

# 약물 용출 스텐트와 일반 금속 스텐트에서 혈전증에 대한 발생과 예후

## Occurrence and Prognosis for the Thrombosis in the Drug-Eluting Stents and Bare-Metal Stents

김인수\*, 최남길\*, 장성주\*, 한재복\*, 장영일\*\*  
동신대학교 방사선학과\*, 광양보건대학교 방사선과\*\*

In-Soo Kim(kimis123@hanmail.net)\*, Nam-Gil Choi(crs723@hanmail.net)\*,  
Seong-Joo Jang(sjjang@dsu.ac.kr)\*, Jae-Bok Han(way2call@naver.com)\*,  
Young-Il Jang(radpacs@hanmail.net)\*\*

### 요약

급성심근경색증 환자에서 약물 용출 스텐트(drug-eluting stents, DES)는 일반 금속 스텐트(bare-metal stents, BMS)에 비해 재협착은 감소하지만 구조적인 특성으로 스텐트 혈전증(stent thrombosis, ST)이 증가한다고 알려져 있다. 이에 본 연구에서는 ST의 발생빈도, 임상양상, 그리고 1년간 예후를 알아보고자 하였다. 대학병원 심혈관센터에서 급성심근경색증으로 관상동맥 중재술을 받은 2,667명에서 스텐트 혈전증이 발생한 환자 80명을 대상으로 DES-ST를 I군(n=57), BMS-ST(n=23)를 II군으로 분류하여 양군 간의 특징을 분석하였다. 양군간의 ST는 I군에서 57명(2.7%)과 II군에서 23명(4.3%)로 양군 간에 유의한 차이는 없었다( $p>0.064$ ). ST의 유형으로는 acute ST는 I군5(8.8%), II군3(2.3%), subacute ST는 I군 29(50.9%), II군14(60.9%), late ST는 I군11(19.3%), II군2(8.7%), very late ST는 I군12(21.1%), II군 4(17.4%)로 양군간의 차이는 없었다( $p>0.605$ ). DES와 BMS를 삽입 후 1년 예후에 미치는 인자로는 ST(OR 8.166 95% CI 2.825-23.608  $p<0.001$ ), 좌심실구혈률( $<40$ ) (OR 6.409 95% CI 2.422-16.955  $p<0.001$ ), 나이( $\geq 75$ 세) (OR 4.979 95% CI 1.946-12.744  $p=0.001$ ) 이었다. ST의 발생율은 양군 사이에 차이가 없었고, 1년 예후에 미치는 인자로는 ST의 발생, 좌심실 구혈률의 저하 및 환자의 연령 등 이었다.

■ 중심어 : | 약물 용출 스텐트 | 스텐트 혈전증 | 관상동맥 중재술 |

### Abstract

Drug-eluting stents (DES) have significantly reduced in-stent restenosis, compared to bare-metal stents (BMS). However, there remains concern for the increased risk of stent thrombosis (ST) associated with DES. The present study sought to evaluate the incidence, clinical characteristics and outcome of ST in patients with acute myocardial infarction (MI) during a 1-year follow-up. 80 patients who developed ST were divided into 2 groups according to stent type: group I (DES-ST,  $n = 57$ ) and group II (BMS-ST,  $n = 23$ ). There were no differences between group I and II in the overall incidence of ST (2.7% vs. 4.3%,  $p=0.064$ ) and in the incidence of each type of ST: acute ST (8.8% vs. 2.3%), subacute ST (50.9% vs. 60.9%), late ST (19.3% vs. 8.7%), and very late ST (21.1% vs. 17.4%) ( $p=0.605$ ). Predictors of 1-year mortality were the occurrence of ST (OR 8.12, 95% CI 2.83-23.61,  $p<0.001$ ), left ventricular ejection fraction $<40\%$  (OR 6.41, 95% CI 2.42-16.96,  $p<0.001$ ), and age $\geq 75$  years (OR 4.98, 95% CI 1.95-12.74,  $p=0.001$ ).

■ keyword : | Drug-eluting stents | Stent thrombosis | Percutaneous Coronary Intervention |

## I. 서론

약물 용출 스텐트(drug-eluting stent, DES) 등장으로 관동맥 중재술 후 재협착에 있어 획기적인 진보가 있었다[1]. 국내에서도 2003년부터 약물 용출 스텐트를 사용할 수 있게 되었으며 많은 환자에서 시술이 이루어지고 있다. 대규모 연구들을 통해 Cypher 스텐트나 Taxus 스텐트 모두 재협착율은 중진의 일반 금속 스텐트보다 75% 이상 감소되어 평균 4~5% 정도로 보고되었고, 일반 스텐트의 경우 급성 또는 아급성 혈전 생성율은 0.5%에서 1.9% 정도인데 약물 용출스텐트도 이와 비슷한 것으로 보고되었다[2-4]. 약물 용출 스텐트의 일반화된 사용은 재협착의 빈도를 현저하게 줄임으로써 관상동맥질환 환자들에게 재협착으로 인한 반복적인 경피적 관상동맥 중재술을 감소시켰을 뿐만 아니라, 다혈관 질환에서도 관상동맥 우회술을 대신하여 스텐트의 사용을 가능하게 하였다[5-11]. 본 병원에서도 관상동맥 협착에 대해 약물 용출 스텐트를 삽입 받은 환자에서 스텐트 내 재협착의 발생은 좌주간지 병변, 남성, 당뇨병의 존재와 관련이 있었으나, MDCT로 측정된 calcium score는 재협착 발생에 대한 독립적인 예측인자로서 기능은 없다는 것을 보고하였다[12]. 대표적 스텐트로 Sirolimus-eluting stent Cypher®)와 Paclitaxel eluting stent(TAXUSTM)가 있으며, 두 종류의 스텐트는 서로 다른 약제를 사용했으나, 결과적으로 스텐트 내의 내막증식을 억제하는 기전을 통해 재협착을 감소시켰다[6-7]. 하지만 최근 들어 이러한 약물 용출 스텐트와 관련된 스텐트 혈전증(stent thrombosis)에 대한 보고가 증가하고 있으며, 스텐트 혈전증이 발생할 경우 좋지 않은 예후를 보이는 것으로 나타났다[13-15]. 하지만, 기존에 발표되었던 대규모의 계획된 임상 연구들을 재분석한 연구에서는 약물 용출 스텐트가 과거에 쓰여지던 일반 금속 스텐트(bare metal stent)에 비하여 스텐트 혈전증의 빈도가 높지 않음을 보고하였다[16-19]. 본 병원에서도 TAXUSTM 스텐트 혈전증의 발생빈도는 실제 임상에서 1.14%이었으며, 관상동맥 조영술로 확인을 하지 못한 채 사망한 경우 등 스텐트 혈전증의 발생은 학술연구 컨소시엄

(academic research consortium, ARC) 정의에 판단하여[20], definite stent thrombosis, probable 혹은 possible stent thrombosis까지[표 1] 고려한다면 실제 임상에서의 TAXUSTM 스텐트 혈전증의 빈도는 기존의 연구 결과 보다는 높을 것으로 보고 되었다[21]. 하지만 최근에 실제 임상에서는 스텐트 혈전증의 빈도가 대규모의 계획된 임상연구들보다는 높다는 보고가 있으며, 실제 임상에 계획된 임상연구의 결과들을 일률적으로 적용하는 것은 옳지 않다는 주장이 제기되었다[22]. 또한 기존의 연구들에서는 스텐트 내 혈전증은 항혈소판 제제의 조기 중단과 관련이 있는 것으로 보고되고 있어, 실제 임상에서는 상당수의 환자들에게서 항혈소판 제제를 중지하지 못하고 1년 이상 지속적으로 사용하고 있는 상황이다[23-25]. 또한 스텐트 혈전증이 발생한 후 이에 대한 치료적인 방법 및 경과에 대해서도 아직까지 정립되지 않은 상황이다[26].

약물 용출 스텐트 삽입후 혈전 생성에 관하여 2003년 말 미국 NIH에서 주의환기(alert)를 발표한 보고가 있었다[27]. 이러한 주의환기(alert) 발표는 약물 용출 스텐트 삽입 후 혈전 생성 빈도가 일반 금속 스텐트에 비해 높다는 뜻은 아니긴 하지만 혈전 생성에 관하여 계속 주시해야 함을 나타내는 것이다. 실제 임상에서는 보다 복잡한 병소를 치료하고 대단위 무작위 연구 대상에서 제외되었던 병소 및 환자들이 치료 대상에 포함되는 경우가 많기 때문에(off-label indication) 혈전 생성이 더 높아질 가능성이 있다. 따라서 본 연구의 목적은 학술연구 컨소시엄 정의에 의해 definite stent thrombosis 관상동맥 조영술상 스텐트 혈전증을 확인된[20], 급성심근경색증 환자에서 스텐트 혈전증이 약물 용출 스텐트(drug-eluting stent: DES)와 일반 금속 스텐트(bare-metal stents: BMS)를 비교하여 혈전증 발생빈도와 임상양상을 1년간 추적 관찰하여 그 예후를 알아보고자 하였다.

## II. 실험 대상 및 방법

### 1. 실험 대상

2005년 1월 1일부터 2011년 8월 31일까지의 전남대학교병원 심혈관센터에서 급성심근 경색증으로 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI) 받은 2,667명(평균연령 64.2±12.5세, 남 : 여 =1905 : 762명, 61.0±11.9 : 71.5±12.5세)을 대상으로 DES-ST를 I군(2,133명), BMS-ST를 II군(534명)으로 분류하여 양군 간의 특징을 분석하였다.

## 2. 스텐트 혈전증의 정의 및 연구 방법

학술연구 컨소시움 (academic research consortium, ARC) 정의에 의해 definite stent thrombosis 관상동맥 조영술로 스텐트 내 혈전이 확인된 경우만을 스텐트 혈전증으로 정의하였기 때문에, 전체 환자 중에서 스텐트 혈전증이 발생한 빈도를 첫 번째 연구 목표로 삼았으며 스텐트 혈전증이 발생한 환자군의 임상적 특징 및 치료 후의 경과를 분석하는 것을 두 번째 연구 목표로 삼았다. 연구의 진행은 대학병원에서 관상동맥 조영술 및 스텐트 삽입술을 시행받은 환자들 중 약물 용출 스텐트와 일반 금속 스텐트를 삽입한 환자들만을 추출하여 분석하였으며, 부가적으로 환자들이 관상동맥조영술 및 확장성형술을 시행할 당시의 의무기록을 분석하여 당시의 임상 진단 및 과거력 그리고 당시의 관상동맥 조영술의 병변 특징들을 분석하였으며, 환자들의 임상경과는 외래 경과의 추적관찰에 대한 의무기록을 확인하였다.

스텐트 삽입술은 넓다리동맥과 노동맥의 천자 이후 7Fr와 6F sheath를 삽입한 후 sheath를 통해 유도관을 삽입하였으며 모든 시술은 유도관과 유도철사를 통해 진행되었다. 본원에서 시행한 스텐트 삽입술은 대부분 관상동맥 풍선확장술 이후에 협착이 잔존하는 경우에 스텐트를 삽입하였다. 성공적인 스텐트 삽입은 스텐트 삽입 후 잔존협착이 30%미만인 경우로 정의하였다. 스텐트 삽입 후 잔존 협착이 남아 있는 경우에는 부가적인 풍선확장술을 시행하여 잔존협착이 최소가 되게끔 시술하였다. 연구대상에 관상동맥 혹은 관상동맥 graft에 삽입된 스텐트만이 포함되었으며, 그 외 말초혈관이 나 경동맥의 분지에 삽입된 스텐트는 제외하였다. 스텐트 삽입술 전에 모든 환자들에서 aspirin 100 mg과

clopidogrel 75 mg의 전처치가 시행되었으며, 응급실로 내원한 급성 심근 경색증 환자들은 300 mg의 clopidogrel과 300 mg의 aspirin의 전처치를 시행하였다. 약물용출 스텐트를 삽입한 환자들은 aspirin 100 mg의 경우 평생 그리고 clopidogrel 75 mg은 최소 6개월 이상 복용하는 것을 원칙으로 하였다. 혈전증 발생의 시간적 흐름으로 정의한(Time frame of ARC definitions of stent thrombosis)유형은 Acute ST는 24시간 이내, Subacute ST는 24시간 이상에서 한 달 이내, Late ST는 한 달 이상에서 일 년 이내, Very late ST는 일 년 이상으로 분류 하였다.

## 3. 자료 분석

통계처리는 SPSS for Windows 12.0 ( Statistical Package for the Social Sciences, SPSS INC. Chicago, IL, U.S.A)을 이용하였다. 연속형 변수는 평균값±표준편차로, 비연속형 변수는 빈도 및 율 (%)로 기술하였다. 대상비교는 독립 unpaired t-test, Chi-square test를 시행하였고, 다변량 회귀분석 (multiple logistic regression analysis)을 통하여 혈전증의 독립적인 예측인자를 평가하여 통계학적 유의수준은 p<0.05로 하였다.

## III. 결 과

### 1. 임상적 특성

급성 심근 경색증 환자로 스텐트를 삽입한 양 군에서 임상적 특징은 남자가 약물 용출 스텐트 1,562명(73.2%), 일반 금속 스텐트 343명(64.2%)로서 두 군 간에 차이는 약물 용출 스텐트에서, (p<0.001)이었다. 허혈성 심장질환의 위험인자인 고혈압 1,013예(47.5%), 290예(54.3%), P=0.005으로 일반 금속 스텐트에서 유의하게 많았으며, 당뇨병은 621예(29.1%), 145예(27.2%), p=0.371, 흡연은 약물 용출 스텐트 1,299예(60.9%), 일반 금속 스텐트 291예(54.5%), p=0.007으로 약물 용출 스텐트에서 유의하게 많았다. 그리고 고지혈증 118예(5.5%), 21예(3.9%)로서 양군 간에 차이는 없었다. Systolic blood pressure 약물 용출 스텐트 130.1±24.0,

일반 금속 스텐트 125.72±26.9, p=0.001, Diastolic blood pressure 약물 용출 스텐트 81.3±20.4, 일반 금속 스텐트 79.7±37.6, p=0.352, Stent thrombosis의 발생 비율은 약물 용출 스텐트 57예(2.7%), 일반 금속 스텐트 23예(4.3%), p=0.064, 이면성 심초음파로 측정된 좌심실 구혈률은 약물 용출 스텐트 55.6±11.8%, 일반 금속 스텐트 52.0±13.2%, P=<0.001로서 일반 금속 스텐트에서 유의하게 낮았다[표 1].

표 1. Baseline clinical characteristics (All)

Variables	DES (N=133병변)	BMS (n=57병변)	p
Age (years)	69.1±9.2	68.1±9.1	0.058
Male sex (%)	1562(73.2)	343(64.2)	<0.001
Risk factor (%)			
Hypertention	1013(47.5)	290(54.3)	0.005
Diabetes mellimus	621(29.1)	154(27.2)	0.371
Current smoking	1299(60.9)	291(54.5)	0.007
Hyperlipidemia	118(5.5)	21(3.9)	0.137
Pressure (mmHg)			
Systolic blood pressure	130.1±24.0	125.72±26.9	0.001
Diastolic blood pressure	81.3±20.4	79.7±37.6	0.352
Stent thrombosis(%)	57(2.7)	23(4.3)	0.064
LVEF <sup>1)</sup> (%)	55.6±11.8	52.0±13.2	<0.001

<sup>1)</sup>LVEF: left ventricular ejection fraction.

2. 혈전증이 발생한 병변에서 양군의 임상적 특징

스텐트 혈전증이 발생한 80명(약물 용출 스텐트 57명; 133병변, 일반 금속 스텐트 23명; 57병변), 양 군에서 임상적 특징은 남자가 약물 용출 스텐트 41명(71.9%), 일반 금속 스텐트 11명(65.2%)로서 두 군 간에 차이는 p=0.058이었다. 허혈성 심장질환의 위험인자인 고혈압 25예(43.9%), 13예(56.5%), P=0.305, 당뇨병은 17예(29.8%), 14예(26.1%), p=0.738, 흡연은 약물 용출 스텐트 39예(68.4%), 일반 금속 스텐트 9예(39.1%), p=0.016로서 약물 용출 스텐트 군에서 유의하게 많았으며, 고지혈증 7예(5.5%), 1예(0.4%)로서 양군 간에 차이는 없었다. 이면성 심초음파로 측정된 좌심실 구혈률은 약물 용출 스텐트 56.0±13.9%, 일반 금속 스텐트

50.8±14.5%, p<0.001로서 일반 금속 스텐트 군에서 유의하게 낮았다[표 2].

표 2. Clinical characteristics (lesion of stent thrombosis incidence)

Variables	DES-ST (N=133병변)	BMS-ST (n=57병변)	p
Age (years)	69.1±9.2	68.1±9.1	0.058
Male sex (%)	41(71.9)	11(65.2)	0.553
Risk factor (%)			
Hypertention	25(43.9)	13(56.5)	0.305
Diabetes mellimus	17(29.8)	6(26.1)	0.738
Current smoking	39(68.4)	9(39.1)	0.016
Hyperlipidemia	7(5.5)	1(0.4)	0.137
LVEF (%)	56.0±13.9	50.8±14.5	<0.001

3. 혈전증이 발생한 양군의 혈액학적 특성

혈액학적 특성에서 Total cholesterol 약물 용출 스텐트 188.41±58.0, 일반 금속 스텐트 165.0±43.8, P=0.060, Triglyceride(mg/dl) 약물 용출 스텐트 129.7±77.5, 일반 금속 스텐트 119.2±47.6, P=0.470, High-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) (mg/dl) 약물 용출 스텐트 45.6±22.9, 일반 금속 스텐트 46.4±15.8, P=0.856, Low-density lipoprotein- cholesterol(LDL-C) (mg/dl) 약물 용출 스텐트 121.1±47.9, 일반 금속 스텐트 99.1±38.0, P=0.039, Creatine Kinase(U/L)에서 약물 용출 스텐트 838.6±1452.0, 일반 금속 스텐트 1017.5±1146.0으로, p=0.564 이었고, Creatine Kinase MB Fraction(U/L)에서 약물 용출 스텐트 60.8±120.3, 일반 금속 스텐트 27예 60.8±120.3으로 (p=0.153)이었다. 양 군에서 Troponin T(ng/dl)는 약물 용출 스텐트 3.2±6.7, 일반 금속 스텐트 26.5±82.4, p=0.076, Troponin I (ng/dl)는 75.2±302.6, 53.1±55.5로서 양군 간에 차이는 없었다. High-sensitivity C-reactive protein 약물 용출 스텐트 4.0±16.0, 일반 금속 스텐트 14.0±36.7, p=0.104, N-terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) (pg/ml)에서 약물 용출 스텐트 2402±4937.2, 일반 금속 스텐트 4234±7321.5로 양군 간에 차이가 없었다[표 3].

표 3. Biochemical parameters(stent thrombosis incidence)

Variables	DES-ST (n=57)	BMS-ST (n=23)	p
Total cholesterol (mg/dl)	188.41±58.0	165.0±43.8	0.060
Triglyceride (mg/dl)	129.7±77.5	119.2±47.6	0.470
High-density lipoprotein-cholesterol(HDL-C)(mg/dl)	45.6±22.9	46.4±15.8	0.856
Low-density lipoprotein-cholesterol(LDL-C)(mg/dl)	121.1±47.9	99.1±38.0	0.039
Creatine Kinase (U/L)	838.6±1452.0	1017.5±1146.0	0.564
Creatine Kinase MB Fraction (U/L)	60.8±120.3	60.8±120.3	0.153
Troponin T (ng/dl)	3.2±6.7	26.5±82.4	0.076
Troponin I (ng/dl)	75.2±302.6	53.1±55.5	0.598
High-sensitivity C-reactive protein	4.0±16.0	14.0±36.7	0.104
N-terminal pro B type natriuretic peptide (pg/ml)	2402±4937.2	4234±7321.5	0.335
Hemoglobin A1c	7.07±1.5	6.02±0.5	0.001

4. 시술한 병변에서 혈전증이 발생한 양군 간에 특성

혈전증이 발생한 양군에서 발병한 혈관은 좌주간지에서는 약물 용출 스텐트 16(5.4%), 일반 금속 스텐트 4(6.5%), P=0.262, 좌전하행지에서는 약물 용출 스텐트 108(36.5%), 일반 금속 스텐트 28(45.2%), P=0.001, 좌회선지에서는 약물 용출 스텐트 50(16.9%), 일반 금속 스텐트 12(19.4%), P=0.130, 그리고 우관상동맥에서는 약물 용출 스텐트 122(41.2%), 일반 금속 스텐트 18(29.0%), P=0.006, 좌전하행지에서 발생율이 높음을 알 수 있었고, 발생 전 TIMI flow 상태는 TIMI 0 약물 용출 스텐트 86(29.1%), 일반 금속 스텐트 17(17.0%)으로, p=0.052, TIMI 1 약물 용출 스텐트 17(5.7%), 일반 금속 스텐트 3(4.8%), p=0.991, TIMI 2 약물 용출 스텐트 74(25.0%), 일반 금속 스텐트 14(22.2%), p=0.057, 그리고 TIMI 3 약물 용출 스텐트 119(40.2%), 일반 금속 스텐트 29(46.0%), p=0.560이었으며, ACC/AHA Lesion Type (%) Type B1 약물 용출 스텐트 50(16.9), 일반 금속 스텐트 9(14.3), p=0.406, Type B2 약물 용출 스텐트 146(49.3), 일반 금속 스텐트 29(46.0), p=0.920, Type C 약물 용출 스텐트 100(33.8), 일반 금속 스텐트 25(39.7), p=0.502이었다. Stent diameter (mm) 약물 용출 스텐트

3.1±0.3, 일반 금속 스텐트 3.4±0.5, p=0.006,이며 Stent length (mm) 약물 용출 스텐트 25.0±6.0, 일반 금속 스텐트 19.8±5.0, p<0.001로서 삽입한 Stent 길이가 짧은 일반 금속 스텐트에서 혈전증 발생이 낮았다. 환자당 Stent를 시술한 갯 수는 약물 용출 스텐트 1.9±1.1, 일반 금속 스텐트 1.7±0.9, p=0.562로 시술 하였다[표 4].

표 4. Procedural characteristics

Variables	DES-ST (n=57)	BMS-ST (n=23)	p
Culprit lesion (%)			
Left main	16(5.4)	4(6.5)	0.262
Left anterior descending artery	108(36.5)	28(45.2)	0.001
Left circumflex artery	50(16.9)	12(19.4)	0.130
Right coronary artery	122(41.2)	18(29.0)	0.006
PRE-TIMI flow (%)			
0	86(29.1)	17(17.0)	0.052
1	17(5.7)	3(4.8)	0.991
2	74(25.0)	14(22.2)	0.057
3	119(40.2)	29(46.0)	0.560
ACC/AHA Lesion Type (%)			
B1	50(16.9)	9(14.3)	0.406
B2	146(49.3)	29(46.0)	0.920
C	100(33.8)	25(39.7)	0.502
Stent profile			
Stent diameter (mm)	3.1±0.3	3.4±0.5	0.006
Stent length (mm)	25.0±6.0	19.8±5.0	<0.001
No.of stents per patient	1.9±1.1	1.7±0.9	0.562

5. 학술연구 컨소시움 정의에 의한 양군간의 특성

스텐트 시술 후 혈전증 발생의 시간적 흐름으로 정의한 유형은(Definition based on timing of stent thrombosis (ST), 약물 용출 스텐트 57명, BMS 23명으로 Acute ST 약물 용출 스텐트 5(8.8%), 일반 금속 스텐트 3(2.3%), Subacute ST 약물 용출 스텐트 29(50.9%), 일반 금속 스텐트 14(60.9%), Late ST 약물 용출 스텐트 11(19.3%), 일반 금속 스텐트 2(8.7%), Very late ST 약물용출 스텐트 12(21.1%), 일반 금속 스텐트 4(17.4%)로서 P=0.605 유의한 의미는 없었다[표 5].

표 5. ST Characteristics

Variables	DES-ST (n=57)	BMS-ST (n=23)	p
Acute ST(%) (>1day)	5(8.8)	3(2.3)	0.605
Subacute ST(<1day~1 month)	29(50.9)	14(60.9)	
Late ST(1 month~1 year)	11(19.3)	2(8.7)	
Very late ST(>1 year)	12(21.1)	4(17.4)	

6. 혈전증과 관련된 독립 예측 인자

약물 용출 스텐트와 일반 금속 스텐트를 삽입 후 1년 예후에 미치는 혈전증이 발생과 관련된 예측 인자를 얻기 위하여 다변량 회귀분석 (multiple logistic regression analysis)에서 Stent thrombosis (2.825~23.608 95% CI: p<0.001) 과 Left ventricular ejection fraction (<40%) (2.422~16.955 95% CI: p<0.001) 그리고 Age(≥75 years)(1.946~12.744 95% CI: p=0.001) 이 유의한 예측인자였다[표 6].

표 6. Multiple logistic regression analysis of risk factors for the development of prognosis

Variables	OR	95% CI	p
Stent thrombosis	8.166	2.825~23.608	<0.001
Left ventricular ejection fraction (<40%)	6.409	2.422~16.955	<0.001
Age(≥75 years)	4.979	1.946~12.744	0.001

IV. 고찰

기존에 보고되었던 대규모의 계획된 연구들에서의 스텐트 혈전증의 빈도는 그리 흔하지 않을 것으로 발표되었으며 이의 빈도는 과거에 사용되었던 일반 금속 스텐트에서 나타났던 빈도와 비슷한 것으로 발표되었다. 하지만 대규모의 계획된 연구의 결과들을 실제 임상에 적용하는 것은 문제가 있다. 따라서 실제 임상에서 약물 용출 스텐트의 스텐트 혈전증의 빈도가 높지 않다고 결론 내리는 것은 문제가 있을 것으로 생각되며, 실제 임상에서는 대규모의 계획된 임상 연구에서 발표된 스텐트 혈전증의 빈도 보다는 현저히 많을 것으로 사료

된다[22]. 최근의 실제 임상 연구 결과에서는 좀 더 많은 빈도로 스텐트 혈전증이 나타남을 보고하고 있다 [13][28]. 최근에 발표된 외국에서의 연구 결과를 살펴 보면 3년간의 추적 관찰한 결과 TAXUS 스텐트 혈전증의 빈도는 1.7%까지도 보고되고 있다[29]. 본 병원에서도 TAXUSTM 스텐트 혈전증의 발생빈도는 실제 임상에서 1.14%이었으며, 학술연구 컨소시엄 (academic research consortium, ARC) 정의에 의해[20] 관상동맥 조영술로 확인을 하지 못한 채 사망한 경우 등 스텐트 혈전증이 의심되는 probable 혹은 possible stent thrombosis까지 고려한다면 실제 임상에서의 TAXUS 스텐트 혈전증의 빈도는 기존의 연구 결과 보다는 높을 것으로 보고 되었다[21]. 하지만 아직까지 이에 급성 심근 경색증 환자에서 스텐트 혈전증이 약물 용출 스텐트 (drug-eluting stent, DES)와 일반 금속 스텐트 (Bare-metal stents, BMS)를 비교하여 혈전증 발생빈도와 임상양상 통해서 1년간 추적 관찰하여 예후 (mortality)에 대한 국내에서는 보고된 바가 없는 상태로서, 본 연구는 한국인 급성 심근 경색증의 현황에 대한 등록 연구(Korea Acute Myocardial Infarction Registry, KAMIR)에 등록된 환자 중, 본 병원에 나타나는 스텐트 혈전증의 빈도와 임상양상을 registry data를 통하여 조사하고 분석하였다.

주목할 점은 스텐트 혈전증이 aspirin과 clopidogrel을 복용 중인 상태에서 발생한 경우가 예상보다 많았으며 이는 스텐트 혈전증이 단순히 aspirin과 clopidogrel을 유지하는 것으로 예방할 수 있는 간단한 문제가 아님을 시사한다. 스텐트 혈전증의 예방을 위해서 대부분의 심장내과 의사들은 현재 약물 용출 스텐트를 삽입한 환자들에서 aspirin과 clopidogrel의 유지요법을 최소 6개월 이상 사용하도록 권고하고 있으나, 단순히 약제의 유지만으로 스텐트 혈전증이 완벽히 예방될 수는 없을 것으로 사료되며 좀 더 적극적인 시술과 관리가 필요할 것으로 사료된다.

최근의 스텐트 혈전증의 발생이 스텐트 삽입 당시의 환자상태가 급성심근경색증군이었던 경우가 많다는 최근의 연구와 부합 된다[29]. 최근에 발표된 연구에서는 실제 스텐트 삽입된 부위를 동맥내시경 (angioscopy)로

검사한 결과 스텐트 삽입술 후 몇 개월이 지난 후에도 혈전이 남아 있는 경우가 많음을 보고 하였으며[30], 이러한 현상은 아마도 급성 심근 경색증 환자들에서 중재적 시술 및 지속적인 약물치료를 시행함에도 불구하고 다시 심근 허혈이 발생하거나 재경색이 발생하는 원인들을 설명해 줄 수 있는 단서라 할 수 있을 것이다. 또한 스텐트 혈전증도 같은 맥락으로 설명 될 수 있을 것이다. 즉 급성심근경색을 일으킨 과열된 죽상반과 혈전들은 스텐트 삽입 후에도 어느 정도 지속적으로 잔존하게 되며 이러한 혈전 등에 의해서 스텐트 혈전증의 빈도가 높을 수 있다고 예측할 수 있을 것이다. 하지만 급성 심근 경색증 환자 등에서 스텐트 혈전증이 잘 생기는 원인이 잔존하는 혈전 때문에 좀 더 스텐트 혈전증에 취약한 것인지 아니면 스텐트 삽입 시술 당시의 불안정형 동맥경화반의 과열로 인해 충분한 스텐트의 확장이 이루어지지 못하여서 발생하는 것인지는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 주목할 만한 두 번째 결과는 스텐트 혈전증의 치료 이후 환자의 임상상태를 추적 관찰한 결과다. 환자들은 대부분 스텐트 혈전증을 풍선확장술 및 항응고요법 만으로 치료를 시행하였으며, 임상 추적관찰상 스텐트 혈전증이 재발하는 경우 등의 임상사고 없이 일상생활을 유지하는 것이 가능하였다. 다만 스텐트 혈전증의 재발 가능성을 배제할 수 없어 aspirin과 clopidogrel의 병합사용을 계속 유지하고 있었다. 현재 본 교실에서는 낮은 재협착을 보이고 스텐트 혈전증이 없는 보다 생체적합적인 관상동맥 스텐트를 동물실험 및 임상 연구를 통하여 개발하고자 노력하고 있다 [31-38]. 특히 급성 심근경색증, 당뇨병, 만성 심부전증 환자 등과 같이 스텐트 혈전의 발생 가능성이 높은 환자에서 효과적이고 안전하게 사용할 수 있는 스텐트 개발을 위하여 노력하고 있으며, 응급수술을 요하는 환자에서 aspirin과 clopidogrel을 사용하기 힘든 경우에도 사용할 수 있는 스텐트를 개발 중이다.

본 연구의 제한점으로는 관상동맥 조영술로 스텐트 내 혈전이 확인된 경우만을 스텐트 혈전증으로 정의하였기 때문에 기존의 연구에서 probable stent thrombosis, 혹은 possible stent thrombosis 등을 총체

적으로 스텐트 혈전증으로 포함하여 규정하는 것과는 빈도에서 차이가 있을 것으로 생각된다. 하지만 관상동맥 조영술에서 발생하는 스텐트 혈전증의 빈도가 본 연구에서 처럼 높게 나왔다는 점으로 미루어 볼 때 probable 또는 possible stent thrombosis의 빈도도 결코 낮지 않을 것으로 사료된다. 스텐트 내 혈전 생성의 방지를 위해서는 필요한 모든 주의 사항에 신경을 써야 한다. 혈전 생성의 시기를 보면 본 연구에서는 51명 (83%)의 환자에서 스텐트 삽입 후 30일 이내에 발생하였다. Jeremias 등[13]의 보고에서도 한달 이내에 혈전이 발생한 경우가 대부분이었으며 본 연구와 비슷한 양상을 보였다. 약물 용출 스텐트 삽입 시에도 일반 금속 스텐트 삽입 시와 마찬가지로 스텐트의 적절한 팽창은 중요하며 가능하면 IVUS를 사용하여 적절한 팽창 여부를 확인하는 것이 좋을 것으로 생각된다. Serruys 등 [39]의 연구(non-controlled trial)에 의하면 급성 심근 경색증시 약물 용출 스텐트는 스텐트 내 혈전 생성이 높아지지 않은 것으로 보고되었다. 하지만 일반 금속 스텐트의 경우는 급성 심근 경색증, 혈전이 있는 병소, 내막병리가 잔존하는 경우에 시술 중 스텐트 내 혈전이 많이 발생하는 것으로 알려져 있으므로 급성 심근 경색증 환자에서 약물 용출 스텐트 시술시 혈전 생성에 대해서는 보다 광범위한 무작위 연구(randomized controlled trial)가 필요한 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 후향적인 연구로 스텐트 혈전증 발생의 위험인자를 정확히 규명하기는 힘들었으며, 앞으로 약물용출 스텐트의 혈전증에 대한 대규모 전향적인 연구(prospective study)가 이루어져 약물 용출 스텐트 삽입 후 혈전 생성 방지 연구에 발전이 있기를 기대한다.

## V. 결론

급성심근경색증 환자에서 스텐트 혈전증이 약물 용출 스텐트(drug-eluting stent: DES)와 일반 금속 스텐트(bare-metal stents: BMS)를 비교하여 혈전증 발생 빈도와 임상양상을 1년간 추적 관찰하여 그 예후(mortality)를 알아본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 스텐트 혈전증(Stent thrombosis)은 DES에서 57명(2.7%) BMS에서 23명(4.3%)으로 발생율은 양군 사이에 차이가 없었다.
2. 양군의 1년 예후에 미치는 인자로는 ST의 발생, 좌심실구혈률의 저하 및 환자의 연령 등 이었다.

#### 참 고 문 헌

- [1] J. E. Sousa, M. A. Costa, and A. Abizaid, "Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study," *Circulation*, Vol.103, pp.192-195, 2001.
- [2] J. W. Moses, M. B. Leon, and J. J. Popma, "Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery," *N Engl J Med*, Vol.349, pp.1315-1323, 2003.
- [3] J. E. Sousa, M. A. Costa, and A. G. Sousa, "Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries," *Circulation*, Vol.107, pp.381-383, 2003.
- [4] G. W. Stone, S. G. Ellis, and D. A. Cox, "One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent," *Circulation*, Vol.109, pp.1942-1947, 2004.
- [5] M. C. Morice, P. W. Serruys, and J. E. Sousa, "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization," *N Engl J Med*, Vol.346, pp.1773-1780, 2002.
- [6] J. W. Moses, M. B. Leon, and J. J. Popma, "Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery," *N Engl J Med*, Vol.349, pp.1315-1323, 2003.
- [7] G. W. Stone, S. G. Ellis, and D. A. Cox, "A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease," *N Engl J Med*, Vol.350, pp.221-231, 2004.
- [8] A. Colombo, J. Drzewiecki, and A. Banning, "Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymerbased paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions," *Circulation*, Vol.108, pp.788-794, 2003.
- [9] E. Schampaert, E. A. Cohen, and M. Schluter, "The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS)," *J Am Coll Cardiol*, Vol.43, pp.1110-1115, 2004.
- [10] J. Schofer, M. Schluter, and A. H. Gershlick, "Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS)," *Lancet*, Vol.362, pp.1093-1099, 2003.
- [11] S. J. Park, Y. H. Kim, and B. K. Lee, "Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation," *J Am Coll Cardiol*, Vol.45, pp.351-356, 2005.
- [12] I. S. Kim, J. B. Han, S. J. Jang, and Y. I. Jang, "The Study on the Independent Predictive Factor of Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention used Drug-Eluting Stent : Case on MDCT Calcium-Scoring Implementation Patient," *방사선기술학회지*, Vol.33, No.1, pp.37-44, 2010.
- [13] A. Jeremias, B. Sylvia, and J. Bridges, "Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation," *Circulation*, Vol.109, pp.1930-1932, 2004.

- [14] D. W. Park and S. W. Park, "Stent thrombosis in the era of the drug-eluting stent," *Korean Circ J*, Vol.35, pp.791-794, 2005.
- [15] S. Park, G. R. Hong, H. S. Seo, and S. J. Tahk, "Stent thrombosis after successful drug-eluting stent implantation," *Korean Circ J*, Vol.35, pp.163-171, 2005.
- [16] J. Daemen, H. M. Garcia-Garcia, and N. Kukreja, "The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus," *Eur Heart J*, Vol.28, pp.26-32, 2007.
- [17] S. G. Ellis, A. Colombo, and E. Grube, "Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years," *J Am Coll Cardiol*, Vol.49, pp.1043-1051, 2007.
- [18] R. Moreno, C. Fernandez, and R. Hernandez, "Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies," *J Am Coll Cardiol*, Vol.45, pp.954-959, 2005.
- [19] E. Schampaert, J. W. Moses, and J. Schofer, "Sirolimus-eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses," *Am J Cardiol*, Vol.98, pp.36-41, 2006.
- [20] D. E. Cutlip, S. Windecker, and R. Mehran, "Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions," *Circulation*, Vol.115, No.17, pp.2344-2345, 2007.
- [21] J. H. Moon, M. H. Jeong, and I. S. Kim, "The Frequency, Treatment and Clinical Outcomes of Stent Thrombosis after Use of TAXUS<sup>TM</sup> Stent," *Korean Circ J*, Vol.37, pp.641-646, 2007.
- [22] A. Farb and A. B. Boam, "Stent thrombosis redux: the FDA perspective," *N Engl J Med*, Vol.356, pp.984-987, 2007.
- [23] G. De Luca, G. Carbone, A. Maione, and G. Gregorio, "In-stent thrombosis after discontinuation of antiplatelet therapy 2 years after DES implantation: a case report," *Int J Cardiol*, Vol.116, pp.399-400, 2007.
- [24] R. Artang and R. S. Dieter, "Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries," *Am J Cardiol*, Vol.99, pp.1039-1043, 2007.
- [25] C. L. Grines, R. O. Bonow, and D. E. Jr Casey, "Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians," *Catheter Cardiovasc Interv*, Vol.69, pp.334-340, 2007.
- [26] F. Burzotta, E. Romagnoli, and A. Manzoli, "The Outcome of PCI for stent-Thrombosis Multicentre Study (OPTIMIST): rationale and design of a multicenter registry," *Am Heart J* Vol.153, p.377, 2007.
- [27] US Food and Drug Administration Public Health Web Notification, "FDA advises physicians of adverse events associated with Cordis Cypher coronary stents," T03-T71, 2003.
- [28] I. Iakovou, T. Schmidt, and E. Bonizzoni, "Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents," *JAMA*, Vol.293, pp.2126-2130, 2005.
- [29] J. Daemen, P. Wenaweser, and K. Tsuchida,

"Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study," *Lancet*, Vol.369, pp.667-678, 2007.

[30] J. Oyabu, Y. Ueda, N. Ogasawara, K. Okada, A. Hirayama, and K. Kodama, "Angioscopic evaluation of neointima coverage: sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent," *Am Heart J*, Vol.152, pp.1168-1174, 2006.

[31] H. W. Park, M. H. Jeong, and O. Y. Park, "The long-term clinical effects of heparin coated coronary stent," *Korean Circ J*, Vol.32, pp.773-780, 2002.

[32] W. Kim, M. H. Jeong, and K.S. Cha, "The effect of anti-oxidants (carvedilol and probucol) loaded stents in a porcine coronary restenosis model," *Circ J*, Vol.69, pp.101-106, 2005.

[33] W. Kim, M. H. Jeong, and Y. J. Hong, "The long-term clinical results of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (Abciximab:ReoPro®) coated stent in patients with acute myocardial infarction," *Korean Circ J*, Vol.34, pp.1063-1069, 2004.

[34] Y. J. Hong, M. H. Jeong, and W. Kim "Effect of abciximab-coated stent on in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries," *Am J Cardiol*, Vol.94, pp.1050-1054, 2004.

[35] O. Y. Park, M. H. Jeong, and J. H. Kim, "The inhibitory effects of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker-coated stent on neointima formation and inflammatory response in porcine coronary stent restenosis," *Korean Circ J*, Vol.33, pp.439-445, 2003.

[36] S. Y. Lim and M. H. Jeong, "Is heparin-coated stent effective in patients with acute myocardial infarction?," *Korean Circ J*, Vol.34, pp.537-539, 2004.

[37] W. Kim, M. H. Jeong, and K. H. Kim, "The clinical results of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (abciximab-ReoPro) -coated stent in acute myocardial infarction," *J Am Coll Cardiol*, Vol.47, pp.933-938, 2006.

[38] S. Y. Lim, E. H. Bae, and M. H. Jeong "The effect of oral administration of alpha lipoic acid and alpha lipoic acid coated stent in porcine in-stent restenosis model," *Korean Circ J*, Vol.36, pp.495-502, 2006.

[39] P. W. Serruys, B. H. Strauss, H. M. van Beusekom, and W. J. van der Giessen, "Stenting of coronary arteries: has a modern Pandora' box been opened?," *J Am Coll Cardiol*, Vol.17, pp.143B-154B, 1991.

저 자 소 개

김 인 수(In-Soo Kim)

정회원



- 1986년 2월 : 조선대학교 경영학과(학사)
  - 2010년 8월 : 동신대학교 방사선물리학과(이학석사)
  - 2012년 ~ 현재 : 동신대학교 방사선물리학과 박사과정
  - 1983년 ~ 현재 : 전남대학교병원 심장센터 근무
- <관심분야> : 심장학, 고체물리

최 남 길(Nam-Gil Choi)

정회원



- 1989년 8월 : 조선대학교 대학원 화공식품전공(공학석사)
  - 2009년 8월 : 동신대학교 대학원 방사선물리학과(이학박사)
  - 1980년 ~ 2010년 : 전남대학교 병원 영상의학과
  - 2011년 3월 ~ 현재 : 동신대학교 방사선학과 교수
- <관심분야> : 보건통계, 방사선물리

장 성 주(Seong-Joo Jang)

정회원



- 1981년 2월 : 전남대학교 물리학  
과(이학사)
- 1998년 2월 : 전남대학교 대학원  
물리학과(이학석사)
- 1998년 ~ 현재 : 동신대학교 방  
사선학과 교수

▪ 2009년 ~ 현재 : 동신대학교 보건복지대학 학장  
<관심분야> : 반도체

한 재 복(Jae-Bok Han)

정회원



- 2001년 2월 : 호남대학교 컴퓨터  
공학과(공학사)
- 2003년 2월 : 전남대학교 전자공  
학과(공학석사)
- 2007년 ~ 현재 : 전남대학교 전  
자공학과 박사과정

▪ 2009년 ~ 현재 : 동신대학교 방사선학과 교수  
<관심분야> : 객체분할

장 영 일(Young-Ill Jang)

정회원



- 1981년 2월 : 광주보건대학 방사  
선학과
- 2003년 8월 : 순천대학교 컴퓨터  
과학과 대학원
- 1998년 ~ 현재 : 광양보건대학  
교 방사선과 교수

<관심분야> : 의료영상압축, 영상기기