

미만성 스텐트 내 재협착 병변에 대한 근접 방사선 치료 효과에 대한 혈관 내 초음파 장기추적 검사 소견

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실,¹ 핵의학과학교실²

이봉기¹ · 홍명기¹ · 이명준¹ · 김성두¹ · 이세환¹ · 박창범¹ · 양태현¹ · 김민규¹
이승환¹ · 김영학¹ · 오승준² · 문대혁² · 이철환¹ · 김재중¹ · 박성욱¹ · 박승정¹

Late Intravascular Ultrasound Findings of Patients Treated with Brachytherapy for Diffuse In-Stent Restenosis

Bong-Ki Lee, MD¹, Myeong-Ki Hong, MD¹, Myeong-Joon Lee, MD¹, Seong-Doo Kim, MD¹, Se-Whan Lee, MD¹, Chang-Beom Park, MD¹, Tae-Hyun Yang, MD¹, Min-Kyu Kim, MD¹, Seung-Whan Lee, MD¹, Young-Hak Kim, MD¹, Seung-Jun Oh, PhD², Dae-Hyuk Moon, MD², Cheol Whan Lee, MD¹, Jae-Joong Kim, MD¹, Seong-Wook Park, MD¹ and Seung-Jung Park, MD¹

¹Department of Medicine and ²Nuclear Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The long-term effects of β -irradiation on intimal hyperplasia (IH) within the stented segment and vessel, and the lumen dimensions of non-stented adjacent segments, have not been sufficiently evaluated in patients with ISR. The long-term (24 months) effects of β -irradiation (¹⁸⁸Re-MAG₃-filled balloon) were evaluated using intravascular ultrasound (IVUS) in patients with in-stent restenosis (ISR). **Subjects and Methods :** A two-year follow-up IVUS was performed in 30 patients with patent ISR segments at the 6-monthly follow-up angiography. Serial IVUS images were acquired at 5 equidistant intra-stent sites and 3 different reference segment sites (1, 2 and 4 mm from stent margin). **Results :** The mean intra-stent IH area and IH burden significantly increased between 6 and 24 months from 2.1 ± 1.1 to 2.6 ± 1.4 mm² ($p < 0.001$) and from 26 ± 10 to $33 \pm 14\%$ ($p < 0.001$), respectively. There were significant decreases in the mean external elastic membrane (from 10.1 ± 3.9 to 9.7 ± 3.9 mm², $p = 0.015$) and lumen area (from 5.6 ± 2.3 to 5.1 ± 2.3 mm², $p = 0.021$) within the distal reference segments between 6 and 24 months. Target lesion revascularization (TLR) was performed between 6 and 24 months in 6 patients (20%) following the β -irradiation therapy. There were no significant differences between the TLR and non-TLR groups, with the exception of a smaller minimum lumen CSA at 24 months in the TLR group. **Conclusion :** Because of a small amount of late loss between 6 and 24 months, most irradiated ISR vessel segments remained stable for up to 2 years. However, quantitative evidence of late catch-up was evident in most patients and was significantly associated with 24-month TLR in some patients with a smaller minimum lumen area. (Korean Circulation J 2004;34(9):856-864)

KEY WORDS : Intravascular ultrasonography, intravascular ; Stents ; Brachytherapy.

논문접수일 : 2004년 4월 8일

심사완료일 : 2004년 6월 28일

교신저자 : 박성욱, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

전화 : (02) 3010-3153 · 전송 : (02) 486-5918 · E-mail : swpark@amc.seoul.kr

서 론

현재까지의 스텐트 내 재협착 병변에서의 근접 방사선 치료(intracoronary brachytherapy)에 대한 연구들에 의하면 6개월 재협착률(restenosis rate)과 9개월 표적병변 재개통율(target lesion revascularization rate)이 대조군에 비해 의미 있게 감소한다고 보고하고 있다.¹⁻⁶⁾ 6개월째의 혈관내 초음파(intravascular ultrasound; IVUS) 분석연구에서 초회 및 재발성 스텐트 내 재협착의 원인이 되는 내막 증식의 유의한 억제 확인된 것도 이를 뒷받침한다.⁷⁻⁹⁾ 스텐트 내 재협착 병변에 대해 rhenium-188-mercaptoacetyltriglycine (¹⁸⁸Re-MAG₃)를 이용한 베타 방사선 근접치료를 했던 본 교실의 이전 연구에서도 같은 결과가 나타난 바 있으며,³⁾⁹⁾ 최근의 임상 및 관동맥 조영술적 연구들은 근접 방사선 치료의 장기적(≥2년) 효과를 보여주고 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 한편, 관동맥 내 근접방사선 치료 6개월 이후에 발생하는 지연성 혈전증 및 재협착도 보고되고 있지만,¹⁾⁴⁾¹³⁾¹⁴⁾ 스텐트 내 재협착 병변의 근접치료의 6개월 이상의 장기 효과에 대한 혈관 내 초음파 연구는 거의 없는 실정이다. 스텐트 내 재협착이 아닌 병변에 방사능 스텐트(radioactive stent)를 적용한 환자들에 대한 연구에서, 6개월의 내막 증식은 억제되었으나, 방사능 스텐트시술 후 12개월째에 오히려 내막 증식이 활발히 일어난 지연성 추격(late catch-up) 현상이 관찰되었다.¹⁵⁾ 이에 본 연구에서는 미만성 스텐트(diffuse in-stent restenosis) 재협착 환자들에서 ¹⁸⁸Re-MAG₃ 충만풍선을 이용한 베타 방사선 치료 후, 일련의(방사선 치료직후, 6개월 및 24개월) 혈관 내 초음파 연구를 통해 근접치료의 장기적 효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자

미만성 스텐트 내 재협착(병변길이>10 mm, 내경협착>50%) 환자들에서 ¹⁸⁸Re-MAG₃가 충만된 풍선도자로 베타-방사선치료를 시행 하였다.³⁾ 대상자들은 객관적인 심근 허혈의 증거가 있으며, 협심증을 동반한 관상동맥의 미만성 스텐트 내 재협착이 있고 방사선 치료에 대해 동의 한 72명의 환자들로 구성되었다. 72시간 내의 급성 심근경색증 환자, 신기능 저하 환자, 임신부,

항혈소판 요법의 금기요인이 있거나 기대 생존기간이 2년 미만인 심각한 동반 질환이 있는 환자는 본 연구에서 제외되었다. 관동맥 내 방사선치료를 받은 모든 환자들은 시술후 6개월째에 관동맥 조영술을 받도록 권유하였다. 6개월째 추적 조영술을 70명에서 시행하였고 이중 1) 6개월 조영술 상 방사선 조사 부위가 개통(patent) 상태이며, 2) 6개월째에도 표적병변 재개통술이 필요하지 않으며, 3) 6개월 추적 검사 당시 2년째의 추적검사에 동의하는 환자를 대상으로 2년째의 추적 관상동맥 조영술을 시행하였던 34명의 환자를 분석 대상으로 하였다. 선택된 34명의 환자들에서 6~24개월의 추적기간 동안 주요 심장사건(major adverse cardiac events)이나 전형적 흉통은 없었다. 34명의 대상 환자 중에서 2년째의 추적 관상동맥 조영술시 2명(5.9%)에서 방사선 치료 시행된 병변의 원위부에 지연성 완전 폐색(total occlusion)이 관찰되었다. 완전폐색 병변의 경우에는 IVUS 도자가 병변을 통과하지 못하기에 상기의 2명의 대상환자에서는 2년 추적관찰 IVUS 영상을 얻지 못하였다. 지연성 완전폐색이 발생한 두 환자 모두 증상은 없었으며 운동부하검사상 음성 소견을 보였기에 약물치료가 시행되었다. 나머지 32명 환자들 중 한 명은 IVUS 화질이 분석하기에 선명하지 않았으며, 다른 한 명은 6개월과 24개월째의 IVUS 영상의 불일치로 인해 연구에서 제외되었다. 이 두 명의 환자의 경우에 방사선 치료 분절은 2년째 추적 관상동맥 조영술 당시 개통된 상태였다. 따라서 최종적으로 30명의 환자들이 본 연구의 2년 추적IVUS 분석 연구에 포함되었다.

방사선 방출 장치, 조사 선량 및 시술 과정

근접치료의 방법은 이전 연구에서 기술된 것과 동일한 방법으로 시행되었다.³⁾ 방사선 방출 장치는¹⁸⁸Re-MAG₃를 채운 관동맥 풍선도자를 이용하였으며, 액상 ¹⁸⁸Re은 고 에너지의 베타 방사체로서 ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re 발생기(Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA)에서 매일 제조할 수 있었다. 선량계 측정 자료에 의해 방사선은 풍선/동맥 경계면으로부터 혈관벽 내 1.0 mm 깊이에 15 Gy가 조사되도록 결정되었다.³⁾ 방사선 조사는 지리적 결손(geographic miss)을 예방하기 위하여 근위부와 원위부에 스텐트로 덮이지 않은 손상부위는 물론 비손상 부위도 5 mm 이상 포함되도록 하였다.

모든 환자들에게는 전처치로서 시술 2일전부터 매일 아스피린 200 mg, ticlopidine 500 mg 및 cilostazol 200 mg을 투약하였다. Ticlopidine은 시술 후 1개월간 투여 하였으나, 아스피린과 cilostazol은 방사선 조사 후 6개월 이상 투여 되었다.³⁾

혈관 내 초음파 영상 약정(Protocol)

방사선 치료 후 6개월과 24개월의 추적 IVUS 검사는 동일한 형태로 시행되었다. 검사 전 0.2 mg의 니트로글리세린(nitroglycerin)을 관동맥 내로 투입하였고, 초음파 도자를 병변부에서 10 mm를 더 지나도록 진입 시킨 후 작동을 시작하여 병변을 지나 대동맥-관동맥 기시부 경계에 이르기까지의 영상을 획득하였다. 검사에는 유연성 지주의 끝에 30 MH의 경사형 단일 변환기가 장착되어 3.2 Fr의 짧은 단궤형(monorail)으로 1,800 rpm으로 회전하는 상품화된 장비를(Boston Scientific Corporation/Cardiovascular Imaging System, Inc. San Jose, CA) 사용하였다. 변환기(transducer)는 일련의 영상생성을 위하여 0.5 mm/sec의 속도로 자동 견인 되었다. 초음파 검사는 오프라인 분석을 위하여 1/2 인치의 고해상도 s-VHS 테이프에 녹화되었다.

관동맥 조영술의 정량적 분석(Quantitative coronary angiographic analysis, QCA)

관동맥 조영술 시행 전에 니트로글리세린 0.2 mg을 관동맥 안으로 주입하였다. 유도 도자를 기준으로 한 배율 환산 및 온라인 QCA 장비를(ANCOR V2.0, Siemens, Germany) 사용하여 최소내경(minimal lumen diameter, MLD)을 측정하였다. 방사선 치료분절을 포함하는 주위 양쪽 5 mm 이내에서 최소내경을 방사선 치료 전, 후 및 6개월과 24개월의 추적시에 측정하였다. 최소내경은 이완기의 프레임들 중에서 최소의 내경을 보이는 단일 대응 화면에서 QCA분석을 시행하였다.

정량적 IVUS 측정

IVUS 측정은 American College of Cardiology clinical expert consensus document¹⁶⁾에 의거하여 시행되었다. 측정 내용에는 외탄력막(external elastic membrane, EEM), 스텐트(stent), 내강(lumen), 죽상관과 중막(plaque & media, P&M=EEM-lumen) 및 증식 내막(intimal hyperplasia, IH=stent-lumen)의 단면

적(cross-sectional area, CSA) 등이 포함되었다. 증식내막 부하도(%)는 $100 \times (IH/stent\ CSA)$ 로 정의되었다.

방사선 조사 직후, 6개월 및 24개월째의 IVUS 추적 검사에서 첫 시술 시 스텐트 외부 분절의 풍선에 의한 손상 여부에 상관 없이 스텐트 경계의 바깥 부분 근위부 및 원위부 1, 2 및 4 mm 각각 세 곳과 스텐트 분절 내부를 균일하게 나눈 다섯 지점에서 각각 상응하는 동일한 영상을 획득하여(Fig. 1), 정량적 IVUS 측정을 시행하였다. 위와 같이 측정된 근위부 세 곳, 스텐트 내부 다섯 곳 및 원위부 세 곳의 IVUS측정치의 평균값을 본 연구에 이용하였다. 방사선 조사직후, 6개월 및 24개월째의 IVUS 추적검사에서 서로 일치하는 동일한 부위의 IVUS 영상을 얻기 위한 실제적인 방법으로, 첫 번째로 6개월 추적시의 표적 절편을 우선 분석한 후, 둘째로 가장 가까운 곳의 확인 가능한 landmark(즉, 스텐트 경계 혹은 side branch)로부터 각 표적 절편까지의 거리를 측정하였다(초 단위의 시간이나 비디오 테이프의 프레임 수를 이용함). 최종적으로, 이러한 거리는 방사선 조사 직후와 24개월 IVUS 추적 검사에서 상응하는 절편을 확인하는 기준으로 사용되었다. 혈관 및 혈관주변의 표식들도 영상절편을 확인하는데 이용되었다. 필요할 경우에는 동일한 영상 절편인지를 확인하기 위하여 각각의 프레임별로 나란히 비교하여 분석하기도 하였으며, 최소 내강 단면적(minimal lumen area)도 측정하였다.

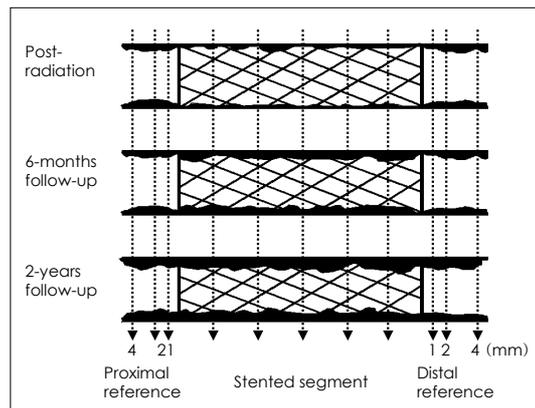


Fig. 1. Matching (post-intervention and 6- and 24 month follow-up) IVUS image slices were acquired at 3 different sites of the nonstented adjacent segment (at 1, 2, and 4 mm from the stent margin) and at 5 equidistant sites within the stented segment. IVUS: intravascular ultrasonography.

통계분석

범주형 자료들은 빈도로 표현되었으며, 연속형 자료들은 평균±표준편차로 표시되었다. 비교에는 paired 및 non-paired student's t-test, Fisher's exact test와 post-hoc analyses로서 Bonferroni 수정으로 반복측정을 한 ANOVA를 이용하였다. 0.05 미만의 p 값은 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

결 과

회전식 죽종절제술에 사용된 burr의 평균 직경은 2.04±

0.21 mm, burr/artery 비는 0.71±0.09 였다. 추가적 풍선성형술시의 평균 balloon/artery비는 1.18±0.16 였다. 병변의 평균 길이는 22.4±10.4 mm, 방사선 조사 분절의 평균 길이는 34.8±10.7 mm였다. 방사선 조사시의 geographic miss는 20명에서 발생하였다. 첫 번째 및 장기적 추적 관상동맥조영술은 방사선 치료 시술로부터 각각 평균 6.1±1.2 및 24.0±2.8 개월째에 시행되었다. 베타 방사선 요법 후 6개월과 24개월째 사이에 8명의 환자들에서 관상동맥 조영술상의 재협착이 (50%이상의 내경협착) 발생하였다. 재협착의 위치는 방사선치료 당시 geographic miss가 발생하지 않았던 2명에서 방사선 조사부위의 변연(edge of irradiation)에 발생하였고, 6명에서는 조사분절 내부(within the irra-

Table 1. Baseline clinical characteristics

	TLR	Non-TLR	p
Number of patients	6	24	
Age (years)	51±9	52±9	0.3
Men	4 (67%)	17 (71%)	0.6
Systemic hypertension	1 (17%)	13 (54%)	0.12
Diabetes mellitus	1 (17%)	9 (38%)	0.3
Hypercholesterolemia (≥240 mg/dL)	1 (17%)	6 (25%)	0.6
Cigarette smoking	3 (50%)	11 (46%)	0.6
History of previous myocardial infarction	1 (17%)	5 (21%)	0.7
Clinical presentation			0.4
Stable angina	1 (17%)	8 (33%)	
Unstable angina	5 (83%)	16 (67%)	

TLR: target lesion revascularization

Table 2. QCA measurements

	TLR	Non-TLR	p
Number of lesions	6	24	
Mean lesion length (mm)	24.1±11.9	19.0±7.4	0.2
Reference vessel diameter (mm)	2.7±0.2	2.9±0.5	0.2
Minimal lumen diameter (mm)			
Pre-intervention	0.4±0.4	0.7±0.6	0.15
Post-intervention	2.5±0.3	2.7±0.5	0.3
6-month follow-up	2.2±0.7	2.5±0.5	0.2
2-year follow-up	1.0±0.5	1.9±0.6	0.003

QCA: quantitative coronary angiographic analysis, TLR: target lesion revascularization

Table 3. Serial IVUS data

	Post-radiation	6 months	2 years	p-ANOVA
Distal segment				
Mean EEM CSA (mm ²)	9.7±3.7	10.1± 3.9	9.7± 3.9	0.016
Mean lumen CSA (mm ²)	5.3±2.1	5.6± 2.3	5.1± 2.3	0.029
Mean P&M CSA (mm ²)	4.4±1.9	4.6± 1.9	4.6± 2.0	0.10
Stented segment				
Mean stent CSA (mm ²)	8.1±2.3	8.1± 2.4	8.1± 2.3	0.7
Mean lumen CSA (mm ²)	6.3±2.1	6.0± 2.1	5.5± 2.2	<0.001
Mean IH CSA (mm ²)	1.8±0.8	2.1± 1.1	2.6± 1.4	<0.001
Mean IH burden (%)	23 ±8	26 ±10	33 ±14	<0.001
Proximal segment				
Mean EEM CSA (mm ²)	15.5±3.2	15.7± 3.1	15.4± 3.3	0.082
Mean lumen CSA (mm ²)	7.9±3.1	8.1± 3.0	7.7± 3.3	0.12
Mean P&M CSA (mm ²)	7.6±2.4	7.6± 2.3	7.7± 2.6	0.5

CSA: cross-sectional area, EEM: external elastic membrane, IH: intimal hyperplasia, P&M: plaque and media, IVUS: intravascular ultrasonography

diated segment)에 발생하였다. 이들 8명 중 6명(20%)에서 표적 병변 재개통술(target lesion revascularization, TLR)이 이루어졌고, 나머지 두 명에서는 협착 정도가 중등도(intermediate lesion)이고 증상이 없어서 재개통술은 시행하지 않았다. TLR이 시행된 환자과 시행되지 않은 환자간의 기본적인 임상적 특징과 QCA 측정치들은 Table 1, 2에 각각 나타나 있다. 최소내경은 시술 직후의 2.7 ± 0.5 mm에서 6개월 추적시의 2.3 ± 0.7 mm, 2년 추적시의 1.7 ± 0.7 mm로 점차 감소하였고, 24개월째의 최소내경은 6개월째보다 유의하게 작았다($p=0.003$).

IVUS 결과

일련의 IVUS 소견들은 Table 3에 표시되었다. 스텐트내부 분절에서는 스텐트의 단면적 변화가 없었으나, 6개월째의 증식내막 단면적은 증가하는 경향을 보였고(방사선조사 직후와 비교 시 $p=0.14$), 24개월째에는 유의한 증가를 보였다(6개월째와 비교 시 $p<0.001$). 이는 6개월째에 내강 단면적의 감소경향과($p=0.11$) 24개월째 내강 단면적의 유의한 감소를(6개월 추적과 비교시 $p<0.001$) 초래했다. 증식내막 부하도(증식내막/스텐트 단면적)는 방사선 조사 직후가 23(8%, 6개월째에 $26 \pm 10\%$ (방사선 조사직후와 비교시 $p=0.10$), 24개월 추적시에는 $33 \pm 14\%$ 였다(6개월 추적시와 비교시 $p<0.001$).

스텐트 원위부의 바깥 분절에서는, 6개월째의 외탄력막 단면적 증가와 24개월째의 외탄력막 단면적 감소가 유의하게 관찰되었다(모두 $p<0.05$). 24개월째 외탄력막 단면적의 감소는 내강 단면적의 감소와 동반되었다(6개월 추적시와 비교 시 $p<0.05$). 스텐트 근위부의 바깥분절에서는 6개월 추적시 외탄력막이나 내강의 단면적 변화가 없었지만, 6에서 24개월 사이에는 외탄력막 단면적과 내강 단면적의 감소경향이 관찰되었다(각각 $p=0.17$ 및 $p=0.19$). 스텐트의 근위부나 원위부에 인접한 바깥 분절에서 plaque & media는 6개월과 24개월 사이에 유의한 차이가 없었다.

표적병변 재개통술을 시행한 환자와 하지 않은 환자들의 IVUS 소견은 Table 4에 나타나 있다. 표적병변 재개통술을 시행한 환자들에서 24개월째의 내강 단면적이 작았던 것을 제외하고는 양군간에 방사선 조사직후에서 6개월 추적시까지의 IVUS 측정치에는 유의한 차

이가 없었다. 방사선 조사직후와 6개월째 및 방사선 조사직후와 24개월째의 증식내막 단면적의 차이는 Fig. 2에 나타났다.

고 찰

본 연구에서는 증상이 없는 환자들에서 관동맥 내 근접 방사선 치료 후 6에서 24개월 사이에 스텐트 분절 및 인접한 비 스텐트 분절 모두에서 지연성 추격(late catch-up)이 나타남을 보였다. 6에서 24개월 사이에 내강이 감소되는 주요 기전으로서, 스텐트 분절 내에서는 내막의 증식, 인접한 비 스텐트 분절에서는 죽상판의 증식보다는 혈관의 수축을 들 수 있다. 임상적 경과로는 대부분의 환자들에서는 방사선 조사가 이루어진 후 2년 동안 스텐트 내 재협착 분절이 안정적으로 유지되었다. 하지만, 일부 환자들에서는 방사선 조사 후 6에서 24개월 사이에 유의한 지연성 추격과 지연성 표적병변 재개통술이 연관되어 나타났다.

신생 병변(de novo lesion)의 고식적인 스텐트 시술 시, 재협착이나 최소내강구경의 감소는 대부분 시술 후 6개월 이내에 발생한다고 알려져 있다. 따라서 신생병변의 스텐트 시술 후 6개월까지도 재협착이 없었던 환자들에서는 6개월 이후의 지연성 추격(late catch-up)의 발생은 드물다고 하겠다.¹⁷⁾ 그러나, 신생병변에 방사능 스텐트(radioactive stent)의 삽입 후 1년째 시행한 IVUS 추적 검사에서는 6개월에서 1년 사이에 내막의 지연성 증식이 관찰 되었다. 이는 신생병변에서의 근접 방사선 치료 후에는 내막 증식이 방지되기 보다는 지연됨을 시사한다.¹⁵⁾

몇몇의 연구들은, 관동맥 내 근접요법으로 치료된 스텐트 내 재협착 병변에서 6개월에서 24개월 사이의 지연성 추격, 표적병변 재개통의 발생 및 QCA상 최소내강구경의 감소를 보여 주었다.¹⁰⁾¹²⁾ 그러나, 일련의 IVUS 연구를 통해 스텐트 내 재협착 병변에 있어 2년 이상의 장기적 변화를 평가한 출판자료는 없는 상태이다. 관동맥 내 근접방사선 요법으로 치료한 스텐트 내 재협착 병변에 대한 본 IVUS 연구는 QCA상의 최소내강구경 및 IVUS상의 최소내강단면적의 점진적인 감소로 인해, 여섯 환자들에서의(20%) 표적병변 재개통술을 비롯하여, 대부분의 환자들에서 지연성 추격이 발생함을 보여 주었다.

저자들은 이전 IVUS 연구들에서 베타 방사선 조사 요

Table 4. IVUS findings between patients with and without TLR

	TLR	Non-TLR	p
Post-radiation			
Distal segment			
Mean EEM CSA (mm ²)	8.8 ± 2.3	9.9 ± 4.0	0.4
Mean lumen CSA (mm ²)	4.9 ± 0.7	5.4 ± 2.3	0.4
Mean P&M CSA (mm ²)	3.8 ± 1.6	4.5 ± 2.0	0.5
Stented segment			
Mean stent CSA (mm ²)	7.5 ± 0.6	8.3 ± 2.6	0.5
Mean lumen CSA (mm ²)	5.8 ± 0.9	6.4 ± 2.3	0.3
Mean IH CSA (mm ²)	1.7 ± 0.7	1.9 ± 0.8	0.6
Mean IH burden (%)	23 ± 9	23 ± 8	1.0
Proximal segment			
Mean EEM CSA (mm ²)	14.9 ± 4.9	15.7 ± 2.9	0.8
Mean lumen CSA (mm ²)	8.6 ± 3.9	7.8 ± 3.1	0.8
Mean P&M CSA (mm ²)	6.3 ± 1.1	7.8 ± 2.5	0.11
Minimal lumen CSA	4.5 ± 0.5	4.9 ± 2.1	0.4
6-month follow-up			
Distal segment			
Mean EEM CSA (mm ²)	9.6 ± 2.5	10.3 ± 4.1	0.6
Mean lumen CSA (mm ²)	5.5 ± 1.4	5.6 ± 2.4	0.9
Mean P&M CSA (mm ²)	4.1 ± 1.3	4.7 ± 2.0	0.4
Stented segment			
Mean stent CSA (mm ²)	7.5 ± 0.6	8.3 ± 2.6	0.5
Mean lumen CSA (mm ²)	5.7 ± 0.9	6.1 ± 2.3	0.5
Mean IH CSA (mm ²)	1.8 ± 0.5	2.1 ± 1.2	0.3
Mean IH burden (%)	24 ± 8	26 ± 10	0.6
Proximal segment			
Mean EEM CSA (mm ²)	15.0 ± 4.8	15.8 ± 2.8	0.8
Mean lumen CSA (mm ²)	8.6 ± 3.8	8.1 ± 2.9	0.8
Mean P&M CSA (mm ²)	6.4 ± 1.5	7.7 ± 2.4	0.2
Minimal lumen CSA	4.5 ± 1.1	4.6 ± 2.2	0.8
24-month follow-up			
Distal segment			
Mean EEM CSA (mm ²)	8.7 ± 2.5	9.9 ± 4.1	0.4
Mean lumen CSA (mm ²)	4.4 ± 1.5	5.2 ± 2.4	0.4
Mean P&M CSA (mm ²)	4.2 ± 1.1	4.7 ± 2.1	0.5
Stented segment			
Mean stent CSA (mm ²)	7.5 ± 0.6	8.3 ± 2.6	0.5
Mean lumen CSA (mm ²)	4.8 ± 1.6	5.7 ± 2.3	0.3
Mean IH CSA (mm ²)	2.6 ± 1.2	2.6 ± 1.5	1.0
Mean IH burden (%)	36 ± 19	32 ± 13	0.6
Proximal segment			
Mean EEM CSA (mm ²)	14.3 ± 5.5	15.7 ± 2.8	0.7
Mean lumen CSA (mm ²)	8.0 ± 4.1	7.7 ± 3.2	0.9
Mean P&M CSA (mm ²)	6.3 ± 2.2	8.0 ± 2.6	0.2
Minimal lumen CSA	2.2 ± 1.0	4.0 ± 1.9	0.003

IVUS: intravascular ultrasonography, TLR: target lesion revascularization, EEM: external elastic membrane, CSA: cross-sectional area, P&M: plaque and media, IH: intimal hyperplasia

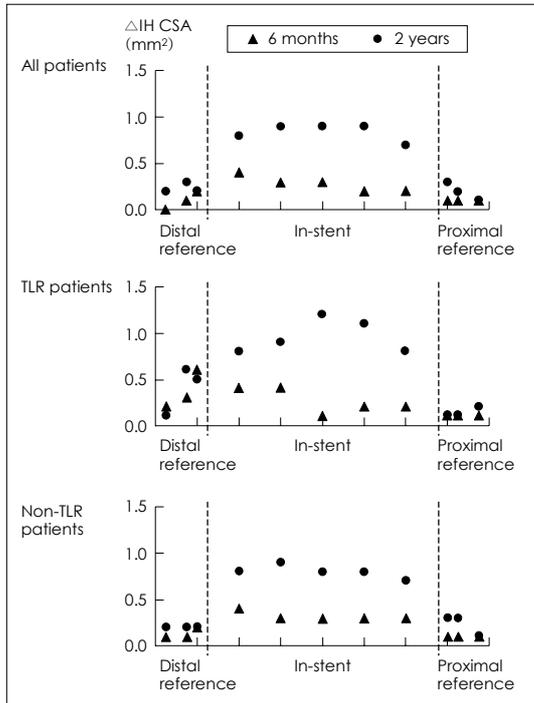


Fig. 2. The Δ intimal hyperplasia (IH) cross-sectional area (CSA) between post-irradiation and 6 months (\blacktriangle) and that between post-irradiation and 24 months (\bullet) are shown in the total cohort of 30 patients as well as in patients who did require TLR (n=6) between 6 and 24 months and those who did not (Non-TLR, n=24). TLR: target lesion revascularization.

범이 6개월 추적시에 스텐트 내 분절(within the stented segment)에서의 내막증식을 억제하고 인접 비 스텐트 분절(non-stented segment)에서의 positive remodeling을 촉진함을 보인 바 있다고 보고 하였다.⁹⁾¹⁸⁾ 본 연구에서는 2년째에 스텐트 분절내의 내막 증식 촉진과 인접한 비 스텐트 분절의 혈관 수축이 다시 출현함을 보이고 있어, 비 스텐트 참조분절에는 첫 6개월에는 혈관의 확장이 나타나고,¹⁸⁾ 2년째 까지는 혈관의 수축이 나타나는 biphasic remodeling pattern이 있음을 시사한다. 이러한 biphasic remodeling pattern은 근위부 참조분절에 비해 원위부에서 보다 저명하였다. 이는 근위부에 비하여 원위부의 구경이 작음으로 인해 원위부에 투여된 방사선량이 상대적으로 많고 혈관벽의 손상이 상대적으로 많아지는 것과 부분적으로 연관되었을 가능성을 고려해 볼 수 있겠다. 이러한 biphasic remodeling pattern은 다른 비 스텐트적 중재 환경에서도 보고된 바 있다.¹⁹⁾

몇몇의 임상 및 혈관조영술적 연구들이 관동맥 내 근접치료의 장기적인(2년 이상) 안전성 및 효과를 보고하였다.¹⁰⁾¹²⁾ 본 연구도 대부분의 환자들에서 유사한 장기적인 안전성과 효과를 보여주었으며, 대체로, 6개월에서 24개월 사이의 지연성 손실의 양은 적었다. 방사선 치료 후 6개월에서 24개월 사이에 스텐트 분절내의 평균 증식내막 부하도는 각각 $26 \pm 10\%$ 에서 $33 \pm 14\%$ 로 증가했고, 스텐트에 인접한 근위부와 원위부의 비 스텐트 분절의 평균 내강 단면적은 각각 8.0 ± 3.0 에서 $7.5 \pm 3.2 \text{ mm}^2$ 및 5.6 ± 2.3 에서 $5.0 \pm 2.3 \text{ mm}^2$ 로 감소했다. 그러나, 후기에 재협착과 표적병변 재개통술을 겪은 환자들에서는 일련의 IVUS 연구상 24개월째에 더 많은 내막 증식과 내강손실을 보였다. 이전의 연구에서는 더 많은 방사선량이 재협착 진행의 더욱 오랜 지연과 관련되어 있다고 제시하고 있다.²⁰⁾ 본 연구에서의 방사선량은 혈관벽 쪽 1.0 mm 깊이에서 15 Gy였다. 이러한 지연성 추적현상이 정지하는 정확한 시간을 평가하기 위해서는 2년 이상의 보다 장기적인 IVUS 추적연구가 필요하리라고 본다. 덧붙여, 이전의 한 연구에서는 방사선 조사 실패가 정량적으로 증식내막 부피나 평균 증식내막 면적의 증가보다는, 최소내강면적의 감소로서 나타나는, 불균일한(heterogeneous) 내막증식의 증가와 연관됨을 보인바 있다.²¹⁾

제한점

본 연구는 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째는, 환자들의 수가 비교적 적어서 6개월에서 24개월 사이의 방사선 조사 실패에 대한 예측인자들을 확인하기에는 부족했을 수 있었던 점이다. 둘째는, 2년째의 IVUS 추적이 환자들 중 선택적인 군에서만 행해졌다는 점이다. 하지만, 본 연구는 관동맥 내 근접 방사선치료 후 6개월에서 24개월 사이에 무증상의 환자에서조차도 지연성 추적이 발생함을 정량적으로 증명하였다. 세 번째로, 본 연구에서는 ¹⁸⁸Re-MAG₃ 충만풍선을 이용하여 15 Gy 선량의 베타 방사선 조사를 시행하였다. 따라서, 본 연구의 결과들은 다른 방사원(radiation source), 방사선량 및 방출장치를 사용한 다른 연구들과 비교될 수 없다. 네 번째는, 대조 환자군이 없었다는 점이다.

결론

6개월에서 24개월 사이의 지연성 손실량이 적으므로,

방사선이 조사된 대부분의 스텐트 내 재협착 분절들은 2년 동안 안정적으로 유지되었다. 하지만, 대부분의 환자들에서 지연성 추격의 정량적 증거가 존재했으며, 이는 일부 환자들에서 24개월 내의 표적병변 재개통과 연관되었다.

요 약

배경 및 목적 :

스텐트내 재협착 환자들에서 베타 방사선 조사가 스텐트 내 분절의 내막증식(intimal hyperplasia, IH) 및 비스텐트 인접 분절의 내강구경에 미치는 장기적 효과는 충분히 평가되지 않은 상태이다. 본 연구는 혈관 내 초음파 검사(Intravascular ultrasound, IVUS)를 이용하여 스텐트 내 재협착(in-stent restenosis, ISR) 환자들에서 $^{188}\text{Re-MAG}_3$ 충전풍선을 사용한 베타 방사선 조사의 장기적(24개월) 효과를 평가하고자 하였다.

방 법 :

6개월 추적 관동맥 조영술 상 스텐트 내 재협착 분절이 개통 상태인 30명의 환자들에서 2년 추적 IVUS 검사를 시행하였다. 일련의 IVUS 영상들은 스텐트 내부의 5등분 등거리 위치 및 세 곳의 다른 참조분절에서 획득하였다. 증식내막 부하도(%)는 $100 \times (\text{증식내막면적} / \text{스텐트 단면적})$ 으로 하였다.

결 과 :

평균 스텐트 내 증식내막 단면적 및 증식내막 부하도는 6개월에서 24개월 사이에 각각 2.1 ± 1.1 에서 $2.6 \pm 1.4 \text{ mm}^2$ ($p < 0.001$) 및 26 ± 10 에서 $33 \pm 14\%$ ($p < 0.001$)로 유의하게 증가 하였다. 6에서 24개월 사이에 원위부 참조혈관들의 평균 외탄력막층 단면적과(10.1 ± 3.9 에서 $9.7 \pm 3.9 \text{ mm}^2$, $p = 0.015$) 내강 단면적은(5.6 ± 2.3 에서 $5.1 \pm 2.3 \text{ mm}^2$, $p = 0.021$) 유의하게 감소하였다. 표적 병변 재개통술(target lesion revascularization, TLR)은 베타 방사선 요법 후 6개월에서 24개월의 기간 동안 6명의(20%) 환자들에서 시행되었다.

TLR군에서 24개월째에 최소내강 단면적이 작았다는 것을 제외하고는 TLR군과 non-TLR군 사이에 유의한 차이는 없었다.

결 론 :

6개월에서 24개월 사이의 지연성 손실량이 적으므로 방사선이 조사된 대부분의 스텐트 내 재협착 분절들은 2

년 동안 안정적이었다. 하지만, 대부분의 환자들에서 지연성 추격의 정량적 증거가 존재했으며, 이는 일부 환자들에서 24개월 내의 표적병변 재개통과 연관되었다.

중심 단어 : 혈관 내 초음파 ; 스텐트 ; 방사선 치료.

REFERENCES

- 1) Waksman R, White LR, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary γ -radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
- 2) Waksman R, Bhargava B, White LR, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KM. Intracoronary β -radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:1895-8.
- 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) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
- 5) Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:551-7.
- 6) Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Bonan R, Ho KKL, Osattin A, Kuntz RE. Randomized trial of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
- 7) Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Weissman NJ, Walsh C, Chan RC, Waksman R. Serial volumetric intravascular ultrasound analysis of the efficacy of beta irradiation in preventing recurrent in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2000;85:651-3.
- 8) Mintz GS, Weissman NJ, Teirstein PS, Ellis SG, Waksman R, Russo RJ, Moussa I, Tripuraneni P, Jani S, Kobayashi Y, Giorgianni JA, Pappas C, Kuntz RA, Moses J, Leon MB. Effect of intracoronary γ -radiation therapy on in-stent restenosis: an intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study. *Circulation* 2000;102:2915-8.
- 9) 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.
- 10) Jo SH, Kim KI, Koo BK, Lee MM, Park SJ, Seo JB, Lee JH, Chae IH, Kim MA, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Choi YS. Long-term follow-up results of intracoronary beta-radiation therapy with a rhenium 188 diethylene triamine penta-acetate acid filled balloon. *Korean Circ J* 2003;33:

- 723-9.
- 11) Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P, Teirstein PS. *Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. Circulation* 2002;105:2737-40.
 - 12) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P. *Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. Circulation* 2000;101:360-5.
 - 13) Kay IP, Wardeh AJ, Kozuma K, Foley DP, Knook AH, Thury A, Sianos G, van der Giessen WJ, Levendag PC, Serruys PW. *Radioactive stents delay but do not prevent in-stent neointimal hyperplasia. Circulation* 2001;103:14-7.
 - 14) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. *ACC Clinical Expert Consensus Document on Standards for the acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.
 - 15) Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. *Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. N Engl J Med* 1996;334:561-6.
 - 16) 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. Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:428-33.
 - 17) Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB. *Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. Circulation* 1997;96:475-83.
 - 18) Brenner DJ, Miller RC, Hall EJ. *The biology of intravascular irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:805-10.
 - 19) Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, Weissman NJ, Leiboff B, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Leon MB. *Serial intravascular ultrasound analysis of the impact of lesion length on the efficacy of intracoronary gamma irradiation for preventing recurrent in-stent restenosis. Circulation* 2001;103:188-91.
 - 20) Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, Bui AB, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J. *Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing γ -radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. Circulation* 2002;106:776-8.
 - 21) Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J. *Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary γ -radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). Circulation* 2001;103:2332-5.