

## 스텐트 재협착 병변에 대한 방사선 치료 후 스텐트 인접 부위는 안전한가?

전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소

박 옥 영 · 정 명 호

### Is Adjacent Segment Safe after the Brachytherapy for Coronary Stent Restenosis?

Ok Young Park, MD and Myung Ho Jeong, MD

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

관상동맥 질환의 치료 방법으로서 1980년대 후반에 스텐트가 도입되어 내막박리 등을 효과적으로 치료할 수 있었으나, 관상동맥 스텐트 시술 후에도 재협착률은 10 내지 30%로서 비교적 높은 편이다. 이러한 스텐트 내 재협착 치료를 위하여 반복적인 풍선 확장술, 죽상 반 절제술, 레이저 절제술, 스텐트 반복 시술 등을 시행 하여도 재발률이 50~85%에 이른다.<sup>1)2)</sup>

스텐트 재협착 병변에 관상동맥 내 국소 방사선 치료

p176-182 참조

법 (brachytherapy)은 현재 효과적으로 보고 되고 있으며 <sup>192</sup>Ir(Iridium)을 이용한 r-방사선, <sup>90</sup>Y이나 <sup>32</sup>P를 이용한 β-방사선이 사용되며 국내에서는 <sup>188</sup>Re-MAG3나 <sup>188</sup>Re-DTPA, <sup>166</sup>Ho-filled 또는 coated balloon 및 <sup>99m</sup>Tc-HMPAO 국소전달요법 등이 사용되고 있다.<sup>3-8)</sup>

감마 방사선치료 효과를 조사한 SCRIPPS(Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting) 연구 결과 방사선치료 군에서 6개월의 목

표혈관 재개통술비율(target vessel revascularization rate : TVR)이 감소되고 그 효과가 3년째에도 유지가 되었다. r-WRIST(Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial) 연구에서도 6개월의 재협착률, 목표혈관 재개통술비율이 각각 대조군 58%, 67.7%, <sup>192</sup>Ir군 19%, 26.2%로서 SCRIPPS 연구와 비슷한 결과를 보였다. 다기관 무작위 비교연구인 GAMMA-1 연구에서도 9개월의 event-free survival이 방사선 치료군에서 높았다.<sup>9)</sup>

베타 방사선치료는 START(Stent And Radiation Therapy)연구에서 <sup>32</sup>P 가stent내 재협착에서 그 효과가 입증되었고, β-WRIST 방사선 치료군은 6개월의 재협착률 22%, TVR 34%로서 <sup>90</sup>Y이 효과적이었다. 또한 INHIBIT(Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stetnt Trial), BRITE(Beta Radiation To Prevent In-Stent Restenosis), CURE(Columbia University Restenosis Elimination) 등 연구에서도 방사선 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 좋은 성적을 보였다.<sup>9)</sup>

관상동맥 내 국소 방사선 치료법 후 원위부와 근위부에 발생하는 경계부 재협착(edge restenosis)이 <sup>32</sup>P stent 시술 후 stent 말단부위의 재협착이 높은 비율로 발생하였고 catheter와 radioactive 스텐트를 이용한

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지  
전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학연구소  
전화 : (062) 220-6243 · 전송 : (062) 228-7174  
E-mail : myungho@chollian.net

방사선 치료에서도 발생되었다. 경계부 재협착의 정확한 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 혈관 손상(geographic miss)과 경계부의 불충분한 양의 방사선 조사가 신생내막의 증식을 일으켰을 것으로 생각되고 있다.<sup>10)</sup> 경계부 재협착을 줄이기 위한 시도로 길이가 긴 source train을 이용하였으나 경계부 재협착을 효과적으로 감소시키지 못하였고 혈관 손상을 줄이는 방법으로 임상 결과를 호전시키지 못하였다.

Mintz 등<sup>11)</sup>은 스텐트 인접 병변의 재협착이 일차적으로 관상동맥의 혈관 재형성(remodeling)에 의하여 발생한다고 보고하였고, 다른 혈관 내 초음파 연구에서는 신생내막 조직 증식이 관여하며 연속적인 참조 분절의 죽상반 부하정도가 스텐트 변연부 재협착의 중요한 예측인자였다. 양 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 대조군 스텐트 인접 분절의 주요변화가 후기 혈관내경의 손실 때문이며 원인으로 외부 탄성막 단면적 감소와 죽상반, 중막 단면적의 증가가 각각 77%, 23%를 차지하였다. Beta Energy Restenosis Trial(BERT)-1.5 연구 등에서 방사선 조사를 받은 분절은 외부 탄성막 용적이 증가하였고 혈관 내경 용적은 변화가 없었으나 방사선 조사의 가장자리 분절은 외부 탄성막 용적의 변화 없이 혈관내경 용적의 감소하는 기하학적 혈관 재형성의 개념을 제시하였다.<sup>13)14)</sup> 양 등<sup>12)</sup>의 연구에서도 방사선 조사를 받은 분절은 혈관 내경 단면적의 변화 없이 외부 탄성막 단면적이 증가하였고 혈관 확장이 발생하였다.

최근 방사선 조사 3개월 후 죽상중 절제술로 얻은 스텐트내 재협착 조직에서 콜라겐을 함유한 풍부한 세포 외기질이 관찰되었으나 세포성분인 myofibroblast는 적었으며 내피세포가 없었고 활발한 증식의 증거가 없었다.<sup>15)</sup> 최근 본 교실에서 시행하고 있는 돼지 관상동맥 재협착 병변에 대한 조직병리학 검사 소견 및 관상동맥 스텐트 재협착 병변에 대한 직선형 죽상중 절제술(directional coronary atherectomy)에 의한 조직병리검사에서 스텐트 재협착 병변은 세포증식보다는 collagen 및 proteoglycan과 같은 세포외기질 증식이 주요한 성분으로 구성되어 있었으며,<sup>16)</sup> 방사선 치료 후에는 세포증식보다는 세포외기질이 더욱 중요할 것으로 생각되고 있다. 방사선 치료를 받은 스텐트 인접 분절에서는 대조군과 비교하여 의미 있는 혈관의 확장이 발생하였는데 이는 내피세포의 재생 억제 및 세포증식의 억제와 관련된 세포외기질의 역할이 역시 중요할 것으로 생각

되며 신생내막 외에 중막 및 외막내의 조직이 혈관 확장에 기여하는 것으로 생각된다.

양 등<sup>12)</sup>의 방사선 조사 후 스텐트 재협착 병변의 주변 혈관의 변화에 관한 연구는 향후 스텐트 재협착 병변에 대한 방사선 치료를 시술하는데 있어서 스텐트 내 병변과 더불어 매우 중요한 의미가 있는 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Bittl JA. *Advances in coronary angioplasty*. *N Engl J Med* 1996;335:1290-302.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Hong MK, Park SW, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Rhee KS, Sun F, Song JM, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. *Intravascular ultrasound analysis of beta radiation therapy for diffuse in-stent restenosis to inhibit intimal hyperplasia*. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:169-73.
- 5) Jeong MH, Kim W, Ahn YK, Park JT, Cho JG, Park JC, Park KB, Kang JC. *Beta-radiation therapy using a holmium-166-coated balloon inhibits porcine coronary stent restenosis*. *Am J Cardiol* 2002;90:TCT260.
- 6) Jeong MH, Rhew JY, Kim W, Kim JH, Bom HS, Park KB, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Baik YH, Kang JC. *The effects of beta-radiation using Ho-166 coated balloon on coronary endothelial function in a porcine model*. *Am J Cardiol* 2002;90:TCT277.
- 7) Kim W, Jeong MH, Kim SH, Park US, Park OY, Kim JH, Jeong HJ, Bom HS, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC. *A novel method of brachytherapy using local delivery of <sup>90m</sup>Tc-HMPAO for coronary stent restenosis*. *Korean Med J*. In press.
- 8) Kim W, Jeong MH, Lee SR, Park OY, Kim JH, Choi JM, Kim IS, Jeong WK, Rhew JY, Yum JH, Bom HS, Choi SJ, Park KB, Ahn YK, Park JT, Cho JG, Park JC, Kang JC. *The effects of beta-radiation using Ho-166 coated balloon on neointimal hyperplasia in a porcine coronary stent restenosis model*. *Korean Circ J* 2002;32:398-406.
- 9) Hafeez N. *Prevention of coronary restenosis with radiation therapy: a review*. *Clin Cardiol* 2002;25:313-22.
- 10) Mintz GS, Weissman NJ, Fitzgerald PJ. *Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy*. *Circulation* 2001;104:1320-5.
- 11) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. *Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study*. *Circulation* 1996;94:35-43.
- 12) Yang YM, Hong MK, Park SW, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim YH, Lee JW, Song JM, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. *Intravascular ultrasound analysis of nonstented*

- adjacent segments in diffuse in-stent restenosis treated with radiation therapy with a Rhenium-188-filled balloon. Korean Circulation J 2003;33:189-95.*
- 13) Sabate M, Serruys PW, van der Giessen WJ, Ligthart JM, Coen VL, Kay IP, Gijzel AL, Wardeh AJ, den Boer A, Levendag PC. *Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and -radiation therapy: a three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation 1999;100:1182-8.*
  - 14) Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, Mehran R, Leiboff B, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Weissman NJ. *Serial intravascular ultrasound assessment of the efficacy of intra-coronary gamma-radiation therapy for preventing recurrence in very long, diffuse, in-stent restenosis lesions. Circulation 2001;104:856-9.*
  - 15) Lowe HC, Mino M, Mark EJ, Mac Neill BD, Palacios IF, Houser SL. *Histopathology of coronary in-stent restenosis following gamma brachytherapy. Heart 2003;89:11-3.*
  - 16) Park OY, Jeong MH, Kim JH, Kim JH, Park WS, Kim W, Ahn YK, Park JT, Cho JG, Park JC, Kang JC. *The role of extracellular matrix in the porcine coronary stent restenosis. Korean Circulation J 2003;33:121-9.*