하고 있다.<sup>2-4)</sup> 스텐트 내 재협착의 치료를 위해 신생내막조직을 제거하는 방법들이 개발되었으며, 이는 관상동맥 내 혈류의 증가 이외에도 재협착 병변 조직을 얻어 병리생리학적 연구가 가능하게 하였다.<sup>5)</sup> 병리학적 분석에 의하면 관상동맥 스텐트 내 재협착 조직에서 초기에는 세포증식이 중요한 역할을 하고 후기에는 세포외기질이 중요한 것

논문접수일 : 2003년 3월 26일

심사완료일 : 2003년 5월 23일

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지  
전남대학교병원 심장센터

전화 : (062) 220-6243 · 전송 : (062) 228-7174

E-mail : myungho@chollian.net

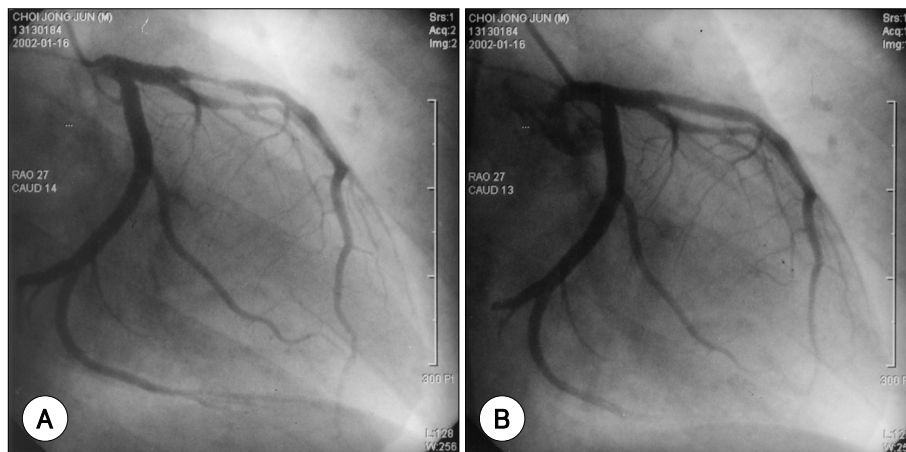
으로 생각되고 있으나,<sup>6)</sup> 반복적인 스텐트 재협착 병변의 병리 소견에 대해서는 아직까지 보고된 예가 드물다. 본 교실에서 돼지 관상동맥 스텐트 재협착 모형을 이용한 동물 실험 결과에서는 초기에는 proteoglycan이 주 성분이었으나 후기에는 collagen이 주요 성분이었지만,<sup>7)</sup> Chung 등<sup>8)</sup>의 연구에 의하면 proteoglycan이 주요한 성분임이 보고되기도 하였다. 그러나 2회 이상 반복적인 관상동맥 스텐트 재협착 병변에 대한 조직병리학적 연구는 거의 없는 실정이다.

저자 등은 불안정 협심증으로 내원하여 성공적으로 PCI 및 스텐트 시술을 시행하였고, 반복되는 스텐트 내 재협착으로 죽상반 절제술과 방사선 요법으로 성공적으로 치료하였던 증례에서 재협착 조직의 병리학적 특성을 관찰하였다.

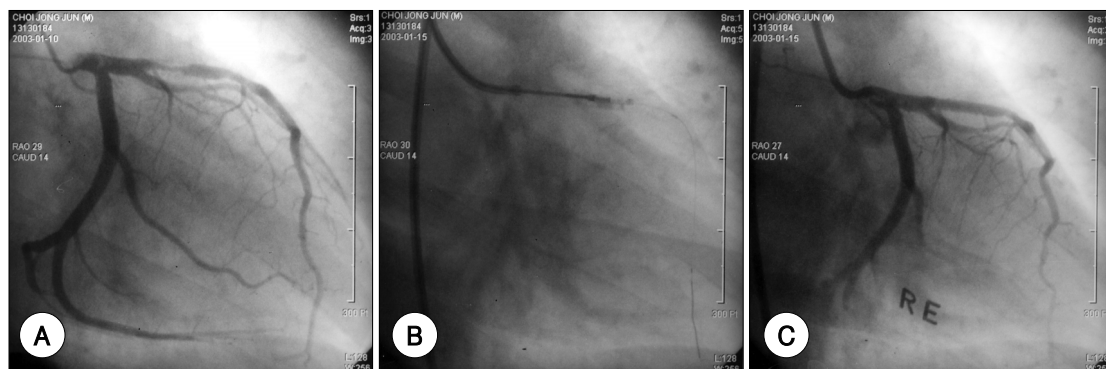
## 증 례

대상 환자는 61세의 남자로서 추적 관상동맥 조영술을 시행하기 위해 내원하였다. 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었고, 20갑년의 흡연력이 있었다. 내원 시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 수 80/분, 호흡수 20/분, 체온은 36.2℃였으며, 이학적 검사상 특이소견은 없었다. 심전도에서 정상 동율동이었으며 ST분절의 변화나 다른 심전도상의 변화는 보이지 않았다. 검사실 소견에서 심근 효소의 증가는 없었고, 말초 혈액검사, 혈청 생화학적 검사, 전해질 검사 및 뇨검사에서 이상소견은 없었다.

1년 6개월 전 운동 시에 발생하는 전흉부 통증을 주소로 내원하여 불안정형 협심증을 진단 하에 관상동맥 조영술상 근위부 좌전하행지 95%의 협착소견이 관찰되어 PCI를 성공적으로 시행하였다. 1년 후 시행한 추적



**Fig. 1.** A follow-up coronary angiogram revealed critical stenosis in the proximal left anterior descending artery (A) and successful percutaneous coronary intervention using balloon catheter (B).



**Fig. 2.** A follow-up angiogram at 6 months after ballooning for stent restenosis revealed second in-stent restenosis in the proximal left anterior descending coronary artery (A) and directional atherectomy was performed for the second in-stent restenosis (B). Adjuvant brachytherapy was performed using Re-188 filled balloon catheter (C).

관상동맥 조영술에서 스텐트 내 미만성 재협착 병변이 있어서 풍선도자를 이용하여 유의한 잔여 협착 병변없이 성공적으로 PCI를 시행하였다(Fig. 1).

그 후 증상은 없었으나 6개월 뒤 시행하였던 두 번째 추적 관상동맥 조영술에서 좌전하행지 근위부의 스텐트 내에 90%이상의 재협착 병변이 관찰되어 방향성 관상동맥 죽상중 질제술(DCA : directional coronary atherectomy)을 시행 후 풍선으로 협착 병변을 넓힌 뒤 <sup>188</sup>Re-MAG3를 채운 풍선도자를 이용하여 재협착 병변에 국소전달요법을 시행하여 잔여병변 없이 성공적으로 시술하였다(Fig. 2).

제거된 스텐트 내 재협착 조직은 Hematoxylin & Eosin 염색에서 성상의 평활근 세포들이 비교적 드물게 풍부한 세포외기질 사이에 존재하는 특징을 보였고 세포외기질의 성분을 알기 위해 modified Movat staining을 한 결과 대부분 파란색의 proteoglycan이 풍부한 조직임을 알 수 있었다(Fig. 3). proteoglycan의 성상(bioglycan and decorin)을 알기 위한 special stain은 시행하지 않았다.

환자는 특이한 합병증 없이 퇴원하여 외래에서 2개월째 통원 가료중이다.

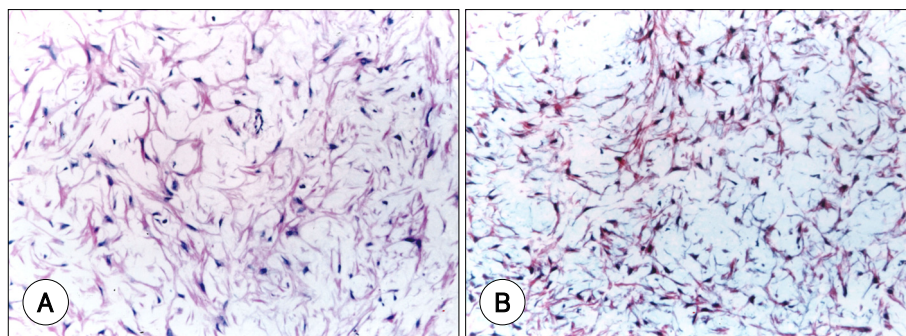
## 고 찰

관상동맥 중재술 후 재협착의 발생에는 혈관의 탄성반도(elastic recoil), 국소적 혈전형성(thrombus formation), 혈관 재구성(vascular remodeling), 혈관 외막 세포의 손상 부위로의 유입(influx of adventitial

cell), 계획된 세포의 죽음(apoptosis), 기질의 형성(matrix synthesis) 등 다양한 인자들이 복합적으로 관여한다.<sup>9)</sup> 스텐트 시술에서는 스텐트가 혈관의 탄성반도나 재형성을 방지하여 재협착의 중요한 기전으로 생각되지 않으며, 세포의 증식률의 증가 혹은 세포고사의 감소, 세포이동의 증가 등에 의한 신생내막의 과증식이 가장 중요한 역할을 담당한다.<sup>2-4)</sup> 따라서 재협착의 방지를 위한 가장 핵심적인 목표는 신생내막의 과증식을 억제하려는 시도이다.

그간 동물실험을 통하여 근접 방사선 치료(brachytherapy)가 신생내막의 과증식을 억제한다는 보고들이 많이 발표되었고, 실제로 사람을 대상으로 한 임상연구에서도 비교적 고무적인 결과가 발표되고 있다.<sup>10)11)</sup> 본 증례에서도 반복적인 스텐트 내 재협착 병변에 대해 <sup>188</sup>Rhe-MAG3를 채운 풍선도자를 이용하여 성공적인 국소전달요법을 시행하였으며 아직까지 증상의 재발 없이 외래에서 경과 관찰 중이다.

또한 DCA시술은 풍선성형술과 비교해서 병변의 재관류 및 주요심장사를 줄였으며<sup>12)</sup> 관상동맥 내 혈류의 증가 외에도 재협착 병변 조직을 얻어 병리생리학적 연구를 가능하게 하였다. 따라서, 재협착의 원인으로 밝혀진 신생내막의 증식에 대한 연구가 이루어지면서, 신생내막 세포의 증식뿐만 아니라 세포외기질 축적과 세포외기질을 통한 세포의 이동에 관한 연구가 진행중이다. 재협착과 연관된 세포외기질의 주성분은 주로 collagen과 proteoglycan으로 이들 두 성분이 서로 다르게 조절된다. Collagen의 경우 in-vitro 연구에서 type III collagen mRNA의 증가가 혈관평활근의 세포증식 정지



**Fig. 3.** An atherectomized tissues of coronary in-stent restenosis. Hematoxylin & Eosin stain ( $\times 200$ ) shows myxoid tissue characterized by stellate smooth muscle cells in the loose extracellular matrix (A). In modified Movat staining, blue colored proteoglycan is shown as a major component in this myxoid tissue. Yellow colored collagen is intermingled with proteoglycans (B).

상태와 밀접하게 연계되어 있고,<sup>14)</sup> polymerized collagen은 초기의 integrin 신호과정을 조절하여 혈관평활근의 증식 및 세포주기 조절 분자들을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>15)</sup> Proteoglycan은 동맥의 viscoelasticity, 투과도, 지질대사, 혈전, 세포의 부착, 세포증식과 이동에 관련되어 있다.<sup>16)</sup> 혈관손상 후 생성된 proteoglycan의 양과 성분에서의 변화가 in vivo 및 in vitro 연구들에서 보고되었는데, 토끼 혈관의 중복손상모델에서, 손상 후 첫 4주에 proteoglycan, collagen, elastin의 합성이 증가되었으며,<sup>17)</sup> in vitro 연구에 의하면 손상에 의하여 세포이동이 일어나는 내피세포에서는 heparan sulfate가 풍부한 기질에서 chondroitin sulfate proteoglycan/dermatansulfate가 풍부한 기질로 합성되는 성분의 변이가 일어남이 밝혀졌다.<sup>18)19)</sup> 따라서 이러한 결과는 proteoglycan과 hyaluronan이 스텐트 시술 후 임시적으로 생성되는 조직으로서 역할을 하여 이런 조직 내로의 세포 이동이 활발하게 일어나고, 시간이 경과함에 따라서 collagen으로 대체되어 스텐트로 인한 혈관손상이 치유되는 방향으로 가는 것으로 해석된다.

본 교실에서는 돼지 관상동맥 재협착 동물모형을 이용하여 스텐트 시술 후 시간 경과에 따른 돼지 관상동맥 세포외기질의 분포와 세포 증식률을 연구 중에 있으며, 시술 2주 후에는 proteoglycan성분이 풍부하고 1개월 후에는 주로 collagen이 풍부하였다.<sup>7)</sup> 그러나 본 증례의 반복적인 재협착을 보이는 예에서는 세포외기질이 매우 풍부하였고 주 성분이 proteoglycan으로서 스텐트 내 재협착 조직이 동물 모형과 차이가 있음을 알 수 있었다. 즉 세포증식을 억제하는 약물부착 스텐트나 방사선조사 요법이 효과가 없을 가능성을 시사하는 조직 소견이라 할 수 있으며, 이러한 반복적인 재협착을 예방하기 위해서는 세포외기질의 형성을 억제할 수 있는 matrix metalloproteinase inhibitor, NF-KB inhibitor 등이 효과가 있을 것으로 생각된다. 그렇지만 보다 많은 환자의 관상동맥 스텐트 재협착 병변을 대상으로 장기적으로 연구가 필요할 것으로 기대된다.

## 요 약

본 증례는 불안정형 협심증으로 내원하여 성공적으로 스텐트 시술을 시행하였으나, 스텐트에 반복되는 재협착이 발생하였던 환자로서 DCA를 이용하여 얻은 조직 분

석결과 세포외기질이 매우 풍부하였고 collagen보다는 proteoglycan이 많음을 알 수 있었다.

**중심 단어** : 스텐트 ; 재협착 ; 세포.

## REFERENCES

- 1) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. *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.
- 2) Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MA. *Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. Circulation* 1996;94:1247-54.
- 3) Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. *Serial follow-up after optimized ultrasound-guided development of Palmaz-Schatz stents: in-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. Circulation* 1997;95:363-70.
- 4) Post MJ, de Smet BJ, van der Helm Y, Borst C, Kuntz RE. *Arterial remodelling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model. Circulation* 1997;96:996-1003.
- 5) Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ, de Feyter PJ, Marco J, Robertson GC, Renkin J, Heyndrickx G, Vuzveski VD, Bosman FT. *Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results. J Am Coll Cardiol* 1992;20:1465-73.
- 6) Kearney M, Pieczek A, Haley L, Losordo DW, Andres V, Schainfeld R, Rosenfield K, Isner JM. *Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. Circulation* 1997;95:1998-2002.
- 7) Park OY, Jeong MH, Kim JH, Kim W, Lee SH, Hong YJ, Park WS, Ahn YK, Park JT, Cho JG, Park JC, Kang JC. *The role of extracellular matrix within the neointima in a porcine coronary stent restenosis model. Korean Circ J* 2003;33:121-9.
- 8) Chung IM, Gold HK, Schwartz SM, Ikari Y, Reidy MA, Wight TN. *Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. J Am Coll Cardiol* 2002;40:2072-81.
- 9) Bennett MR. *In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. Heart* 2003;89:218-24.
- 10) Hehrlein C, Gollan C, Donges K, Metz J, Riessen R, Fehsenfeld P, von Hodenberg E, Kubler W. *Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits. Circulation* 1995;92:1570-5.
- 11) Laird JR, Carter AJ, Kufs WM, Hoopes TG, Farb A, Nott SH, Fischell RE, Fischell DR, Virmani R, Fischell TA. *Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a beta-particle-emitting stent. Circulation* 1996;93:529-36.
- 12) Sanchez PL, Rodriguez-Alemparte M. *Colon-Hernandez PJ, Pomerantsev E, Inglessis I, Mahdi NA, Leibach RC, Palacios IF. Directional coronary atherectomy vs. rotational atherectomy for the treatment of in-stent restenosis of native coro-*

- nary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:155-61.
- 13) Glover C, Ma X, Chen YX, Miller H, Veinot J, Labinaz M, O'Brien E. Human in-stent restenosis tissue obtained by means of coronary atherectomy consists of an abundant proteoglycan matrix with a paucity of cell proliferation. *Am Heart J* 2002;144:702-9.
  - 14) Liao G, Chan LM. Regulation of extracellular matrix RNA levels in cultured smooth muscle cells: relationship to cellular quiescence. *J Biol Chem* 1989;264:10315-20.
  - 15) Koyama H, Raines EW, Bornfeldt KE, Roberts JM, Ross R. Fibrillar collagen inhibits arterial smooth muscle proliferation through reexpression of Cdk2 inhibitors. *Cell* 1996;87:1069-78.
  - 16) Wight TN. Cell biology of arterial proteoglycans. *Atherosclerosis* 1989;9:1-20.
  - 17) Strauss BH, Chisholm RJ, Keeley FW, Gotlieb AI, Logan RA, Armstrong PW. Extracellular matrix remodeling after balloon angioplasty injury in a rabbit model of restenosis. *Circ Res* 1994;75:650-8.
  - 18) Kinsella MG, Wight TN. Modulation of sulfated proteoglycan synthesis by bovine aortic endothelial cells during migration. *J Cell Biol* 1986;102:679-87.
  - 19) Lowe HC, Mino M, Mark DJ, Mac Neill BD, Palacios IF, Houser SL. Histopathology of coronary in-stent restenosis following gamma brachytherapy. *Heart* 2003;89:11-3.
  - 20) Virmani R, Kolodgie FD, Farv A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart* 2003;89:133-8.