

## 미만성 관상동맥병변에 대한 약물 용출성 스텐트 중첩 시술의 재협착 예방 효과

전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과학연구소

김 원 · 정명호 · 조재영 · 조정선 · 황승환 · 이상록  
 임상엽 · 홍영준 · 홍서나 · 김계훈 · 손일석 · 박형욱  
 김주환 · 안영근 · 조정관 · 박종춘 · 강정채

### The Preventive Effect on In-Stent Restenosis of Overlapped Drug-Eluting Stents for Treating Diffuse Coronary Artery Disease

Weon Kim, MD, Myung Ho Jeong, MD, Jae Yeoung Cho, MD, Jung Sun Cho, MD, Seung Hwan Hwang, MD, Sang Rok Lee, MD, Sang Yup Lim, MD, Young Joon Hong, MD, Seo Na Hong, MD, Kye Hun Kim, MD, Il Suk Son, MD, Hyung Wook Park, MD, Ju Han Kim, MD, Young Keun Ahn, MD, Jeong Gwan Cho, MD, Jong Chun Park, MD and Jung Chae Kang, MD

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

#### ABSTRACT

**Background and Objectives :** Diffuse coronary artery disease presents physicians with a therapeutic challenge. The results after the use of bare metal stents (BMS) are limited by the high rate of restenosis. The introduction of drug-eluting stent (DES) has prompted interventional cardiologists to treat long diffuse lesions with multiple overlapping stents. The purpose of this study is to determine the safety and efficacy of using multiple overlapping DESs for patients with diffuse coronary artery disease. **Subjects and Methods :** From Jan. 2002 to Dec 2004, 83 consecutive patients suffering with diffuse coronary artery disease who underwent stent implantation with a minimum of 50 mm long BMSs or DESs were analyzed. The patients who had overlapping stents for dissection without diffuse lesion or they had BMS with overlapping DES were excluded from the study. The patients were divided into two groups, the BMS group (group I: 29 patients,  $63.0 \pm 8.2$  years) and the DES group (group II: 56 patients,  $60.6 \pm 9.3$  years). The major adverse cardiac events (MACE), including death, myocardial infarction (MI), target vessel revascularization (TVR) and coronary artery bypass grafting (CABG), were examined. **Results :** The mean number of stents implanted was  $2.19 \pm 0.4$  in group I and  $2.08 \pm 0.2$  in group II, whereas the total mean length of the stents was  $61.5 \pm 9.3$  mm in group I and  $61.4 \pm 9.1$  mm in group II ( $p=NS$ ). Procedural success was achieved for 89.7% of the patients in group I and for 96.3% of the patients in group II. No acute stent thrombosis was observed in both groups. All the patients underwent clinical follow-up (mean follow-up:  $15 \pm 8.9$  months, range: 7-36 months), and 66.2% had an angiographic follow-up done at six months. During the follow-up, MACE was the cause of two deaths; there were thirteen TVRs and one CABG in group I, and there was one MI and five TVRs in group II. The TVR rate was lower in group II compared with group I (44.8% vs. 9.3%, respectively;  $p<0.001$ ). Late stent thrombosis developed for one patient in group II. **Conclusion :** The implantation of overlapping DESs in patients with diffuse coronary artery disease is safe and this treatment is associated with better clinical outcomes than that with using BMS. (Korean Circulation J 2006;36:17-23)

**KEY WORDS :** Stents ; Coronary restenosis ; Coronary disease ; Drugs.

논문접수일 : 2005년 9월 26일

수정논문접수일 : 2005년 11월 8일

심사완료일 : 2005년 11월 23일

교신저자 : 정명호, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8 전남대학교병원 심장센터, 전남대학교 의과학연구소

전화 : (062) 220-6243 · 전송 : (062) 228-7174 · E-mail : myungho@chollian.net

## 서 론

미만성의 매우 긴 관상동맥질환은 아직도 경피적 관상동맥 중재술(PCI; percutaneous coronary intervention) 영역에서 완전히 해결되지 않은 부분이다.<sup>1)</sup> 금속 스텐트(bare metal stent: BMS)의 도입에도 불구하고 높은 재협착율과 좋지 않은 장, 단기 임상결과를 보이고 있다.<sup>2-5)</sup> 더구나, 미만성 관상동맥질환을 가지고 있는 환자들은 당뇨병 등의 동반질환을 가지고 있는 경우가 많아 관상동맥 우회술에 의해서도 완벽한 재관류술 및 조직 관류가 이루어지지 않기도 한다.<sup>6,7)</sup>

매우 긴 병변은 BMS의 재협착 예측인자이지만,<sup>8)</sup> 약물 용출성 스텐트(Drug-eluting stent: DES)의 사용으로 인하여 병변 길이에 따라서 높은 재협착율이 발생하는 제한점을 줄여가고 있다.<sup>9-13)</sup> 최근에는 매우 긴 병변에서 DES를 겹쳐서 시술하는 경우가 많지만, 스텐트 중첩 부위에서 BMS에 비해 동맥손상의 복구(healing)가 늦게 일어나며 염증반응이 과도하게 일어난다는 보고가 있다.<sup>14)</sup> 그렇지만, DES의 중첩 스텐트 시술 후 장기 및 단기 임상 결과에 대한 연구가 많지 않다.

본 연구에서는 매우 긴 관상동맥 병변에서 두 개 이상의 DES를 중첩하여 시술한 환자의 재협착 및 주요 심장사건에 대한 효과를 BMS를 시술한 결과와 비교해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

본 연구는 전남대학교병원 심장센터에서 2002년 1월부터 2004년 12월 사이에 병변 길이 40 mm 이상의 매우 긴 병변에 대해 BMS 혹은 DES(Cypher<sup>®</sup> stent, Cordis, New Jersey 혹은 Taxus<sup>®</sup> stent, Boston Scientific, Massachusetts)를 겹쳐서 시술받은 환자 중 전체 스텐트 길이가 50 mm 이상인 환자 중 DES를 대상군으로 하고 BMS를 대조군으로 하여 후향적으로 분석하였다. 스텐트의 시술은 병변을 완전히 포함되도록 하였으며, 모든 환자는 적어도 2개 이상의 스텐트를 약 2~4 mm 정도 중첩되도록 시술하였다. 중첩되지 않은 스텐트 시술이나 매우 긴 병변 때문이 아니고 내막 박리 등에 의해 중첩 스텐트를 시술한 환자는 대상에서 제외하였다. 또, 내원 시 Killip 분류 IV의 심인성 쇼크를 보이는 심근경색증, 좌심실 수축기능 35% 이하인 환자들도 제외하였다.

조건을 만족한 전체 83명의 환자를 대상으로 하여, BMS를 중첩 시술한 환자를 I 군(29예, 63.4±8.4세), DES를 중첩 시술한 환자를 II 군(54예, 60.3±9.1세)으로 하였다.

### 관상동맥 스텐트 시술

병변 혈관에 대한 스텐트 시술은 확립된 방법을 이용하였다. 기본적으로 풍선도자를 이용하여 전확장(pre-dilation)

을 실시하고, 이후에 무작위로 스텐트를 10-16기압으로 확장하여 삽입하였다. 잔여 협착이 남아있을 때는 스텐트 시술 후 풍선확장을 추가적으로 시행하였다.

모든 환자는 경구용 aspirin(100~200 mg)과 clopidogrel(75 mg)을 시술 전부터 복용하였는데, aspirin은 지속적으로, clopidogrel은 시술 후 BMS는 1개월간, DES는 적어도 6개월간 복용하였다. Heparin은 5,000 U를 정주하고 이후 시간 당 1,000 U를 지속적으로 정주하였으며, 관상동맥 중재술 시술 직전에 5,000 U를 정주하여 activated clotting time (ACT)을 250 내지 300 sec로 유지하였다. 저분자량 헤파린인 dalteparin을 사용 시에는 동맥초 진입 시 2,500 U를 사용하고 관상동맥 중재술 시술 시에 5,000~7,500 U를 더 사용하였고 ACT는 200 내지 250초로 유지시켰다.

성공적인 관상동맥 중재술의 정의는 사망, Q파 심근경색증, 긴급 경피적 재관류술, 긴급 외과적 우회술 등의 합병증 없이 잔여 협착이 20% 미만이며, TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction) 혈류등급 III 이상으로 하였다.

### 정량적 관상동맥 조영술 분석 및 추적 관찰

관상동맥 조영술은 처음 관상동맥 중재술시 및 6개월 전후로 시행하였으며, 확립된 방법으로 시행하였다. 최소 혈관내경 등의 정량적 분석은 스텐트 시술 전, 직후, 6개월에 각각 Phillips H5000 DCI 혹은 Allura program을 이용하여 측정하였으며, 관상동맥 중재술에 참여하지 않은 검사자에 의하여 분석이 이루어졌다. 스텐트 재협착은 관상동맥의 내경이 50% 이상 협착된 경우로 정의하였다. 목표혈관 재관류술(target vessel revascularization: TVR)은 스텐트 내 혹은 상하 5 mm 이내의 50%이상의 재협착으로 인하여 재관류술이 필요한 경우로 정의하였다. 스텐트 혈전증은 시술 후 추적기간 동안에 관상동맥 조영술에서 스텐트의 폐쇄를 보이면서 임상적으로 심근경색증 및 긴급 혈관재관류술을 필요로 하는 경우로 하였다. 스텐트 시술 후 1개월 이내에 발생한 경우를 초기 스텐트 혈전증, 1개월 이후를 후기 스텐트 혈전증으로 정의하였다.

추적관찰은 30일, 6개월, 1년째 시행되었고, 각각 신체검사, 협심증 및 주요 심장사건 등을 평가하였다. 추적 관상동맥 조영술은 6개월째 시행되도록 하였다.

연구의 임상적 일차 종결점은 임상추적 기간동안의 주요 심장사건(major adverse cardiac event: MACE)[사망, 급성 Q파 심근경색증, 관상동맥 우회술 혹은 TVR을 시행한 경우]와 스텐트 혈전증으로 하였고, 이차 종결점은 정량적 관상동맥 조영술의 재협착률로 하였다.

### 통계분석

모든 결과는 평균±표준편차로 나타내었고, 통계처리는 SPSS for Windows 10.0을 이용하였다. 양 군 사이의 불연속 변수의 비교에는 Chi-square test 또는 Fisher's Exact

**Table 1.** Baseline clinical characteristics

	Group I (n=29) BMS	Group II (n=54) DES	p
Age (years)	63.4±8.44	60.3±9.15	0.13
Male (%)	22 (75.9)	40 (74.1)	1.00
Risk factor (%)			
Current smoking	10 (34.5)	18 (33.3)	1.00
Hypertension	16 (55.2)	25 (46.3)	0.49
Hypercholesterolemia	6 (20.7)	19 (35.2)	0.21
Diabetes mellitus	13 (44.8)	21 (38.9)	0.64
Clinical diagnosis (%)			0.09
Stable angina	0 ( 0.0)	8 (14.8)	
Unstable angina	15 (51.7)	25 (46.3)	
Non-ST elevation MI	1 ( 3.4)	6 (11.1)	
ST elevation MI	10 (34.5)	12 (22.2)	
Old myocardial infarction	3 (10.3)	3 ( 5.6)	
Previous coronary history (%)			
Q-MI	2 ( 6.9)	4 ( 7.4)	1.00
PCI	2 ( 6.9)	3 ( 5.4)	0.57
Bypass surgery	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00

BMS: bare metal stent, DES: drug-eluting stent, MI: myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention

test를 이용하였다. 연속변수의 비교에는 Student's unpaired t-test를 이용하였다. 추적 관찰기간 동안에 MACE 분석에는 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

## 결 과

### 대상 환자의 임상적 특징

성별과 평균 연령은 I 군에서 남자 22예(75.9%), 63.4±8.4세, II 군에서는 남자 40예(74.1%), 60.3±9.1세였다. 내원 시 임상 진단명은 불안정형 협심증이 I 군 15예(51.7%), II 군 25예(46.3%)로서 가장 많았고, 양 군 간의 차이는 없었다. 관상동맥 질환의 위험인자는 고혈압은 I 군 16예(55.2%), II 군 25예(46.3%), 고지혈증은 I 군 20.7%, II 군 35.2%, 흡연은 I 군 34.5%, II 군 33.3%로 차이가 없었지만, 양 군에서 당뇨병은 I 군 44.8%, II 군 38.9%로서 비교적 높은 빈도를 보였다. 이전에 관상동맥 중재술을 시행 받았던 환자는 I 군 2예(6.9%), II 군 3예(5.4%)로서 차이가 없었다(Table 1).

### 관상동맥 중재술 결과

목표 병변혈관의 분포는 좌전하행지가 I 군 14예(48.3%), II 군 45예(83.3%)로서 가장 많았고, DES 군에서 유의하게 많았다(p<0.001). 전체 환자에서 ACC/AHA 분류에 의한 병변의 분류는 C형이었다. 치료혈관 수는 양 군 간에 차이가 없었다. 시술 전 TIMI 0 flow는 I 군 11예(37.9%), II 군 10예(18.5%)가 있었다. 완전 폐쇄병변은 I 군 12예(41.4%), II

**Table 2.** Coronary angiographic characteristics

	Group I (n=29) BMS	Group II (n=54) DES	p
Diseased vessels (%)			<0.001
Right coronary artery	14 (48.3)	6 (11.1)	
Left anterior descending artery	14 (48.3)	45 (83.3)	
Left circumflex artery	1 ( 3.4)	3 ( 5.5)	
Treated vessel number (%)			0.80
One vessel	21 (72.4)	43 (79.6)	
Two vessel	7 (24.1)	9 (16.7)	
Three vessel	1 ( 3.4)	2 ( 3.7)	
ACC/AHA classification (%)			1.00
Type C	29 (100)	54 (100)	
Pre-TIMI flow (%)			0.25
TIMI flow 0	11 (37.9)	10 (18.5)	
TIMI flow 1	2 ( 6.9)	3 ( 5.6)	
TIMI flow 2	4 (13.8)	12 (22.2)	
TIMI flow 3	12 (41.4)	29 (53.7)	
Post-TIMI flow (%)			0.08
TIMI flow 0	2 ( 6.9)	0	
TIMI flow 1	1 ( 3.4)	0	
TIMI flow 2	0 ( 0.0)	2 ( 3.7)	
TIMI flow 3	26 (89.7)	52 (96.3)	
Lesion subset (%)			
Total occlusion	12 (41.4)	11 (20.4)	0.07
ISR lesion	1 ( 3.4)	7 (13.0)	0.25
CTO lesion	3 (10.3)	7 (13.0)	1.00
Use of ReoPro	7 (24.1)	5 ( 9.3)	0.10
Stent data (mm)			
Stent size	3.17±0.38	3.26±0.25	0.25
Stent length	28.7±6.45	29.8±4.19	0.33
Total stent length	61.5±9.37	61.4±9.18	0.97
Stent number	2.19±0.44	2.08±0.24	0.05
Taxus+Taxus (%)	0	27 (50)	
Cypher+Cypher (%)	0	27 (50)	

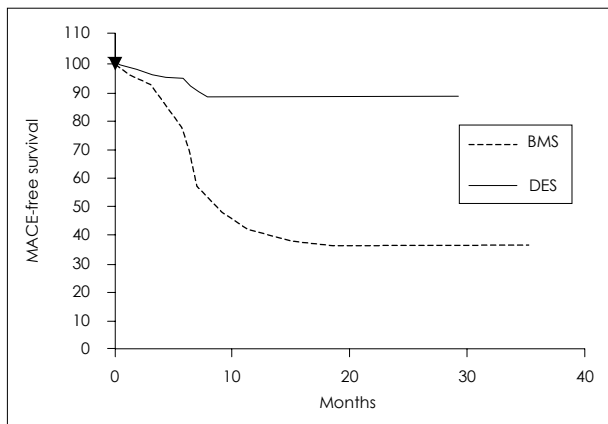
BMS: bare metal stent, DES: drug-eluting stent, ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, ISR: in-stent restenosis, CTO: chronic total occlusion

군 11예(20.4%), 스텐트 재협착 병변은 I 군 3.4%, II 군 13.0%, 만성 완전폐쇄 병변은 I 군 10.3%, II 군 13.0%이었고, 혈소판 당단백 IIb/IIIa 차단제의 사용은 I 군 24.1%, II 군 9.3% 등이었다. DES는 27예(50.0%)에서 Taxus 스텐트, 27예(50.0%)에서 Cypher 스텐트가 각각 중첩 시술되었다. 병변혈관 당 I 군 2.19±0.44개, II 군 2.08±0.24개의 스텐트가 시술되었고, 스텐트의 직경은 I 군 3.17±0.38 mm, II 군 3.26±0.25 mm이었고, 각 스텐트의 평균 길이는 I 군 28.7±6.45 mm, II 군 29.8±4.19 mm, 전체 스텐트의 평균 길이는 I 군 61.5±9.37 mm, II 군 61.4±9.18 mm 이었다(Table 2).

**Table 3.** Quantitative coronary angiographic analysis

	Group I (n=29) BMS	Group II (n=54) DES	p
Follow-up CAG number (%)	20 (68.9)	35 (64.8)	0.34
Restenosis rate (%)	14/20 (70.0)	5/35 (14.2)	<0.001
Before stenting			
Reference diameter (mm)	2.98±0.55	3.01±0.51	0.89
Minimal luminal diameter (mm)	0.96±0.57	0.98±0.54	0.69
Diameter stenosis (%)	69.8±15.1	68.5±17.1	0.71
After stenting			
Minimal luminal diameter (mm)	2.87±0.38	2.75±0.41	0.58
Diameter stenosis (%)	11.5±7.8	8.1±9.45	0.35
Follow-up			
Reference diameter (mm)	2.88±0.48	2.91±0.55	0.36
Minimal luminal diameter (mm)	1.38±0.74	2.29±0.44	<0.01
Diameter stenosis (%)	53.3±21.8	21.1±15.7	<0.001
Late loss (mm)	1.32±0.47	0.48±0.59	<0.001

BMS: bare metal stent, DES: drug-eluting stent, CAG: coronary angiogram



**Fig. 1.** Kaplan-Meier curves showing the cumulative incidence of major adverse cardiac events (MACE)-free survival during the follow-up periods. In the drug-eluting stent (DES) group, MACE were lower compared with bare metal stent (BMS) group (log-rank,  $p < 0.001$ ).

**정량적 관상동맥 조영술**

추적 관상동맥 조영술은 각각 68.9%, 64.8%에서 실시되었다. 관상동맥 조영술에서 재협착율은 I 군 14예(70.0%), II 군 5예(14.2%)로 I 군에서 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 병변 길이, 내경협착, 기준 혈관내경, 최소 혈관내경(minimal luminal diameter: MLD) 등은 양 군에서 차이가 없었다. 추적 관상동맥 조영술에서 MLD는 I 군  $1.38 \pm 0.74$  mm, II 군  $2.29 \pm 0.44$  mm( $p < 0.01$ ), 후기 손실은 I 군  $1.32 \pm 0.47$  mm, II 군  $0.48 \pm 0.59$  mm로서 I 군에서 MLD가 적었고, 후기손실이 크게 관찰되었다( $p < 0.001$ )(Table 3).

**임상 추적 결과**

관상동맥 중재술의 성공은 I 군 89.7%, II 군 96.3%였다.

**Table 4.** Major adverse cardiac events after stenting

	Group I	Group II	p
Procedural success rate (%)	26 (89.7)	52 (96.3)	0.33
Primary end points (%)			
Cardiac death	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00
QMI	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00
Emergent revascularization	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00
Emergent bypass surgery	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00
Acute stent thrombosis	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00
Clinical follow-up number	29 (100)	54 (100)	1.00
Follow-up duration (month)	15.1±8.9 (7-36)		
Total MACE (%)	16 (55.2)	6 (11.1)	<0.001
Cardiac death	2 ( 6.9)	0 ( 0.0)	0.11
QMI	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	1.00
TLR	13 (44.8)	5 ( 9.3)	<0.001
CABG	1 ( 3.4)	0 ( 0.0)	0.35
Late stent thrombosis	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	1.00

BMS: bare metal stent, DES: drug-eluting stent, MACE: major adverse cardiac events, QMI: Q myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, CABG: coronary artery bypass surgery

입원 경과 중에 초기 스텐트 혈전증은 없었다. 임상 추적관찰은 전체 환자에서 시행되었다. 평균 추적기간은  $15.1 \pm 8.9$  개월(7~36개월)이었다. 추적기간동안 주요 심장사건의 경우 사망은 I 군에서만 2예가 발생하였고( $p=NS$ ), 후기 스텐트 혈전증에 의한 급성 심근경색증이 II 군에서 1예(1.9%)있었다( $p=NS$ ). 이 환자는 협심증으로 내원하여 좌회선지에 Taxus stent를 시술받았던 환자로서 시술 2개월 후 스텐트 혈전증에 의한 QMI가 발생하였지만 재시술을 받고 생존하였다. TVR은 I 군 13예(44.8%), II 군 5예(9.3%)로 II 군에서 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ )(Table 4). Kaplan-Meier MACE-free 생존 분석 결과 MACE 없는 생존이 DES 군에서 유의하게 많았다(log-rank,  $p < 0.001$ )(Fig. 1).

**DES 시술 환자의 비교 결과**

DES을 시술한 환자에서 추적 관상동맥 조영술이 가능하였던 35예의 환자를 대상으로 재협착이 발생한 5예와 재협착이 없었던 30예의 환자를 비교하여 재협착과 관련이 있는 요인을 분석하였다. 스텐트 길이, 직경, 당뇨병 유무 등과 관련은 없었으나, 시술전 TIMI 혈류의 등급이 재협착군에서 유의하게 낮음을 알 수 있었다(Table 5). 또한 두 종류 DES 간의 병변 특성, 시술 스텐트, 재협착, MACE 등을 분석한 결과, DES 스텐트 간에 유의한 차이는 없었고 스텐트 재협착이 Taxus 군에서 19%, Cypher 군에서 7.1%로서 통계적으로 유의하지는 않았으나, Taxus 군에서 높은 경향을 보였다(Table 6).

**고 찰**

본 연구에서 미만성의 긴 병변에서 DES 중첩시술은 용이

**Table 5.** Risk factor of in-stent restenosis in drug-eluting stent

	ISR (n=5)	No-ISR (n=30)	P
Age (years)	64.8±10.1	60.4±9.3	0.40
Diagnosis (%)			0.77
Stable angina	1 (20.0)	5 (18.5)	
Unstable angina	4 (80.0)	11 (40.7)	
Acute myocardial infarction	0 ( 0.0)	9 (33.3)	
Old myocardial infarction	0 ( 0.0)	2 ( 7.4)	
Diabetes mellitus (%)	2 (40.0)	9 (33.3)	0.57
Smoking (%)	3 (60.0)	5 (18.5)	0.08
Pre-TIMI flow (%)			0.03
TIMI flow 0	2 (40.0)	3 (11.1)	
TIMI flow 1	1 (20.0)	0 ( 0.0)	
TIMI flow 2	1 (20.0)	7 (25.9)	
TIMI flow 3	1 (20.0)	17 (63.0)	
Lesion subset (%)			
ISR lesion	1 (20.0)	4 (14.8)	0.59
CTO lesion	2 (40.0)	3 (11.1)	0.16
Ejection fraction (%)	58.3±10.4	62.7±10.9	0.56
Stent data (mm)			
Stent size	3.1±0.2	3.2±0.2	0.15
Total stent length	60.0±2.8	60.2±9.1	0.83
Stent species (%)			0.62
Taxus+Taxus	4 (19.0)	17 (81.0)	
Cypher+Cypher	1 ( 7.1)	13 (92.9)	

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction, ISR: in-stent restenosis, CTO: chronic total occlusion

하게 시행될 수 있으며, BMS와 비교하여 매우 낮은 재협착율 및 재관류술을 보여 주었다. BMS를 이용한 긴 병변의 치료는 시술 시간 및 조작에 따르는 혈관 손상을 더욱 심화시키게 되어 시술 후 혈관 합병증 및 재협착율을 높이는 기존의 결과를 다시 한번 확인할 수 있었다.<sup>3)15)</sup> BMS 시대에서 짧은 스텐트를 이용한 목표 지점 스텐트 시술(spot stent)이 유용할 수 있었지만,<sup>16)</sup> DES 시대에서는 BMS의 중첩시술은 매우 높은 재협착율과 합병증의 발생으로 더 이상 임상에서 유용하지 않음을 알 수 있다.

DES 중첩 시술에 대한 자료는 많지 않다. 목표혈관 재관류술 및 재협착율은 본 연구에서 각각 9.3%, 14.2%를 보여 매우 좋은 결과를 보였다. 최근의 Degertekin 등<sup>11)</sup>의 연구 결과는 스텐트 평균길이 약 60 mm에서 7.4%의 재협착율을 보여 본 연구결과와 유사하였다. Tsagalou 등<sup>13)</sup>의 연구에서도 15%의 TVR, 19.6%의 재협착율을 보여 유사하였는데, 본 연구의 결과가 다소 낮은 것은 시술된 스텐트의 길이, 갯수가 더 적은 것과 추적 관상동맥 조영술을 시행한 환자 비율이 더 낮은 것이 원인일 것으로 생각된다.

DES의 재협착 5예를 살펴보면 2예에서 혈전성 완전 폐쇄를 보였으나(1예는 만성 스텐트 혈전증, 1예는 변연부 재협착, 2예는 국소적 재협착이었다. 다른 연구결과처럼 DES의 재협착의 국소적인 양상은 임상적으로 관상동맥 우회술의 전

**Table 6.** The comparative analysis of two overlapped drug-eluting stents

	Taxus+Taxus (n=27)	Cypher+Cypher (n=27)	P
Total occlusion (%)	5 (18.5)	6 (22.2)	1.00
ISR lesion (%)	3 (11.1)	4 (14.8)	1.00
CTO lesion (%)	3 (11.1)	4 (14.8)	1.00
Pre-TIMI flow 0-2 (%)	12 (44.4)	13 (48.1)	1.00
Stent data (mm)			
Diameter	3.2±0.2	3.2±0.2	0.69
Mean stent length	29.7±4.0	29.7±4.4	0.87
Total stent length	60.9±9.2	62.0±9.2	0.68
Clinical follow-up number	27 (100)	27 (100)	1.00
Procedural success rate (%)	27 (100)	25 (92.6)	0.49
Follow-up CAG (%)	21 (77.7)	14 (51.9)	0.14
In-stent restenosis	4/21 (19.0)	1/14 (7.1)	0.61
Total MACE (%)	4 (14.8)	2 ( 7.4)	0.66
Cardiac death	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00
QMI	1 ( 3.7)	1 ( 3.7)	1.00
TLR	4 (14.8)	1 ( 3.7)	0.35
CABG	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	1.00
Subacute stent thrombosis	1 ( 3.7)	0 ( 0.0)	1.00

DES: drug-eluting stent, ISR: in-stent restenosis, CTO: chronic total occlusion, Pre-TIMI: pre-intervention thrombolysis in myocardial infarction, MACE: major adverse cardiac events, QMI: Q myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, CABG: coronary artery bypass surgery, CAG: coronary angiogram

환으로 이어지는 심각한 치료실패를 나타내지는 않으므로 긍정적이다.<sup>13)17)</sup> 본 연구에서 당뇨병 환자의 비율이 BMS 45%, DES 39%로서 비교적 높은 것에서도 확인할 수 있듯이 매우 긴 병변은 당뇨병과 유의한 연관성을 보이고 있으며, 이는 고위험 중재시술이며, 특히 BMS에서의 높은 MACE와 연관이 있을 것으로 생각된다. 또, DES 군에서 좌전하행지의 스텐트 시술이 월등히 많은 것은 시술자의 bias가 포함된 것으로 후향적 연구의 한계로 생각된다.

미만성의 긴 병변에 대하여 DES 중첩시술시 주요 관심사 중의 하나는 스텐트 혈전증이다. 최근 Finn 등<sup>14)</sup>의 보고에 의하면 DES 중첩시술시 중첩되지 않은 분절에 비해 중첩된 분절에서 치유과정이 지연되었고, Taxus stent의 경우에 eosinophil, fibrin 침착이 Cypher 스텐트, BMS 보다 많았음을 보고하였다. Balakrishnan 등<sup>18)</sup>에 의하면 스텐트 중첩 시술은 국소적인 약물 함유량을 증가시키며, 스텐트 strut와 조직사이의 직접 접촉을 증가시킨다고 하였다. 또한, 중첩되는 모양에 의해서도 조직 내의 약물농도가 22%에서 34%까지도 변한다고 하여 약물농도의 장기간의 증가에 의한 스텐트 혈전증의 우려를 나타내고 있다. 본 연구에서는 DES 군의 1예에서 후기 스텐트 혈전증이 발생하였다. 이 환자는 좌회선지의 스텐트 재협착 병변에 대해 Taxus 스텐트 시술 2개월 후에 발생하였으며, 당시 aspirin과 clopidogrel을 병합하여 사용 중이었다. 본 연구에서의 스텐트 혈전증은 실제 임상에서 Tsagalou 등<sup>13)</sup>의 보고처럼 매우 긴 병변의 DES 시

술에서도 스텐트 혈전증에 대한 염려는 우려할만한 것이 아닐 수도 있겠지만, 안정성에 대한 결론을 내리기까지는 많은 연구와 더욱 장기간의 연구결과가 필요하다. 또한, 본 연구에서 DES를 시술받은 많은 환자들은 적어도 9개월간 clopidogrel을 사용하였는데, 항혈소판제를 언제까지 사용할 것인가에 대한 문제는 여전히 해결되지 않고 있다. 최근 clopidogrel을 중단한 이후에 발생한 후기 스텐트 혈전증의 보고가 있어 더욱 많은 연구가 필요한 부분이다.<sup>19)20)</sup> Sirolimus, paclitaxel 등의 항증식성 약물의 지속적인 방출에 의한 혈관 내피재생의 지연이 치명적인 스텐트 혈전증의 발생의 원인으로 생각되어지고 있으며, 이러한 문제의 해결을 위해 abciximab, carvedilol 등의 혈관내피 손상에 장기적인 지장을 초래하지 않고 혈관 내에 염증반응을 유발하지 않는 약물의 사용이 연구되고 있다.<sup>21-26)</sup>

최근까지도 실제 임상에서는 DES의 cost-effectiveness에 대한 논란이 계속되고 있지만,<sup>27)</sup> 본 연구결과처럼 당뇨병, 매우 긴 병변에서는 DES 사용에 대한 타당성이 입증되었다고 볼 수 있을 것이다. 그리고 본 연구에는 13%의 스텐트 재협착 병변에 대한 DES의 중첩시술이 포함되어 있는데, 점차 스텐트 재협착 병변에도 그 사용이 늘어갈 것으로 생각된다. 스텐트 재협착 병변의 조직 구성 및 DES의 효과에 대해서는 이미 본 교실에서 보고한 바 있으며,<sup>28)29)</sup> DES의 효과가 기존의 방사선 치료보다 매우 유용한 영역으로 생각되며,<sup>30)</sup> 현재 본 교실에서도 추가 연구를 진행 중이다.

본 연구에서 DES의 재협착의 예측인자를 알아보기 위하여 DES를 시술한 환자를 대상으로 하위분석을 실시하였다. 그 결과 DES 시술 후 재협착군에서 시술 전 TIMI 혈류 II 이하의 환자가 80%로서 비재협착군에 비해 낮았다. 또한 DES 사이의 차이점을 알아보기 위하여 두 군 간의 비교를 실시하였으나 유의한 차이는 발견하지 못하였다. 다만, Taxus stent를 시술한 환자에서 재협착이 19%에서 발생한 반면 Cypher stent 군에서는 7.1%로서 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 이러한 결과는 대상 환자의 수가 적었기 때문이라 생각되었다.

본 연구의 주요한 제한점은 전향적 연구가 아니라 등록된 자료를 이용한 후향적인 연구로서 환자 선정 및 스텐트 치료시의 시술자의 선택 오류를 배제할 수 없다. 그리고 clopidogrel의 재협착에 미치는 효과는 알려지지 않았지만, 스텐트 종류에 따라 clopidogrel의 사용기간이 다른 점이 MACE의 정확한 비교를 시행하는데 한계가 되었다. 또한, 단일 센터의 경험으로서 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 하였으며, 추적 관상동맥 조영술을 시행한 환자의 수가 많지 않다는 제한점이 있다. 그렇지만 이와 같은 제한점에도 불구하고 매우 긴 병변의 DES의 중첩시술은 기존 BMS의 높은 재협착율의 한계를 극복할 수 있는 긍정적인 결과를 보여주고 있다.

결론적으로 매우 긴 관상동맥 병변에 대한 DES 중첩시술은 용이하였으며, BMS 시술에 비하여 재협착율 및 재관류 시술율이 낮았다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

미만성의 매우 긴 관상동맥질환은 아직도 PCI 영역에서 완전히 해결되지 않은 부분이다. DES의 중첩 스텐트 시술 후 장, 단기 임상 결과에 대한 연구가 많지 않다. 매우 긴 병변에서 두 개 이상의 DES를 겹쳐서 시술 받은 환자의 재협착 및 임상 결과를 BMS의 시술 결과와 비교하여 알아보고자 하였다.

### 방 법 :

2002년 1월부터 2004년 12월 사이에 스텐트 길이가 50 mm 이상이 되도록 BMS 혹은 DES를 겹쳐서 시술받은 환자를 대상으로 하였다. 스텐트 시술은 병변을 완전히 포함되도록 적어도 2개 이상의 스텐트를 약 2~4 mm 정도 중첩하여 시술하였다. 조건을 만족한 83명의 환자를 대상으로 하여, BMS를 중첩 시술한 환자를 I군(29예, 63±8.2세, 남자 22예), DES를 중첩 시술한 환자를 II군(54예, 60.6±9.3세, 남자 40예)으로 하였다. 병변 혈관에 대한 스텐트 시술은 확립된 방법을 이용하였다. 연구의 종결점은 주요 심장사건 및 관상동맥 조영술의 재협착률로 하였다.

### 결 과 :

기본적인 임상특징은 양 군 간의 차이가 없었다. 양 군에서 당뇨병은 I군 44.8%, II군 38.9%로서 가장 많았다. 목표병변혈관의 분포는 좌전하행지가 양 군에서 가장 많았고, DES 군에서 유의하게 많았다( $p<0.001$ ). 시술 전 TIMI 0 혈류는 I군 11예(37.9%), II군 10예(18.5%)가 있었다. 병변혈관당 I군 2.19±0.44개, II군 2.08±0.24개의 스텐트가 시술되었고, 스텐트의 직경은 I군 3.17±0.38 mm, II군 3.26±0.25 mm였고, 각 스텐트의 평균 길이는 I군 28.7±6.45 mm, II군 29.8±4.19 mm, 전체 스텐트의 평균 길이는 I군 61.5±9.37 mm, II군 61.4±9.18 mm였다. 관상동맥 조영술에서 재협착율은 I군 14예(70.0%), II군 5예(14.2%)로서 I군에서 유의하게 높았다( $p<0.001$ ). 최소 혈관내경은 I군 1.38±0.74 mm, II군 2.29±0.44 mm( $p<0.001$ ), 후기 손실은 I군 1.32±0.47 mm, II군 0.48±0.59 mm( $p<0.001$ )로서 I군에서 유의하게 적었다. 관상동맥 중재술의 성공은 I군 89.7%, II군 96.3%이었다. 평균 15.1±8.9개월(7~36개월)의 추적기간동안 주요 심장사건의 경우 사망은 I군에서 2예가 발생하였고, 후기 스텐트 혈전증에 의한 급성 심근경색증이 II군에서 1예(1.9%) 있었다( $p=NS$ ). TVR은 I군 13예(44.8%), II군 5예(9.3%)로 II군에서 유의하게 낮았다( $p<0.001$ ). Kaplan-Meier MACE-free 생존분석에서 DES

군에서 유의하게 높았다(log-rank,  $p < 0.001$ ).

#### 결론 :

매우 긴 관상동맥 병변에 대한 DES 중첩시술은 용이하였으며, BMS에 비하여 재관류 시술 및 주요 심장사건 발생률이 낮았다.

**중심 단어 :** 스텐트 ; 재협착 ; 관상동맥질환 ; 약물.

본 연구는 2005년도 아세아 심혈관 연구 재단(Cardiovascular Research Foundation Asia) 및 전남대학교병원 임상의학연구소 연구비의 후원에 의하여 이루어졌음.

#### REFERENCES

- 1) Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann F, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999;83:1617-22.
- 2) Kornowski R, Mehran R, Hong MK, et al. Procedural results and late clinical outcomes after placement of three or more stents in single coronary lesions. *Circulation* 1998;97:1355-61.
- 3) Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, et al. A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:393-9.
- 4) Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schlij MJ, Winderman AH, Jukema JW, van der Wall EE. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation* 2003;107:62-7.
- 5) Kornowski R, Bhargava B, Fuchs S, et al. Procedural results and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long ( $\geq 25$  mm) versus short ( $< 20$  mm) stents. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:612-8.
- 6) Doss M, Martens S, Wood P, Tsoukalas I, Moritz A. Five-year follow-up after long plaque-bridging coronary arteriotomy for diffuse coronary artery disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:318-21.
- 7) Santini F, Casali G, Lusini M, et al. Mid-term results after extensive vein patch reconstruction and internal mammary grafting of the diffusely diseased left anterior descending coronary artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:1020-5.
- 8) Kobayashi Y, de Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-9.
- 9) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- 10) Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients. *Circulation* 2004;109:1366-70.
- 11) Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, et al. Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2004;93:826-9.
- 12) Sawhney N, Moses JW, Leon MB, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus eluting stents. *Circulation* 2004;110:374-9.
- 13) Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, et al. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1570-3.
- 14) Finn AV, Kolodgie FD, Harenek J, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005;112:270-8.
- 15) Schlij MJ, Udayachalerm W, Oemrawsingh P, Jukema JW, Reiber JH, Bruschke AV. Stenting of long coronary artery lesions: initial angiographic results and 6-month clinical outcome of the micro stent II-XL. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:105-12.
- 16) Colombo A, de Gregorio J, Moussa I, et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1427-33.
- 17) Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003;108:257-60.
- 18) Balakrishnan B, Tzafirri AR, Seifert P, Groothuis A, Rogers C, Edelman ER. Strut position, blood flow, and drug deposition: implications for single and overlapping drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:2958-65.
- 19) Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-92.
- 20) McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
- 21) Kim W, Jeong MH, Cha KS, et al. The effect of anti-oxidants (carvedilol and probucol) loaded stents in a porcine coronary restenosis model. *Circ J* 2005;69:101-6.
- 22) Kim W, Jeong MH, Hong YJ, et al. The long-term clinical results of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (Abciximab: ReoPro<sup>®</sup>) coated stent in patients with acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2004;34:1063-9.
- 23) Kim W, Jeong MH, Hong YJ, et al. The long-term clinical results of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (Abciximab: ReoPro<sup>®</sup>) coated stent in patient with coronary artery disease. *Korean J Intern Med* 2004;19:220-9.
- 24) Hong YJ, Jeong MH, Kim W, et al. Effect of abciximab-coated stent on in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004;94:1050-4.
- 25) Park OY, Jeong MH, Kim JH, et al. The inhibitory effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker-coated stent on neointima formation and inflammatory response in porcine coronary stent restenosis. *Korean Circ J* 2003;33:439-45.
- 26) Lim SY, Jeong MH. Is heparin-coated stent effective in patients with acute myocardial infarction? *Korean Circ J* 2004;34:537-9.
- 27) Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting. *Lancet* 2005;366:921-9.
- 28) Kim KH, Jeong MH, Hong SN, et al. The clinical effects of drug-eluting stents for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Korean Circ J* 2005;35:443-7.
- 29) Yang BR, Jeong MH, Park OY, et al. A case of recurrent in-stent restenosis with abundant proteoglycan component. *Korean Circ J* 2003;33:827-31.
- 30) Neumann FJ, Desmet W, Grube E, et al. Effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2005;111:2107-11.