

미만성 관상동맥 스텐트 재협착 병변에 대한 죽상종 제거술과 방사선 요법이 새로운 치료법이 될 수 있는가?

전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학 의과학연구소

홍영준 · 정명호

Is Debulking Combined with Brachytherapy a New Therapeutic Approach for Diffuse Coronary Stent Restenosis?

Young Joon Hong, MD and Myung Ho Jeong, MD

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

이번 순환기학회지에 게재된 원저 “스텐트내 미만성 재협착 환자에서 죽상경화반 절제술 후 ^{188}Re -MAG3을 이용한 방사선 치료의 장기적 결과”는 관상동맥 스텐트 재협착 치료 영역에 있어서 괄목할만한 성과라고 할 수 있다.¹⁾ 2년이라는 비교적 장기간의 추적 관찰을 통한 표적혈관 재시술율은 단지 12%에 불과하였고 이를 포함한 주요 심장 사고는 14%로서 대단히 훌륭한 결과를 보여 주었다.

P930-936 참조

관상동맥 중재술 이후에 발생하는 가장 큰 문제점이라고 할수 있는 관상동맥의 재협착(in-stent restenosis, ISR)에 여러가지 치료가 도입되었으나 ISR의 재발률이 풍선 확장술 후 37~50%, 회전형 죽종절제술 후 26%, 레이저 치료 후 21%, 스텐트 시술 후 70%로 사용된 치료에 관계없이 비교적 높은 재발률을 보였다. 최근 관상동맥 내 국소 방사선 조사(brachytherapy)는 사용된 방사선 선원에 관계없이 비교적 양호한 결과를 보였다.

교신저자: 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8 전남대학병원 심장센터, 전남대학교 의과대학 의과학연구소
전화: (062) 220-6243 · 전송: (062) 228-7174
E-mail: myungho@chol.com

γ -방출 선원에 대한 연구인 Scripps coronary radiation to inhibit proliferation post-stenting (SCRIPPS) 연구,²⁾ Washington radiation for in-stent restenosis (WRIST) 연구,³⁾ GAMMA I 연구⁴⁾는 스텐트 재협착 환자를 추적 관찰 시 brachytherapy 군에서 재협착율의 유의한 감소를 보였다. β -방출 선원에 대한 연구인 Stent And Radiation Therapy (START) 연구,⁵⁾ Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stent Trial (INHIBIT) 연구,⁶⁾ Beta radiation to prevent in-stent trial (BRIT), Columbia university restenosis eliminations (CURE) 등의 연구에서도 brachytherapy 군이 대조군에 비하여 유의하게 좋은 성적을 보였다. 장기 임상 효과는 더욱 더 놀랄만하였다. GAMMA-I 연구에서 2년 추적 관찰 시 무사고 생존율은 대조군 48%, ^{192}Ir 군 59%로 ^{192}Ir 군에서 유의하게 높았다. 1995년 SCRIPPS 연구에서 55명의 스텐트 재협착 환자를 대상으로 3년간 추적 관찰시 재협착률은 대조군 66%, ^{192}Ir 군 33%로써 방사선 치료 효과가 장기간 지속됨을 증명하였다. 그러나 이러한 장기간의 좋은 결과에도 불구하고 방사선 치료 이후 6개월에서 3년 사이에 대조군에서는 관찰되지 않은 약간의 혈관 내경 감소가 ^{192}Ir 군에서는 관찰되었다. 따라서 이러한 소수의 환자에서 방사선 치료는 재협착을

단지 지연시킬 뿐이고 완전히 방지하지는 못하지 않느냐는 의문을 제시하였다. 그러나 관상동맥 초음파(intravascular ultrasound, IVUS)를 이용한 beta-WRIST 등의 여러 연구에서 brachytherapy 이후에 신생내막 영역이 추적 관찰시에 큰 변화를 보이지 않는다고 보고하였는데 이는 brachytherapy에 의한 적절한 신생내막 증식 억제 효과에 의한 것이라고 하겠다.

전세계적으로 2002년도에만 무려 5만건 이상의 brachytherapy가 ISR 치료에 사용되었다.⁷⁾ Brachytherapy의 기술은 방사선 동위 원소를 표적 병변과 그 근방에만 전달하고 표적 병변으로부터 떨어진 곳에는 전달을 줄이는 것이 관건이다. 수많은 전통적인 방사선 치료 기법이 개발되어 현재까지 사용되어 왔지만 아직도 관상동맥 치료 영역에서 수많은 새로운 device들이 개발되는 중이고, 여기에는 stent-based delivery system 뿐 아니라 line source, liquid source, gas source, membrane source도 포함된다. 국내에서는 ¹⁸⁸Re-MAG3나 ¹⁸⁸Re-DTPA, ¹⁶⁶Ho 등을 이용한 radioisotope-filled balloon을 이용한 임상 연구가 진행 중이며, 그 임상 효과의 일부가 발표되고 있다. 특히 박 등⁸⁾은 미만성 스텐트 재협착 병변에서 회전 죽종 절제술 후 ¹⁸⁸Re-MAG3를 이용한 풍선도자 방사선 치료법의 효과를 보고한 바 있으며, 조 및 구 등의 ¹⁸⁸Re-DTPA를 이용하여 스텐트 재협착 병변의 2년간 치료 효과 및 긴 재협착 병변의 치료 효과도 보고 되고 있다.⁹⁾¹⁰⁾

γ -방출 선원에 비해 β -방출 선원은 방사선 피폭에 대한 방어를 많이 할 필요가 없고 시술 시간이 짧으며 의료인에 대한 방사선 피폭이 낮다는 장점이 있다. 본 연구에서 사용된 ¹⁸⁸Re은 베타 방출 선원으로 반감기가 17 시간으로 비교적 짧고 penetration depth가 작고 환자와 시술자에게로의 방사선 유출이 적으며 환자의 정상 조직에 심각한 손상을 줄일 수 있다는 장점이 있다. ¹⁸⁸Re-filled balloon은 여러 가지 장점이 있다. 방사선 풍선의 내경과 길이를 IVUS 도움 없이도 병변 부위에 쉽게 적용할 수 있고 self-centering system이므로 방사선 용량을 균등하게 전달할 수 있으며 방사선 전달에 있어서 100% 성공을 보인다. ¹⁸⁸Re은 Höher 등¹¹⁾에 의해 인간의 관상동맥 협착 치료에 처음으로 도입되었는데 6개월 추적 관찰 시 재협착율이 46%, late loss index는 0.57 ± 0.57 로서 비교적 높았다. 이는 본 연구와는 상당한 차이가 있는데 그 이유로 몇 가지 이유를

들 수 있겠다. 첫째, 본 연구에서는 ISR 병변만 대상으로 하였지만 Höher 등의 연구에서는 ISR 병변 뿐 아니라 de novo lesion도 포함되었다. 둘째, 본 연구에서는 회전 죽종절제술을 통해 ¹⁸⁸Re의 penetration depth가 깊어졌을 가능성이 있다. 셋째, 본 연구에서는 IVUS를 이용하여 방사선 치료 전에 더 적극적인 풍선 확장술(optimal balloon angioplasty)을 시행하였다. 넷째, Höher 등의 연구에서는 0.5 mm의 깊이로 15 Gy를, 본 연구에서는 1 mm의 깊이로 15 Gy를 관상동맥 내에 조사하였다. 다섯째, 되도록 long balloon을 이용하여 스텐트 변연부 협착과 geographical miss를 최소화하였다. 이러한 여러 가지 이유로 인해 본 연구에서 좋은 결과가 나왔을 것이라 생각된다. Höher 등¹²⁾은 이후 ¹⁸⁸Re을 0.5 mm의 깊이로 22.5 Gy로 하여 관상동맥 내에 조사하였는데 재협착율이 12.6%, 표적병변 재개통술율은 6.3%로 대조군의 28.6%, 19.8%에 비해 유의하게 낮았다고 보고하였다. 즉, 이들은 22.5 Gy라는 더 높은 양의 ¹⁸⁸Re을, 스텐트 변연부를 각각 5 mm 이상 포함하는 long irradiation method를 이용함으로써 기존의 방식에 비해 재협착율을 줄일 수 있다고 하였다.

Brachytherapy의 제한점과 합병증은 방사선 치료 변연부 재협착(edge restenosis)과 후기 혈전 형성(late thrombosis)으로부터 야기된다. 방사선 요법 이후 재협착의 1/3~1/2은 방사선 치료 변연부에서 발생한다. 이러한 변연부 재협착은 두 가지 정도 이유가 있겠는데, 첫째는 방사선 치료 변연부에서 방사선 농도가 급격히 감소함으로써 그 부위에 신생 내막 증식을 자극하고, 둘째, “geographical miss”라는 개념으로 방사선 치료가 표적 병변을 완전히 cover하지 못하는 경우에 변연부 재협착이 잘 발생한다는 것이다. 이로 인해 방사선 치료 변연부에서는 불충분한 농도의 방사선이 전달되므로 스텐트 자체의 혈관 손상과 맞물려 치료 농도 이하의 방사선 농도로 인해 과도한 신생 내막 증식이 일어나게 된다. 따라서 국소 방사선 전달 요법 시에는 방사선 치료 양 변연부를 5 mm 이상 포함하는 wide therapeutic margin을 적용하는 것이 바람직하다. 본 연구에서는 6%에서 변연부 재협착이 발생하였는데 이는 Höher 등¹¹⁾이 보고한 35%에 비해 지극히 적은 숫자이다. 이는 아마도 long balloon을 사용하여 “geographical miss”를 최소한으로 줄인 데서 기인한 것이라 생각된다. Brachytherapy 이후 30일 이후에 발생하는 후기 혈전 형성은 방사

선 선원과 방사선 선원 전달 체계와 상관없이 3~10%의 환자에서 관찰되었다. 여러 연구를 통해 이러한 후기 혈전 형성을 줄일 수 있는 두 가지 단서를 발견하게 되었다. 첫째, 후기 혈전 형성을 경험한 대부분의 환자가 방사선 치료 도중 혹은 직후에 새로운 스텐트를 삽입한 환자였는데, brachytherapy는 신생내막 뿐 아니라 금속 스텐트의 보호막으로 작용하는 세포와 세포외 요소의 증식도 억제하므로 brachytherapy 도중 혹은 직후에 새로운 스텐트 삽입은 피하고 심각한 내막 박리가 있는 경우에만 스텐트를 삽입하는 것이다. SCRIPPS, WRIST, GAMMA-I와 같은 연구에서 스텐트 삽입을 하지 않는 경우 brachytherapy는 대조군에 비해 후기 혈전 형성을 줄일 뿐 아니라 재협착을 유의하게 감소시키는 효과가 있었다. 둘째, 후기 혈전 형성을 경험한 대부분의 환자는 혈전 형성 이전 1~2개월 내에 항혈소판 요법을 중단한 환자였으므로, Aspirin, theinopyridine과 같은 항혈소판 요법을 방사선 치료 이후 6~12개월간 연장하여 투여하는 것이다. 이러한 전략을 통해 후기 혈전 형성은 START 연구에서는 0.5%, WRIST-PLUS 연구¹³⁾와 INHIBIT 연구에서는 3% 이내, SCRIPPS III 연구에서는 0%로 감소시킬 수 있었다. 따라서 방사선 국소 전달 요법을 받은 환자에서 최근 경향은 국소 방사선 요법 이후 Aspirin과 theinopyridine을 스텐트를 삽입하지 않은 환자에서는 최소 6개월, 스텐트를 삽입한 환자에서는 최소 12개월간 투여하는 것을 권고하고 있다. 본 연구에서는 후기 혈전 형성이 단 한 예도 없었는데 위에 언급하였듯이 brachytherapy 이후 새로운 스텐트 삽입을 피하였고 aspirin과 cilostazol을 적어도 6개월 이상 사용하였기 때문으로 생각된다.

본 연구는 회전 죽종 절제술 후 ¹⁸⁸Re를 이용한 brachytherapy를 통해 ISR에 대해 약물 부착 스텐트와 비견할 만한 대단히 훌륭한 결과를 얻었다. 하지만 저자들이 언급하였듯이 대상 환자군이 적고 대조군이 없었는 점, 2년 추적 관찰동맥 조영술을 58%에서만 시행하였다는 제한점이 있으므로 앞으로 좀 더 대규모 무작위 연구를 통해 향후 좀 더 발전된 좋은 결과를 기대해 본다.

REFERENCES

- 1) Oh SJ, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee SH, Kim MK, Lee BK, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim JJ, Park SJ. Long-term outcomes after treatment of diffuse in-stent restenosis with rotational atherectomy followed by beta-radiation therapy with a ¹⁸⁸Re-MAG₃-filled balloon. *Korean Circ J* 2004; 34:930-7.
- 2) Lansky AJ, Popma JJ, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Schatz RA, Steuterman S, Guarneri EM, Wu H, Mehran R, Mintz GS, Leon MB, Teirstein PS. Quantitative angiographic analysis of stent restenosis in the Scripps Coronary Radiation to Inhibit Intimal Proliferation Post Stenting (SCRIPPS) Trial. *Am J Cardiol* 1999;84:410-4.
- 3) Ajani AE, Waksman R, Sharma AK, Cha DH, Cheneau E, White RL, Canos D, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Pinnow E, Lindsay J. Three-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 2001;2:200-4.
- 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-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
- 5) 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 KK, Osattin A, Kuntz RE. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
- 6) Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis. *Lancet* 2002;359:551-7.
- 7) Waksman R, Weinberger J. Coronary brachytherapy in the drug-eluting stent era: don't bury it alive. *Circulation* 2003; 108:386-8.
- 8) 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.
- 9) Cho YS, Koo BK, Chae IH, Lee MM, Park YB. Two-year clinical follow-up of intracoronary radiation therapy using ¹⁸⁸Re-DTPA-filled balloon system after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:50A.
- 10) Koo BK, Lee MM, Chung WY, Chai IH, Kim H, Oh BH, Park YB, Choi YS. Effect of beta-irradiation with Re-180-filled balloon on reference segments. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:9A.
- 11) Höher M, Wohrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Osterhues HH, Kochs M, Reske SN, Hombach V, Kotzerke J. Intracoronary β -irradiation with a liquid ¹⁸⁸Re-filled balloon: six-month results from a clinical safety and feasibility study. *Circulation* 2000;101:2355-60.
- 12) Höher M, Wohrle J, Wohlfrom M, Kamenz J, Nusser T, Grebe OC, Hanke H, Kochs M, Reske SN, Hombach V, Kotzerke J. Intracoronary beta-irradiation with a rhenium-188-filled balloon catheter: a randomized trial in patients with de novo and restenotic lesions. *Circulation* 2003;107:3022-7.
- 13) 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 g-radiation in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2001;103:2332-5.