

관상동맥 확장술후 재협착과 혈중지질, Lipoprotein(a) 및 Lipoprotein(a) 표현형과의 상관관계

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 임상병리학교실**

서동완 · 김재중 · 민원기** · 송재관 · 박성욱 · 박승정 · 이종구

= Abstract =

Lipoprotein(a) and Lipoprotein(a) Phenotype in Restenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

Dong-Wan Seo, M.D., Jae-Joong Kim, M.D., Jae-Kwan Song, M.D.,
Seong-Wook Park, M.D., Seung-Jung Park, M.D.,
Wonki Min, M.D.,** Simon Jong-Koo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Clinical Pathology,** Asan Medical Center, University of Ulsan,
Seoul, Korea*

Background : The purpose of the study was to investigate prospectively the relation of lipoprotein(a)[Lp(a)], apoproteins and serum lipid parameters to restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty(PTCA).

Methods : One hundred and forty-five patients who received successful PTCA were enrolled and their serum levels of lipids, apoproteins and Lp(a) were measured before PTCA. After 6 months of follow-up, the patients were reevaluated for the development of restenosis by coronary angiography, treadmill test or thallium scan.

Results : A total 137 patients could be followed. Restenosis occurred in 71 patients(52%). Clinical parameters(e.g. age, sex, hypertension, diabetes, smoking) and angiographic parameters(e.g. lesion site, type and degree of stenosis) were not significantly different between the group without restenosis and the group with restenosis. Lipid parameters and apoproteins were not associated with restenosis. Lp(a) and Lp(a) phenotype analysis showed no significant difference between the two groups.

Conclusion : Serum lipid parameters, apoproteins and Lp(a) concentration are not associated with restenosis after PTCA and cannot be used as predictors of restenosis.

KEY WORDS : Percutaneous transluminal coronary angioplasty · Lipid parameters · Lipoprotein(a) · Lipoprotein(a) phenotype.

서 론

경피적 관상동맥 확장술(percutaneous transluminal

coronary angioplasty, PTCA)은 1977년 Gruntzig¹⁾가 처음 시행한 이후 현재는 안정형 협심증, 불안정형 협심증 및 급성 심근경색증 환자들의 치료로서 널리

시행되고 있다. 좁아진 관상동맥을 풍선을 사용하는 관상동맥 확장술로 확장시킨 경우 초기 성공율은 90% 이상으로 높지만²⁾ 약 30~40%의 환자에서 재협착이 발생하고^{3,6)} 특히 만성적으로 협착이 있었던 경우는 약 60%에서 재협착이^{7,8)} 발생해서 문제가 되고 있으며 여러 종류의 약물요법을 시도했으나 재협착을 줄이지 못하였다^{9,10)}. 따라서 관상동맥 질환 발생의 위험인자 및 이러한 재협착에 관계되는 위험인자들에 대한 연구가 그동안 많이 있었고 그중 혈중 지질 및 apoprotein 농도와 관상동맥 질환과의 관련성은 잘 알려지고 있으나^{11,12)}, 관상동맥 확장술 시행후 재협착과의 관계는 서로 상치되는 결과들이^{13,14)} 보고되고 있어서 아직까지 확실하게 말하기는 어려운 실정이다.

또한 최근 lipoprotein(a)[Lp(a)]와 관상동맥 질환과의 관련성에 대한 연구¹⁵⁻¹⁸⁾가 활발하게 진행되고 있는데 Lp(a)는 low density lipoprotein(LDL)과 유사한 구조를 가지고 있으며 LDL의 apoprotein B-100와 apoprotein(a)가 disulfide 결합을 하고 있다. Apoprotein(a)[apo(a)]는 plasminogen과 유사한 구조를 가지고 있어서 fibrinolytic system에 관계하며^{19,20)} plasminogen이 혈관의 내피세포나 monocytoid 세포에 있는 수용체와 결합하는 것을 경쟁적으로 억제하는 것으로 생각되고 있다^{21,22)}. 혈중 Lp(a)의 증가는 심근경색증을 포함한 관상동맥 질환은 물론 뇌혈관 질환과²³⁾ 동맥경화성 말초혈관 질환과도²⁴⁾ 관계되는 것으로 알려지고 있으며 또한 관상동맥 우회성형술(coronary artery bypass graft, CABG)을 시행한 경우에는 조직학적으로도 graft 재협착 부위에 Lp(a)가 침착되는 것도 보고되었다²⁵⁾. 하지만 Lp(a)와 관상동맥 확장술후 재협착과의 관계에 대한 연구들은 별로 없었고 일부 보고된 내용들은 후향적 연구가 대부분이며 또한 서로 상치하는 결과를²⁶⁻²⁹⁾ 보이고 있어서 아직까지는 확실하게 말하기 어려운 실정이다.

저자들은 급성 심근 경색증을 제외한 동맥경화성 관상동맥 질환으로 내원하여 성공적인 경피적 관상동맥 확장술을 시행받은 환자들을 대상으로 혈중 총 cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 triglyceride 등의 지질농도와 apoprotein 농도 및 Lp(a) 농도를 미리 측정하여 추후 재협착 발생과의 관계를 전향적으로 연구해보고 더 나아가서 Lp(a)표현형을 결정하는 apoprotein(a)의 표현형을 측정하여 표현형 분포에 따른 재협착 발생율에 차이가 있는지를 알아

보고자 이 연구를 계획하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대 상

대상으로 하였던 환자들은 1992년 1월부터 1994년 5월까지 동맥 경화성 관상동맥 질환으로 울산의대 서울중앙병원 심장내과에 방문하여 성공적인 관상동맥 확장술을 시행하였던 환자들로써 총 145명이 포함되었고 그중 안정형 협심증 환자가 88명, 불안정형 협심증 환자가 57명이었으며 성별은 남자가 97명, 여자가 48명이었고 평균 연령은 $58(\pm 9)$ 세였다.

관상동맥 질환으로 내원하여 경피적 관상동맥 확장술을 시행한 경우라도 첫째, 급성 심근 경색증으로 입원한 환자이거나 최근 3개월 이내에 심근 경색증의 병력이 있었던 경우, 둘째, 불안정형 협심증 환자라도 heparin같은 항응고제나 혈전 용해제를 투여한 이후에 혈액이 채취된 경우, 세째, 변이형 협심증과 병합된 경우, 네째로는 관상동맥 확장술 시행후 48시간 내에 재협착이 생긴 경우, 그리고 마지막으로 혈중 지질 농도에 영향을 주는 약제를 복용한 경우들은 모두 연구 대상에서 제외하였다. 급성 심근경색증 환자들은 혈청 지질 농도에 변화가 있을 수 있어서^{31,31)} 대상에서 제외하였고 치료약으로 항응고제나 혈전 용해제를 사용했던 환자들도 혈중 Lp(a) 농도에 변화가 있을 수 있어서^{32,33)} 제외하였다.

변이형 협심증과 합병된 mixed disease 경우는 변이형 협심증이 교란 변수로 작용할 가능성을 고려하여 제외하고 fixed disease 환자들만 분석 대상으로 하였고 관상동맥 확장술 시행후 48시간 이내에 재협착이 발생한 경우는 확장시술 실패로 간주하여 제외하였다.

본 연구에 참가하였던 모든 환자들에서 관상동맥 질환에 대한 위험인자로 생각되고 있는 고혈압 유무, 당뇨병 유무, 흡연 여부, 그리고 관상동맥 질환을 가진 가족력이 있는지 여부들과 혈중 지질농도에 영향을 주는 다른 약제를 복용하였는지를 조사하였다. 고혈압은 이완기 혈압이 95mmHg 이상인 경우로 정의하였고 흡연 여부는 현재 흡연하고 있는 경우로 정의하였으며 음주 여부는 현재 어떤 종류의 술이라도 먹고 있는 경우로 정의하였다. 가족력 유무는 동맥경화성 뇌혈관 질환이나 말초혈관 질환은 제외하고 관상동맥 질환을 가진 가족이 있는 경우만으로 국한

하였다.

2. 지질과 지단백의 측정

대상 환자에서 혈중 지질의 측정은 환자를 적어도 12시간이상 공복후 혈액을 채취하여 시행하였고 또한 환자의 혈액을 2500rpm으로 약 5분간 원심분리한 후에 그 상층액을 -70°C 에 냉동 보관하였다가 Lp(a) 표현형을 측정하였다.

혈중 총 cholesterol은 cholesterol oxidase를 이용한 효소법으로, triglyceride는 glycerol oxidase를 이용한 효소법으로 그리고 HDL-cholesterol은 heparin-MgCl₂ precipitation 방법으로 측정하였으며 LDL-cholesterol은 Fredenwald formula³⁴⁾를 이용하여 계산하였고, apoprotein A-I과 B는 immunonephelometric 방법을 사용하여 측정하였다.

Lp(a) 농도는 2-step sandwich EIA(Immuno AG) 방법으로 측정하였으며 Lp(a) 표현형은 4~15% gradient gel에서 Phastsystem을 이용하여³⁵⁾ 측정하였다.

혈중 총 cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol과 apoprotein A-I, B 및 Lp(a)는 혈액을 채취한 당일날 측정하는 것을 원칙으로 하였고 Lp(a) 표현형은 환자 혈액을 원심 분리한 후에 -70°C 에 냉동 보관하였다가 일괄적으로 측정하였다.

지질성분 각각의 농도뿐만 아니라 총 cholesterol과 HDL-cholesterol의 비, LDL-cholesterol과 HDL-cholesterol의 비, 그리고 apoprotein B에 대한 apoprotein A-I의 비도 같이 분석하였다.

3. 심혈관 조형술

심혈관 조형술 결과는 2명 이상의 숙달된 심장내과 전문의가 혈청 지질의 분포를 모르는 상태에서 독립적으로 분석하였고 협착의 정도는 여러 각도에서 같은 부위를 보고서 결정하였으며 성공적인 관상동맥 확장술은 특별한 합병증없이 최소한 협착을 50% 이하로 줄인 경우로 하였다.

협착의 유형은 협착의 정도, 길이 그리고 모양등을 고려한 ACC/AHA class 분류에³⁶⁾ 의거하여 class A, B1, B2, C별로 재협착 발생과의 관련성에 대한 분석을 하였다.

관상동맥 확장술 시행후 추적 관상동맥 조형술의 시행은 원칙적으로 6개월정도 지난후에 시행하였는데 이는 대부분의 재협착이 관상동맥 확장술 시행후 6개월내에 발생하며 그 이후에는 드물기 때문이었다

³⁷⁾ 하지만 환자의 흉통이나 호흡곤란 같은 증상이 심해지는 경우나 운동부하검사 또는 thallium scan상 이상 소견을 보이는 경우에는 6개월 이전에도 심혈관 조형술을 시행하였다. 재협착은 성공적인 관상동맥 확장술 시행후에 관상동맥 확장술을 시행했던 부위가 50% 이상의 협착이 생긴 경우로 정의하였다.

4. 통계적 분석

모든 연속적 변수들은 Student's T test를 이용하여 분석하였으나 혈중 Lp(a)는 Lp(a) 농도의 분포가 skewedness를 보여서 비모수적 방법인 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 범주형 변수들은 χ^2 test나 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였고 여러 변수들을 포함하는 다변량 분석은 logistic regression model을 사용하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 통계적 의의가 있는 것으로 간주하였으며 연속적 변수들은 평균과 표준편차를 표시하였는데 Lp(a) 농도는 중앙값과 사분위수 범위(interquartile range)를 표기하였다.

결 과

본 연구는 총 145명의 환자가 포함되었는데 그 중 137명의 환자가 추적 관찰이 가능하여서 재협착 유무를 판별할 수 있었고 8명의 환자들은 관상동맥 확장술후 초기 3개월정도는 추적관찰이 가능했으나 그 이후에는 타병원으로 의뢰되었거나 환자가 자의적으로 외래 진료를 중단했던 경우들로 이들은 분석 대상에서 제외하였다(drop-out rate : 5.5%). 추적 관찰이 가능하였던 137명의 환자들 중에서 85명의 환자는 관상동맥 조형술을 시행하여서 재협착 여부를 판정하였고 나머지 52명의 환자는 관상동맥 조형술이 시행되지 않았는데 이들은 운동부하 검사나 thallium scan의 결과로 재협착 유무를 판정하였다.

분석 대상이 되었던 총 137명의 환자들은 기본적인 성별, 연령과 관상동맥 질환의 위험인자로 알려진 고혈압 유무, 당뇨병 유무, 흡연여부 및 관상동맥 질환에 대한 가족력등을 조사하였으며 재협착이 없었던 군과 있었던 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한 경피적 관상동맥 확장술을 시행할 당시 병변이 있었던 혈관과 병변 부위의 길이, 모양등을 고려한 ACC/AHA class³⁶⁾ 및 혈관 확장술 시행 전후의 협착의 정도들도 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

재협착이 없었던 군과 발생한 군간의 혈청 총 cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyecride 및 총 cholesterol과 HDL-cholesterol의 비 그리고 LDL-cholesterol과 HDL-cholesterol의 비를 비교하여

보았으나 의미 있는 차이는 없었고 또한 apoprotein A-I과 apoprotein B 그리고 apoprotein B와 A-I의 비 및 Lp(a) 농도도 비교하였으나 역시 유의한 차이가 없었다(Table 2). 각각의 지질성분과 apoprotein 그

Table 1. Baseline clinical and angiographic characteristics

	No restenosis	Restenosis	p-value
No. of patients	66	71	
Age(yr)	57(± 8.9)	59(± 8.9)	NS
Men/women	42/24	48/23	NS
Systemic hypertension	31	34	NS
Diabetes mellitus	14	10	NS
Smoking	24	31	NS
Family Hx	5	1	NS
Lesion site			
LAD lesion(%)	40(61)	55(77)	
RCA lesion(%)	18(27)	11(16)	NS
LCX lesion(%)	8(12)	5(7)	
ACC/AHA lesion class			
Class A (%)	16(27)	13(21)	
Calss B1 (%)	28(46)	28(45)	NS
Calss B2 (%)	12(20)	13(21)	
Calss C (%)	4(7)	8(13)	
Pre-PTCA % diameter	92(± 5.9)	92(± 6.7)	NS
Post-PTCA % diameter	24(± 7.1)	26(± 9.2)	NS

Abbreviations : NS, nonsignificat, LAD, left anterior descending artery, RCA, right coronary artery, LCX, left circumflex artery, PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty Mean± S.D. is represented for age, pre-and post-PTCA % diameter

Table 2. Serim lipids, lipoproteins and apoproteins for patients with or without restenosis

	No restenosis	Restenosis	p-value
No. of patients	66	71	
Cholesterol(mg/dl)			
Total	193 (± 35)	196 (± 35)	NS
LDL	120 (± 33)	118 (± 31)	NS
HDL	40 (± 10)	41 (± 9)	NS
Total : HDL	5.13(± 1.49)	5.02(± 1.24)	NS
LDL : HDL	3.19(± 1.16)	3.00(± 0.97)	NS
Triglyceride(mg/dl)	170 (± 79)	190 (± 103)	NS
Apoprotein(mg/dl)			
Apo A-I	115 (± 29)	120 (± 35)	NS
Apo B	131 (± 43)	135 (± 34)	NS
Apo B : Apo A-I	1.20(± 0.49)	1.18(± 0.38)	NS
Lipoprotein(a)(mg/dl)	17.8(6.2-33.7)	12.5(3.5-30.4)	NS

Abbreviations : NS, nonsignificat, LAD, low density lipoprotein, HDL, high density lipoprotein, Apo, apoprotein

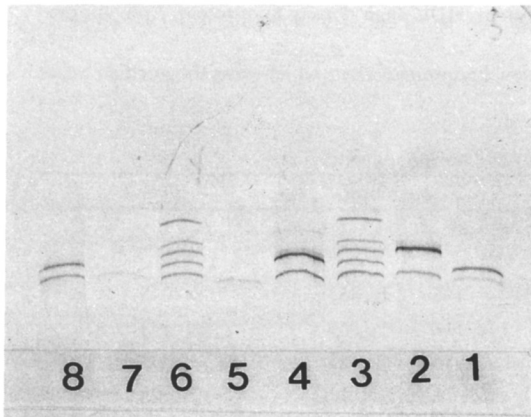
Mean± S.D. is represented for all continuous variables except lipoprotein(a), in which case the median value and interquartile range was given.

Table 3. Lipoprotein(a) phenotype frequencies for patients with or without restenosis

Phenotype	No restenosis		Restenosis	
	number	frequency(%)	number	frequency(%)
Single Band				
B	0	0.0	0	0.0
S1	0	0.0	0	0.0
S2	0	0.0	0	0.0
S3	1	4.3	1	3.2
S4	11	47.8	15	46.9
F	0	0.0	1	3.2
Double band				
B/S1, B/S3	0	0.0	0	0.0
B/S3, B/S4	0	0.0	0	0.0
S1/S2, S1/S3	0	0.0	0	0.0
S1/S4, S2/S3	0	0.0	0	0.0
S2/S4	2	8.7	1	3.2
S3/S4	2	8.7	4	12.7
S4/S4	7	30.4	8	25.8
No band	0	0.0	1	3.2
Total	23	100	31	100

Lipoprotein(a) phenotype frequencies were not significantly different between the patients with restenosis and the patient without restenosis.

(χ^2 test, $p=0.86$)

**Fig. 1.** A typical immunoblot for lipoprotein(a) phenotyping.

Lane 1,8 : S4/S4

Lane 2,4 : S3/S4

Lane 3,6 : control(B, S1, S3, S4, S4)

Lane 5,7 : S4

리고 Lp(a) 농도를 모두 포함하여 다중회귀 분석을 시행했을 경우에도 재협착을 예측할 수 있는 의미있는 변수가 없었다.

Lp(a)의 apoprotein 성분인 apoprotein(a)의 표현

형별로 재협착 발생에 차이가 있는지를 알아보기 위하여 apoprotein(a)의 표현형이 측정되었던 54명을 대상으로 재협착이 있었던 군과 없었던 군간에 표현형 차이를 비교하였으나 역시 두군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3). Lp(a) 표현형의 분류는 Phastsystem을 이용하여 시행하였는데 대부분 기존의 표현형 분류 결과와 동일하게 single band 또는 double band가 나타났으나 S4 위치내에서 double band가 형성되는 S4/S4 표현형이 존재하였다(Fig. 1).

관상동맥 조형술이 아닌 운동부하검사나 thallium scan으로 재협착을 판정할 경우 운동부하검사나 thallium scan의 진단적 예민도와 특이도에 문제가 있을 수 있으므로 관상동맥 조형술이 시행되었던 85명만을 분리하여 재협착이 없었던 군과 있었던 군간에 혈중 지질과 apoprotein 및 Lp(a) 농도들을 비교하여 보았으나 역시 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 운동부하검사나 thallium scan 결과를 포함하여서 재협착을 판정할 경우에는 총 137명의 환자중에 71명에서 재협착이 발생하여서 재협착 발생율은 52%였으나 심혈관 조형술만을 기준으로 재협착을 판정할 경우에는 추적 심혈관 조형술이 시

행되었던 총 85명의 환자들 중 57명에서 재협착이 발생하여서 재협착 발생율이 67%였다.

불안정형 협심증 환자들은 heparin 같은 항응고제 사용이 많고 또한 협심증의 증상이 심하며 심장계 중환자실에 입원하여 치료하게 되는 acute stressful condition이므로 이에 의한 혈중 지질 및 Lp(a) 농도에 변화의 소지가 있어서 안정형 협심증 환자만을 다시

분석한 결과 다른 혈중 지질이나 apoprotein 그리고 Lp(a)는 재협착이 없었던 군과 있었던 군간에 유의한 차이가 없었으나 triglyceride는 재협착이 발생한 군에서 발생하지 않았던 군보다 유의하게($p=0.034$) 증가되어 있었다(Table 5).

남녀간에 성별에 따른 영향을 보정하기 위하여 남녀별로 재협착이 발생한 군과 발생치 않았던 군을

Table 4. Serum lipids, lipoproteins and apoproteins in angiographically defined group

	No restenosis	Restenosis	p-value
No. of patients	28	57	
Cholesterol(mg/dl)			
Total	197 (± 38)	198 (± 35)	NS
LDL	121 (± 32)	119 (± 31)	NS
HDL	42 (± 10)	41 (± 9)	NS
Total : HDL	4.96(± 1.47)	5.06(± 1.26)	NS
LDL : HDL	3.08(± 1.11)	3.30(± 0.97)	NS
Triglyceride(md/dl)	168 (± 87)	195 (± 104)	NS
Apoprotein(mg/dl)			
Apo A-I	120 (± 27)	122 (± 35)	NS
Apo B	127 (± 48)	135 (± 34)	NS
Apo B : Apo A-I	1.10(± 0.45)	1.16(± 0.36)	NS
Lipoprotein(a)(mg/dl)	27.0(7.4-44.8)	14.3(7.4-35.5)	NS

Abbreviations : NS, nonsignificant, LDL, low density lipoprotein, HDL, high density lipoprotein, Apo, apoprotein

Mean±S.D.is represented for all continuous variables except lipoprotein(a) in which case the median value and interquartile range was given

Table 5. Serum lipids, lipoproteins and apoproteins in stable angina patients

	No restenosis	Restenosis	p-value
No. of patients	41	45	
Cholesterol(mg/dl)			
Total	189 (± 36)	195 (± 35)	NS
LDL	116 (± 36)	115 (± 36)	NS
HDL	41 (± 11)	40 (± 9)	NS
Total : HDL	4.86(± 1.52)	5.10(± 1.33)	NS
LDL : HDL	3.01(± 1.21)	2.99(± 1.07)	NS
Triglyceride(md/dl)	160 (± 68)	203 (± 114)	0.034
Apoprotein(mg/dl)			
Apo A-I	116 (± 29)	121 (± 36)	NS
Apo B	122 (± 40)	136 (± 31)	NS
Apo B : Apo A-I	1.13(± 0.50)	1.20(± 0.41)	NS
Lipoprotein(a)(mg/dl)	18.4(4.0-33.7)	13.2(7.4-30.9)	NS

Abbreviations : NS, nonsignificant, LDL, low density lipoprotein, HDL, high density lipoprotein, Apo, apoprotein

Mean±S.D.is represented for all continuous variables except ilipoprotein(a) in which case the median value and interquartile range was given

Table 6. Results of univariate analysis stratified by sex for patients with or without restenosis

Restenosis	Men(N=90)		Women(N=47)	
	Yes	No	Yes	No
No. of patients	48	42	23	24
Cholesterol(mg/dl)				
Total	188 (± 36)	188 (± 33)	217 (± 34)	200 (± 44)
LDL	112 (± 28)	116 (± 31)	131 (± 35)	127 (± 37)
HDL	39 (± 9)	41 (± 10)	44 (± 8)	39 (± 10)
Total : HLD	4.99(± 1.12)	4.95(± 1.54)	5.09(± 1.48)	5.42(± 1.37)*
LDL : HDL	2.99(± 0.89)	3.06(± 1.17)	3.04(± 1.13)	3.42(± 1.13)
Triglyceride(mg/dl)	180 (± 89)	165 (± 87)	212 (± 128)	179 (± 64)
Apoprotein(mg/dl)				
Apo A-I	118 (± 39)	115 (± 29)	124 (± 26)	115 (± 30)
Apo B	130 (± 34)	124 (± 40)	144 (± 31)	143 (± 45)
Apo B : Apo A-I	1.17(± 0.41)	1.14(± 0.48)	1.21(± 0.36)	1.30(± 0.51)
Lp(a)(mg/dl)	13.1(8.2-29.2)	17.6(3.6-27.7)	9.3(1.4-31.7)	19.8(7.4-39.9)

Abbreviations : NS, nonsignificant, LDL, low density lipoprotein, HDL, high density lipoprotein, Apo, apoprotein

Mean± S.D.is represented for all continuous variables except lipoprotein(a), in which case the median value and interquartile range was given.

* : p-value<0.05

나누어서 분석할 경우에는 남자에서는 모든 혈중 지질 성분과 apoprotein, Lp(a)가 두 군에서 차이가 없었으나 여자에서는 재협착이 발생한 군이 발생하지 않았던 군보다 HDL-cholesterol이 더 높은 것으로(p=0.047) 분석되었다(Table 6).

고 안

관상동맥 확장술은 초기 성공율은 높지만 주로 재협착이 문제가 되서 재협착에 관계되는 위험인자를 파악하고 재협착을 줄일수 있는지에 대한 연구가 많이 진행되어 왔으나 아직까지도 재협착을 줄일수 있는 확실한 방법은 알려지지 않고 있다. 혈중지질 및 지단백 농도와 재협착에 대한 연구결과는 서로 상치되는 내용들이 있어서^{13,14)} 확실하게 말하기 어려운 실정이다.

저자들은 본 연구에서 전향적인 방법으로 혈중 지질과 지단백 그리고 Lp(a) 농도와 관상동맥 확장술후 재협착과의 관련성을 알아보고자 하였고 더 나아가 Lp(a) 표현형별로 재협착의 빈도에 유의한 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 환자들의 기본적인 특성과 관상동맥 질환에

대한 위험인자, 혈관조형술상 협착부위의 길이와 모양 그리고 협착의 정도등은 재협착이 발생한 군과 발생하지 않았던 군간에 유의한 차이가 없었기 때문에 이러한 요인들에 의하여 연구결과에 영향을 끼칠 가능성은 어느 정도 배제할 수 있다고 생각된다.

혈중 지질성분과 재협착 발생에 관하여는 혈중 지질중에 HDL-cholesterol의 저하³⁸⁾, 총 cholesterol과 HDL-cholesterol 비의 상승³⁹⁾ 또는 apoprotein A-I농도의 저하등이 재협착과 관련성이 있다는 보고들이 있으나 이러한 지질성분들이 모두 관계가 없다는 보고들도 많다^{13,14,40-42)}. 그런데 저자들의 연구결과 기존의 관상동맥 질환의 위험인자라고 알려진 모든 지질성분의 농도와 apoprotein의 농도는 물론 Lp(a)농도도 재협착 발생과는 무관한 것으로 나타났다. 기존의 연구들은 대부분 혈중 지질농도만을 특이하게 분석하지 않고 다른 여러 변수들 중에 혈중 지질농도를 포함시켜서 분석하였을 뿐만 아니라 그 결과도 서로 일치하지 않았다. 또한 전향적 연구로서 혈중 지질과 재협착을 보고자 했던 Foley등의¹⁴⁾ 연구에서는 저자들과 동일한 결과를 보였기 때문에 혈중 지질, apoprotein농도와 재협착 발생은 서로 유의한 상관관계가 없는 것으로 사료된다.

저자들의 연구에서도 안정형 협심증 환자만을 구분하여 분석했을 때는 triglyceride가 재협착이 발생한 군에서 유의하게 높게 나왔는데 triglyceride가 재협착과 관련되었다고 해석할 수도 있겠으나 재협착이 발생한 군의 분산이 넓고 재협착이 발생하지 않았던 군과 중복이 많았고 또한 전체 환자를 대상으로 분석했을 때는 대부분의 다른 연구들과 마찬가지로 차이가 없었기 때문에 많은 환자들을 대상으로 추후 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 남녀 성비에 의한 영향을 보정하기 위해서 남녀별로 나누어서 분석을 한 결과 여자에서는 재협착이 발생한 군에서 오히려 HDL-cholesterol 농도가 높게 나타났는데 비교 환자 수가 너무 적어서 의미를 두기 어려울 것으로 생각된다.

저자들이 본 연구에서 특이하게 여겼던 점은 혈관 조형술이 추적 관찰된 사람만을 대상으로 분석할 경우 67%의 재협착율을 보인 반면 추적 혈관조형술이 시행되지 않아서 운동부하 검사와 thallium scan 결과만으로 분석할 경우 27%의 재협착율을 보여서 현저한 차이를 보인다는 점이었다. 운동부하 검사와 thallium scan의 진단적 예민도와 특이도의 문제도 있을 수 있겠으나 재협착이 발생해서 증상이 심하고 약물치료로 잘 조절이 되지 않는 경우 대부분 추적 관상동맥 조형술을 시행하게 되지만 재협착이 없었던 사람들은 증상이 경미하고 약물치료만으로 잘 조절이 되므로 추적 관상동맥 조형술을 시행하지 않고 관찰하는 경우가 많기 때문으로 해석된다. 따라서 대부분의 기존 연구들이 했던대로 후향적 연구로 추적 관상동맥 조형술이 시행된 환자만을 분석할 경우나 전향적 연구라도 혈관 조형술이 시행되지 않은 사람이 많다면 selection bias 때문에 전체 연구 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

재협착의 발생과정은 관상동맥 확장술로 인한 혈관의 손상으로 thrombogenic, vasoactive 그리고 mitogenic 인자들이 유리되면서부터 시작된다고⁴³⁾ 생각하고 있다. 혈관 내피 세포와 media의 손상으로 혈소판이 여기에 결합해서 혈전형성이 되고 대식세포와 평활근 세포들이 활성화 되어서 성장인자와 cytokine등을 유리하게 되고 그 결과로 평활근 세포가 media에서 intima로 이동해와서 증식하게 되면 결국 혈관 내강이 좁아지면서 재협착이 발생하게 된다^{3,44)}. 또한 확장되었던 media와 adventitia층이 탄성력에

의해서 다시 좁아지는 것과 혈관 확장술로 손상 받았던 혈관에 반흔 조직이 생기면서 내강이 좁아지는 것과 재협착에 기여하는 것으로 생각하고 있다^{45,46)}.

Lp(a)는 apoprotein 성분인 apoprotein(a)가 plasminogen과 유사하게 4번 Kringle이 반복되는 구조를 가지고 있어서 plasminogen이 fibrin과 결합하는 것처럼 반복되는 4번 Kringle이 fibrin과 결합할 수 있다. 하지만 plasminogen과는 달리 활성화 장소 domain에 arginine이 serine으로 교체되어서 plasminogen과 같은 작용을 나타낼 수가 없고 오히려 plasminogen이 결합하여 작용하는 것을 경쟁적으로 방해하는 것으로 알려지고 있다^{47,48)}. Lp(a)가 증가된 환자에서는 clot lysis도 약화되어 있어서 혈전 용해 작용에 문제가 있다는 보고가 있었고⁴⁹⁾ 실제로 세포 표면의 plasminogen 결합부위에 경쟁할 뿐만 아니라^{51,51)} LDL수용체나 대식 세포의 scavenger receptor에도 결합한다는 보고들이 있다⁵²⁾. 따라서 관상동맥 확장술로 인한 혈관 내피세포의 손상으로 혈소판이 결합하고 혈전이 생기면서 혈소판이 활성화되어 평활근 증식 인자가 유리되는 재협착의 시작 단계에, Lp(a)는 혈전 용해를 방해하면서 혈소판 활성화와 증식인자 유리를 도와서 재협착을 유도할 것으로 생각되어지고 있다. 또한 비록 후향적 연구였지만 Hearn등의 연구에서²⁸⁾ 재협착이 발생한 군이 발생하지 않았던 군보다 Lp(a) 농도가 높았다. 하지만 저자들의 연구에서는 재협착이 생겼던 군과 생기지 않았던 군간에 Lp(a) 농도에 의미있는 차이가 없었고 또한 Lp(a)가 높았던 군과 낮았던 군간에 재협착 발생 빈도에도 의미있는 차이가 없어서 상이한 결과를 보이고 있다. Hearn등의 연구에서는 연구자들이 밝힌 바와 같이 후향적 연구로써 selection bias를 배제할 수가 없었고 관상동맥 확장술을 시행했던 환자중 몇%나 추적 관상동맥 조형술이 시행되었고 Lp(a)가 측정되었는지 확실치 않았다. 재협착이 발생하지 않았던 환자는 증상도 심하지 않을 것이므로 추적 관상동맥 조형술을 시행하지 않아서 제외되었을 가능성이 있다. 또한 대상으로 했던 환자 수가 너무 적다는 문제점도 있다. Shah와 Amin등의²⁹⁾ 연구에서는 Lp(a) 농도와 재협착과는 관련성이 없다고 보고하고 있으나 모든 환자에서 추적 관상동맥 조형술을 시행하지 않았기 때문에 재협착이 발생했더라도 증상이 없는 환자군들은 제외되었을 가능성이 있다.

저자들의 연구기간중에 Cooke등이 전향적 연구로써²⁶⁾ Lp(a) 농도와 관상동맥 질환과는 관련성이 있으나 관상동맥 확장술후 재협착과는 관계가 없다는 보고를 하였는데 이들의 연구에서는 급성 심근경색증 환자만을 제외하였고 불안정형 협심증으로 항응고제나 혈전 용해제 치료를 한 환자들에 대한 언급이 없으며 정상 대조군에서는 관상동맥 조형술을 시행한지 24시간 후에 혈액을 채취하여서 관상동맥 조형술 시행시 사용하는 heparin에 의한 Lp(a) 농도 변화를 완전히 배제할 수 없는 문제점이 있다. 저자들이 연구에서는 위 연구들의 문제점을 고려하여 전향적 연구로써 추적 관상동맥 조형술을 시행함을 원칙으로 하였고 급성심근 경색증 환자는 물론 협심증 환자라도 혈액 채취전에 항응고제를 사용한 환자들은 제외하였기 때문에 위의 문제점들은 배제되었다고 생각한다.

Lp(a)가 관상동맥 질환과는 관련되어 있으면서 독립적인 위험인자이지만 관상동맥 확장술후 재협착과는 무관한 결과를 보인 이유는 위에서 언급한 것과 같이 재협착 발생의 기전과 관상동맥질환 발생기전의 차이 때문일 것으로 추정된다. 즉 관상동맥 질환은 동맥경화성 죽상반이 주로 문제가 되지만 재협착은 혈관확장술로 인한 혈관 내피세포 손상후에 평활근 세포증식에 의한 fibroproliferative 조직이 문제가 된다^{53,54)}. 관상동맥 확장술로 혈관 내피세포 손상후 혈전형성, 성장인자 유리로 대식 세포와 평활근 세포들이 일단 활성화 되면 여기에서 유리되는 cytokine들에 의해서 다시 자신들이 자극되는 self-perpetuating mechanism이 시작되며⁴⁴⁾ 결과적으로 평활근 세포가 media에서 intima로 이동해와서 증식하면서 재협착이 유발된다. Lp(a)는 초기 혈전 형성에는 관계될 수 있으나 일단 대식 세포와 평활근 세포가 활성화 되서 self-perpetuating mechanism이 시작되면 Lp(a)와는 무관하게 진행될 것으로 생각된다. 또한 재협착의 과정은 확장된 media와 adventitia층이 탄성력에 의해서 수축하는 것과²⁸⁾ 혈관 확장술로 인해서 손상을 받은 혈관 내피세포가 치유되는 과정에서 반흔 수축이 생기는 것도 관계되는데²⁷⁾ Lp(a)는 이단계에는 영향을 주지 못하기 때문에 재협착과 무관한 결과로 나왔을 것으로 추정된다.

재협착이 발생한 군과 발생하지 않았던 군간에 Lp(a) 표현형 분포를 비교한 결과 두군 간에 유의한 차이가 없었고 두군 모두에서 S4와 S4/S4 표현형이

가장 많았다. Lp(a) 표현형별 재협착 발생 빈도의 차이를 비교한 결과 역시 각 표현형간에 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로부터 혈중 지질농도, Lp(a) 농도 및 Lp(a) 표현형등은 경피적 관상동맥 확장술후 재협착을 예견하는 지표로 이용되기는 어려울 것으로 사료된다.

요 약

급성 심근 경색증을 제외한, 허혈성 심장질환으로 경피적 관상동맥 확장술을 시행한 145명의 환자들을 대상으로 혈중 지질, apoprotein 및 lipoprotein(a)와 lipoprotein(a)의 표현형을 측정하고 재협착이 발생하는지를 추적 조사한 후 재협착이 발생한 71명의 환자군과 재협착이 발생하지 않았던 66명의 환자군을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 두 군간에 남녀 성비와 연령에는 차이가 없었다.
- 2) 허혈성 심장질환의 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨병, 흡연유무 및 관상동맥 질환의 가족력도 두 군간에 유의한 차이가 없었으며 관상동맥 확장술 시행전에 병변이 있었던 혈관과 병변의 모양과 길이, 협착의 정도도 두 군간에 유의한 차이가 없었다.
- 3) 혈중 총 cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol 및 총 cholesterol과 HDL-cholesterol의 비 LDL-cholesterol과 HDL-cholesterol의 비는 두 군간에 유의한 차이가 없었고 또한 apo A-I과 apo B 및 apo B와 apo A-I의 비도 두군간에 유의한 차이가 없었다.
- 4) Lp(a) 농도와 재협착 발생과는 유의한 상관관계가 없었고 Lp(a) 표현형의 분포도 두 군간에 의미있는 차이가 없었다.

이상의 결과로부터 혈중 지질농도, Lp(a) 농도 및 Lp(a) 표현형등은 경피적 관상동맥 확장술 시행후 재협착을 예견하는 지표로 이용되기 어려울 것으로 사료된다.

References

- 1) Gruntzing A : Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1 : 263, 1978
- 2) Landau C, Lange RA, Hillis LD : Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *NEJM* 330 : 981-93,

1994

- 3) Hollman J, Simpfendorfer C, Franco I, Whitlow P, Goormastic M : *Multivessel and single-vessel coronary angioplasty : A comparative study. Am Heart J* 124 : 9-12, 1992
- 4) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, et al : *Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. Circulation* 73 : 710-7, 1986
- 5) MERCATOR Study Group : *Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor Cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty ? Results of the MERCATOR study : A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Circulation* 86 : 100-10, 1992
- 6) Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, et al : *Restenosis after coronary angioplasty : A multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. J Am Coll Cardiol* 18 : 647-56, 1991
- 7) Meier B : *Total coronary occlusion : A different animal ? J Am Coll Cardiol* 17 : Suppl B : 50B-57B, 1991
- 8) Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF, Reeder GS, Bailey KR, Holmes DR Jr : *Initial and long-term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary artery occlusion. Circulation* 85 : 1003-11, 1992
- 9) Hermans WRM, Rensing BJ, Strauss BH, Serruys PW : *Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty : The search for a "magic bullet". Am Heart J* 122 : 171-87, 1991
- 10) Popma JJ, Califf RM, Topol EJ : *Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. Circulation* 84 : 1426-36 Editorial, 1991
- 11) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Multiople Risk Factor Intervention Trial : Risk factor changes and mortality results. JAMA* 248 : 1465-77, 1982
- 12) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawbar TR : *High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease : The Framingham study : Am J Med* 62 : 707-14, 1977
- 13) Austin GE : *Lipids and vascular restenosis. Circulation* 85 : 1623-15 , 1992
- 14) Foley JB, Younger K, Foley D, Kinsella A, Molloy M, Crean PA, Gearty G, Gibney M, Walsh MJ : *Lipids and fatty acids and their relationship to restenosis. Cathet Cardiovasc Diagn* 25 : 25-30, 1992
- 15) Durrington PN, Ishola M, Hung L, Arrol S, Bhatnagar D : *Apolipoprotein(a), AI, B and parental history in men with early onset ischemic heart disease. Lancet* 2 : 1070-73, 1988
- 16) Seed M, Hoppichler F, Reaceley D, McCarty S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G : *Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. NEJM* 322 : 1494-99, 1990
- 17) Rosengren A, Wilhelmsen L, Ericksson E, Risberg B, Wedel H : *Lipoprotein(a) and coronary heart disease : A prospective casecontrol study in a general population sample of middle aged men. BMJ* 310 : 1248-51, 1990
- 18) Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN, Shaefer EJ : *Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein AI and B and lipoprotein(a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 19 : 792-802, 1992
- 19) Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, Mc Lean JW, Xu QT, Millar CG, Lawn RM, Scanu AM : *Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogern. Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 3224-28, 1987
- 20) Mc Lean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM : *cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasmino gen. Nature* 330 : 132-7, 1987
- 21) Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachmann RL : *Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherogenesis. Nature* 339 : 303-5, 1989
- 22) Edelberg JM, Pizzo SV : *Lipoprotein(a) inhibits plasminogen activation in a template-dependent manner. Blood Coagul Fibrinolysis* 2 : 759-64, 1991
- 23) Jurgens G, Koltringer P : *Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease : A new approach to the assessment of risk for sutorke. Neurology* 237 : 513-5, 1987
- 24) Tyrell J, Cooke T, Reilly M, Colgan M, Moore D, Shanik DG, Bergin C, Feely J : *Lipoprotein [Lp(a)] and peripheral vascular disease. J Intern Med* 232 : 349-52, 1992
- 25) Cushing GL, Gaubatz JW, Nava ML, Burdick BJ, Bocan TMA, Guyton JR, Weilbaeher D, De Bakey ME, Lawrie GM, Morrisett JD : *Quantitation and localization of apolipoprotein(a) and B in coronary artery by-*

- pass vein grafts resected at re-operation. *Arteriosclerosis* 9 : 593-603, 1989
- 26) Cooke T, Sheehan R, Foley D, Reilly M, et al : *Lipoprotein(a) in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery disease*. *Circulation* 89 : 1593-98, 1994
 - 27) Shimizu Y, Nishikawa H, Motoyasu M, Aoki T, One N, Unno M, Kakuta Y, Konishi T, Nakano T : *Influence of Lp(a) on restenosis after coronary angioplasty*. *Kokyu To Junkun* 39 : 687-90, 1991
 - 28) Hearn JA, Donohue BC, Ba'albaki H, Douglas JS, King SB, Lembo NJ, Roubin GS, Sgoutas DS : *Usefulness of serum lipoprotein(a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *Am J Cardiol* 69 : 736-9, 1992
 - 29) Shah PK, Amin J : *Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty*. *Circulation* 85 : 1279-85, 1992
 - 30) Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M : *Transient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein*. *Atherosclerosis* 78 : 145-50, 1989
 - 31) Gore JM, Goldberg PJ, Matsumoto AS, Castelli WP, McNamara DM, Dahlen JE : *Validity of serum total cholesterol level obtained within 24 hours of acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 54 : 722-25, 1984
 - 32) Hegele RA, Feeman MR, Langer A, Connelly PW, Armstrong PW : *Acute reduction of lipoprotein(a) by tissue-type plasminogen activator*. *Circulation* 85 : 2034-38, 1992
 - 33) Lorenzo MD, Solivini P, Vida MLD, Maddaloni E : *Acute reduction of lipoprotein(a) by tissue-type plasminogen activator [letter : Comment]*. *Circulation* 87 : 1052-53, 1993
 - 34) Fredenwald WT, Levy RI, Fredrickson DS : *Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. *Clin Chem* 18 : 499-508, 1972
 - 35) Molinari E, Pichler P, Reschny A, Kostner : *Lp(a) phenotyping on the Phastsystem*. *From Immuno AG Abstract*, 1991
 - 36) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, Peterson KL, Reaves TJ, Williams DO, Winters W : *Guideline 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 (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)*. *Circulation* 78 : 486-502, 1988
 - 37) Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al : *Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty : Serial angiographic follow-up of 229 patients*. *J Am Coll Cardiol* 12 : 616-23, 1988
 - 38) Gregg JR, Kuntz PE, Silverman DI, Pasternak RC : *Effect of serum lipid levels on restenosis after coronary angioplasty*. *Am J Cardiol* 68 : 1431-35, 1991
 - 39) Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H et al : *Predictive value of apolipoproteins in a prospective study of coronary artery disease in men*. *Am J Cardiol* 69 : 1251-54, 1992
 - 40) Arora R, Konrad K, Badhwar K, Hollman J : *Restenosis after coronary angioplasty : A risk factor analysis*. *Cathet Cardiovasc Diagn* 19 : 17-22, 1990
 - 41) Schumacher M, Eber B, Toplak H, Klein W : *Routine lipid profile in patients with and without restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty [letter : Comment]*. *Am J Cardiol* 70 : 1640, 1992
 - 42) Austine GE, Hollman J, Lynn MJ, Meier B : *Serum lipoprotein levels fail to predict postangioplasty recurrent coronary artery stenosis*. *Cleve Clin J Med* 56 : 509-14, 1989
 - 43) Lange RA, Willard JE, Hillis LD : *Restenosis : The Achilles heel of coronary angioplasty*. *Am J Med Sci* 306 : 265-75, 1995
 - 44) Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK : *A cascade model for restenosis : A special case for atherosclerosis progression*. *Circulation* 86 : Suppl III : III-47-III-52, 1992
 - 45) Haudenschild CC : *Pathobiology of restenosis after angioplasty*. *Am J Med* 94 : Suppl 4A : 4A-40S-4A-44 S.
 - 46) Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J : *Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents*. *J Am Coll Cardiol* 21 : 26-34, 1993
 - 47) Loscalzo J : *Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease*. *Arteriosclerosis* 10 : 672-9, 1990
 - 48) Utermann G : *The mysteries of lipoprotein(a)*. *Science* 246 : 904-10, 1980
 - 49) Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM : *Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation*.

Arteriosclerosis 10 : 240-5, 1990

- 50) Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber H-J, Beisiegel U : *Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. Arteriosclerosis* 9 : 579-92, 1989
- 51) Levin EG, Miles LA, Fless GM, Scanu AM, Curtiss LK, Plow EF : *Inhibition of tissue plasminogen activator(t-PA) secretion from human endothelial cells by Lp(a) and low density lipoprotein(LDL). Circulation* 82(suppl III) : III-599, 1990
- 52) Snyder ML, Fless GM, Polacek D, Scanu AM : *Human monocyte derived macrophages degrade Lp(a) differently than LDL. Circulation* 82(suppl III) : III-91, 1990
- 53) Black A JR, Anderson HV, Roubin GS, Powelson SW, Douglas JS Jr, King SB III : *Repeat coronary angioplasty : Correlates of a second restenosis. J Am Coll Cardiol* 11 : 714-8, 1988
- 54) Quigley PJ, Hlatky MA, Hinohara T, et al : *Repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty and predictors of recurrent restenosis. Am J Cardiol* 63 : 409-13, 1989