

Flexible Coil(Gianturco-Roubin) Coronary Stent

삽입후의 혈관 병리 소견*

— 증례 보고 —

연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장내과, 아주대학교 의과대학 순환기 내과**
하중원 · 조승연 · 김한수** · 차동훈 · 장양수 · 정남식 · 심원흠 · 김성순

연세대학교 의과대학 병리학교실

신 동 환

연세대학교 의과대학 심장혈관센터 흉부외과

강 면 식

= Abstract =

Vascular Pathologic Findings after Flexible Coil(Gianturco-Roubin) Coronary Stent Implantation

— A Case Report —

Jong-Won Ha, M.D., Seung-Yun Cho, M.D., Han-Soo Kim, M.D.,**

Dong Hoon Cha, M.D., Yang-Soo Jang, M.D., Namsik Chung, M.D.,

Won-Heum Shim, M.D., Sung-Soon Kim, M.D.

Cardiology Division Yonsei Cardiovascular Center Yonsei University, Seoul, Korea

*Department of Cardiology Ajou University**, Suwon, Korea*

Dong-Whan Shin, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University, Seoul, Korea

Meyun-Sik Kang, M.D.

Department of Cardiothoracic Surgery Yonsei Cardiovascular Center Yonsei University, Seoul, Korea

The morphologic changes in atherosclerotic coronary artery after placement of flexible coil (Gianturco-Roubin) coronary stent are described. The stented region was reendothelialized and there was proliferation of fibromyxoid tissue at intimal layer. There was no significant inflammatory reaction to stent wires.

KEY WORDS : Vascular pathology · Flexible coil stent.

서 론

경피적 경혈관 관동맥 확장 성형술(percutaneous

*본 논문의 일부는 1993년 추계 순환기학회에서 발표되었음.

transluminal coronary angioplasty, 이하 PTCA라 칭함)은 폐쇄성 관동맥질환 환자의 치료에서 널리 활용되고 있는 대단히 유용한 중재술이다. 하지만 PTCA가 가지고 있는 문제점은 시술후 약 2~10%에서 일어날 수 있는 급성폐쇄와 시술후 6개월이내에

증 례

약 30~35%의 환자에서 볼 수 있는 확장병소의 개협착이다¹⁻³⁾. 여러 장비와 시술 술기의 많은 발전에도 불구하고 PTCA를 시행받는 모든 환자중 약 2~10%에서 시술후 급성폐쇄가 일어나며 시술후 관찰되는 내막박리는 그 경과를 예측하기 어려움으로 인하여 이에 대한 치료의 방향에 많은 어려움이 있어왔다. 이와 같은 한계점을 극복하기 위해 많은 새로운 기구가 개발되어 사용되고 있는데 그 중 stent는 확장병소에 삽입되어 기계적으로 확장병소를 지지해주는 버팀목과 같은 역할을 하여 혈관내막이나 intimal flap을 혈관벽에 고정시키고 확장직후 혈관의 recoil을 억제함으로써 시술후 관동맥 혈류를 최대한으로 유지시킬 수 있는 방법으로 최근 여러 가지 유형이 개발되어 많이 이용되고 있으며 여러 임상 연구 결과 그 유용성이 보고되고 있다⁴⁻⁶⁾. Flexible coil(Gianturco-Roubin) stent는 0.006inch 직경을 가진 단일 선의 stainless steel로 원형의 interdigitating loop의 구조를 가지고 있으며 PTCA후 급성 폐쇄나 임박 폐쇄의 치료에 있어 많이 이용되고 있다⁷⁻⁹⁾. 여러 동물 실험에서 관동맥내 stent 삽입후 단기 혹은 장기간에 걸친 형태학적 변화에 대한 결과가 보고된 바 있으나 사람에서의 이와 같은 관찰에 대한 보고는 드물다. 그 이유로는 stent 삽입이 시행된 환자의 수가 상대적으로 많지 않고 시술의 성공율이 높음으로 인하여 병리학적 관찰을 위한 재료를 얻는데 많은 어려움이 있기 때문으로 생각된다¹⁰⁾. 최근에 이와 같은 stent의 사용이 증가되고 시술후 재협착 등이 보고되고 있기 때문에 stent삽입후 병리 소견이 중요할 것으로 생각된다.

저자 등은 우관동맥에 flexible coil stent 삽입후 재협착으로 관동맥우회술을 시행받은 환자에서 stent삽입후 관동맥내 혈관 병리 소견을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1993년 3월부터 12월까지 252명의 환자에서 PTCA가 시행되었으며 이 중 33명의 환자에서 34개의 관동맥에 34개의 flexible coil stent의 삽입이 시도되었다. 이 중 1명의 환자에서 stent삽입후 재협착으로 관동맥우회술을 시행하여 병리학적 검사가 가능하였다.

환 자 : 박○근, 남자 73세.

주 소 : 흉통.

과거력 : 60갑년의 흡연력.

가족력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 환자는 내원 11년전부터 운동시 흉통이 있어 개인 병원에서 약물치료를 해오던중 내원 1달전 두차례의 안정시 흉통이 있어 내원하였다. 내원후 시행한 관동맥 조영술상 좌전하행동맥이 완전폐쇄되었으며 95% 내경협착이 좌회선지 원위부 및 우관동맥 원위부에서 관찰되어 우관동맥 원위부에 flexible coil stent(3.5/20mm)를 선택적 시술로 삽입하였다. 시술 1개월후 흉통이 재발하여 관동맥조영술후 스텐트 삽입부위에 재협착소견 관찰되어 관동맥우회술을 시행하였다.

신체 검사 소견 : 신장 174cm, 체중 77kg이었으며 내원당시 혈압 130/90mmHg, 맥박은 60/분이었다. 경정맥의 울혈은 없었으며 흉부청진상 제1심음, 제2심음은 정상이었으며 제3심음은 들리지 않았다. 심첨부에서 2/6단계의 범수축기 심잡음이 청진되었으며 폐야에서 수포음은 들리지 않았다. 혈청 생화학 검사상 BUN/Cr이 30.8/4.0으로 증가된 것이외에 이상 소견없었다.

심전도 검사 : 정상 동조율이었으며 precordial lead에서 poor progression of R wave 소견이 관찰되었다.

관동맥조영술 및 PTCA소견 : 처음 내원 당시 관동맥조영술상 좌전하행동맥은 완전폐쇄되었으며 좌회선지 및 우관동맥의 원위부에 약 95%의 내경협착 소견이 관찰되었다(Fig. 1-A). 좌심실 조영술상 전벽의 무운동이 관찰되었으며 좌심실확장말기압은 30 mmHg, 좌심실 구혈율은 32%였다. 좌전하행동맥에 대한 PTCA를 시행하였으나 실패하였으며 우관동맥의 원위부에 선택적 시술로 flexible coil(3.5/20mm) 스텐트를 삽입을 시도하였다. 병변부위에 스텐트를 위치한후 풍선 확장을 시킨 직후 환자의 수축기 혈압이 50mmHg로 감소되면서 의식 소실 및 전신 경련이 있어 기관지 삽관 및 심폐소생술을 시행하였다. 환자는 즉시 의식을 회복하였으며 중환자실로 옮겨진

후 전신상태 호전후 퇴원하였다. 퇴원 1개월후 재차 흉통이 있어 내원후 시행한 관동맥 조영술상 우관동맥 원위부의 스텐트가 삽입된 부위에 약 80%의 재협착 소견이 관찰되었다(Fig. 1-B).

관동맥우회술소견: 우관동맥의 원위부에 삽입된 스텐트를 제거한후 좌측복재정맥을 이용하여 좌전하행동맥 원위부, 좌회선지 원위부 및 우관동맥 원위부에 관동맥우회술을 시행하였다.

병리적 검사

Villanueva Bone Staining Procedure¹¹⁾.

Specimen을 70% 알콜에 고정후 Villanueva bone stain용액에 3~6일 동안 염색한다. 70%, 80%, 95%,

100% 알콜에서 각각 1시간 이상 탈수시킨다. Methylmethacrylate monomer에서 2단계에 걸쳐 infiltration시킨다. Methylmethacrylate polymer와 monomer를 섞어서 만든 수지에 포매한다. 37℃ 항온기안에서 30일 동안 중합반응을 시킨다. Hard tissue microtome(Crystal cutter, Maruto Instrument, Japan)에서 두께 300~400um로 자른다. Lapping machine(Maruto Instrument, Japan)에서 60~80um까지 grinding한다. 손으로 경조직 연마지상에서 20~30um까지 연마한다. 알콜에서 단계적으로 탈수하고 balsam을 봉입한다.

병리 조직 소견(Fig. 2)

Stent가 삽입된 우관동맥 원위지에서 주로 혈관

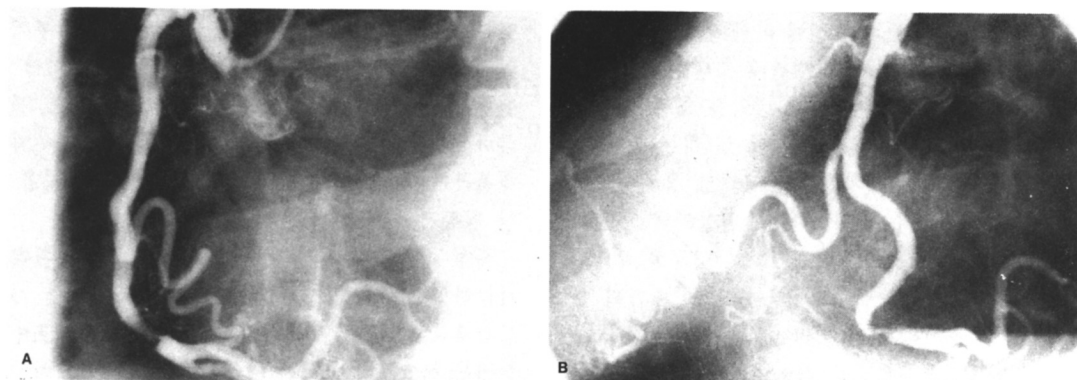


Fig. 1. Panel A : Angiogram of right coronary artery before stent implantation. Severe eccentric luminal narrowing at distal right coronary artery. panel B : Angiogram of right coronary artery : Restenosis after stent implantation. Note the significantly narrowed previously stented segment at distal right coronary artery.

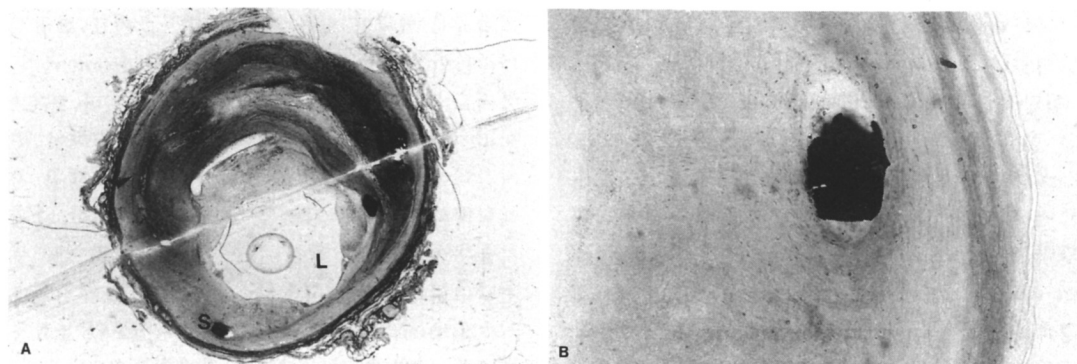


Fig. 2. A) Low-power light micrograph of stented vessel segment. Eccentric intimal fibromyxoid proliferation. Arrow indicate the internal lamina($\times 40$). B) High-power light micrograph revealed no evidence of foreign reaction around stent strut($\times 400$). L : vessel lumen, S : stent strut.

내막에 심한 섬유 점액성 조직의 증식(proliferation of fibromyxoid tissue)으로 인한 편재성 협착(eccentric stenosis)을 보이고 있다. 약간의 fibroblast의 증식이 관찰되었으며 혈관내 혈전은 관찰되지 않았다. 염증 세포의 침윤과 foam cell의 증식은 미미하여 hard plaque와 soft plaque의 이행형이라고 생각되었다.

고 안

Flexible coil stent는 PTCA후 내막박리로 인한 혈관의 형태학적 변형 및 혈관 탄성에 의한 수축을 예방하기 위한 방법으로 고안되어 최근 급성 폐쇄나 임박폐쇄의 치료에 있어 좋은 조기 임상 결과들이 보고되고 있다^{4,6)}. PTCA후 혈관 폐쇄에 관여하는 병태생리 기전으로 혈관 벽의 손상, 죽상반내로의 출혈, 혈전 형성, 혈관의 탄성에 의한 수축 및 혈관의 경련 등이 알려져 있다¹²⁻¹⁴⁾. 혈관내 스텐트라는 지지 구조물을 설치함으로써 박리된 내막을 혈관벽에 고정시키고 혈관의 탄성에 의한 수축 및 경련 등을 방지하여 혈관의 내경을 확장시킨 상태로 유지시키고 이로 인하여 관동맥 혈류 상태가 원활하여 혈전의 형성을 막을 수 있다. 초기에는 PTCA후 급성 폐쇄가 온 환자에서 응급관동맥우회술을 시행할 때까지 관동맥 혈류를 유지하기 위한 방법(a bridge to bypass surgery)으로 이용되었다가 최근에는 수술적 치료를 대체하는 방법으로 많이 이용되고 있다. Flexible coil 스텐트의 임상적 유용성을 평가하기 위한 multicenter study⁹⁾결과 518명의 환자에서 스텐트의 삽입을 시도하여 95.4%의 시술 성공율과 함께 사망율 2.2%, 응급관동맥우회술 4.3%, 심근 경색 5.5% 등의 빈도가 보고되었다. 그러나 스텐트 삽입후 재협착율이 39%로 일반적인 PTCA와 비교시 재협착율에 있어서는 많은 진전을 보지 못하고 있다. Ellis등¹⁵⁾도 Palmaz-Schatz 스텐트 삽입후 재협착율이 36.4%로 보고하고 있으며 특히 다수의 스텐트를 삽입할 경우 재협착의 위험이 높음을 보고하였다. George등⁹⁾은 Flexible coil stent multicenter study에서 삽입한 스텐트의 수 및 내경과 재협착율과는 유의있는 관계가 없다고 하였다. 재협착의 양상에 대하여 여러 임상적 요인 및 PTCA와 연관된 시술적 요인에 대한 보고가 많은 반면 재협착의 혈관 병리 소견에 대한 보고는 드문 실정이다. 스텐트 삽입이 시도된 환자의 수가 상대적으로 많지

않고 시술의 성공율이 높음으로 인하여 병리 검사를 위한 재료를 얻기 어려움이 그 원인으로 생각된다. Schatz등⁶⁾은 Palmaz-Schatz 스텐트의 초기 임상 경험을 보고한 논문에서 평활근이 스텐트 철선 주위로 증식하여 재협착이 온 부위를 형성하였다고 하였다. Anderson등¹⁰⁾은 flexible coil 스텐트 삽입후 사망하거나 관동맥우회술을 시행받음으로 인하여 병리검사가 가능하였던 4예의 환자에서 혈관 병리 소견을 보고한 바 있다. Stent 삽입후 3주 이내에서의 관동맥 소견은 스텐트 철선 주위로 많은 호산구성 간질조직(eosinophilic interstitium)을 함유하고 있는 spindle-shaped의 평활근이 증식중인 소견을 관찰할 수 있었으며 스텐트 삽입후 각각 19주 및 24주된 이식된 복재정맥(saphenous vein graft)에서는 스텐트 철선을 덮고 있는 조직이 주로 많은 호산구성 세포질을 갖고 있지만 간질세포가 적은 평활근에 의하여 이루어져 있음을 관찰하였다. 이와 같은 평활근은 분비성 표현형(secretory phenotype)을 갖고 있는 것으로 생각되나 19주에서 24주후에는 분비성 표현형을 가진 평활근이 수축성 표현형(contractile phenotype)을 가진 평활근으로 변한다.

특히 이식된 복재정맥에서 스텐트 삽입후 관찰이 가능하였던 2예에서 재협착이 스텐트 부위에 가장 심하게 관찰되었는데 2예 모두 시술후 관동맥조영술 상에는 시술부위의 혈관 내경이 만족할 만큼 확장되었었다. 다시 말해서 스텐트 삽입이 시술후 만족할 만한 혈관의 내경확장을 얻을 수 있었으나 스텐트 철선 주위로 신생내막조직의 증식(neointimal proliferation)으로 인한 재협착을 방지할 수 없었다. 시술전 재협착의 병력이 있는 환자에서는 스텐트 삽입직후 만족할만한 혈관의 내경확장 및 혈관 geometry의 회복에도 불구하고 재협착을 예방할 수 없었다. PTCA후 여러 차례 재협착이 왔거나 시술후 재협착이 빠른 시간내에 오는 환자에서 재차 PTCA를 시행할 경우 재협착의 위험이 높다는 것은 잘 알려져 있다. 스텐트 시술후 에도 이와 같은 경우는 비슷한 것으로 생각된다. Ellis등¹⁵⁾은 재협착이 있었던 환자에서 단일 Palmaz-Schatz 스텐트 삽입후 재협착의 빈도가 높았음을 보고한 바 있다. 이와 관련된 기전으로 PTCA로 인한 동맥의 손상이 평활근의 표현형을 수축성에서 합성형으로 변화시키며 이와 같은 합성형 평활근이 많은 부위에 재차 손상이 가해질 경우 재협착의 위험이

증가되는 것으로 생각되고 있다. 본 증례에서는 가능하지 않았으나 재협착에서 여러 growth factor들에 대한 역할이 중요시 되고 있으므로 병리 재료에서 growth factor에 대한 분석이 중요할 것으로 생각된다.

최근 혈관내시경(angiосcopy) 등이 혈관내 스텐트 삽입후 형태 변화의 관찰에 유용함이 보고되고 있어 스텐트 시술후의 재협착의 형태학적 연구에 많은 도움이 될 것으로 생각된다. Ueda등¹⁶⁾은 PTCA 직후 급성 혹은 아급성 폐쇄가 있거나 PTCA후 재협착이 온 21명의 환자에서 balloon-expandable Wiktor 스텐트를 삽입한 후 시술 직후, 시술 8~45일 후 및 시술 65~142일 후 혈관내시경을 시행하였다. 스텐트 삽입 직후 및 스텐트 시술 18일까지도 모든 예에서 혈관내시경상 신생 내막조직에 의하여 덮혀있지 않은 소견을 관찰하였으며 시술 65~142일 후 시행한 혈관내시경 소견에서는 모든 예에서 스텐트가 신생내막조직에 의하여 덮혀 있는 것을 관찰하였다. 이와는 대조적으로 Schatz등¹⁷⁾은 잠견에서 Palmaz-Schatz 스텐트 삽입 1주후 스텐트가 신생내막조직에 의하여 덮혀 있음을 보고한 바 있다. 이들 연구가 비록 대상 및 혈관내막의 관찰 방법이 다르기는 하였으나 이와 같은 관찰로 미루어 혈관내 삽입된 스텐트의 종류에 따라 혈관과 스텐트간의 작용 및 혈관내 신생내막조직 증식의 정도에 차이가 있을 가능성을 시사하며 이 같은 사실은 스텐트 삽입후 항응고요법의 기간 역시 삽입된 스텐트의 종류에 따라 조정되어야 할 것을 시사한다. 혈관 내시경과 함께 혈관내 초음파(intravascular ultrasound)가 스텐트 시술후 혈관의 형태학적 관찰에 유용¹⁸⁾함이 많이 보고되고 있으며 스텐트 시술후 재협착 환자에서 병리 소견, 혈관내시경과 함께 스텐트 시술후 혈관의 변화 관찰에 유용할 것으로 생각된다.

References

- 1) Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W : Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 316 : 1127, 1987
- 2) Simpfendorfer C, Belardi J, Bellamy G, Galan K, Franco I, Hollman J : Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusion after percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Cardiol* 59 :

267, 1987

- 3) Mabin TA, Holmes DR, Smith HC, Vliestra RE, Bove AA, Reeder GS, Chesbro JH, Bresnahan JF, Orzulack TA : Intracoronary thrombus : Role in coronary occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 5 : 198, 1985
- 4) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L : Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316 : 701, 1987
- 5) Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al : Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 324 : 13, 1991
- 6) Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al : Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent : Initial results of a multicenter study. *Circulation* 83 : 148, 1991
- 7) Roubin GS, Robinson KA, King SB, et al : Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation* 76 : 891, 1987
- 8) Robinson KA, Roubin GS, Siegel RJ, Black AJ, Apkarian RP, King SB : Intraarterial stenting in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 78 : 646, 1988
- 9) George BS, Voorhees WD III, Roubin GS, Fearnot NE, Pinkerton CA, Raizner AE, King SB, Holmes DR, Topol EJ, Kereiakes DJ, Hartzler GO : Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty : Clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 22 : 135, 1993
- 10) Anderson PG, Bajaj RK, Baxley WA, Roubin GS : Vascular pathology of balloon-expandable flexible coil stents in humans. *J Am Coll Cardiol* 19 : 372, 1992
- 11) Maniopoulos C, Rodriguez A, Deporter DA, Melcher AH : An improved method for preparing histological sections of metallic implants. *Int J of Oral & Maxillofacial Implants* 1 : 31-37, 1986
- 12) Meier B : Restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J* 9(suppl c) : 1, 1988
- 13) Zollkofer CL, Chain J, Salomononitz E, Runge W, Bruchlmann WF, Castaneda-Zuniga WR, Amplatz K : Percutaneous transluminal angioplasty of the aorta : Light and electron microscopic observations in normal and atherosclerotic rabbits. *Radiology* 151 : 355, 1984
- 14) Essed CE, van den Brand M, Becker AE : Transluminal coronary angioplasty and early restenosis : Fibrocellular occlusion after wall laceration. *Br Heart J* 49 : 393, 1984

- 15) Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, et al : *Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries : Initial results of a multicenter experience. Circulation* 86 : 1836, 1992
- 16) Ueda Y, Nanto S, Komamura K, Kodama K : *Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angioscopy. J Am Coll Cardiol* 23 : 341, 1994
- 17) Schatz RA, Palmaz JC, Tio F, Garcia F, Garcia O, Reuter SR : *Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. Circulation* 76 : 450, 1987
- 18) Laskey WK, Brady ST, Kussmaul WG, Waxler AR, Krol J, Herrmann HG, Hirshfeld JW Jr, Sehgal C : *Intravascular ultrasonographic assessment of the results of coronary artery stenting. Am Heart J* 125 : 1576, 1993