

# Prognostic Analysis of Drug-Eluting Balloon Catheter and Drug-Eluting Stent for In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stent

Doo Hwan Lee,<sup>1,2</sup> Jong Nam Song,<sup>1</sup> Sin eui Park,<sup>1,3</sup> Nam Gil Choi,<sup>1</sup> Jae Bok Han,<sup>1</sup> In Soo Kim<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Dongshin University

<sup>2</sup>Cardiovascular Center, Chonnam National University Hospital

<sup>3</sup>Bioimaging Research Team, Korea Basic Science Institute

Received: April 25, 2019. Revised: June 27, 2019. Accepted: June 30, 2019

## ABSTRACT

Although the development of Drug-eluting stent (DES) improved the ISR significantly more than the Bare metal stent (BMS), the coronary stent restenosis (ISR) treatment still has a high recurrence rate. This study is compared the efficacy of DEB with that of DES implantation in patients with ISR. Among 4,316 patients who underwent coronary stent implantation at the Chonnam National University Hospital between November 2012 and December 2016, 187 patients developed ISR on follow-up coronary angiography (66.3±11.0 years, 123 males) were enrolled and divided into two groups according to revascularization method as group I (DEB group; n=127) and group II (DES group; n=60). Primary end point was defined as major adverse cardiac events (MACEs), composite of cardiac death (CD), myocardial infarction (MI), target lesion revascularization (TLR) and stent thrombosis (ST) during two-year follow-up between the two groups. There were no differences in the baseline characteristics and angiographic findings except that prevalence of device length was shorter (21.1±5.3 vs. 25.3±9.6 mm, p<0.002) in group I. Two-year MACE were not different in the two groups (8.7%vs.10.0%, p=0.789). The incidences of cardiac death (0%vs.0%, p=1.000), MI (1.6%vs.6.7%, p=0.085), TLR(8.7% vs. 10.0%, p=0.789) and ST (0% vs. 0%, p=1.000). DEB demonstrated comparable risk reduction for MACEs compared with DES in patients with ISR during two-year follow-up. DEB might be good alternative for the treatment of ISR in patients with ISR.

Keywords: Drug-eluting balloon, Drug-eluting stent, In-stent restenosis, Major adverse cardiac events

## I. INTRODUCTION

스텐트 재협착(Restenosis)이란 경피적 관상 동맥 중재술(PCI; Percutaneous Coronary Intervention) 후 동맥의 손상으로 신생혈관 내막조직의 증식에 의해 관상동맥 내강이 점진적으로 좁아지는 것을 말하며, 혈관조영적 재협착과 임상적인 재협착이 있다. 이원성 혈관조영술적 재협착은 협착의 정도가 내강의 50% 이상일 때로 정의하며, 임상적인 재협착은 내강의 50% 이상의 협착과 함께 다음 중 한 가지 이상을 만족할 때로 정의한다. 첫째, 목표혈관

과 관련이 있을 것으로 추정되는 재발성 협심 증상이 있는 경우, 둘째 안정 시나 운동 시 심전도 상에서 목표혈관과 연관이 있을 것으로 추정되는 심근허혈의 객관적인 징후가 있는 경우, 셋째, 비침습적 기능검사상 비정상적인 결과를 보이는 경우, 넷째, 혈관내초음파 검사 상 최소 단면적이 4 mm<sup>2</sup> 미만인 경우, 좌주간지의 경우 단면적 6.0 mm<sup>2</sup> 미만, 그리고 마지막으로 심근허혈의 객관적인 증상이나 징후와 상관없이 70% 이상의 협착이 있는 병변(표적 병변)을 재개통을 한 경우이다.

선행된 연구에서는 다중전산화단층촬영(MDCT;

\* Corresponding Author: In Soo Kim

E-mail: kimis123@hanmail.net

Tel: +82-61-330-3579

Multi-Detector Computed Tomography)로 측정된 Calcium Score는 재협착 발생에 독립적인 예측인자로서 기능은 부족하다고 보고되었고,<sup>[1]</sup> 관상동맥 협착에 대한 약물 용출 스텐트를 삽입 받은 환자에서 스텐트 내 재협착의 발생은 좌주간지 병변, 남성, 당뇨병의 존재와 관련이 있었다고 보고하였다.<sup>[2-3]</sup>

약물용출 스텐트 도입은 경피적 관상동맥 중재술<sup>[4-5]</sup> 후 표적 병변 재 시술(TLR; Target Lesion Revascularization)의 속도를 줄이는 중요한 단계라고 볼 수 있다. 특히 심혈관 질환 위험이 높은 환자와 복잡한 병변으로의 경피적 관상동맥 중재술 확장으로 인한 재협착률은 발생빈도가 여전히 환자의 20%에 영향을 미치고 있다.<sup>[6-9]</sup> 약물용출 스텐트는 베어 메탈 스텐트(BMS; Bare Metal Stent) 재협착(ISR; In Stent Restenosis) 치료에 매우 효과적이지만, 약물용출 스텐트 재협착에 대한 최선의 치료법은 약물 성분이나 약물 특성에 대한 지침이 정의되어 있지 않는 실정이다. 이 문제에 대한 관리를 다루는 보고서는 많이 없으며 몇 가지 기술적 접근 방법이 시도되고 있다. 약물용출 스텐트에서<sup>[10-11]</sup> 사용하는 코팅약물은 대표적으로 항암억제물질과 면역억제제 성분을 사용하고 있으며, 이에 관련한 연구분야는 활성화되고 있다.

약물코팅 풍선카테터(DEB; Drug-Eluting Balloon)는 기존 혈관성형술이나 스텐트와 달리 혈관벽에 약물을 균일하게 전달하고, 폴리머 없이 약물을 용출하여 폴리머로 인한 만성염증이나 혈전발생이 없다고 보고되고 있으며, 풍선카테터만을 사용하거나 Bare Metal Stent를 병용할 수 있다는 선택의 여지가 있고 항혈소판제제의 사용을 감소시킬 수 있는 장점이 있다.<sup>[12-15]</sup> 약물코팅 풍선카테터는 약물용출 스텐트 재협착의 치료에 효과가 있는 것으로 나타나고 있다.<sup>[16-18]</sup> 하지만 약물용출 스텐트 재협착의 치료에 대한 약물용출 풍선카테터 시술에 대한 보고는 잘 알려져 있지 않고 있다. 또한, 약물코팅 풍선카테터는 약물용출 스텐트 시술에 비해 혈전증 발생을 줄이고 저비용으로 치료효과를 높일 수 있다.

약물용출 스텐트 재협착이 발생하면, 임상적으로

는 약물용출 스텐트를 재 삽입하는데 있어 약물의 특성을 이용하여 성분이 다른 약물을 사용하거나 약물용출 풍선카테터를 시행하고 있는 실정이다. 양쪽 시술법인 약물용출 스텐트와 약물코팅 풍선카테터 시술법은 비용적인 측면이나 혈전증 발생에서는 차이를 보여주고 있다.

이에 본 연구의 목적은 약물방출 스텐트 재협착 환자에서 약물용출 스텐트를 중첩 시술한 경우와 약물코팅 풍선카테터를 사용하여 시술한 경우를 추적 관찰하여 주요심장사건 등 예후를 분석하고자 한다.

## II. MATERIAL AND METHODS

### 1. 대상

2012년 11월부터 2016년 12월까지 일 대학교병원 심혈관센터에서 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술 후 관상동맥 조영술에서 스텐트 재협착 환자 187명(평균연령 66.3±11.0세, 남자 123명) 중 그룹 I(약물코팅 풍선카테터 사용, n=127명), 그룹 II(약물방출 스텐트 사용, n=60명)로 분류하여 치료효과, 주요심장사건, 사망 발생률, 심근경색, 표적병변 재개통술 그리고 스텐트 혈전 등을 2년 동안 추적 분석하였다.

### 2. 방법

연구방법은 일 대학교병원에서 스텐트 삽입술을 시행한 환자들 중 약물용출 스텐트를 삽입한 후 스텐트 재협착이 발생한 환자를 대상으로 약물용출 중첩 스텐트 시술환자와 약물코팅 풍선카테터를 시술한 환자를 분석하였으며, 부가적으로 환자들이 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행할 당시와 스텐트 재협착이 발생 당시 의무기록을 분석하여 당시의 임상 진단 및 과거력 그리고 당시의 관상동맥 스텐트 삽입술 시의 병변 특징들을 분석하였으며, 환자들의 임상적 특징은 외래 경과의 추적관찰에 대한 의무기록을 확인하였다.

스텐트 삽입술은 넓다리동맥과 노동맥의 천자 이후 7Fr 혹은 6F Sheath를 삽입한 후 유카테터를 삽입하였으며, 모든 시술은 유카테터와 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 될 수 있도록 시술하였다. 연구대상에 관상동맥 혹은 관상동맥이식에 삽입된 스텐트만이 포함되었으며, 그 외 말초혈관이나 경동맥의 분지에 삽입된 스텐트는 제외하였다. 스텐트 삽입술 전에 모든 환자들에서 Aspirin 100 mg과 Clopidogrel 75 mg의 전처치가 시행되었으며, 응급실로 내원한 급성 관상동맥증후군 환자들은 300 내지 600 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.

### 3. 자료분석

통계처리는 SPSS for Windows 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS INC. Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속형 변수는 평균값±표준편차로, 비연속형 변수는 빈도 및 율(%)로 기술하였다. 대상비교는 그룹간의 평균값 차이에 대한 유의성을 검정하기 위하여 범주형 변수 비교는 Chi-square test를 시행하였고, 연속형 변수 비교는 Independent t-test를 사용하였다. 통계학적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

## III. RESULT

### 1. 치료 시 임상적 특징

연령은 그룹 I 66.6±10.7세, 그룹 II 65.7±11.11.6세 그리고 남성에서는 그룹 I 41명(68.3%), 그룹 II 82명(64.6%) 그리고 스텐트 재협착 시에 이면성 초음파로 측정된 좌심실 박출률 그룹 I 60.7±11.5, 그룹 II 60.1±13.1으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 스텐트 재협착이 발생할 당시 환자의 진단명은 ST 분절 상승 심근경색증(STEMI; ST-segment Elevation Myocardial Infarction)은 그룹 I

2명(1.6%), 그룹 II 2명(3.2%), 심근경색증(NSTEMI; Non-segment Elevation Myocardial Infarction, )은 그룹 I 26명(20.5%), 그룹 II 11명(18.3%), 불안정형 협심증은 그룹 I 83명(65.4%), 그룹 II 39명(65.0%) 그리고 안정형 협심증은 그룹 I 16명(12.6%), 그룹 II 8명(13.3%) 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

허혈성 심장질환의 위험인자인 고혈압은 그룹 I 95명(47.8%), 그룹 II 42명(70.0%), 당뇨병은 그룹 I 69명(54.3%), 그룹 II 26명(43.3%), 흡연은 그룹 I 45명(35.4%), 그룹 II 19명(31.7%) 그리고 고지혈증은 그룹 I 62명(48.8%), 그룹 II 32명(53.3%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고 Table 1과 같이 나타났다.

Table 1. Baseline clinical characteristics

Variables	그룹 I (n=127)	그룹 II (n=60)	p
Age(yr)	66.6±10.7	65.7±11.6	0.577
Men(%)	41(68.3)	82(64.6)	0.741
LVEFI	60.7±11.5	60.1±13.1	0.745
Clinical diagnosis(%)			
Stable angina	16(12.6)	8(13.3)	1.000
Unstable angina	83(65.4)	39(65.0)	0.676
NSTEMI†	26(20.5)	11(18.3)	0.845
STEMI*	2(1.6)	2(3.3)	0.596
Risk factor(%)			
Hypertention	95(47.8)	42(70.0)	0.485
Diabetesmellimus	69(54.3)	26(43.3)	0.210
smoking	45(35.4)	19(31.7)	0.714
Dyslipidemia	62(48.8)	32(53.3)	0.865

STEMI\*: ST-segment elevation myocardial infarction  
NSTEMI†: Non-segment elevation myocardial infarction

### 2. 병변 위치와 혈류정도에 대한 양군 간에 비교

시술병변은 좌주간지 그룹 I 2명(1.6%), 그룹 II 1명(1.7%), 좌전하행지 그룹 I 71명(55.9%), 그룹 II 26명(43.3%), 좌회선지 그룹 I 21명(16.5%), 그룹 II 9명(15.0%), 그리고 우관상동맥 그룹 I 34명(26.8%), 그룹 II 24명(40.0%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 시술 전 TIMI flow는 TIMI

O 그룹 I 17명(13.4%), 그룹 II 14명(23.3%), TIMI I 그룹 I 7명(5.5%), 그룹 II 4명(6.7%), TIMI II 그룹 I 33명(26.0%), 그룹 II 8명(13.3%), TIMI III 그룹 I 70명(55.1%), 그룹 II 34명(56.7%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 시술 후 TIMI flow는 TIMI O 그룹 I 0명(0%), 그룹 II 0명(1.7%), TIMI I 그룹 I 1명(0.8%), 그룹 II 0명(0%), TIMI II 그룹 I 11명(8.6%), 그룹 II 4명(6.6%), TIMI III 그룹 I 114명(89.7%), 그룹 II 91.6명(91.6%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었고 Table 2와 같이 나타났다.

Table 2. Comparison of coronary angiographic finding

Variables	그룹 I (n=127)	그룹 II (n=60)	p
Target Vessel Lesion(%)			
LM*	2(1.6)	1(1.7)	1.000
LAD†	71(55.9)	26(43.3)	0.119
LCx‡	21(16.5)	9(15.0)	0.835
RCA§	34(26.8)	24(40.0)	0.090
Pre TIMI II flow grade(%)			
O	17(13.4)	14(23.3)	0.096
I	7(5.5)	4(6.7)	0.527
II	33(26.0)	8(13.3)	0.059
III	70(55.1)	34(56.7)	0.876
Post TIMI flow grade(%)			
O	0(0)	1(1.7)	1.000
I	1(0.8)	0(0)	1.000
II	11(8.6)	4(6.6)	0.540
III	117(89.7)	55(91.6)	0.595

LM\*: Left main, LAD†: Left anterior descending artery  
LCx‡: Left circumflex artery, RCA§: Right coronary artery  
TIMI II: Thrombolysis in Myocardial Infarction

### 3. 병변형태와 시술상 특성에 대해 양군 간에 비교

시술병변 협착이 Focal 형태는 IA (Gap)에서 그룹 I 1명(0.8%), 그룹 II 0명(0%), IB(Margin)에서 그룹 I 24명(18.9%), 그룹 II 20명(33.3%), IC(Body)에서 그룹 I 26명(20.5%), 그룹 II 8명(13.3%) 그리고

ID (Multifocal)에서 그룹 I 0명(0%), 그룹 II 1명(1.7%)으로 IB (Margin) 협착형태에서 그룹 II에서 비율이 높았으며(p=0.042), 나머지 그룹 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 협착이 Diffuse 형태는 II(In-stent)에서 그룹 I 24명(18.9%), 그룹 II 5명(8.3%), III (Proliferative)에서 그룹 I 32명(25.2%), 그룹 II 13명(21.7%), IV (Occlusion)에서 그룹 I 20명(15.7%), 그룹 II 13명(21.7%)으로 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 시술 특성은 Mean device diameter (mm)에서 그룹 I 3.07±0.3, 그룹 II 3.10±0.3으로 양군 간에 차이는 없었다, 그러나 Mean device length (mm)에서 그룹 I 21.3±5.2, 그룹 II 25.2±9.5으로 처음 스텐트 시술 시 스텐트 길이가 긴 스텐트를 시술하여 재협착이 긴 재협착 형태에서 약물방출 스텐트를 시술하는 경우가 많았고 Table 3과 같이 나타났다.

Table 3. Comparison of type of lesion and procedural characteristics

Variables	그룹 I (n=127)	그룹 II (n=60)	p
Type of ISR(%)			
Focal			
IA (Gap)	1(0.8)	0(0)	1.000
IB (Margin)	24(18.9)	20(33.3)	0.042
IC (Body)	26(20.5)	8(13.3)	0.311
ID (Multifocal)	0(0)	1(1.7)	0.321
Diffuse			
II (In-stent)	24(18.9)	6(8.3)	0.083
III (Proliferative)	32(25.2)	13(21.7)	0.716
IV (Occlusion)	20(15.7)	13(21.7)	0.411
Procedural characteristics			
Mean device diameter (mm)	3.07±0.3	3.10±0.3	0.377
Mean device length (mm)	21.3±5.2	25.27±9.5	0.002

### 4. 2년 주요 심장사건 비교

1년 주요심장사건은 All cause of death는 그룹 I 0명(0%), 그룹 II 0명(0%), TLR는 그룹 I 5명(5.3%), 그룹 II 4명(10.8%), MI는 그룹 I 0명(0%), 그룹 II 2명(5.4%), Stent thrombosis는 그룹 I 0명(0%), 그룹

II 0명(0%) 그리고 Total MACE는 그룹 I 5명(5.3%), 그룹 II 6명(10.8%)으로 양군 간에 차이는 없었다,

2년 주요심장사건은 All cause of death는 그룹 I 1명(0.8%), 그룹 II 0명(0%), TLR는 그룹 I 12명(9.4%), 그룹 II 7명(11.7%), MI는 그룹 I 2명(1.6%), 그룹 II 4명(6.7%), Stent thrombosis는 그룹 I 0명(0%), 그룹 II 0명(0%) 그리고 Total MACE는 그룹 I 13명(10.2%), 그룹 II 7명(11.6%)으로 양군 간에 차이는 없었고 Table 4와 같이 나타났다.

Table 4. Comparison Two-Year MACE

Variables	그룹 I (n=127)	그룹 II (n=60)	p
One-year MACE(%)			
All cause of death	0(0)	0(0.0)	1.000
TLR*	5(5.3)	4(10.8)	0.270
MI	0(0)	2(5.4)	0.078
Stent thrombosis	0(0)	0(0)	1.000
Total MACE†	5(5.3)	6(10.8)	0.270
Two-year MACE(%)			
All cause of death	1(0.8)	0(0)	0.679
TLR	12(9.4)	7(11.7)	0.615
MI	2(1.6)	4(6.7)	0.085
Stent thrombosis	0(0)	0(0)	1.000
Total MACE	13(10.2)	7(11.6)	0.538

TLR\*: Target lesion revascularization  
MACE†: Major adverse cardiac events

#### IV. DISCUSSION

약물용출 스텐트(DES)로 국소적 혈관 내 약물이 가능해지면서 중재적시술에 의한 재협착을 극복한 것으로 보였으나, 스텐트를 이용한 국소적 약물전달방식은 약물용출 스텐트에서 혈관벽으로 약물살포가 균일하게 이루어지지 않기 때문에 지속적인 약물용출을 필요로 하였다. 스텐트를 삽입한 혈관벽의 약 85%가 스텐트망으로 덮이지 않아 이 부분에 전달되는 약물농도가 낮아 이를 해결하기 위한 방편으로 스텐트 망에 고농도의 약물과 지속적인 용출이 이루어질 수 있도록 설계되었다. 그 결과 스텐트 망이 있는 부위의 내피 형성이 불안정하고

뒤늦게 덮이고, 폴리모 물질로 인하여 염증과 혈전이 유발되는 문제점이 있었다.

약물코팅 풍선카테터(DEB)은 기존 혈관성형술이나 스텐트와 달리 혈관벽에 약물을 균일하게 전달하고, 폴리모 없이 약물을 용출하여 폴리모로 인한 만성염증이나 혈전발생이 없으며, 풍선카테터만을 사용하거나 Bare Metal Stent를 병용할 수 있다는 선택의 여지가 있으며, 항혈소판제제의 사용을 감소시킬 수 있는 장점이 있고,<sup>[12]</sup> 따라서, 본 연구는 약물용출 스텐트(DES) 내 재협착에서는 약물코팅 풍선카테터(DEB)이 기존의 다른 연구와 비교할 때 개선된 효과를 보여 약물용출형 스텐트와도 비슷한 재협착률과 주요심장사건이 보이지 않을까하는 의문점과 기대감으로 연구를 시작하였다. 그러나, 본 연구의 결과와 같이 약물용출 스텐트 가장자리 재협착(IB)병변에서 약물용출 스텐트보다 약물코팅풍선카테터가 우월함을 보였고 2년 추적 검사 결과 주요 심장사건에서 차이가 적음을 **알 수 확인 할 수** 있었다. 그리고 주요심장사건(8.7%vs.10.0%, p=0.789), 사망발생률(0%vs.0%,p=1.000), 심근경색(1.6%vs.6.7%, p=0.085), 표적병변 재개통술(8.7% vs. 10.0%, p=0.789) 그리고 스텐트 혈전증(0% vs. 0%, p=1000)에서 약물코팅 풍선카테터는 약물용출 스텐트와 비교했을 때 주요심장사건이 차이가 적음을 알 수 있었고 안전하게 사용할 수 있는 치료재료라는 것을 인식하였다.

관상동맥질환 환자에서 스텐트 시술은 기존의 풍선성형술과는 달리 혈관의 재형성을 억제하여 재협착을 줄이며 적은 합병증으로 관상동맥 질환에 유용한 치료 방법으로 알려져 있으나 스텐트 내의 재협착이라는 중요한 문제가 대두되어 이를 방지하기 위한 여러 시도들이 이루어지고 있다. 특히 스텐트 시술 후 재협착은 20~30% 정도의 환자에서 발생하며, 당뇨병, 분지부 병변, 만성폐쇄병변을 갖는 환자의 경우에는 재협착률이 높다고 알려져 있다.<sup>[3]</sup> 약물용출 스텐트 재협착은 주로 신생내막의 과증식으로 나타나며, 이러한 과증식은 대부분 3개월에서 6개월 사이에 나타나며 6개월 후부터 3년까지는 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>[19,20]</sup> 따라서 스텐트 재협착에 관한 치료로 Plain Old Balloon

Angioplasty (POBA), Cutting Balloon, 엑시머 레이저나 회전형 죽상종 절제술을 이용한 Atheroablation, 추가적인 스텐트 시술 등의 방법이 이용되었으나 재협착은 여전히 해결되어야 할 큰 문제로 남아 있었다. 특히, 죽상종 절제술 후에 실시하는 보조적인 풍선 확장술은 신생내막 제거에 따라 충분한 내경 확장이 가능하지만 혈관 내피세포 손상에 따른 재협착의 가능성이 높다고 알려져 있다. 최근에 관상동맥 내 방사선 치료와 DES의 도입으로 재협착의 빈도가 현저히 감소하였지만 완전히 해결되지는 않았다. 특히, 관상동맥 내 방사선 치료는 Gamma-Radiation을 이용한 SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-stenting) Trial이나 WRIST (Washington Radiation for In-stent Restenosis) Trial 등에서는 Placebo 그룹에 비해 Radiation 그룹에서 재협착을 효과적으로 줄일 수 있음을 보고하였다. 또한 START (Strontium-90 Treatment of Angiographic Restenosis Trial) Trial이나 INHIBIT (Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stent Trial) Trial에서는 Betaradiation이 ISR의 치료에 효과적임을 보고하였다.<sup>[18]</sup> 그러나, 시술의 복잡성, 방사선 노출의 위험, 후기 혈전증에 의한 심근 경색의 증가, 스텐트 가장자리 재협착 등의 몇 가지 문제점으로 그 사용이 제한되었다. 반면, Holmes등은<sup>[19]</sup> 복잡한 스텐트 내 협착 병변의 치료에 대한 Cypher® 스텐트의 효과를 보고하였는데, Cypher® 스텐트가 신생내막의 증식을 억제하여 재협착을 효과적으로 감소시킨다고 하였다. 또한 Dibra등은<sup>[6]</sup> TAXUS III Trial에서 스텐트 내 재협착 환자의 치료에 있어서 Taxus® 스텐트가 안전하고 효과적인 치료임을 보고하였다. Kastrati 등<sup>[9]</sup>은 300명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서 표적 혈관 개통술이 필요한경우가 단순 풍선 성형술 33%, Cypher® 스텐트 8%, 그리고 Taxus® 스텐트 19%로 관찰되어 Cypher® 스텐트가 가장 우수함을 다시 한 번 보고하였다. 국내의 연구에서 80명의 스텐트 내 재협착 환자를 대상으로 DES 삽입술을 시행하였을 때 9.3%라는 비교적 낮은 재협착률을 보였다고 하였다. 그러나, DES의 우수한 효과에도 불구하고 장기간의 항혈소판제제 사용의 필요성, 치명적인 스텐트 내 혈전 발생위험과 비교적 높은 가격 등의 문

제로 인한 제한점이 있다. 특히, 연구에서는 약물코팅 풍선카테터 환자 중 8.7%로 주요 심장사건이 발생되어 최근의 재협착 병변에 치료재료중 하나인 Cutting Balloon을 대상으로 시행된 여러 대단위 연구인 GRT (Global Randomization Trial), RESCUT (Results of Restenosis Cutting Balloon Evaluation Trial)에서 보고된 13.6~16.4% 주요심장사건 비율보다도 우월성을 보였다.<sup>[21,22]</sup> 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구이고 단일 기관 연구라는 제한점이 있지만, 국내의 이 등은<sup>[23]</sup> 약물용출 스텐트의 재협착 병변에 치료재료중 하나인 Cutting Balloon을 사용한 보고에 의하면 관상동맥 스텐트 시술은 기존의 풍선 확장술에 비해 효과적인 치료 방법으로 경피적 관상동맥 중재술의 80~90%를 차지하는 가장 보편적인 시술이 되어 있으나 스텐트 내 재협착은 여전히 해결해야 할 중요한 문제로 남아 있어, 국소형 재협착 병변에서 약물용출 스텐트로 치료했을때가 Cutting Balloon으로 치료에 비해 더 우수한 임상 효과를 보여 주었다고 보고하였다.

## V. CONCLUSION

본 연구를 포함한 지금까지의 연구 결과들을 보면 약물코팅 풍선카테터는 기존혈관성형술이나 스텐트와 달리 혈관벽에 약물을 균일하게 전달하고, 폴리머 없이 약물을 용출하여 폴리머로 인한 만성염증이나 혈전발생이 없으며, 풍선카테터만을 사용하여 항혈소판제제의 사용을 감소시킬 수 있는 장점이 있고, 또한 스텐트 혈전증발생을 줄이고 저비용으로 치료효과를 높일 수 있다. 결론적으로 약물코팅 풍선카테터가 약물용출 스텐트와 비교하여 2년 추적 검사 결과 주요심장사건에서 차이가 없었고 약물코팅 풍선카테터는 스텐트 재협착 병변에서 약물용출 스텐트와 더불어 선택할 수 있는 좋은 치료방법이라고 사료된다.

## Reference

- [1] I. S. Kim, J. B. Han, S. J. Jang, 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," Journal of

- Radiological Science and Technology, Vol. 33, No. 1, pp. 37-44, 2010.
- [2] J. E. Sousa, M. A. Costa, 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, No. 2, pp. 192-195, 2001.
- [3] I. S. Kim, M. H. Jeong, S. J. Jang, J. B. Han, Y. I. Jang, "Clinical Outcomes of Stent Thrombosis after Drug-Eluting Coronary Stent Implantation," *The Korea Contents Association*, Vol. 13, No. 12, pp. 880-892, 2013.
- [4] Marie-Claude Morice, Patrick W. Serruys, J. Eduardo Sousa, Jean Fajadet, Ernesto Ban Hayashi, Marco Perin, Antonio Colombo, G. Schuler, Paul Barragan, Giulio Guagliumi, Ferenc Molnár, Robert Falotico, "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization," *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 23, pp. 1773-1780, 2002.
- [5] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators, "A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease," *N Engl J Med*, Vol. 350, No. 3, pp. 221-231, 2004.
- [6] Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schomig A; "ISAR-DIABETES Study Investigators, "Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients," *N Engl J Med*, Vol. 353, No. 7, pp. 663-670, 2005.
- [7] Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Sianos G, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW, "Routine sirolimus eluting stent implantation for unselected in-stent restenosis; Insights from the rapamycin eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (Research) registry," *Heart*, Vol. 90, No. 10, pp. 1183-1188, 2004.
- [8] Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMario S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME, "TAXUS V Investigators. "Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease a randomized controlled trial," *JAMA*, Vol. 294, No. 10, pp. 1215-1223, 2005.
- [9] Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A, "Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: A randomized controlled trial," *JAMA*, Vol. 293, No. 2, pp. 165-171, 2005.
- [10] Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Pinięck S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schömig A, Kastrati A, "Randomized trial of paclitaxel versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for InStent Restenosis 2) study," *J Am Coll Cardiol*, Vol. 55, No. 24, pp. 2710-2716, 2010.
- [11] Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton MC, Sheton ME, "Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents," *J Am Coll Cardiol*, Vol. 49, No. 2, pp. 181-184, 2007.
- [12] B. Scheller, "Opportunities and limitations of drug-coated balloons in interventional therapies," *Herz*, Vol. 36, No. 3, pp. 232-239, 2011.
- [13] Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino M, "Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis," *JACC Cardiovascular Interventions*, Vol. 4, No. 2, pp. 149-154, 2011.
- [14] Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wöhrle J, "A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain

- balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis," The PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 59, No. 15, pp. 1377-1382, 2012.
- [15] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB, "Angiographic patterns of in-stent restenosis Classification and implications for long-term outcome," *Circulation*, Vol. 100, No. 18, pp. 1872-1878, 1999.
- [16] Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig G, "Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis," *Circulation : Journal of the American Heart Association*, Vol. 110, No. 7, pp. 810-814, 2004.
- [17] Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U, "Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter," *N Engl J Med*, Vol. 355, No. 20, pp. 2113-2124, 2006.
- [18] Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsh W, hagli D, Dietz U, Bohm M, Speck U, "Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter," *Clin Res Cardiol*, Vol. 97, No. 10, pp. 773-778, 2008.
- [19] Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, Kuntz RE, Fitzgerald PJ, Wang H, Caramanica E, Cohen SA; SISR Investigators, "Sirolimus-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: The SISR randomized trial," *JAMA*, Vol. 295, No. 11, pp. 1264-1273, 2006.
- [20] Radke PW, Kobella S, Kaiser A, Franke A, Schubert D, Grube E, Hanrath P, Hoffmann R, "Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: Acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary betaradiation therapy," *Eur Heart J*, Vol. 25, No. 11, pp. 920-925, 2004.
- [21] Dussailant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, Leon MB, "Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: A volumetric intravascular ultrasound analysis," *J Am Coll Cardiol*, Vol. 26, No. 3, pp. 720-724, 1995.
- [22] Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB, "Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: A serial intravascular ultrasound study," *Circulation : Journal of the American Heart Association*, Vol. 94, No. 6, pp. 1247-1254, 1996.
- [23] Sang Rok Lee, Myung Ho Jeong, "Comparison of the Clinical Effect of Cutting Balloon Angioplasty and Drug-Eluting Stent for Treating the Focal Type of In-Stent Restenosis," *Korean Circulation J*, Vol. 36, No. 4, pp. 279-284, 2006.



## 스텐트 재협착 병변에서 약물코팅 풍선카테터과 약물용출 스텐트의 예후 분석

이두환,<sup>1,2</sup> 송종남,<sup>1</sup> 박신의,<sup>1,3</sup> 최남길,<sup>1</sup> 한재복,<sup>1</sup> 김인수<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>동신대학교 방사선학과

<sup>2</sup>진남대학교병원 심혈관센터

<sup>3</sup>한국기초과학지원연구원 생체영상연구팀

### 요 약

약물용출 스텐트(drug-eluting stents, DES)는 일반 금속 스텐트에 비하여 재협착을 현저하게 줄였지만, 여전히 관상동맥 스텐트 재협착은 비율이 높다. 2012년 11월부터 2016년 12월까지의 일 대학교병원 심혈관센터에서 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술 후 관상동맥 조영술에서 스텐트 재협착 환자 187명 그룹 I (약물코팅 풍선카테터 사용, n=127명), 그룹 II (약물용출 스텐트 사용, n=60명)로 분류하여 치료효과, 주요심장사건, 사망 발생률, 심근경색, 표적병변 재개통술 그리고 스텐트 혈전 등을 2년 동안 추적 분석하였다. 임상적 특성은 두 그룹간 차이는 없었고(21.1±5.3 vs. 25.3±9.6 mm, p<0.002), 혈관조영검사에서 약물코팅 풍선카테터 사용 그룹에서 스텐트 재협착 길이가 짧았다. 주요심장사건은 8.7%vs.10.0%, p=0.789, 사망발생률 0%vs. 0%,p=1.000, 심근경색 1.6%vs.6.7%, p=0.085, 표적병변 재개통술 8.7% vs. 10.0%, p=0.789 그리고 스텐트 혈전증 0% vs. 0%, p=1000에서 양군 간에 차이를 보이지 않았다. 약물코팅 풍선카테터가 약물방출 스텐트와 비교하여 2년 추적 검사 결과 주요심장사건에서 차이가 없었고, 약물코팅 풍선카테터는 스텐트 재협착 병변에서 약물방출 스텐트와 함께 선택할 수 있는 좋은 치료방법이라고 사료된다.

중심단어: 약물코팅 풍선카테터, 약물용출 스텐트, 스텐트재협착, 주요심장사건

### 연구자 정보 이력

	성명	소속	직위
(제1저자)	이두환	동신대학교 방사선학과	대학원생
(공동저자)	송종남	동신대학교 방사선학과	교수
	박신의	동신대학교 방사선학과	대학원생
	최남길	동신대학교 방사선학과	교수
	한재복	동신대학교 방사선학과	교수
(교신저자)	김인수	동신대학교 방사선학과	교수