

## 관동맥 협착질환에서의 중재적치료 시술로써의 Coronary Stent

울산대학교 의과대학 아산재단 서울중앙병원 내과

박승정·박성욱

### 서 론

경피적 관동맥풍선확장성형술 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, 이하 PTCA)은 1977년 Greuntzig에 의해서 처음시도된 이래<sup>1)</sup>, 선택된 환자에 있어서는 관동맥질환의 효과적인 치료시술로써 자리잡았다고 할 수 있다. 하지만 이러한 PTCA 시술의 한계점 중의 하나가 시술중에 일어날 수 있는 합병증으로 급성폐쇄(acute closure)를 들 수 있으며, 이는 대부분이 혈관의 내막박리(dissection)와 혈전형성에 의한 것으로 볼 수 있다. 본 시술의 또 다른 한계점은 3-6개월에 30-35%의 환자에서 확장병소의 재협착을 일으킨다는 점이다<sup>2-4)</sup>. Coronary stent는 처음 경피적 관동맥풍선확장성형술 후에 일어날 수 있는 급성폐쇄시에 손상된 혈관벽을 지지하여 혈류를 유지하는 목적으로 시작되었으며<sup>5)</sup>, 현재 관동맥풍선성형술에 실패한 경우의 구제시술로써는 그 유용성과 효과를 인정받고 있다(그림 1)<sup>6,7)</sup>. 하지만 PTCA 시술후 재협착의 빈도를 줄일 수 있는지 여부에 대해서는 많은 연구가 진행되고 있다. 1988년 Sigwart 등<sup>8)</sup>에 의해서 처음 구제시술로써 coronary stent가 시행된 이후로 20종류 이상의 다양한 stent가 임상실험을 거치고 있으나 재협착의 빈도감소에 있어서는 아직 뚜렷한 성과를 거두고 있지 못한 실정이다.

현재 coronary stent시술의 지침으로는

- (1) 관동맥풍선확장성형술 후의 급성폐쇄의 치료,
- (2) PTCA후의 재협착 병변,
- (3) 관동맥 협착병변의 일차치료로 사용되고 있다.

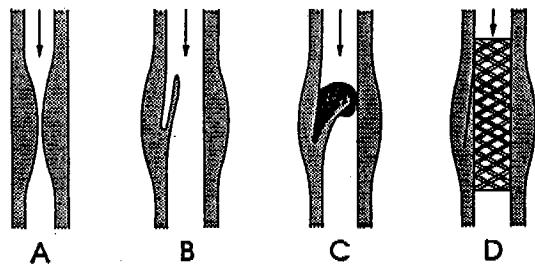


그림 1. (A) 관동맥풍선확장성형술 전의 협착병변, (B) 풍선확장성형술후의 즉상반이 파열되어서 내막박리에 의한 피판(flap)을 형성. (C) 내막박리에 합병되어 혈전(thrombus)이 형성되어 혈관의 급성폐쇄를 일으킨 상태. (D) Stent 삽입후에 피판(flap)을 혈관내벽에 밀착시키고 급성 폐쇄혈관의 재관류가 이루어짐.

### Coronary Stent의 임상경험

#### Wallstent(medivent)

이 stent는 관동맥내 삽입시 저절로 펴지는(self-expanding) stainless steel 철선으로 유럽에서는 1986년부터 사용해 왔으며, 삽입후 급성 아급성폐쇄율이 15%, 장기재협착율은 27%정도로 보고되어 있다<sup>10)</sup>. 기존의 PTCA 시술에 비해서 입원기간중의 아급성 합병증이 많아서, 현재 임상에서의 사용이 줄어들고 있는데, 이는 stent의 고유형상(spring 모양) 및 삽입시 stent자체가 저절로 펴지므로 혈관내벽에 stent의 밀착이 충분치 않아 시술직후 혈전형성이 용이하고, 신내피세포막의 형성이 불완전하므로써(incomplete neo-endothelialization) 항혈전효과가 다소 떨어지는 것으로 이해하고 있다.

*Cook (Gianturco-Roubin) stent*

이는 0.006 inch 굵기의 stainless steel 단일철선으로 만들어져 보통의 PTCA 풍선도자에 씌워서 병소에 위치하고 풍선을 부풀림으로써 stent를 삽입할 수 있는 방법으로, 최근 관동맥풍선확장성형술에 따른 급성폐쇄의 구제시술로써 그 유용성을 인정받았다. 본 stent의 임상시술 경험은 모두 PTCA후의 급성 아급성폐쇄에 대한 구제시술로써만 이루어졌으며, 관동맥조영상 성공적인 삽입이 가능한 경우는 89~93%로 비교적 기술적으로 용이한 것을 알 수 있겠다. Stent삽입후 급성폐쇄율은 7.6~8.6%, 응급 관동맥우회로술을 받는 경우가 4.2%, 심근경색증이 생기는 경우가 7%이고 입원 기간중 사망율은 1.7%, 그외 국소출혈의 합병증이 10~30% 정도로 보고하고 있다<sup>15,16)</sup>. 본 stent는 관동액풍선확장성형술 후의 급성폐쇄등의 합병증에 대한 구제시술로 인정되고 있으나, 협착병변의 일차치료로써는 임상경험 예가 없다. 국내에서 시술은 주로 구제시술로 시행되어, 6개월후 재협착률은 56%로 비교적 높은편이었다.

*Palmaz-Schatz stent*

본 stent는 1985년 Palmaz에 의해서 stainless steel의 작은관(tube)에 구멍을 낸(slotted) 상태로 고안하였으나, Schatz에 의해서 stent 중심부위에 1mm 길이의 연결부(bridging strut)를 갖게되면서 유연성을 갖는 모형으로 개발되어 관동맥 협착병변에 보다 용이한 시술이 가능하게 되었다. 이 역시 풍선도자를 이용하여 stent를 병소에 위치시키고 풍선을 부풀림으로써 삽입이 가능하다. Palmaz-Schatz stent의 목적은 처음부터 관동액풍선성형술 후의 장기재협착을 줄여보기자 하는데 있었으며, PTCA 시술에 따른 합병증의 구제시술로써도 유용하게 이용되고 있다<sup>17~19)</sup>. 현재로써는 세계적으로 제일 많이 시술되어 있으며, 선택된 환자의 협착병변에 일차치료로써 시술되어 안전성 및 재협착 빈도감소에 어느 정도 효과적인 치료시술로 인정되어지고 있다. 일차치료로써 단일 stent를 삽입한 경우에는 그 재협착율을 11~28%, PTCA후의 재협착병변에 시술한 경우는 36%의 재협착율을 보고하므로써 협착 병변의 일차치료로써 Palmaz-Schatz stent의 유용

성을 강조하고 있다<sup>20,21)</sup>. 특히 관동맥우회로술후의 복제정맥에 협착병변이 생긴 경우, 일차치료로써 삽입한경우 6개월 이후의 장기재협착율은 19%, 재협착 병변의 경우 33%로 다른 중재 방법에 비해서 비교적 효과적인 방법으로 자리 잡고 있다<sup>21)</sup>. 국내에서도 1991년 부터 시술되어<sup>9)</sup> 일부 선택된 환자에서 비교적 유용한 치료시술로 보급되고 있다<sup>10~13)</sup>.

## 재협착율에 대한 무작위 임상연구(Randomized clinical trials)

Palmaz-Schatz stent는 관동맥의 반도(recoil)을 줄일 수 있는 효과적인 방법이지만 전체적인 재협착율을 의의있게 감소시키지는 못했다. Stent삽입후 재협착에 관여하는 가장 중요한 인자는 다발stent삽입 및 삽입후 내경이 3.25mm 이하인 경우로 비교적 내경이 큰 관동맥에서 단일 stent는 20% 미만의 재협착율을 갖는 것으로 보고하고 있다.

## 1. STRESS Trial

본 연구는 Palmaz-Schatz stent의 유용성 및 재협착율을 관동액풍선 확장성형술과 무작위로 비교한 임상연구이다. 관동맥의 크기가 3~5mm으로 좌심실 기능이 보존되어 있는 600여명의 안정형, 불안정형 협심증환자를 대상으로 하였다<sup>22)</sup>. Stent시술의 경우 시술직후 관동맥 내경이 PTCA 환자군에 비해서 커졌으며, 6개월이 지나서도 이런 성향이 유지되고 있었다. Stent 삽입 환자군에서의 재협착율은 29.9%로

표 1. STRESS와 BENESTENT 임상연구에서의 재협착율의 비교

	PTCA 환자군	STENT 환자군
STRESS 임상연구	150예	172예
재협착율;	42.7%	29.1%
관동맥조영상 내경협착≥50%		
P 값		<0.011
BENESTENT 임상연구	222예	225예
재협착율;	33%	20%
관동액조영상 내경협착≥50%		
P 값		<0.002

PTCA 환자군의 42.9%에 비해서 의의있게 적었다(표 1). 8개월 정도 추적경과 중에 심혈관 합병증이나 중재치료(PTCA나 관동맥우회로술)를 필요로하는 환자빈도도 stent삽입 환자군에서 의의있게 적었다. 하지만 stent시술후의 적극적인 항응고치료에 의해서 국소출혈의 합병증은 다소 많았다.

## 2. BENESTENT Trial

유럽의 여러병원에서 다발적으로 시행한 Palmaz-Schatz stent(257예)의 효용성을 관동맥풍선확장성형술(259예)에 비교한 무작위 임상연구이다<sup>23)</sup>. Stent삽입 시술 성공율이 93%로 PTCA 시술의 89%에 비해서 양호한 것으로 되어 있는데 이 역시 간접적으로 stent삽입시술의 용이성을 표현해 준다고 볼 수 있다. Stent 삽입 환자군에서의 6개월후 재협착율은 20%로 PTCA 환자군의 33%에 비해서 의의있게 적었다(표 1). 추적경과중에 심혈관 합병증이나 중재치료 (PTCA나 관동맥우회로술)를 필요로하는 환자빈도는 stent삽입 환자군에서 21%로 PTCA 환자군의 33%에 비해서 의의있게 적었다. 술기에 따른 대퇴동맥의 가성동맥류(pseudoaneurysm), 동정맥누공(AV fistula) 및 국소혈종등 혈관합병증이 10%정도로 PTCA환자군에 비해서 다소 높은 것으로 되어 있다.

## 3. 국내에서의 Palmaz-Schatz Stent 임상 경험

1991년부터<sup>9)</sup> 1994년8월까지 총 167명, 172병소에서 시술되었으며, 원발병소의 일차치료시술(Primary denovo lesion)로써 62%, 구제시술로써 17%가 시행되었다. 6개월 추적 조영상 재협착율은 31%였으며, 원발성병변시술이 28%, 재협착병변에서 42%였다. 시술관동맥이 3.5mm 이상인 경우에 재협착율이 24%로 의의있게 낮았다. 특히 최근들어 high pressure, overdilation 환자군에서는 15%미만의 재협착율을 보여 (unpublished data) 고무적인 결과를 보이고 있다. 시술에 따른 합병증으로는 국소출혈이 7.2%로 다소 많은 편이나 최근 Intravascular Ultrasound의 도움으로 적극적인 시술후에 항응고치료를 생략하므로써 출혈성 합병증을 의의있게 줄이고 있다.

## 4. SAVED Trial

관동맥우회로술후의 복제정맥의 협착병변에서의 Palmaz-Schatz stent의 일차치료시술로써의 효용성에 대한 PTCA와 무작위 비교연구가 진행되고 있어 추후 임상시술에 지침이 되는 연구로 사료된다.

상기 임상 연구결과들을 살펴보면, Palmaz-Schatz Stent의 경우, 3.25mm 이상의 비교적 큰 직경의 관동맥협착병변에 일차치료로써는 의의있게 재협착을 줄일수 있는 유일한 방법으로 인정받고 있다. 그외에 Wiktor stent, Strecker stent등의 방사선비투과성 stent들이 개발되어 임상실험 단계에 있으나 통상적인 관동액풍선확장성형술에 비해서 장기재협착율을 의의있게 줄이지 못하고 있는 실정이다.

## Stent삽입술에 따른 합병증

시술후 stent내 혈전형성에 의한 급성, 아급성폐쇄가 중요한 합병증으로 남아있으며, 선택적인 일차치료 시술후에는 3~5%, 구제시술로써의 stent삽입후에는 5~20%까지 보고되어 있다<sup>24,25)</sup>. 아급성폐쇄의 경우는 stent종류와 대상환자의 임상형태에 따라서 달라질 수 있으나, 특히 시술후 항응고치료를 얼마나 적극적으로 하느냐에 달려있다고 할 수 있겠다. 최근들어서는 혈관내초음파(intra vascular ultrasound) 검사가 개발되어 stent삽입 후 혈관내벽 상태를 관찰하여 stent와 혈관내벽의 밀착을 극대화 해주므로써 stent내 혈전형성의 빈도를 줄일 뿐 아니라 장기 재협착율을 보다 더 줄이는는데도 기여할 것으로 보고있다<sup>26)</sup>. 추후 대퇴동맥의 천자자리의 출혈을 막아주는 국소장치가 개발되어 보편화되면 국소적인 혈관합병증도 줄일수 있을것으로 사료된다.

## 관동맥치료시술로써의 stent의 장래 (Future developments)

### Stent의 한계와 개선점

시술에 따른 기술적인 문제에 있어서는 stent자체가 방사선투과성이기 때문에 삽입할 장소를 정확히 선정하는데 다소 어려움이 있으며, Palmaz-Schatz stent의 경우 stent를 장치한 도자의 굵기가 보호막

(protective sheath)을 포함하여 5F로 두껍기 때문에 정상 관동맥 부위에 손상을 줄 수 있어 향후 개발의 여지가 있는 부분으로 사료된다. 하지만 stent의 가장 큰 문제점은 그 자질이 금속으로써 혈전성(thrombogenic)이라는 사실이다. 시술후 적극적인 약물치료와 염선된 환자 선택등으로 혈전형성의 빈도를 줄일 수는 있어도, 아직도 시술후 아급성폐쇄의 중요한 원인이 되고 있다. 어쨌든 개념적으로 체내에 영구적으로 이물질(foreign body)을 남겨두어야 한다는 점이고, stent 자체가 금속성으로 혈관손상후의 치유과정에서 생리적으로 완전히 적합할 수 없다는 점이다.

이론적으로 이상적인 stent의 조건을 살펴보면, (1) stent 이식후 장력에 의한 혈관벽의 파사없이 충분한 혈관내경 및 혈류를 유지할 수 있어야 하며, (2) 관동맥의 굴곡에 적응할 수 있는 유연성(flexibility)을 가져야 하며, (3) 한 병소에 확장 고정되면 이동이 없어야하고, (4) 경피적인 방법으로 통상적인 PTCA 유도도자를 이용하여 쉽고 안전하게 시술할 수 있어야 하며, (5) stent 자체가 생리적인 적합성(biocompatibility)이 있어야 하며, (6) 이식후 혈전형성이 없어야하고(non-thrombogenic), (7) 이식후 빠른 시간내에 신내피세포층(neoendothelium)이 만들어져 한다. 현재 개발중에 있는 몇가지 stent를 살펴 보면 다음과 같다.

### *Coatings*

금속 stent의 혈전성(thrombogenicity)을 줄이기 위해서 stent 자체에 heparin등의 약물외막을 써서 삽입하므로써 혈소판의 용접 및 활성을 억제하여 항혈전효과를 얻으려는 노력이 이루어지고 있으며, 이는 stent이식후 장기 재협착율에도 관여할 것으로 보고 있다<sup>27)</sup>. 이러한 외막은 stent삽입후 특정한 약물을 병소에 배달하는 역할(local drug delivery)도 할 수 있는데, 최근에 유전공학에 의한 방법으로 조직 플라즈미노겐활성체(tissue plasminogen activator)를 생산하는 혈관내피세포를 외막에 씌워 stent삽입후의 항응고효과를 기대해 보고 있다<sup>28)</sup>.

### *일시적인 stent (Removable stents)*

Nitinol 및 titanium의 합성으로 stent 자체가 형태

기억(shape memory)을 할 수 있도록 특수 고안된 것으로, 통상적인 PTCA 풍선도자를 이용하여 풍선을 부풀려 삽입한다. 제거도자를 이용하여 병소부위에 더운 생리수를 주사하므로써 stent의 제거가 가능하다. 이는 PTCA후의 심한 혈관내막박리나 급성폐쇄가 생겼을 때 일시적으로 사용할 수 있으며, 국소적인 약물배달을 위해서도 사용될 수 있겠다<sup>29)</sup>.

### *중합체를 이용한 stent (Polymeric stents)*

이는 금속 stent에 중합체를 외막에 씌워 약물전달 역할을 하게 하거나, stent 자체를 모두 중합체로 만드는 경우가 있겠다. 실제로는 생체내 흡수가 가능한 중합체(biodegradable) 와 비흡수 중합체(non-degradable) stent가 개발되어 연구실험중에 있다<sup>30)</sup>. 여러가지 약물을 중합체기질(polymer matrix)에 보존 시킬 수가 있는데 heparin, 아스파린, 혈전용해제(thrombolytic agents), 트롬빈억제제(thrombin inhibitors) 그외 내막증식을 억제 할 수 있는 여러 약물들을 병소에 배달할 수 있는 장점이 있다.

## 결 론

현재까지 stent의 역할은 관동맥풍선화장성형술에 따른 중요한 합병증인 심한 혈관내막박리나 급성폐쇄의 구제시술로써는 효과적인 치료시술로 자리 잡았다고 볼 수 있으며, 일부 환자에서는 시술후 장기재협착율을 줄이는데도 기여하고 있다고 본다. 하지만 금속 stent 자체가 갖는 혈전성등으로 급성, 아급성폐쇄의 가능성성이 있고 그에 따른 항응고치료에 의해서 국소적인 혈관, 출혈성 합병증이 다소 늘고 아직은 경제적인 부담이 있다는 사실을 간과할 수는 없다.

최근 발표된 STRESS 및 BENESTENT 연구결과에서 재협착의 빈도를 줄일 수 있다는 가능성을 확인하면서, 추후 계속적인 stent의 개발이 이루어져 효과적인 관동맥 협착병변의 치료시술로써 자리할 것을 기대해 본다.

## 참 고 문 헌

- Gruentzig AR, Myler RK, Hanna ES, Turina

- MI:Coronary transluminal angioplasty(abstract). Circulation 56(suppl III) : III-84, 1977
2. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB, and Greuntzig AR: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. Circulation 73:719, 1986
  3. Meier B : Restenosis after coronary angioplasty : Review of the literature. Eur Heart J 9 (Suppl C) : 1, 1988
  4. Urban P, Meier B, Finci L, De Bruyne B, Steffnino G and Rutishauser W : Coronary wedge pressure : A predictor of restenosis after angioplasty. J Am Coll Cardiol 10:504, 1987
  5. Andrsen PG, Bajaj RK, Baxley WA, Roubin GS. Vascular pathology of balloon expandable flexible coil stents in humans. J Am Coll Cardiol 1992;19:372-81.
  6. Fischman DL, Savage MP, Leon MB et al. Effect of intracoronary stenting on intimal dissection after balloon angioplasty : results of quantitative and qualitative coronary analysis. J Am Coll Cardiol 1991;18:1445-51.
  7. De Feyter PJ, DeScheerder I, Van Den Brand M, Laarmann GJ, Surypranata H, Serruys PW. Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. Am J Cardiol 1990;66:1147-50.
  8. Sigwart U, Urban P, Golf S et al. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. Circulation 1988;78:1121-7.
  9. 박승정, 박성욱, 김재중, 송재관, 이종구 : 관동맥 협착질환의 중재적 치료로써의 Coronary Artery Stenting. 순환기 1991;21:809-820
  10. 박시훈, 조승연, 심원흠, 정남식 : 관동맥협착증에 있어서 Palmaz-Schatz Stent시술의 경험. 순환기 1992;22:991-1000
  11. 하종원, 박시훈, 김한수, 장양수, 정남식, 심원흠, 조승연 : Flexible coil(Gianturco-Roubin) stent의 초기임상 경험. 순환기 1994;24:364-372
  12. 안태훈, 박영훈, 이상호, 최재웅, 최인석, 신익균 : Restenosis and mid-term follow up after intracoronary stenting. 순환기 1993;23:911
  13. 정명호, 조인종, 서정평, 류문희, 이명곤, 박종수, 안영근, 길광채, 박주형, 조정관, 박종춘, 강정채 : Coronary Artery Stent 시술의 성공율에 관한 연구. 순환기 1994;24:373-379
  14. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701-6.
  15. Hearn JA, King, SB III, Roubin GS et al. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute closure following percutaneous transluminal coronary angioplasty. Initial results with a balloon expandable, stainless steel design. Circulation 1993;88:2086-96.
  16. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK et al. Intracoronary stenting for acute and threatened acute closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1992;83:916-29.
  17. Serruys PW, Keane D. The bailout stent. Circulation 1993;88:2455-6.
  18. Plamaz JC, Sibbit RR, Reuter SR, Tio FO, Rice W. Expandable intraluminal graft, a preliminary study. Work in progress. Radiology 1985;156:73-7.
  19. Schatz RA, Baim DS, Leon NB et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. Circulation 1991;83:148-61.
  20. Serruys PW, Luitjen HE, Beatt KJ et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty : a time related phenomenon. Circulation 1988;77:361-71.
  21. Hirschfeld JW, Schwartz JS, Jugo R et al. Restenosis after coronary angioplasty : a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. J Am

- Coll Cardiol 1991;18:647-56.
22. Schatz RA, Penn IA, Baim D et al, for the STRESS Investigator. Presented in the American Heart Association 66th Scientific Sessions, November 11, 1993. Atlanta, Georgia.
23. Serruys PW, de Jaegere PP, Kiemeneij F et al. Clinical events and angiographic results of the first 120 patients randomized in the BENESTENT Study. Circulation 1992;86 (Suppl. I):373 (Abstract).
24. Van Oppen J, Van Ommen V, Bar FWH. Complications after intracoronary stent implantation. Three cases. Cardiology 1992;80:126-31 (Abstract).
25. Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS et al. Major clinical events after coronary stenting : the multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. Circulation 1994;89(in press).
26. Nakamura S, Colombo A, Gaglione A et al. Coronary stenting guided by intravascular ultrasound. Circulation 1993;88(Suppl):321(Abstract).
27. Nordrehaug JE, Chronos NAF, Sigwart U. A novel biocompatible coating to coronary stents. Eur Heart J 1993;14(Suppl):321(Abstract).
28. Scott N, Candal FJ, Robinson KA, Ades EW. Seeding of intracoronary stent with human endothelial cells. Circulation 1993;14(Suppl): I-150(Abstract).
29. Eligler NL, Khosrandi MJ, Hess RL, Callister JP, Forrester JS, Litvack F. Implantation and recovery of balloon delivered removable stents. J Am Coll Cardiol 1992;22:1207-13.
30. Gammon RS, Chapman GD, Bauman RP, Strack RS. Bioabsorbable endovascular stent prostheses. In : Sigwart U, Frank GI(eds) : Coronary Stents. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 1992;155-67.