

허혈성 심질환에서 중재적 시술의 최근 동향

울산대학교 의과대학 내과학교실

박 성 욱

허혈성 심질환에서의 중재적 시술은 1977년 Gruentzig가 coronary balloon angioplasty의 성공을 최초로 발표한 이래 1980년대 후반부에 coronary stent시술이 도입되어 획기적인 발전을 하였고, 1990년대 중,후반의 방사성동위원소를 이용한 근접조사법(intracoronary radiation therapy)의 도입, 2000년 이후에는 약물 용출성 스텐트(drug-eluting stent)의 등장으로 다시 한번 재도약의 전기를 맞이하게 되었다. 그밖에, 혈관내 초음파의 적용, 항혈소판제의 발전, 풍선도자나 기타 도구, 장비의 발전으로 중재시술 적용 병변이나 대상 환자의 범위는 점차 확대되었고 장,단기 성공율도 향상되어서 2003년 현재 관상동맥 중재시술은 허혈성 심질환 치료의 가장 중요한 방법의 하나로 자리를 잡았다고 할 수 있겠다.

허혈성 심질환은 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 급성심근경색 등을 포함하는 질환으로 본 장에서는 최근에 많은 발전이 이루어진 급성관동맥증후군의 치료를 중심으로 언급하고, 최근 중재시술 분야에서 최대의 관심사인 약물 용출성 스텐트에 대해서도 기술하고자 한다. 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome: ACS)은 과거 Q-파 심근경색증, 비-Q파 심근경색증, 불안정형협심증으로 분류되던 임상군을 모두 포함하는 용어로서 치료방법의 선택이 용이하도록 ST절 상승 심근경색증(ST elevation myocardial infarction: STEMI), 비-ST절 상승 심근경색증(non ST elevation myocardial infarction: NSTEMI), 불안정형 협심증(Unstable angina: UA)으로 분류하고 있다. 이중 치료 방법의 차이를 보이는 UA/NSTEMI와 STEMI를 구분하여 기술하고자 한다.

안정형 협심증(Stable angina)

안정형 협심증은 동맥경화에 의해 관상동맥 내경 협착에 의한 것이 주 병태생리이며, 대체로 70%이상의 내경 협착이 있는 환자에서는 운동이나 정서적긴장 등으로

심근의 산소요구량이 증가할 경우 고정협착 때문에 심근혈류량이 이에 상응하여 증가하지 못해 심근허혈과 협심증이 일어나게 된다. 동맥경화에 의한 관동맥내경의 협착정도가 심할수록 심근허혈과 협심증의 발생빈도는 더 잦다.

1. 약물치료

협심증을 악화시킬 수 있는 질환으로는 빈혈, 심한 비만, 갑상선 기능 항진증, 발열, 감염, 심장 대사를 항진시키는 약물 복용(amphetamine, isoproterenol, cocaine 등), 심부전 등을 들 수 있다. 이들 질환들을 적절히 치료하고 위험인자로 알려져 있는 고혈압(130/85 mmHg 이하로 유지), 당뇨, 고콜레스테롤혈증 (LDL-콜레스테롤이 < 100mg/dL로 유지)치료하고, 적절한 운동, 금연을 시키며, 비만 등을 조절하도록 해야 한다. 아스피린은 160-325 mg을 매일 투여하면 심근경색과 중풍, 및 심혈관계 사망률을 줄일 수 있다. 질산염제제는 통증완화에 도움이 되며 설하정이나 스프레이 제제는 급성 흉통을 완하시키는데 도움이 된다. 서방형 질산염제제는 재발하는 흉통의 빈도를 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. 베타차단제는 항협심증 효과가 뛰어난 약으로 심근경색과 사망률을 줄일 수 있다. 따라서 특별한 금기가 없는 한 허혈성 심질환을 가진 모든 환자에게 투여되어야 하며, 이후에도 흉통이 지속되는 경우 정상 좌심실 구혈률을 가진 환자에게는 diltiazem이나 verapamil 등 nondihydropyridine 계열의 칼슘길항제를 병용투여 할 수 있으며 좌심실 구혈률이 감소한 환자에서는 amlodipine이나 felodipine등을 투여할 수 있다. ACE차단제는 협심증치료에 직접적인 도움이 되지는 않지만 향후 허혈성 변화를 감소시키는데 중요한 역할을 한다. HOPE 연구는 9297명의 동맥경화성 혈관질환, 당뇨, 혹은 심혈관 질환 위험인자가 하나이상 있는 사람을 대상으로 Ramipril 10 mg 투약하여 5년간 추적하였으며 대조군과 비교시 심

혈관계 사망률, 심근경색, 뇌졸중을 각각 25, 20, 31% 감소시켰으며, 총사망률과 혈관계관류술도 줄었다.

미국 심장 학회에서 권고하는 협심증 약물 치료 방법은 다음과 같다.

- 금기증이 없는 한 아스피린은 반드시 사용한다.
- 심근 경색증의 유무에 관계없이 일차적으로 베타 차단제를 사용한다.
- 베타 차단제가 금기인 경우에는 칼슘 길항제나 서방형 질산염제제를 사용한다.
- 초치료로 베타 차단제가 효과가 없는 경우에는 칼슘 길항제나 서방형 질산염제제를 베타 차단제와 병합 치료한다.
- 베타 차단제의 부작용이 심한 경우에는 칼슘 길항제나 서방형 질산염제제를 사용한다.
- 즉각적인 흉통의 감소를 위해 설하 니트로글리세린이나 스프레이를 사용한다.
- 협심증이 있고 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 지질 치료 약물을 사용하여야 하며 < 100 mg/dL 이하를 목표로 한다.

2. 약물치료와 관상동맥중재시술(PCI)의 비교

관상동맥중재시술은 1977년 처음 시행된 이래 많은 발전을 해왔고 최근에는 스텐트시술이 가장 중요한 경피적 시술방법의 하나로 확고하게 자리를 잡았다고 할 수 있다. PCI는 최근 성공률이 95% 이상이고 환자의 증상을 완화하는 효과가 뛰어나므로 널리 사용되고 있다. 안정형 협심증 환자에서 PCI와 내과적 치료를 비교한 최초의 무작위 연구는 ACME연구로서 단일혈관 질환을 가진 환자를 대상으로 비교 분석하였다. 이 연구에 의하면 시술 후 6개월간의 추적기간 중 PCI군이 내과치료군에 비하여 협심증의 해소가 유의하게 좋았고, 운동능력도 유의하게 향상되었다. 물론 PCI군에서 재협착의 발생에 의하여 15%의 환자는 다시 혈관재소통(target lesion revascularization) 치료가 필요하였다. ACME연구에 의하면 혈관질환을 가진 안정형 협심증 환자에서 PCI는 협심증완화, 운동량 증가, 생활의 질 향상면에 있어 효과적이었으나 내과적치료와 비교하여 생존율에는 별 차이가 없었다. 이는 PCI 후 발생하는 재협착과 불완전한 혈관재소통이 그 원인일 것으로 생각된다. 현재와 같이 스

텐트시술이 보편화된 시점에서는 PCI의 성공률도 향상되고 재협착율도 낮아졌으므로 이 결과를 그대로 적용하기는 어려울 것으로 생각되며 향후 새로운 비교연구 결과가 요망된다. RITA-2연구는 영국과 아일랜드에서 행해진 무작위 비교 연구인데 1,018명(PCI: 504, 내과치료: 514)을 대상으로 2.7년간 추적 관찰하였다. 이 연구 결과 PCI군에서 협심증의 완화 및 운동능력의 향상이 유의하게 좋았으며 추적기간 중 재시술을 받았던 경우도 적었다(11.1% vs 23.0%). 특히 증상이 심하거나 운동능력이 심하게 저하된 환자에서 PCI의 효과가 뛰어났으며 증상이 심하지 않은 저위험군 환자에서는 PCI의 효과가 크지 않았다. 추적 기간 중 심장사(cardiac death)는 차이가 없었으나 비치명적인 심근경색증(nonfatal myocardial infarction)은 PCI군이 21명, 약물치료군이 10명으로서 PCI군에서 비치명적 심근경색이 많았다. 이는 PCI군에서 PCI와 연관된 비치명적 심근경색증이 많았기 때문이다. 따라서 PCI가 증상의 완화, 운동능력의 향상은 약물치료보다 우수하지만 비치명적 심근경색의 발생위험은 약간 증가시키므로 치료방법의 선택시 이를 고려하여야 할 것이고, 특히 증상이 적은 저위험군 환자에서는 약물요법이 선행되어야 할 것이라고 주장하였다. 그러나 캐나다에서 시행된 ACIP연구에서는 558명을 대상으로 증상을 기준으로 한 약물치료군(I: n=183), 증상과 객관적인 심근허혈을 기준으로 한 약물치료군(II: n=183), 혈관재소통치료군(III: n=192)으로 나누어 2년간 추적 관찰하였는데, 2년 후의 사망률이 I군 6.6%, II군 4.4%, III군 1.1%($p<0.02$)로서 혈관재소통군이 가장 우수하여 RITA-2연구와는 정 상반되는 결과를 보고하였다. 따라서 병변형태가 PCI에 적합한 경우 혈관 재소통술을 시행하는 것이 예후를 좋게 하는 가장 적절한 치료 방법이라는 것을 증명하였다.

이와 같이 현시점에서 안정형 협심증 환자에서 내과적 치료와 중재시술치료의 비교 우월성에 대해서는 논란이 있는 것이 사실이나 두 가지 치료방법이 모두 중요하고 치료대상을 환자를 잘 선택하여 환자의 증상 완화 및 수명 연장이라는 치료목표를 성취하여야 할 것이다.

불안정형 협심증(UA)/비-ST절 상승 심근경색증(NSTEMI)

급성관동맥증후군(ACS)은 관상동맥중상반의 균열,

과열로부터 발생하는 혈전 등으로 인해 심근허혈, 심근 괴사에 이르는 일련의 과정이며 이러한 여러 단계의 병태 생리학적인 과정을 목표로 다양한 치료법이 제시되어 왔다. 특히 ACS 중 UA/NSTEMI인 경우 죽상반을 안정화(stabilization), 수동화(passivation)하여 병의 진행을 억제하고 혈전의 재발이나 혈관의 수축을 예방하는 것이 필요하다. 심근의 산소요구/공급의 균형은 심박수, 후부하, 수축력, 전부하를 조절함으로써 이루어지는데 질산염제, beta-차단제, calcium channel 차단제 등이 이런 목적으로 사용되고 있다. 그러나 급성관동맥증후군의 기본적인 병태생리를 고려할 때 항혈전치료를 근간으로 한 적극적인 치료가 가장 중요하다고 생각된다.

1. 항혈전치료(Antithrombotic therapy)

1) Heparin과 direct thrombin inhibitor

UA/NSTEMI환자에서 heparin의 투여시 대조군에 비해서 심근경색을 48%감소시켰다. 또한 최근 ESS-ENCE, TIMI 11B에서 low molecular weight heparin (LMWH)이 unfractionated heparin (UFH)에 비해 임상적으로 더 우수한 것이 증명되었으나 FRIC, FRAXIS 등 일부 연구에서는 효과가 비슷한 것으로 나타났다. 따라서 LMWH이 UFH에 비해 적어도 동등한 효과가 있는 것으로 생각된다. 최근 2002 ACC/AHA 가이드라인에서 LMWH 중 ESSENCE와 TIMI 11B에서 그 효과가 증명된 enoxaparin의 사용을 권장하고 있다.

REPLACE-2는 UFH과 GPIIb/IIIa 차단제 병용투여군과 direct thrombin inhibitor 인 Bivalirudin을 비교한 연구로 provisional GPIIb/IIIa 차단제의 사용이 Bivalirudin군에서 허용되었으나 7.2%의 환자에서만 사용되었다. 30일 시점에서 주요 심사건은 양군에서 차이가 없었으며, 재원기간 중 출혈의 빈도는 bivalirudin군에서 낮았다 (2.4% vs 4.1%, $p<0.001$). 하지만 direct thrombin inhibitor의 임상적 사용을 위해서 더 많은 연구가 필요한 것으로 판단된다.

2. Aspirin과 Clopidogrel

UA/NSTEMI에서 aspirin의 효과는 이미 잘 입증되어 있어 심근경색, 뇌졸중, 혈관질환에 의한 사망을 대조군에 비해 25%이상 감소시켰다. Clopidogrel은 ADP 수

용체를 비가역적으로 차단하여 혈소판응집을 억제한다. UA/NSTEMI에서 clopidogrel의 효과는 CURE, PCI-CURE연구에서 입증되었다. CURE연구에서는 12,562명의 ACS환자를 대상으로 clopidogrel과 위약을 무작위로 투여하여(평균 9개월) 1년간 임상경과를 관찰하였다. 일차종결점(사망, 비치명적 심근경색, 뇌졸중)의 발생은 clopidogrel군에서 낮았으나(9.3% vs. 11.4, $p<0.001$). 의미있는 출혈(major bleeding)은 clopidogrel 군에서 3.7%로 위약군의 2.7%보다 많았다. CURE연구의 대상환자는 심전도의 변화가 있거나 심근 효소수치의 상승이 동반된 고위험군 환자에서 내과적치료를 기본방침으로 한 연구라는 제약점이 있다.

최근 중재시술을 기본으로 한 PCI-CURE연구에서도 PCI후 clopidogrel과 위약을 무작위로 투여하여(평균 8개월) 1년간 임상경과를 관찰하였다. Clopidogrel군에서 GPIIb/IIIa 차단제의 사용이 적었음에도 불구하고 위약군에 비해 30일 시점의 일차종결점(사망, 심근경색, 재시술)의 발생빈도는 낮았으며(4.5% vs 6.4%, $p=0.03$), 그 효과는 1년 후 까지 지속되었다. CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) 연구는 대상환자 중 70%가 ACS환자로 clopidogrel과 위약을 PCI 시작 전 3-24시간 전에 preloading하고 1년간 투여하면서 추적 관찰하였다. 30일 시점에서는 clopidogrel군과 위약군 사이에 임상사건(사망, 심근경색, 재시술)의 차이는 없었으나 적어도 6시간 전에 clopidogrel loading한군에서는 위약군에 비해 38%의 위험도 감소가 관찰되었다. 1년 시점에서는 위약군에 비해 clopidogrel군에서 사망, 심근경색 및 중풍의 발생에 있어서 26.9%의 상대적 위험도 감소가 관찰되었다. 따라서 최근 ACC/AHA 가이드라인에서는 clopidogrel을 반드시 사용하도록 하고 있으며 300mg을 loading하고 9-12개월을 aspirin과 같이 투여하도록 권장하고 있다.

3. GP IIb/IIIa 차단제

혈소판 응집의 최종단계를 차단하는 GP IIb/IIIa 차단제 (abciximab, eptifibatide, tirofiban)의 효과를 평가하기 위한 연구들이 활발히 진행되어 왔다. 많은 연구들에서 종합해 보면, UA/NSTEMI환자의 중재시술시에 GP IIb/IIIa 차단제를 사용함으로써 사망, 심근경색증, 재시술의 필요성을 감소시킬 수 있다고 보고되었다. 또한

UA/NSTEMI환자의 초기의 내과적 치료시에도 GP IIb/IIIa 차단제의 사용은 사망과 심근경색증을 감소시킬 수 있는 것으로 보고되었다. 그러나 GUSTO IV-ACS연구에서는 불안정형 협심증 및 비-ST분절 상승 심근경색환자에서 내과적 치료시 GP IIb/IIIa 차단제인 abciximab의 사용은 대조군에 비해서 좋은 성적을 얻지 못하였다. 한편 TACTICS-TIMI18에서는 aspirin, heparin과 함께 GP IIb/IIIa 차단제인 tirofiban을 투여하고 조기중재시술과 내과적치료를 비교하였는데 조기 중재시술군에서 심근경색의 발생이 33%감소하였다.

TARGET연구에서는 ACS환자에서 중재시술을 시행할 시 abciximab이 tirofiban이나 eptifibatide보다 더 우수한 것으로 보고되었다. 현재까지의 연구결과를 종합해 보면 GP IIb/IIIa 차단제들은 UA/NSTEMI환자에서 조기 중재술치료 전락시에 그 효과가 탁월하고 특히 고위험군에서 유용한 것으로 생각된다. 불안정형 협심증 및 비-ST분절 상승 심근경색환자에서의 고위험군은 표 1에 제시되어 있다.

Table 1. 불안정형 협심증 및 비-ST분절 상승 심근경색환자에서의 고위험군

고위험군
1. Troponin의 상승
2. 재발하는 심근허혈(ST분절의 하강 및 일시적인 ST의 상승)
3. 혈액학적 불안정
4. 심근경색 후 협심증
5. 주요 부정맥(심실빈맥, 심실세동)
6. 비관혈적 검사에서 고위험군인 경우
7. 좌심구혈률이 감소한 경우(<40%)
8. 6개월 이내에 경피적 관동맥 중재술을 받은 경우
9. 이전에 관상동맥 우회수술을 받은 경우

4. Statin

관상동맥질환환자에서 statin의 투여는 죽상경화반을 안정화시키고 염증반응을 감소시키는 효과가 있음은 이미 여러 연구에서 증명되었다. 특히 기존의 연구에서 ACS발생 후 3-6개월 후부터 statin을 투여함으로써 2차 예방의 효과가 검증되었다. 최근 ACS발생 후 퇴원 전에 statin을 처방함으로써 사망률 및 재발을 감소시킬 수 있음을 RIKS-HIA, GUSTO-IIb연구에서 증명되었다.

MIRACL연구는 이를 증명한 최초의 이중맹검, 무작위 전향적 연구로서, 불안정협심증과 비Q파 심근경색증 환자를 대상으로 입원초기부터(평균 63시간)부터 atorvastatin (80 mg/day)을 투여하여 16주 뒤의 주요 심장 사건의 발생율을 평가하였다. 16주 뒤의 사망, 비치명적 심근경색증, 심폐소생술, 심근허혈과 증상의 재발로 응급 입원하는 경우 등의 일차적인 복합적인 연구종결점이 위약군이 17.4%, 치료군이 14.8%로서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 이 연구 결과는 입원 초기부터 적극적인 cholesterol조절을 함으로써 예후를 향상시킬 수 있음을 보여준 최초의 무작위 전향적 연구라는데 의의가 있다.

2. 초기 보존적 치료(early conservative)와 초기 침습적 치료(early invasive) 전략

최근에 급성 관동맥증후군의 치료에 있어서 가장 중요한 issue가 되고 있는 분야이다. 크게 두 가지의 치료 전략으로 대변될 수 있는데 “초기 보존적 치료 전략(early conservative)”과 “초기 침습적 치료 전략(early invasive)”으로 구분할 수 있다. 초기 보존적 치료는 약물 요법에도 불구하고 반복적으로 심근 허혈이 나타나는 환자 (안정시 협심증이나 조금만 활동하여도 협심증이 생기는 경우, 심전도상 ST 분절의 변화)이거나 부하 검사에서 심한 이상소견이 있는 경우에만 관상동맥 조영술을 실시한다. 반면 초기 침습적 치료는 특별한 급기가 없는 급성 관동맥증후군 환자이면 48시간 내에 관상동맥조영술을 실시하고 그 결과에 따라서 혈관재개통술을 결정하는 전략이라고 할 수 있다. 두 전략 모두 장, 단점이 있고 각각의 전략을 뒷받침하는 임상 연구 결과들이 있다.

초기 보존적 치료의 효과를 뒷받침하는 대규모 연구로는 TIMI IIIb와 VANQWISH 연구가 있다. TIMI IIIb에 의하면 사망이나 심근경색증의 빈도는 두 가지 치료 전략 모두 비슷하였으나 입원기간이나 재원 일수 면에서 초기 침습적 치료가 유리하였다. VANQWISH 연구에서는 입원 기간 중 합병증의 발생 빈도는 초기 침습적인 치료 군이 보존적인 치료 군보다 더 높았고, 평균 재원 기간도 초기 침습적인 치료 군 쪽이 더 길었다. 퇴원 당시 및 10~44개월간의 추적 관찰 기간 중 일어난 사망과 심근 경색의 재발 빈도도 초기 침습적인 치료를 시행

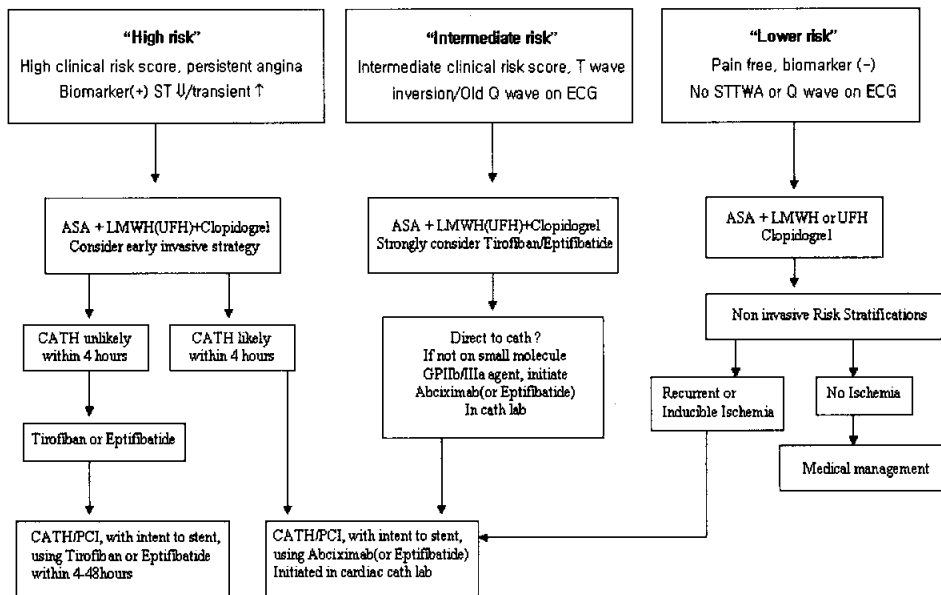


Figure 1. Flow diagram of a proposed risk-stratification algorithm for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. ASA aspirin; ECG electrocardiogram; GP IIb/IIIa glycoprotein platelet IIb/IIIa inhibitor; LMWH low-molecular-weight heparin; PCI percutaneous coronary intervention; STTWA ST-T-wave abnormalities; TW T-waves; UFH unfractionated heparin. Derived from Boden WE, McKay R. Optimal treatment of acute coronary syndromes—an evolving strategy. N Engl J Med 2001;344:1939-42.

받은 군에서 의미 있게 높았다. 그러므로 비Q파 급성 심근 경색증에서 보편적인 방법을 보다 안전하고 효과적인 치료 방법으로 제시하게 되었고 전반적인 치료 방침은 불안정형 협심증에서와 크게 다르지 않게 되었다. 하지만 이 두 가지 연구의 한계점은 TIM IIIb 연구의 경우에 있어서는 초기 보존적 치료군이 재수술을 받은 비율이 훨씬 높았으며 반대로 VANQWISH 연구에서는 침습적인 치료 군에 수술 환자들이 많이 포함되어 응급 수술에 의한 높은 사망률이 영향을 주었다고 볼 수 있다. 또한 이들 연구는 관상동맥 스텐트나 최근에 사용되고 있는 강력한 혈소판 차단제들을 사용할 수 없던 시기에 진행된 연구들이라 현 시점의 치료를 반영하기 어렵다는 한계점이 있다.

반면 최근의 대규모 임상 연구인 FRISC II, TACTICS-TIMI 18, RITA-3 연구에서는 적극적인 약물 치료와 관동맥 스텐트를 사용한 경피적 중재시술치료를 한 초기 침습적 치료군이 장, 단기 사망률이나 심근 경색증의 빈도를 줄이는 우월한 치료 방법으로 결론을 내리고 있다.

하지만 이러한 연구에서는 고위험군에 속하는 혈역학적으로 불안정, 심근경색 후 협심증, 재발 반복되는 흉통, 심실부정맥, 좌심실 기능저하 관동맥재개술의 과거력이 있는 경우, 생화학 검사상 Troponin T, I, CK-MB 등의 상승과 동반된 경우 및 중등도의 위험군에서 초기 침습적 치료가 도움이 된다고 보고하고 있어 ACS의 진단과 함께 환자의 위험도 정도(risk stratification)를 파악하여 그에 따라서 적절한 약제를 선택하고 치료전략을 결정하여야 한다(그림. 1).

ST절 상승 심근경색증(STEMI)

1. 혈전용해 요법(thrombolysis)

급성심근경색 환자의 치료는 혈전용해제 및 일차적인 경피적 관동맥중재술로 대변될 수 있다. 혈전용해제는 6 시간 이내에 투여시 급성심근경색의 사망률을 줄일 수 있으며 이는 GISSI 연구를 통해 증명되었다. 특히 한시

간 이내에 투여시는 사망률을 50%까지 감소시킬 수 있는 것으로 보고 되고 있으며 12시간 이내에 투여 될 때까지 효과를 기대할 수 있다. GUSTO 연구에서는 t-PA와 heparin을 정맥내 병용 투여한 군과 streptokinase와 heparin을 병용 투여한 군을 비교하였는데 심근경색관련 혈관의 90분째 TIMI 3 혈류가 t-PA와 heparin병용 투여군에서 더 높았고 35일 사망률도 더 낮은 것으로 보고되었다. 그러나 사망률감소가 전체 대상 환자 중 50%를 차지하는 미국 내에서 시행된 환자에서만 관찰되어서 해석에 주의를 요한다. GUSTO-III 연구에서는 r-PA (reteplase)를 t-PA와 비교하였는데 30일 사망률의 감소 효과는 차이가 없었다. 우리나라에서 1997년에 시행된 TIMIKO 연구에서는 accelerated t-PA와 double bolus urokinase를 비교하였는데 30일째 사망률의 차이가 없었다.

따라서 어떤 종류의 약제를 사용할 것인가 보다는 얼마나 빨리 재관류를 시행하느냐가 급성심근경색증으로 인한 사망률을 줄일 수 있는 관건이라고 생각된다.

2. 1차적인 경피적 관상동맥중재술

급성심근경색증에서의 일차적 관동맥중재술의 중요한 이점은 혈전용해제와 연관된 출혈의 위험성이 없이 경색된 혈관의 재관류를 얻을 수 있다는 점이다. 최근 6748명을 대상으로 한 meta-analysis에 의하면 사망률은 일차적 관동맥중재술군에서 5.5%, 혈전용해제치료군에서 7.8%(relative risk=0.70, 95% CI:0.57-0.85, $p<0.001$)로 일차적 관동맥중재술군에서 유의하게 낮았으며, 주요사건(사망, 심근경색의 재발, 중풍)의 발생빈도도 일차적 관동맥중재술군에서 8.0%, 혈전용해제치료군에서는 14%(relative risk= 0.53, 95% CI:0.45-0.62, $p<0.001$)로 일차적 관동맥중재술군에서 유의하게 낮았다.

일차적 스텐트 시술은 일차적 풍선성형술에 비해 혈관재통로의 유의한 감소와 재경색의 감소를 보인다. Stent-PAMI연구에서는 일차적 풍선성형술을 받은 군과 일차적 스텐트시술을 받은 군을 비교하였는데 흉통의 재발 및 재협착율은 스텐트시술군에서 유의하게 낮은 결과를 보였다. CADILLAC연구에서는 12개월시점에 사망이나 심근경색증의 재발에는 양군의 차이가 없었으나 재시술의 빈도가 스텐트 시술군에서 낮아 스텐트가

증상의 재발, 재협착방지에 있어 더 효과적인 것으로 생각된다.

3. GP IIb/IIIa 차단제

급성심근경색증환자의 일차적인 경피적 관동맥중재술시 GP IIb/IIIa 차단제(abciximab)와 같은 강력한 항혈소판제제의 투여로 미세색전에 의한 혈류장애를 호전시킬 수 있을 것이라는 기대를 하게 되었다. CADILLAC 연구에서는 일차적 스텐트시술이나 일차적 풍선성형술시에 abciximab를 투여하여 아급성 혈전증을 감소시키는 효과가 나타났으나 시술 후 혈류의 향상, 사망, 심근경색의 재발 또는 재시술의 빈도를 감소시키지는 못하였다. ADMIRAL 연구에서는 abciximab의 투여군에서 TIMI 3혈류의 빈도가 더 높았고 30일과 6개월시점의 사망, 심근경색의 재발, 재시술의 빈도가 낮았다. 이와 같이 두 연구간의 차이는 CADILLAC연구에서 비교적 저위험군 환자가 일부 포함되었다는 사실과 연관이 있겠으나, ADMIRAL연구 결과를 abciximab의 투여시점에 따라 분석한 결과 구급차내에서 혹은 응급실에서 abciximab의 투여가 시작된 군에서만 사망률 및 재시술의 빈도가 낮은 것으로 나타나 급성심근경색발생 후 혈소판이 풍부한 white thrombus의 형성이 활발한 초기에 abciximab을 투여하여야 그 효과를 기대할 수 있는 것으로 사료된다.

4. Facilitated thrombolysis and percutaneous coronary intervention (PCI)

급성심근경색의 초기에는 혈소판이 풍부한 white thrombus가 형성되고 이후에 적혈구가 풍부한 red thrombus가 형성됨에 따라 red thrombus에 효과가 있는 thrombolytic agent와 white thrombus에 효과가 있는 GP IIb/IIIa 차단제를 병용 투여함으로써 TIMI 3 flow 획득을 높이하고자 하는 것이 facilitated thrombolysis의 개념이며 여기에 추가적으로 초기에 경피적 관동맥중재술(PCI)시행하여 관상동맥의 지속적인 혈류를 확보하고자 하는 것이 facilitated PCI의 개념이다.

Facilitated thrombolysis개념으로 시행된 TIMI-14, GUSTO-V 연구에서 abciximab와 저용량의 reteplase의 병용 투여군에서 reteplase 단독 투여군에 비해 TIMI

3 flow의 빈도가 높았다. 특히 GUSTO-V연구에서는 양군에서 30일 시점의 사망률의 차이는 없었으나(5.6% vs 5.9%, $p=0.45$) 병용투여군에서 심근경색증의 재발(2.3% vs 3.5%, $p<0.01$) 및 용급중재시술의 빈도(11.3% vs 12.8%, $p=0.04$)를 유의하게 감소시켰다. TIMI-14연구에서는 주요출혈성 합병증은 양군에서 빈도는 차이가 없었으며 GUSTO-V연구에서는 뇌출혈의 빈도는 차이가 없었으나 뇌출혈이외의 출혈은 병용 투여군에서 많았다.

SPEED연구에서는 abciximab와 저용량의 reteplase의 병용 투여군과 standard reteplase또는 abciximab 단독 투여군에서 60-90분에 관동맥조영술을 시행하고 조기 관동맥 중재술을 받은 군($n=323$)과 중재시술 받지 않은 군($n=162$)으로 나누어 비교하였다. 중재시술 전 TIMI 3 flow는 abciximab군에서 24.3%, reteplase군에서 39.5%, 병용투여군에서 47.1%로 병용투여군에서 유의하게 높았다. 또한 조기 중재시술을 받은 환자에서 30일 시점의 일차적인 복합 연구 종결점(사망, 심근경색의 재발, 재시술)은 5.6%로 중재시술을 받지 않은 환자군의 16%에 비해 유의하게 낮았다. 하지만 조기중재시술 전 투여약물에 따른 일차적인 복합 연구 종결점은 병용 투여군에서 5.9%로 abciximab군의 8.1%, reteplase군의 7.1%에 비해 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다. 따라서 지금까지의 연구결과에서 GP IIb/IIIa 차단제와 저용량의 혈전용해제를 투여하는 것이 재관류(TIMI 3 flow)를 증가시키나 사망률의 감소효과는 없으며 재경색을 낮추는 효과가 일부에서 관찰되나 출혈의 위험성이 이를 상쇄시킨다. 그리고 심근경색의 발생 후 초기에 GP IIb/IIIa 차단제를 투여하고 저용량의 혈전용해제를 투여함으로써 혈관의 재소통 및 미세혈관의 혈류를 보호하면서 조기 중재시술로 관상동맥혈류를 확보하는 것이 이상적인 치료로 생각되나 현재까지 이를 입증한 연구가 없는 실정이다. 따라서 앞으로 이에 대한 해답을 줄 수 있는 더 많은 환자들을 대상으로 하는 잘 고안된 연구들이 필요할 것이다.

5. Thrombolysis or transfer to tertiary hospital

심근경색증 환자를 일차병원에서 혈전용해제를 투여하고 이송하는 것이 좋은지 혈전용해제를 투여하지 않고 일차적 관상동맥중재시술이 가능한 병원으로 이송할 것인지에 대해서는 AIR-PAMI 연구에서 밝혀졌다.

131명을 대상으로 일차병원에서 혈전용해제를 사용한 군과 혈전용해제를 투여하지 않고 일차적 관상동맥중재술이 가능한 병원으로 이송한 군을 나누어 비교하였는데 100분가량의(155 min vs 51 min, $p<0.0001$) 시간적 지연이 있더라도 중재시술이 가능한 병원으로 바로 이송하는 것이 허혈성 변화(12.7% vs 31.8%, $p=0.007$) 및 재원기간 ($6.1\pm 4.3\%$ vs $7.5\pm 4.3\%$, $p=0.015$)을 줄이는 것으로 나타났다. 그러나 30일 시점의 주요사건(사망, 재경색, 중풍)의 빈도는 38%감소를 보였으나 유의한 차이가 없었다(8.4% vs 13.6%, $p=0.331$). 300명을 대상으로 한 PRAGUE 연구에서는 일차병원에서 streptokinase로 치료한 혈전용해치료를 한 군(group A, $n=99$), 혈전용해제 투여 후 일차적 관상동맥중재술이 가능한 병원으로 이송한 군(group B, $n=100$) 그리고 혈전용해제를 투여하지 않고 관상동맥중재술이 가능한 병원으로 이송한 군(group C, 101)으로 분류하여 비교하였다. 30일 시점에 심근경색의 재발(A, B and C: 23%, 15% and 8% $p<0.02$) 및 주요사건(사망, 심근경색의 재발, 중풍)은(A, B and C: 10%, 7% and 1% $p<0.03$) 혈전용해제를 투여하지 않고 바로 이송한 군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 낮았다. 최근에 발표된 PRAGUE-2연구에서는 12시간이내의 심근경색증 환자 850명을 대상으로 일차병원에서 혈전용해제를 사용한 군과 혈전용해제를 투여하지 않고 일차적 관상동맥중재술이 가능한 병원으로 이송한 군으로 나누어 비교하였는데, intention to treat analysis 상에서는 30일 시점의 사망률은 양군간에 차이가 없었으나 실제로 중재시술을 받은 환자를 기준으로 분석하면 중재시술군에서 낮았다(10.4% vs 6.0%, $p<0.05$). 주요사건(사망, 심근경색의 재발, 중풍)의 빈도는 혈전용해제를 투여하지 않고 일차적 관상동맥중재술이 가능한 병원으로 이송한 군에서 의미있게 낮았다(15.2% vs 8.4%, $p<0.003$). 또한 PRAGUE-2연구에서는 증상발현 후 3시간이내의 환자는 혈전용해군이나 일차적 관상동맥중재술이 가능한 병원으로 이송한 군 사이에 사망률의 유의한 차이가 없었으나 (7.4% vs 7.3%, $p=NS$), 증상발현 후 3시간이후의 환자는 관상동맥중재술을 받은 군에서 유의하게 낮아 중재시술에 의한 사망률의 감소가 뚜렷하였다(15.3% vs 6.0%, $p<0.02$). 1129명을 대상으로 한 DANAMI-2연구에서도 혈전용해제를 쓰지않고 관상동맥성형술을 위해 이송한 군에서 30일 시점의 사망, 심근경색의 재발, 중풍의 빈도가 혈전용해군보다 낮

았다(8% vs 14%, $p < 0.05$).

지금까지의 연구들의 meta-analysis ($n=2466$)에 의하면 사망률은 일차적 관동맥중재술군을 위해 이송한 군에서 6.8%, 혈전용해제치료군에서 9.6%(relative risk=0.69, 95% CI:0.51-0.92, $p=0.01$)로 중재술을 위해 이송한 군에서 유의하게 낮았으며, 주요사건(사망, 심근경색의 재발, 중풍)의 발생빈도도 일차적 관동맥중재술군을 위해 이송한 군에서 유의하게 낮았다 (8.5% vs 15.5%, relative risk=0.51 95% CI:0.40-0.65, $p < 0.001$).

중재시술군에서 이송에 따른 시간지연에도 불구하고 뚜렷한 사망률 및 주요사건의 감소효과를 보이는 것은 혈전용해제치료에 비해 중재시술은 그 효과의 시간에 따른 차이가 적고 정상혈류의 회복이 중요함을 보여준다. 또한 관상동맥중재시술을 시행한 병원의 숙련도와 더불어 적절한 약물치료(GP IIb/IIIa 차단제 등) 등이 부분적으로 영향을 미쳤다고 생각된다.

방사성 동위원소를 이용한 근접조사 (intracoronary brachytherapy)

경피적 관상동맥 성형술의 최대의 약점의 하나인 재협착은 중재시술이 도입된 이래 20여년간의 미해결과제였다. 재협착은 한마디로 관동맥 내막이 풍선확장술로 손상을 받게 되어 일어나는 치유(healing) 과정이 원하지 않게 과도하게 일어난 결과로 요약할 수 있다. 즉, 풍선확장술로 혈관 내막이 손상을 받고 중막이 확장하게 되면 정상적인 wound-healing process로 염증반응이 야기되게 되며(inflammatory phase), granulation tissue가 증식되고(granulation phase), 혈관이 재형성(remodeling phase) 되게 된다. Inflammatory phase에는 각종 cytokine 및 염증세포와 혈소판이 주된 작용을 하며 granulation phase에는 평활근 세포의 이동과 증식이 주된 작용을 하며 remodeling phase에는 proteoglycan 및 collagen 등의 증대로 혈관이 재형성되게 된다. 이러한 과정에 관여하는 주요 기전을 중심으로 1) early elastic recoil, 2) neointimal hyperplasia 및 3) late vessel remodeling 의 세가지를 풍선확장술 후 재협착의 주요 원인으로 구분한다. 이중 stent 시술 후에는 neointimal hyperplasia(신생내막 과형성)가 가장 중요한 재협착의 기전으로 알려져 있다.

Neointimal hyperplasia는 stent 시술 후 주로 6개월

내에 발생하며 proteoglycan matrix내에 평활근 세포(smooth muscle cell)가 과도하게 증식하여 혈관을 재협착시키는 과정이다. 이 과정의 촉발(triggering)은 풍선확장술로 혈관 내막이 손상을 받은 직후부터 발생하는 inflammatory phase에서 병변 내로 분비된 각종 염증세포, 혈소판 및 cytokine 등이 주 요인이라고 알려져 있다. 이를 해결하기 위한 수많은 약제들과 신기구를 사용한 노력과 연구들은 실패를 거듭하였으며, 특히 스텐트의 사용이 급증하면서 대두된 스텐트내의 재협착(in-stent restenosis: ISR)은 대단히 치료하기 어려운 새로운 문제가 되었다. 1990년대 중반 이후에 임상 적용이 되기 시작한 관상동맥내 방사선치료는 ISR을 효과적으로 치료할 수 있는 새로운 길을 열었다고 평가받고 있다. 몇몇의 기념비적인 연구와 많은 임상연구에서 관상동맥내 방사선치료는 기존의 치료방법에 비하여 ISR치료에 탁월한 효과를 보였으며, 전 세계적으로 ISR의 치료에 적용되고 있다. 현재 세계적으로 이용되는 관상동맥내 방사선치료는 Ir-192 (γ -emitter), Sr-90/Y90, P-32 (β -emitter) 등의 방사성 동위원소를 이용한 기구들을 이용하고 있으며, 국내에서는 Rhenium-188, Holmium-66 등을 채운 풍선도자법을 사용하여 좋은 성적들을 보고하고 있다. 관상동맥내 방사선치료는 가장자리 재협착(edge restenosis), 후기 혈전증(late thrombosis) 등의 문제점들이 제시되었으나, 충분한 범위의 방사선치료, 항혈소판제제의 장기사용 등으로 거의 극복되었다고 할 수 있고, 다만 후기 재협착의 발생(late catch up phenomenon)이 다소 문제가 되고 있다. 그러나 방사선치료후의 5년까지의 경과를 관찰한 연구에 의하면, 비록 late catchup현상이 있더라도 방사선치료군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 양호한 경과를 보였다. 최근 약물용출성 스텐트가 도입되어 좋은 결과를 보임에 따라서 관상동맥내 방사선치료의 역할은 다소 줄어들긴 하겠지만 현재까지는 ISR의 가장 효과적인 치료법이라고 할 수 있을 것이다.

약물 용출성 스텐트(drug-eluting stent)

1. 재협착(Restenosis)

Stent의 개발로 풍선확장술의 acute complication은 거의 임상적으로 문제가 되지 않을 정도로 감소하여 최

근의 관심의 초점은 ‘재협착’으로 모아졌으며 drug eluting stent의 가장 큰 목적도 재협착을 감소시키는 데 있다. 특히 stent시술 빈도가 급격히 증가함에 따라 재협착의 절대 빈도도 같이 증가하여 재협착 병변 자체가 중재시술의 중요한 한 분야가 된 실정이다. 최근 방사선 조사로 재협착을 감소시키기 위한 관상동맥 근 절방사선치료가 시도되면서 재협착 병변의 치료에 많은 진전 있었으나 재협착 자체를 예방하는 데는 한계가 있으며, 기술적, 경제적 문제점 등이 있는 것이 사실이다.

2. 최근 개발된 drug eluting stent들의 종류

최근 몇 가지의 drug eluting stent를 이용하여 경이적인 결과들이 보고되고 있다. 이중 현격한 재협착의 감소결과가 발표된 taxol-coated stent와 sirolimus-coated stent에 대해서 중점적으로 기술하고자 한다.

1) Rapamycin (Sirolimus; Rapamune[®]) coated stent

① 약제 특성

Sirolimus는 천연적으로 존재하는 macrocyclic lactone 계열로 1999년에 신장 이식 후 rejection의 예방 효과에 대해 처음으로 FDA 공인을 받은 약이다. 초기에는 항진균효과를 위해 개발되었으나 강한 면역억제 작용으로 인하여 현재는 각종 이식 후 rejection 예방 요법, insulin-dependent diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus 및 관절염 등의 질환에 대한 면역억제 치료로 효과가 기대되고 있다. Cyclosporine A, tacrolimus 등의 다른 macrocyclic immunosuppressant 약제와 마찬가지로 sirolimus도 immunophilin 이라고 불리는 특수한 세포질내 단백질과 결합하여 면역억제 효과를 나타내게 되며 증식하는 세포의 G1 phase에서 S phase로의 이행을 차단하여 세포 증식을 억제하게 된다. 지금까지의 실험 결과들을 종합하면 sirolimus는 세포질내에서 FK506과 결합한다고 알려져 있는 FKBP-12라는 단백질과 결합한 후 specific target protein인 mTOR(mammalian target of rapamycin)의 활성화를 억제하게 된다. 이때 mTOR라는 kinase enzyme의 활성화 억제는 세포가 IL-2, insulin 및 각종 성장촉진 인자에 의해 mitotic stimulus를 받았을 때 p70S6 kinase (p70s6k)와 PHAS-1의 활성화(phosphorylation)를 억제하여 궁극적으로

mRNA의 translation을 억제하고 세포증식에 필요한 단백질 합성을 차단하는 작용을 하게 된다.

② Sirolimus coated stent의 종류

Rapamycin-coated BXTM VELOCITY stent (Cordis, USA)

Stent 단위 면적당 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 rapamycin을 함유하고 있어 6-cell stent와 7-cell stent에 각각 $153 \mu\text{g}$ 및 $180 \mu\text{g}$ 의 rapamycin이 도포(coating)되어 있다. 단위 무게당 30%의 rapamycin 과 polymer인 polyethylenevinylacetate (PEVA)와 polybutylmethacrylate (PBMA)가 50:50으로 섞여 있다. Fast drug release (FR) 형태는 stent 시술 후 약 15일 만에 약물이 완전히 release 되게 제조되었으며 slow drug release (SR) 형태는 시술 후 28일 이상 약물이 서서히 release 되게 제조된 것이다.

③ 임상시험 결과

가장 먼저 시도된 임상 시험은 Sao Paulo와 Rotterdam에서 시행되었으며 30명의 환자(3.0-3.5 mm vessel diameter)를 대상으로 각각 15명씩 SR와 FR stent를 삽입하여 4개월 시점에서 angiography 및 IVUS상 재협착이 전혀 발견되지 않았음을 발표하였다. 최근 이들 환자들을 1년간 추적 관찰한 결과를 보면, 그림 2에서 보이는 바와 같이 minimal luminal diameter (MLD)가 추적 관찰 기간동안에 거의 변화 없이 유지되었고 재협착 및 major clinical events (stent thrombosis, repeat revascularization, myocardial infarction, death)도 발생하지 않았다. 단지 14개월 시점에 하나의 late acute MI가 FR 군에서 발생하였다.

현재 두개의 대규모 multicenter randomized trial이 진행되었다. RAVEL study는 de novo coronary lesion

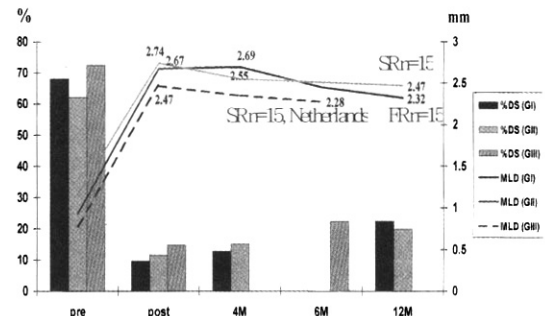


Figure 2. In-stent percent diameter stenosis (%DS) and MLD after 1 year. SR=slow release, FR=fast release

Table 2. Follow-up results of RAVEL study at 6 months follow up

	Rapamycin-coated stent (N=118)	Rapamycin-coated stent (N=118)
Lesion length (mm)	9.6	9.6
Reference vessel diameter (mm)	2.60	2.64
Pre-MLD (mm)	0.94	0.95
Post-MLD (mm)	2.43	2.41
Follow up MLD (mm)	2.42	1.64*
Late loss (mm)	0.01 ± 0.33	0.80 ± 0.53*
Angiographic restenosis (%)	0	26*
Death (%)	0	2
TLR (%)	0	22*
MACE-free survival (%)	97	73*

*p < 0.001, MLD = minimal luminal diameter, TLR = target lesion revascularization, MACE = major adverse cardiovascular events including death, myocardial infarction and TLR

이 있는 환자(2.5-3.5mm vessel diameter)를 대상으로 18 mm 길이인 rapamycin-coated stent(140 ug/cm²)와 bare metal BXTM stent 를 비교하는 연구로서 6개월 추적관찰 결과 coated stent 군에서는 재협착이나 목표 혈관개개술(target lesion revascularization, TLR)이 발생하지 않았으며 사망, 심근경색, 목표혈관개개술 등의 MACE free survival이 96.5%였음을 발표하였다(표 2).

SIRIUS study는 미국내에서 시행된 multicenter randomized trial 이며 역시 de novo coronary lesion (2.5-3.5 mm diameter, 15-30 mm long)에 rapamycin-coated (109 ug/cm²) stent (N=556)와 bare metal BXTM VELOCITY stent (N=545)를 비교하는 연구로서 RAVEL 연구에 비해 복합병변이 많고 병변이 길어 stent를 두개 이상 사용한 경우가 많았다. 일차종결점(primary end point)로 9개월 시점에서 MACE 발생율을 비교하고 이차종결점 (secondary end point)로서 angiographic 또는 intravascular ultrasound상 neointimal hyperplasia의 정도를 비교하였다.

본 연구의 결과를 보면 초기에 우려하였던 후기 스텐트 혈전증이 9개월간 관찰 중 1예에서만 발생하여 임상적으로는 큰 문제가 되지 않음을 알 수 있었다.

최근 초기에 Sirolimus-coated stent를 시술 받은 30명 중 28명을 대상으로 한 2년 추적 혈관 조영술상 재협착이 1예 (diameter stenosis: 53%) 에서만 발견되어, 비록 소수의 환자들을 대상으로 한 연구이지만 근접방사선치료에서 관찰되었던 late catchup현상이 Sirolimus-

coated stent의 경우에는 뚜렷하게 관찰되지 않았다.

SIRIUS연구에서 포함되지 않았던 스텐트내 재협착 병변(in-stent restenosis)에 대해서는 Sao Paulo에서 25명의 환자를 대상으로 Sirolimus-coated stent를 시술하고 4개월과 1년과 시점에서 추적혈관조영술을 시행하였다. 4개월 시점에서는 재협착이 관찰되지 않았으나 1년 시점에서 1예에서 재협착이 관찰되었으며, 우려하였던 stent thrombosis등은 관찰되지 않았다. 네덜란드에서는 16명을 대상으로 스텐트내 재협착병변에 대해서 Sirolimus-coated stent를 시술하고 4개월시점에서 추적관찰 조영술을 시행하였다. 추적 관찰조영술상 3예에서 재협착이 관찰되었으며 2예에서 사망이 관찰되었다. 그리고 2예에서 late stent thrombosis가 4개월이후에 발생하여 장기간의 항혈소판 치료가 필요함을 보고하였다. 이처럼 재협착병변에 대해서도 Sirolimus-coated stent가 효과가 있음이 보고되고 있으나 이후 대규모의 연구를 통해 그 치료 효과의 입증에 필요하다고 생각된다. 이외에 급성심근경색, 좌주관부협착증, 분지부 병변 등 중재시술 분야에서 도전과제로 여겨졌던 병변에 대해서도 연구결과를 기다려보아야겠다.

2) Paclitaxel (Taxol®) coated stent

① 약제 특성

최근에도 항암제로 널리 사용되며 유방암과 난소암에 특히 그 효과가 인정되고 있는 약물이다. Paclitaxel은

주로 세포 증식 과정에서 중요한 영향을 미치는 tubulin의 polymerization을 조작하여 microtubule이 비정상적으로 안정화되고 기능을 하지 못하게 만들어 세포 증식을 억제한다. Microtubule이 비정상적으로 안정화 되면 세포내의 microtubule과 α -, β -tubulin과 microtubule 간의 dynamic equilibrium이 변화하여 cell division, migration, intracellular signaling 및 protein secretion 등이 제한을 받게 되고 결국 세포의 G0/G1, G1/M phase로의 변환이 저해되어 세포 증식이 억제되게 된다.

또한 paclitaxel은 lipophilicity가 강하여 세포내로의 흡수가 용이하며 세포내에서 장시간 약효가 지속될 수 있다는 장점이 있다.

② Paclitaxel coated stent의 종류

여러 stent 제조회사에서 paclitaxel coated stent를 개발 중이며 Quanam polymeric sleeve stent, Cook사의 V-flex stent 및 Boston scientific 사의 NIRxTM stent, EXPRESS stent 등에 약물을 도포한 제품들이 현재 개발된 종류들이다. Cook사의 제품은 polymer 없이 약물을 바로 stent에 도포한 것이 특징으로 stent당 15-90 ug의 paclitaxel이 함유되어 있다. Boston scientific 사의 제품은 polymer에 paclitaxel이 함유되어 stent에 도포된 것으로 15-90ug의 paclitaxel이 함유되어 있다.

③ 임상 시험 결과

최근 시행되었거나 시행중인 multicenter randomized trial로서는 아시아에서 진행된 ASPECT trial, 유럽에서 진행된 ELUTES trial, 미국에서 진행중인 PATENCY trial, taxol derivatives인 Quanam QP2 eluting stent를 이용한 SCORE trial 및 현재 진행중인 TAXUS trial등을 들 수 있다.

ASPECT trial은 177명의 환자를 대상으로 dose-response를 본 연구로서 bare stent, low dose paclitaxel (1.3 ug/mm^2) 및 high dose paclitaxel (3.1 ug/mm^2) coated stent를 비교하였을 때 재협착율이 각각 27%, 12%, 4%로 보고하여 재협착 감소에 대한 dose escalating effect가 있음을 밝혔다. ELUTE trial은 ASPECT trial과 마찬가지로 polymer를 사용하지 않고 스텐트에 직접적으로 paclitaxel을 도포한 스텐트를 사용하였다. ASPECT trial과 마찬가지로 재협착 감소에 적합한 용량을 측정한 임상시험으로 180명의 환자를 대상으로 하

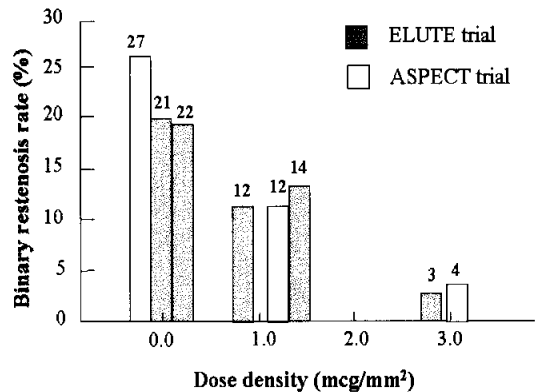


Figure 3. Angiographic restenosis of paclitaxel eluting stent according to dose density

였으며 0.2 ug/mm^2 , 0.7 ug/mm^2 , 1.4 ug/mm^2 , 및 2.7 ug/mm^2 용량을 사용하였을 때 고용량일수록 재협착율이 현저히 감소하였다(그림 3).

TAXUS trial은 시행되는 지역과 병변의 특성에 따라 현재 7단계까지 계획되어 진행 중이며 이중 일부의 결과가 발표된 내용을 살펴보면 다음과 같다. TAXUS I trial은 polymer를 사용한 paclitaxel(1.0 ug/mm^2) coated NIRxTM stent와 bare stent를 비교한 연구로 6개월 시점에서 coated stent 군의 재협착율이 0%였으며 bare stent 군에서는 11%였다. TAXUS II trial은 polymer를 사용한 paclitaxel (1.0 ug/mm^2) coated NIRxTM stent 중 paclitaxel의 release kinetics에 따라 slow release rate stent (SR군, n=131)과 moderate release rate stent (MR군, n=135)으로 구분하였으며 이를 대조군(n=270)과 비교한 연구로 6개월시점에서 재협착율은 SR군에서 5.5%, MR군에서 8.3%, 대조군에서 25.5%로 SR및 MR군 두 군의 재협착율이 대조군에 비해 낮았으며 1년간의 주요 심사건도 양군 모두 대조군에 비해 낮았다 (SR군에서 10.4%, MR군에서 9.9%, 대조군에서 21.7%). TAXUS III trial은 28명을 대상으로 스텐트내 재협착병변 (in-stent restenosis)에 대해서 paclitaxel(1.0 ug/mm^2) coated NIRxTM stent를 시술을 시행한 연구로 6개월시점에서 추적 혈관조영술상 재협착은 3예에서 관찰되었다. 이외에도 TAXUS IV, V, VI 연구가 진행중이다.

Taxol derivatives인 QuaDS-QP2 (up to 4000ug) coated stent를 266명의 환자에 사용한 SCORE trial에서는 QuaDS-QP2 coated stent 시술군의 6개월 재협착율

Table 3. Angiographic follow-up results of SIRIUS study at 8 months follow up

	Sirolimus (n=556)	Control (n=545)	P value
Reference diameter (mm)	2.78	2.81	0.347
Minimal lumen diameter (mm)			
Pre-procedure	0.98	0.97	0.682
Post-procedure	2.38	2.68	0.627
Follow-up	2.15	1.60	< 0.001
Diameter stenosis (%)			
Pre-procedure	65.1	65.6	0.462
Post-procedure	16.1	16.2	0.799
Follow-up	23.6	43.3	< 0.001
Late loss (mm)	0.24	0.81	< 0.001
Loss index	0.15	0.54	< 0.001
Restenosis (%)	8.9	36.3	< 0.001

Table 4. Clinical follow-up results of SIRIUS study at 9 months follow up

	Sirolimus (n=556)	Control (n=545)	P value
Death	5 (0.9%)	3 (0.6%)	0.726
Myocardial infarction (all)	15 (2.8%)	17 (3.2%)	0.780
Q-wave	4 (0.8%)	2 (0.4%)	0.687
Non Q-wave	11 (2.1%)	15 (2.9%)	0.433
Target lesion revascularization (all)	22 (4.1%)	87 (16.6%)	< 0.001
Target vessel revascularization (non-target lesion)	17 (3.2%)	25 (4.8%)	0.210
Major adverse cardiac events	38(7.1%)	91 (18.9%)	< 0.001
Target vessel failure	46 (8.6%)	110 (21.0%)	< 0.001
Stent thrombosis			1.000
Acute (< 24 hour)	0	0	
Subacute (1-30 days)	1(0.2%)	1 (0.2%)	
Late (1-9 months)	1(0.2%)	3(0.6%)	
Total	2(0.4%)	4 (0.8%)	

이 bare stent 시술군에 비해 6.9%대 36%로 현저히 낮았다, 그러나 QuaDS-QP2 coated stent군에서 30일 MACE 발생율이 10.2%로 bare stent군의 1%보다 현저히 높아 연구가 초기에 중단되었다. SCORE trial에서는 ASPECT, ELUTE, TAXUS trial 등에서 사용된 용량보다 훨씬 많은 용량의 taxol이 사용된 것으로 연구 시행 전에는 재협착 감소 효과가 상당히 높을 것으로 기대되었다. 그러나 오히려 스텐트 혈전증의 증가로 일반 스텐트 보다 더 나쁜 결과를 나타내었으며 적절한 용량의 약물 이 혈관 내벽의 re-endothelialization에 중요한 영향을

미친다는 것을 시사하는 임상 연구였다.

3. 결론 및 향후 과제

결론적으로 현재까지의 초기 결과들을 보면 drug coated stent는 coronary stent 시술의 가장 큰 난제였던 neointimal hyperplasia에 의한 재협착을 현저히 감소시킬 수 있는 혁신적인 방법임에 틀림이 없어 보인다. 그러나, drug coated stent가 우리의 이런 기대를 모두 만족시킬 수 있을 것인지를 밝히는 데는 아직 넘어야 할

과제가 많다.

우선 현재까지 진행된 기초 연구들은 small vessel, chronic total lesion, long lesion, bifurcation lesion, multi-vessel intervention, left main lesion, graft lesion 및 restenotic lesion 등 복합 병변에 대한 효과가 검증되지 않았으며 급성심근경색과 같은 응급시술은 포함되지 않았다. 따라서 중재시술 전반에 대한 효과는 복합 병변, 응급 시술 등에 대한 연구 결과가 나오는 시점 후에야 좀 더 확실한 효과를 이야기 할 수 있을 것이다.

Drug coated stent의 재협착을 감소 효과에 있어서도 초기 결과가 일반 stent에 비해 현격히 낮은 것은 사실이나 많은 연구자들은 brachytherapy의 경험을 근거로 장기 결과에 대한 속단을 내리지 않고 있다. 즉, 관동맥 내에 brachytherapy를 했을 때 상대적으로 방사선 조사량이 적은 가장자리에 재협착이 발생하는 edge restenosis 현상(candy wrapper effect)이나 방사선 조사로 염증반응은 현격히 감소한 반면 PCI로 손상된 혈관내막의 re-endothelialization이 되지 않아 발생하는 late stent thrombosis 현상과 같은 것이 drug coated stent에서도 발생하지 않을까 하는 염려이다. 그러나 1년간의 late thrombosis가 SIRIUS에서 0.2%나 TAXUS I에서 0%, TAXUS II에서 1.1%를 고려할 때 방사선치료에 비해 상대적으로 안전한 것으로 판단되며 방사선치료에서와 같은 edge restenosis 현상은 발생하지 않을 것으로 보는 견해가 많은 듯하다. 그러나 coated drug에 의해 지나치게 염증반응이 조장되고 healing process가 차단될 경우 약물효과가 없어지는 시점이 되어 오히려 neointimal hyperplasia가 조장되는 late catch-up 현상은 가능하지 않을까 하는 우려도 있다. 하지만 20%가량의 late catch-up을 보인 방사선치료에 비해 2년 추적관찰에서 3.5%(1/28명)의 재협착율을 보인 결과로 보아 우려할만한 late catch-up현상은 없을 것으로 판단되나 충분한 자료가 부족한 실정이다.

이러한 문제들 외에도 현장에서 환자들에게 직접 stent를 시술해야 하는 시술자 입장에서는 고려해야 할 점들이 더욱 많으리라 생각된다. 현재의 일반 stent보다 고가인 drug eluting stent를 어떤 경우에 시술할 것인지, 어떤 종류의 coating 약제와 어떤 종류의 stent를 선택할 것인지 등 아직 결정되어야 할 것들이 많다. 향후 이러한 각종의 과제들에 대한 연구가 진행되어야 하겠다.

REFERENCES

- 1) RITA-2 trial participants. *Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second randomized intervention treatment of angina (RITA-2) trial. Lancet* 350:461-468, 1997
- 2) Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. *A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary events study group. N Engl J Med* 337:447-452, 1997
- 3) Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. *Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. Circulation* 100:1593-1601, 1999
- 4) The REPLACE-2 Investigators. *Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention REPLACE-2 randomized trial. JAMA* 289:853-863, 2003
- 5) The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. *Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med* 345:494-502, 2001
- 6) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet* 358: 527-533, 2001
- 7) CREDO Investigators. *Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA* 288:2411-2420, 2002
- 8) The GUSTO IV-ACS Investigators. *Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndrome without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. Lancet* 357:1915-1924, 2001
- 9) Cannon CP, et al. *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med* 344:1879-1887, 2001

- 10) Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. *Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med* 344:1888-1894, 2001
- 11) MIRACL Study Investigators. *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA* 285:1711-1718, 2001
- 12) Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. *Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies. N Engl J Med* 338:1785-1792, 1998
- 12) FRISC II Investigators. *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. Lancet* 354:708-715, 1999
- 13) Randomized Intervention Trial of unstable Angina (RITA) investigators. *Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. Lancet* 360:743-751, 2002
- 14) Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. *Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med* 341:1949-1956, 1999
- 15) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardio (GISSI). *Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet* 1:397-401, 1986
- 16) The GUSTO Investigators. *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med* 329: 673-682, 1993
- 17) The GUSTO-III Investigators. *An international, multicenter randomized comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med* 337:1118-1123, 1997
- 18) Park SJ, for the Thrombolysis in Myocardial Infarction in Korea (TIMIKO) Study Group. *Comparison of double bolus urokinase versus front-loaded alteplase regimen for acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 82:811-813, 1998
- 19) Zijlstra F. *Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. Eur Heart J* 24:21-23, 2003
- 20) Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. *Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med* 346:957-966, 2002
- 21) Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med* 344:1895-1903, 2001
- 22) Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al, The TIMI 14 Investigators. *Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. Circulation* 99:2720-2732, 1999
- 23) Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. *A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: The PACT Trial. J Am Coll Cardiol* 34:1954-1962, 1999
- 24) The GUSTO V Investigators. *Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial. Lancet* 357:1905-1914, 2001
- 25) Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Circulation* 101:2788-2794, 2000
- 26) Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al. *A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. J Am Coll Cardiol* 39:1713-1719, 2002
- 27) PRAGUE Study Group Investigators. *Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. Eur Heart J* 24:94-104, 2003
- 28) Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. *Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. N Engl J Med* 336:1697-1703, 1997
- 29) Grise MA, Massullo V, Jani S et al. *Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation :results of a randomized clinical trial. Circulation* 105:2737-2740, 2002
- 30) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.*

N Engl J Med. 346:1773-1780, 2002

- 31) Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. *A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis.* *N Engl J Med.* 348:1537-1545, 2003
- 32) Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. *Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience.* *J Am Coll*

Cardiol 41:184-189, 2003

- 33) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. *Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study.* *Circulation* 107:24-27, 2003
-