

탄소 착상기법이 스텐트 내 재협착에 미치는 영향 : 다기관 무작위 연구

아주대학교 의과대학,¹ 계명대학교 의과대학,² 인제대학교 의과대학,³ 중앙대학교 의과대학,⁴ 가톨릭대학교 의과대학,⁵ 인하대학교 의과대학,⁶ 충남대학교 의과대학,⁷ 일산보험공단병원,⁸ 연세대학교 원주의과대학,⁹ 성균관대학교 의과대학,¹⁰ 연세대학교 의과대학,¹¹ 전남대학교 의과대학,¹² 아산재단 강릉병원,¹³ Carbon Implanted ARTHOSInert Stent 연구모임¹⁴
 탁승제^{1,14} · 최소연^{1,14} · 최병주^{1,14} · 김권배^{2,14} · 김병옥^{3,14} · 김상욱^{4,14}
 김종진^{5,14} · 박금수^{6,14} · 승기배^{5,14} · 성인환^{7,14} · 양주영^{8,14} · 윤정환^{9,14}
 이상훈^{10,14} · 장양수^{11,14} · 정명호^{12,14} · 정상식^{13,14}

The Effects of a Carbon Ion Implantation Technique on In-stent Restenosis : Korean Multicentered Randomized Trial

Seung Jea Tahk, MD^{1,14}, So Yeon Choi, MD^{1,14}, Byoung Joo Choi, MD^{1,14}, Kwon Bae Kim, MD^{2,14},
 Byung Ok Kim, MD^{3,14}, Sang Wook Kim, MD^{4,14}, Chong Jin Kim, MD^{5,14}, Keum Soo Park, MD^{6,14},
 Ki Bae Seung, MD^{5,14}, In Whan Seong, MD^{7,14}, Ju Young Yang, MD^{8,14}, Junghan Yoon, MD^{9,14},
 Sang Hoon Lee, MD^{10,14}, Yangsoo Jang, MD^{11,14}, Myung Ho Jeong, MD^{12,14} and Sang Sik Cheong, MD^{13,14}

¹Ajou University Medical Center, ²Keimyong University Dongsan Medical Center, ³Inje University Sanggye Paik Hospital, ⁴Chung-Ang University Yongsan Hospital, ⁵The Catholic University of Korea, ⁶Inha University Hospital, ⁷Chungnam National University Hospital, ⁸National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, ⁹Yonsei University Wonju Christian Hospital, ¹⁰Sungkyunkwan University Samsung Medical Center, ¹¹Yonsei Cardiovascular Center, ¹²Chonnam National University Hospital, ¹³Asan Kangnung Hospital, ¹⁴Carbon Implanted ARTHOSInert Stent Study Group, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Heavy metal ions released from a stainless steel stent can induce an inflammatory reaction that might be associated with in-stent restenosis. A carbon ion implantation technique, which physically integrates carbon ions into the surface of the stainless steel lattice, can block heavy metal ion diffusion, and improve the biocompatibility. This study was designed to evaluate the efficacy of a carbon ion implanted Arthos^{inert} stent on the reduction of in-stent restenosis and the improvement in the clinical outcomes. **Subjects and Methods :** 193 de novo coronary lesions in 191 anginal patients at 14 centers, with reference diameters from 2.75 to 4.5 mm, were randomly assigned to either an Arthos^{inert} (100 patients, 102 lesions) or an Arthos (91 patients, 91 lesions) stent. The lesion length was 14.1±5.7 mm. The ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) lesion classifications were A : 15.0%, B1 : 36.8%, B2 : 35.8% and C : 12.4%. The study end points are angiographic restenosis, during a six-month follow-up, and Major adverse cardiac event. In-stent restenosis was defined as a diameter of stenosis ≥50%. **Results :** A six-month angiographic follow-up was obtained for 72.3% (138/191) of the subjects. There were no significant differences between the Arthos^{inert} and Arthos groups in the rates of restenosis (17.8% vs. 31.8%, p=0.055) and Target vessel revascularization (7.0% vs. 11.0%, p=0.476). There were no deaths or non-fatal myocardial infarction in either group. **Conclusion :** The treatment of de novo coronary stenosis, with carbon ion implanted stents, showed a tendency for lower six-month angiographic restenosis rates than the conventional 316L stainless steel stents. A larger trial will be needed to confirm the efficacy of the carbon ion implanted stent. (Korean Circulation J 2004;34(5): 477-484)

KEY WORDS : Carbon ; Stents ; Coronary restenosis.

논문접수일 : 2003년 12월 26일

심사완료일 : 2004년 1월 30일

교신저자 : 탁승제, 442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 219-5712 · 전송 : (031) 219-5708 · E-mail : sjtahk@ajou.ac.kr

서 론

관동맥 중재 시술 분야에 있어서 스텐트의 도입은 관동맥 성형술의 치료 성적을 향상 시켜준다는 관점에서 매우 중요한 진보로 받아 들여 지고 있다. 관동맥 스텐트는 혈관의 elastic recoil을 줄여 충분한 혈관 내경을 확보 할 수 있도록 해주고,¹⁾ 혈관 박리가 진행되는 것을 막아주며,¹⁾ 풍선 혈관 성형술에 비해 재협착을 감소 시켜준다.¹⁻³⁾ 그러나 관동맥 스텐트 시술 후 스텐트 재협착이 31~42%⁴⁾⁵⁾ 까지 보고 되고 있어 스텐트 시술의 중요한 제한점 중의 하나로 남아 있다. 최근 몇 가지 약물 방출 스텐트(drug eluting stent)가 도입되어 스텐트 시술 후 재협착을 줄이고 치료 성적을 향상시키고자 하는 시도가 진행되고 있으며 일부에서 좋은 결과를 얻고 있다.⁶⁾⁷⁾

한편 스텐트 재질과 디자인을 향상 시킴으로써 스텐트 혈전증과 스텐트 재협착을 줄여보고자 하는 시도 역시 다양하게 진행 되고 있다. 일반적인 316L stainless steel 스텐트의 경우 스텐트의 금속 재질이 체내에서 혈액 응고 체계를 활성화 시켜 급성 및 아급성 스텐트 혈

전증을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 스텐트 표면의 몇 가지 중금속 성분이 인접 조직의 염증 반응과 조직 증식(proliferation)을 촉진해 스텐트 재협착을 일으키는 과정에 관여 한다고 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 반면 금속 표면을 특수한 방법으로 탄소화(carbonizing)할 경우 주위 조직으로 중금속 이온의 확산(diffusion)을 줄여주며 우수한 생체 적합성(biocompatibility)으로 혈전 형성을 줄여줄 수 있다는 in vitro 연구¹¹⁾가 있어 이를 바탕으로 스텐트 혈전증과 스텐트 재협착을 줄여 보고자 하는 시도가 진행되게 되었다.

본 연구는 스텐트 표면을 특수한 방법으로 탄소화한 Arthos^{inert} 스텐트를 사용하여 스텐트 혈전증 및 재협착 그리고 임상 경과에 미치는 영향을 평가 하고자 하였다.

대상 및 방법

탄소 착상 스텐트(Carbon ion implanted stent)

본 연구에서 탄소 착상 스텐트로 Arthos^{inert} (amg, Raesfeld-Erle, Germany) 스텐트를, 대조군으로 같은 디자인의 316L stainless steel 스텐트인 Arthos (amg,

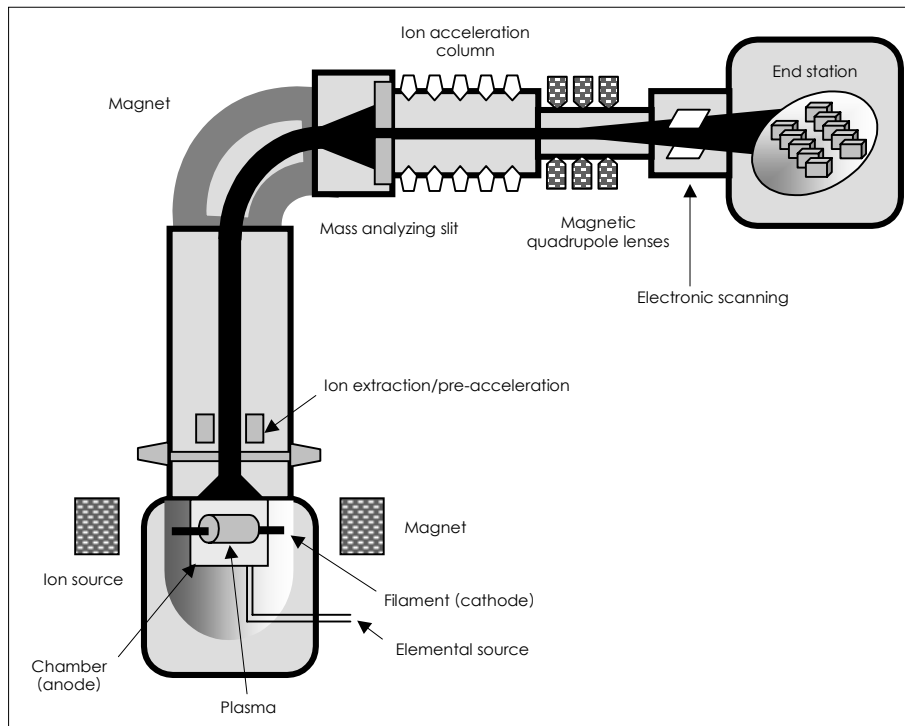


Fig. 1. Carbon ion implantation system.

Raesfeld-Erle, Germany) 스텐트를 사용하였다. Arthos^{inert} 스텐트는 slotted tube 형태의 스텐트로서 탄소 이온을 진공 상태에서 높은 운동 에너지로 방출하여 스텐트 표면에 착상 시켜 만들어졌다(Fig. 1). 고 운동 에너지로 방출된 탄소 원자는 스텐트 표면 stainless steel 격자(lattice)의 빈 공간을 차지하게 되며 스텐트 금속 표면으로부터 중금속 이온이 주위 조직으로 과도하게 확산되는 것을 줄여 주게 된다(Fig. 2). 이렇게 탄소 착상 과정을 거친 스텐트는 기존의 탄소 코팅 방법과는 달리 스텐트 확장 후에도 표면 균열이나 결함을 최소화 할 수 있으며(Fig. 3) 이론적으로 혈전 형성이 적고 생물학적으로 비활성(biologically inert) 상태로서 스텐트 재협착을 줄여줄 수 있을 것으로 기대 된다.

대 상

아주의대를 포함한 14개 기관이 연구에 참여 하였으

며 심근 허혈이 객관적으로 증명된 안정 및 불안정 협심증 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 대상 환자들은 Arthos^{inert}와 Arthos와 스텐트를 무작위로 선택해 시술하였으며 추적 관동맥 촬영을 통해 스텐트 재협착을 비교 분석 하였다. 관동맥 조영상 내벽 협착이 50% 이상 이고 참조 혈관 내경이 2.75~4.5 mm, 병변의 길이는 스텐트 하나로 충분히 덮을 수 있는 경우 등을 대상에 포함시켰다. 스텐트 시술 전 72시간 내에 급성 심근 경색이 있었던 경우, 좌심실 구혈률 40% 미만, 25세 미만 또는 80세 이상, 임신부, 과거력상 조영제나 aspirin, ticlopidine, cilostazol, heparin에 과민 반응을 보였던 경우, 여명(life expectancy)이 1년 미만인 경우의 환자들은 연구에서 제외 하였다. 병변이 심하게 석회화 되어있는 경우, 완전 폐쇄 병변, 좌주간부 협착, 스텐트 재협착, graft 혈관의 병변 등도 역시 연구에서 제외하였다.

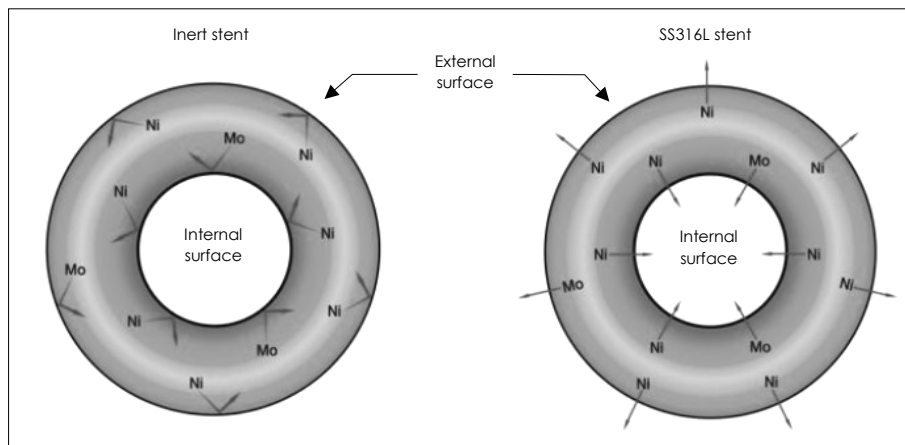


Fig. 2. Carbon ion implanted stent and 316L stainless steel stent. Carbon ion implantation technique (Inert stent) blocks heavy metal ion diffusion from the stent surface. Ni: nickel, Mo: molybdenum.

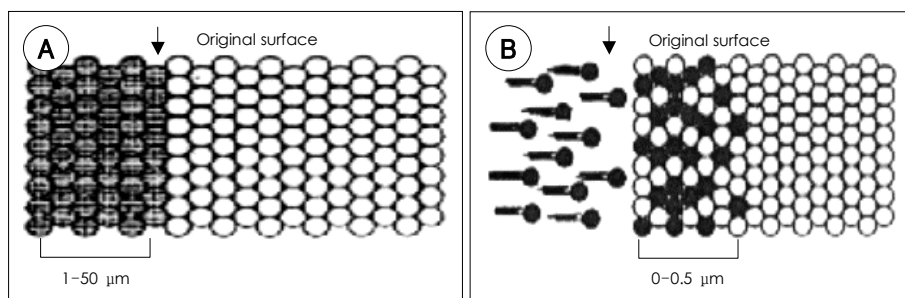


Fig. 3. Carbon film coated stent and carbon ion implanted stent. A: the carbon film coated stent shows the interface between carbon layer and metal surface and develops crack or defect after stent expansion. B: carbon ion implanted stent into which surface carbon ion is physically integrated shows more stable carbon layer and develops less crack or defect after stent expansion.

본 연구는 참여한 모든 환자들로부터 서면 동의를 받은 뒤 진행 되었다.

스텐트 시술 과정

대상 환자들은 시술 3일 전부터 하루 aspirin 100~200 mg과 ticlopidine 500 mg 또는 aspirin 100~200 mg과 cilostazol 200 mg을 경구 투여 받기 시작 하였고 스텐트 시술 후 최소 1~2개월간 지속적으로 복용 하도록 하였다. 시술 중에는 heparin을 정주하여 ACT(activated clotting time)가 250~300초 이상이 되도록 하였으며, 필요한 경우 술자의 판단에 따라 시술 후에도 heparin을 계속 투여 할 수 있도록 하였다. 스텐트 시술 과정에 사전 확장은 풍선 대 혈관 비가 1.1 이하가 되도록 하였으며, debulking procedure가 허용되었다. 스텐트는 반드시 premounted system으로 병변에 삽입 하도록 하였으며, 한 환자에 여러 개의 스텐트 사용(3개 이하)은 허용 되었으나 한 병변에 하나의 스텐트 시술을 원칙으로 하였으며 하나의 스텐트가 병변 전체 길이를 포함 하도록 하였다. 스텐트 삽입을 위해 10~12기압으로 풍선 확장을 하였으며 필요 시 스텐트 삽입 후 고압력 풍선 확장을 시행 하였다. 관동맥 조형술상 시술 성공은 제 3 도의 TIMI(thrombolysis in myocardial infarction) 혈류가 획득된 경우, 정량적 관동맥 조영 분석(quantitative coronary angiographic analysis)에서 잔여 협착이 30% 미만, NHLBI(national heart, lung and blood institute)분류상 C class이상의 주요 관동맥 박리가 없는 경우, 직경 2.0 mm 이상의 주요 결가지 폐쇄가 없는 경우로 정의 하였다.

추적 관동맥 조영술 및 정량적 분석

6개월 뒤 추적 관동맥 조형술을 통해 스텐트 재협착을 평가 하였다. 연구에 참여한 각 기관의 관동맥 조영 결과는 아주대학교 순환기내과 심도자검사실에서 정량적 관동맥 조영 분석 시스템(TCS Symphony, Medcon, Whippany, USA)을 통해 분석 되었다. 스텐트 시술 전후 최종 관동맥 조영술 시행 전에 nitroglycerine 100~300 µgm 또는 isosorbide dinitrate 1~3 mg을 관동맥 내로 주입하였다. 관동맥 조영 영상 중 가장 선명하게 보이는 영상들 중 병변의 길이가 가장 길어 보이고 협착의 정도가 가장 심해 보이는 영상을 선택하여 정량적 관동맥 조영 분석을 시행 하였으며 최소 혈관 내경, 내

경 협착, 참조 혈관 내경, 병변 길이 등을 측정하였다. 조기 이득은 스텐트 시술 직후의 최소 혈관 내경과 시술 전의 최소 혈관 내경의 차이로, 후기 소실은 스텐트 시술 직후의 최소 혈관 내경과 추적 조영술 상의 최소 혈관 내경의 차이로 정의 하였다. 스텐트 재협착은 추적 관동맥 조영에서 스텐트 내부 병변의 내경 협착이 50% 이상인 경우로 정의 하였다. 임상적 재발은 전형적인 협심증의 흉통이 발생한 경우, 심근 허혈 재발의 기타 객관적 증거가 발생한 경우로 정의 하였으며 연구 종말점은 6개월 추적 관동맥 조영의 스텐트 재협착과 중대한 심장 관련 합병증(major adverse cardiac event)인 사망, 심근 경색, 표적 혈관 재관류술로 하였다.

추적 관찰

임상적 추적 자료 수집은 스텐트 시술 1개월과 6개월 뒤에 시행하였고, 필요 한 경우 전화로 임상 경과를 추적 하였다. 추적 관동맥 조영술을 스텐트 시술 6개월 뒤에 시행하여 스텐트 재협착을 평가 하였다.

통계 분석

모든 결과치는 평균±표준 편차로 표시 하였으며 통계 프로그램은 SPSS 10.0을 사용하였다. 명목 변수의 분석은 chi-square 분석을, 연속 변수의 검증 방법으로는 unpaired t-test를 사용하였다. 모든 분석은 양측 검정을 시행하였고 통계학적으로 유의한 결과는 p값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

Table 1. Baseline clinical characteristics

	Arthos ^{shert} (n=100)	Arthos (n=91)	p
Age (years)	59.9±10.5	60.5±8.8	0.741
Gender (male/female)	76 : 24	57 : 34	0.105
Clinical diagnosis			
Chronic stable angina	22 (22.0%)	15 (16.5%)	0.403
Unstable angina	68 (68.0%)	66 (72.5%)	
Previous myocardial infarction	0	0	
Previous revascularization	4 (4.0%)	2 (2.2%)	
Risk factors			
Smoking	50 (50.0%)	49 (53.8%)	0.852
Hypertension	61 (61.0%)	43 (47.3%)	0.219
Diabetes mellitus	25 (25.0%)	23 (25.3%)	0.955
Hyperlipidemia	20 (20.0%)	19 (20.8%)	0.125

결 과

대상 환자의 임상적 특성 및 병변의 형태

총 197명의 환자가 연구에 등록 되었으며, 등록된 환자들 중 2명이 protocol 위반, 4명이 시술 실패로 연구에서 제외되어 총 191명 환자의 193 병변이 연구 대상이 되었다. 만성 안정형 협심증이 37명(19.4%), 불안정 협심증이 134명(70.2%)이었다. 대상 환자들은 무작위 선택에 의해 100명에는 Arthos^{inert} 스텐트(102개 병변)를 91명에는 Arthos 스텐트(91개 병변)를 시술 하였다.

기본적인 임상적 특징과 혈관 조영상의 특징은 Table 1과 2에 제시되어 있다. 대상 환자의 양군 사이에 나이, 성별, 관동맥 위험 요인 등은 차이가 없었으며 병변의 위치도 차이가 없었다. ACC/AHA(American College of Cardiology/American Heart Association) 분류에 따른 병변 형태는 A : 15.0%, B1 : 36.8%, B2 : 35.8%, C : 12.4%로서 양군 간에 유의한 차이는 없었다. 시술 성공률은 Arthos^{inert} 군에서 100%, Arthos 군에서 96%로 역시 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.117). Arthos 군에서 시술에 실패한 4에는 각각 스텐트 delivery 실패가 2건, 주요 결가지 폐쇄가 1건, 관동맥 파열이 1건 이었다.

스텐트 시술 전후 정량적 관동맥 조영 분석

스텐트 시술 전, 시술 후 정량적 관동맥 조영 분석 결과는 Table 3에 제시 되어있다. Arthos^{inert} 군과 Arthos 군의 참조 혈관 내경은 각각 3.31 ± 0.47 mm, 3.26 ± 0.41 mm이었으며 시술 전후 최소 혈관 내경은 각각

Table 2. Baseline angiographic characteristics

	Arthos ^{inert} (n=102)	Arthos (n=91)	p
Target coronary artery			0.057
Left anterior descending	52 (50.9%)	54 (59.3%)	
Left circumflex	29 (28.4%)	11 (12.1%)	
Right coronary artery	21 (20.6%)	26 (28.6%)	
ACC/AHA lesion type			0.991
A	15 (14.7%)	14 (15.4%)	
B1	35 (34.3%)	36 (39.6%)	
B2	39 (38.2%)	30 (32.9%)	
C	13 (12.7%)	11 (12.0%)	

ACC/AHA: American college of cardiology/American heart association

0.66 ± 0.38 mm, 0.64 ± 0.35 mm와 3.20 ± 0.52 mm, 3.13 ± 0.55 mm로 차이가 없었다. 스텐트 삽입 후 조기 이득은 2.53 ± 0.55 mm, 2.49 ± 0.61 mm로 역시 차이가 없었다. 그 외에 사용된 스텐트의 크기나 병변의 길이 등에 차이가 관찰 되지 않았다.

주적 관동맥 조영 결과 및 임상 주적 관찰 결과

6개월 추적 관동맥 조영의 정량적 관동맥 조영 분석 및 중대한 심장 관련 합병증은 Table 4와 같다. 스텐트 시술 후 6개월 추적 관동맥 조영술은 Arthos^{inert} 군에서

Table 3. Quantitative angiographic analysis of pre-intervention and post-intervention

	Arthosinert (n=102)	Arthos (n=91)	p
Preprocedural QCA			
Pre MLD (mm)	0.66 ± 0.38	0.64 ± 0.35	0.752
Pre %DS (%)	78.5 ± 14.4	80.4 ± 10.3	0.404
Reference artery (mm)	3.31 ± 0.47	3.26 ± 0.41	0.484
Lesion length (mm)	13.4 ± 5.3	14.5 ± 5.9	0.297
Stent size (mm)	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.3	0.291
Stent/artery ratio	1.01 ± 0.07	1.01 ± 0.06	0.742
Stent length (mm)	17.1 ± 4.6	18.6 ± 5.2	0.350
Postprocedural QCA			
Post MLD (mm)	3.20 ± 0.52	3.13 ± 0.55	0.518
Post %DS (%)	6.2 ± 6.8	6.3 ± 12.1	0.945
Acute gain (mm)	2.53 ± 0.55	2.49 ± 0.61	0.694
Procedural success (%)	100/100 (100%)	91/95 (96%)	0.117

QCA: quantitative coronary angiographic analysis, MLD: minimal lumen diameter, DS: diameter stenosis

Table 4. 6-month angiographic follow-up QCA and major adverse cardiac events

	Arthosinert n=73	Arthos n=66	p
Follow-up QCA			
MLD (mm)	2.30 ± 0.87	2.13 ± 0.90	0.288
%DS (%)	29.9 ± 24.5	35.3 ± 26.4	0.236
Late loss (mm)	0.87 ± 0.95	1.00 ± 1.07	0.496
Restenosis rate (%)	13 (17.8%)	21 (31.8%)	0.055
MACE			
Death	0	0	
Non-fatal MI	0	0	
TVR	7 (7.0%)	10 (11.0%)	0.476

QCA: quantitative coronary angiographic analysis, MLD: minimal lumen diameter, DS: diameter stenosis, MACE: major adverse cardiac event, MI: myocardial infarction, TVR: target vessel revascularization

73명(73.0%), Arthos 군에서 66명(72.5%)을 시행할 수 있었다. 관동맥 조영상 스텐트 재협착률은 Arthos^{inert} 군에서 13예(17.8%), Arthos 군에서 21예(31.8%)로 통계적으로 유의한 차이가 없었지만(p=0.055) Arthos^{inert} 군의 재협착률이 낮은 추세가 관찰 되었다.

스텐트 시술 후 입원기간 중 급성 및 아급성 스텐트 혈전증은 한 건도 발생하지 않았다. 임상적 외래 추적은 스텐트를 시술 받은 모든 환자에서 이루어 졌으며 6개월 외래 추적 관찰에서 심근경색, 사망 등의 합병증은 양군 모두에서 한 건도 발생하지 않았다. 임상적 흉통 및 객관적 심근 허혈이 증명되어 표적 혈관의 재관류를 시행한 환자는 Arthos^{inert} 군에서 7예(7.0%), Arthos군에서 10예(11.0%)로 유의한 차이가 없었다(p=0.476).

고 찰

본 연구는 탄소 착상 스텐트인 Arthos^{inert} 스텐트의 임상 성과와 관동맥 조영상 스텐트 재협착률을 평가하기 위해 국내에서 시행된 첫 번째 무작위 전향적 다기관 연구로서 같은 디자인의 316L stainless steel Arthos 스텐트와 성적을 비교함으로써 탄소 착상 방법이 스텐트 혈전증과 스텐트 재협착에 미치는 영향을 비교 분석 했다는 점에 의의가 있다.

몇몇 연구에 의하면 스텐트 재질과 디자인이 스텐트 시술 후 장단기 임상 성적에 영향을 줄 수 있다고 보고되어 있다.¹²⁻¹⁵⁾ 금속 재질의 스텐트는 표면의 금속 물질이 자극이 되어 혈관 내피 세포 표면에 intercellular adhesion molecule(ICAM) 등과 같은 다양한 adhesion molecule들을 발현 시키고 monocyte로부터 interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α 등과 같은 cytokine을 유리시켜 염증 반응을 촉진 시킨다는 보고가 있으며,⁹⁾ 스텐트 인접 조직으로 확산된 구리(copper)와 니켈(nikel)이온들이 neutrophil의 이동을 활성화 시켜 염증 반응에 관여 한다는 보고가 있다.⁸⁾⁹⁾ 최근에 metal allergy가 염증 반응과 스텐트 재협착에 관계 있다는 보고가 있는데, Koster 등¹⁰⁾은 니켈과 몰리브덴(molybdenum)에 allergic reaction을 보이는 환자군에서 높은 빈도의 스텐트 재협착을 보인다는 연구 결과를 보고한 바 있다. 이러한 결과는 스텐트 표면에서 방출되는 중금속 이온들이 스텐트 재협착 과정에 일정 부분 관여할 것이라는 가설을 뒷받침하고 있다. 따라서 스텐트 표면

코팅을 통해 이러한 현상을 줄여 보고자 하는 다양한 시도가 지금까지 진행되어 왔는데, 금(gold),¹⁶⁻¹⁸⁾ heparin,¹⁹⁾ phosphorylcholine,²⁰⁾ synthetic polymers,²¹⁾ carbon film²¹⁾²³⁾ 등 다양한 물질들이 이러한 목적으로 연구되고 있다. 그러나 이러한 코팅 물질들이 스텐트의 금속 표면과 생체와의 반응을 줄여 임상 성적의 향상을 이룰 것이라는 기대와 달리 bare metal 스텐트에 비해 스텐트 혈전증이나 재협착을 줄일 수 있었다는 보고가 아직 부족한 실정이다. 한편 스텐트 표면에 탄소 피막을 코팅하는 시도는 비교적 최근에 이루어지고 있는데 인공 기계 판막과 polyester vascular prosthesis에 광범위하게 사용되고 있는 방법으로 turbostratic carbon을 스텐트 표면에 코팅한 Carbostent(Sorin Biomedica, Saluggia, Italy)가 먼저 임상 연구 되었다. Antoniucci 등²²⁾은 112명 132 de novo 병변을 대상으로 한 연구에서 급성 및 아급성 스텐트 혈전증 0%, 6개월 event free survival 84.4%, 재협착률 11%라는 우수한 성적을 보고 하였다. 그러나 상기 연구는 single arm 연구로서 bare metal 스텐트와 직접 비교 되지 않았다는 단점이 있다. 최근 Haase 등²³⁾은 329명의 환자를 대상으로 Carbostent와 일반 stainless steel 스텐트를 비교한 연구에서 재협착률(18.1% vs 20.6%), 사망(0% vs 0.7%), 심근 경색(0% vs 0.7%) 그리고 표적 혈관 재관류술(16.4% vs 21.5%)에서 두 스텐트 사이에 의미 있는 차이가 없다는 결과를 보고 하였다. 반면 Bartorelli 등²⁴⁾은 110명의 환자를 대상으로 제한적이기는 하지만 Carbostent 시술 후 antithrombotic therapy로 aspirin 단독 요법을 하였을 때 1개월 추적 관찰에서 스텐트 혈전증 및 중대한 심장 관련 합병증이 한 건도 없었다고 보고하여 탄소 코팅 스텐트의 항혈전 효과에 대한 긍정적인 결과를 보고 하기도 하였다. 본 연구에 사용된 Arthos^{inert} 스텐트는 탄소 착상이라는 특수한 방법으로 표면을 탄소 처리한 스텐트로 풍선 확장 후에도 코팅 표면에 균열이나 결함이 발생하지 않도록 고안되어 좀더 향상된 성적을 기대 하였으며, 완전히 같은 디자인의 bare metal 스텐트와 성적을 비교함으로써 탄소 착상 스텐트의 효과를 비교 분석 할 수 있도록 연구가 시행 되었다. 본 연구에서는 B2~C 병변이 42.2% 이고 병변의 길이가 14.1 \pm 5.7 mm로 복잡한 병변이 상당수 포함되어 있는 환자군을 대상으로 연구가 진행 되었으며 Arthos^{inert}와 Arthos군에서 재협착률은 각각 17.8%와 31.8%로

통계적으로 차이는 없었으나($p=0.055$) Arthos^{inert} 군의 재협착률이 낮은 추세가 관찰되었다. 6개월간 임상 추적 관찰에서 Arthos^{inert}와 Arthos군 모두 사망, 심근 경색 0명으로 우수한 성적을 얻을 수 있었다. 표적 혈관 재관류술은 각각 7%와 11%로 유의한 차이를 관찰할 수 없었으며 두 스텐트 군 공히 급성/아급성 스텐트 혈전증이 한명도 발생하지 않았다. 결론적으로 탄소 착상 스텐트인 Arthos^{inert} 스텐트는 bare metal 스텐트인 Arthos 스텐트에 비해 스텐트 혈전증, 재협착률, 중대한 심장 관련 합병증에 있어 통계적으로 유의한 성적 향상을 보이지는 못 했지만 재협착률에서 감소 추세를 보였으며 향후 더 큰 규모의 연구가 필요 하다고 생각 되었다.

제한점

본 연구는 전향적으로 연구가 진행되었지만 다음과 같이 각 환자군 크기에 있어서 제한점을 갖는다. 과거 연구 보고에 의하면 일반 stainless steel 스텐트의 재협착률은 약 20~30%로 알려져 있다.⁴⁾ 탄소 착상 스텐트의 피시술자에서 동일한 사건의 발생률이 이보다 50% 가량 낮을 것으로 예상하고 제 1 종 오류(α)의 수준을 0.05, 제 2 종 오류(β)의 수준을 0.20으로 하였을 때 재협착률의 검정을 위해서는 각 대조군당 108명에서 175명의 대상자가 필요하며 추적 손실률(d)를 0.2로 가정하였을 때 이에 따른 보정 지수 $1/(1-d)$ 를 곱한 결과 각 대조군당 135~219명의 대상자가 필요하다.²⁵⁾ 따라서 본 연구에 포함된 각 환자군의 크기가 재협착률의 차이를 검정하기에 부족할 수 있음을 알 수 있으며 향후 환자군 크기를 늘린 연구를 통해 이러한 제한점을 극복할 수 있을 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

금속 재질의 스텐트 표면에서 방출 되는 몇 가지 중금속 이온들이 주위 조직의 염증 반응을 일으키며 스텐트 재협착과 관련이 있을 것으로 생각 되고 있다. 스텐트 표면에 특수한 방법으로 탄소 입자를 코팅할 경우 표면에서 방출 되는 중금속 이온을 줄여 생물학적 적합성을 향상시킬 수 있다. 본 연구는 스텐트 표면을 특수한 방법으로 탄소화한 Arthos^{inert} 스텐트를 사용하여 스텐트 재협착 및 임상 경과에 미치는 영향을 평가 하고자 하였다.

방 법 :

191명 협심증 환자를 대상으로 14개 기관이 연구에 참여 하였다. 참조 혈관 내경이 2.75~4.5 mm인 193개의 de novo 병변에 대해 Arthos^{inert}(100명, 102병변)와 Arthos(91명, 91병변) 스텐트를 무작위로 선택하여 시술하였으며 병변의 길이는 14.1 ± 5.7 mm, ACC/AHA 병변 분류는 A : 15.0%, B1 : 36.8%, B2 : 35.8%, C : 12.4%였다. 연구 종말점은 6개월 추적 관동맥 조영의 스텐트 재협착과 중대한 심장 관련 합병증(사망, 심근 경색, 표적 혈관 재관류술)으로 하였다. 스텐트 재협착은 내경 협착이 50% 이상인 경우로 하였다.

결 과 :

6개월 추적 관동맥 조영술이 72.3%(138/191)에서 시행 되었다. Arthos^{inert}와 Arthos 스텐트 군 사이에 스텐트 재협착(17.8% vs 31.8%, $p=0.055$), 표적 혈관 재관류술(7.0% vs 11.0%, $p=0.476$)의 유의한 차이가 관찰 되지 않았다. 두 스텐트 군에서 심근 경색이나 사망은 한 건도 발생하지 않았다.

결 론 :

de novo 관동맥 병변의 치료에 있어서 탄소 착상 스텐트는 316L stainless 스텐트에 비해 스텐트 재협착률이 낮은 경향을 보였으며 향후 더 큰 규모의 연구가 필요 하다고 생각 되었다.

중심 단어 : 탄소 ; 관상동맥 스텐트 ; 스텐트 재협착.

본 논문은 (주)amg KOREA의 연구비 지원에 의하여 연구 되었음.

REFERENCES

- 1) Eeckhout E, Kappenberger L, Goy JL. *Stents for intracoronary placement: current status and future directions. J Am Coll Cardiol 1996;27:757-65.*
- 2) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Mateme P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel P, Delcan J, Morel M. *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:489-95.*
- 3) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shkovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331:496-501.*

- 4) Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. *Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. Circulation* 1991;84:1426-36.
- 5) de Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP, Topol EJ, Serruys PW. *Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. J Am Coll Cardiol* 1993;21:1539-49.
- 6) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- 7) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. *TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation* 2003;107:38-42.
- 8) Hunt JA, Remes A, Williams DF. *Stimulation of neutrophil movement by metal ions. J Biomed Mater Res* 1992;26:819-28.
- 9) Wataha JC, Lockwood PE, Marek M, Ghazi M. *Ability of Ni-containing biomedical alloys to activate monocytes and endothelial cells in vitro. J Biomed Mater Res* 1999;45:251-7.
- 10) Koster R, Vieluf D, Kiehn M, Sommerauer M, Kahler J, Baldus S, Meinertz T, Hamm CW. *Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. Lancet* 2000;356:1895-7.
- 11) Gutensohn K, Beythien C, Bau J, Fenner T, Grewe P, Koester R, Padmanaban K, Kuehn P. *In vitro analyses of diamond-like carbon coated stents: reduction of metal ion release, platelet activation, and thrombogenicity. Thromb Res* 2000;99:577-85.
- 12) Rogers C, Parikh S, Seifert P, Edelman ER. *Endogenous cell seeding: remnant endothelium after stenting enhances vascular repair. Circulation* 1996;94:2909-14.
- 13) Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. *In-stent restenosis: contributions of inflammatory response and arterial injury to neointimal hyperplasia. J Am Coll Cardiol* 1998;31:224-30.
- 14) Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wotham DC, Virmani R. *Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle proliferation in a porcine proliferative restenosis model. J Am Coll Cardiol* 1994;24:1398-405.
- 15) Hardhammar PA, van Beusekom HM, Emanuelsson HU, Hofma SH, Albertsson PA, Verdouw PD, Boersma E, Serruys PW, van der Giessen WJ. *Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. Circulation* 1996;93:423-30.
- 16) Zitter H, Plenk H Jr. *The electrochemical behavior of metallic implant materials as an indicator of their biocompatibility. J Biomed Mater Res* 1987;21:881-96.
- 17) Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welsch N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ. *Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. Circulation* 2000;101:2478-83.
- 18) Edelman ER, Seifert P, Groothuis A, Morss A, Bornstein D, Rogers C. *Gold-coated NIR stents in porcine coronary arteries. Circulation* 2001;103:429-34.
- 19) Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. *Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). Lancet* 1998;352:673-81.
- 20) Boland JL, Corbeij HA, van der Giessen W, Seabra-Gomes R, Suryapranata H, Wijns W, Hanet C, Suttorp MJ, Buller C, Bonnier JJ, Colombo A, van Birgelen C, Pieper M, Mangioni JA, Londero H, Carere RG, Hamm CW, Bonan R, Bartorelli A, Kyriakides ZS, Chauhan A, Rothman M, Grinfeld L, Oosterwijk C, Serruys PW, Cumberland DC. *Multicenter evaluation of the phosphorylcholine coated bioDivYsio stent in short de novo coronary lesions. Int J Cardiovasc Intervent* 2000;3:215-25.
- 21) Slepian MJ. *Polymeric endoluminal gel paving: therapeutic hydrogel barriers and sustained drug delivery depots for local arterial wall biomanipulation. Semin Interv Cardiol* 1996;1:103-16.
- 22) Antonucci D, Bartorelli A, Valenti R, Montorsi P, Santoro GM, Fabbicocchi F, Bolognese L, Loaldi A, Trapani M, Trabattoni D, Moschi G, Galli S. *Clinical and angiographic outcome after coronary stenting with the carbostent. Am J Cardiol* 2000;85:821-5.
- 23) Haase J, Storger H, Hofmann M, Schwarz CE, Reinemer H, Schwarz F. *Comparison of stainless steel stents coated with turbostratic carbon and uncoated stents for percutaneous coronary interventions. J Invasive Cardiol* 2003;15:562-5.
- 24) Bartorelli AL, Trabattoni D, Montorsi P, Fabbicocchi F, Galli S, Ravagnani P, Grancini L, Cozzi S, Loaldi A. *Aspirin alone antiplatelet regimen after intracoronary placement of the carbostent. Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:150-6.
- 25) Hulley SB. *Designing Clinical Research. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.86-8.*