

ORIGINAL ARTICLE

ISSN 1738-5520

Korean Circulation J 2005;35:591-596

© 2005, The Korean Society of Circulation

스텐트재협착환자에서 커팅벌룬성형술후 ^{166}Ho -DTPA 액체풍선도자를 이용한 방사선근접조사법의 치료효과(BRAHMS 연구)

동아대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 핵의학과학교실,² 방사선종양학과학교실,³ 동맥경화및중재시술연구소,⁴ 연세대학교 의과대학 순환기내과학교실,⁵ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과학교실,⁶ 영남대학교 의과대학 순환기내과학교실,⁷ 전남대학교 의과대학 순환기내과학교실⁸

김수형¹ · 김무현^{1,4} · 차광수^{1,4} · 최동훈⁵ · 고영국⁵ · 권현철⁶
박종선⁷ · 김영조⁷ · 정명호⁸ · 강도영² · 이형식³

Effect of Vascular BRachytherapy using Holmium-166 Liquid Balloon System after Cutting Balloon Angioplasty in Patients with Stent Restenosis(BRAHMS Study)

Soo Hyung Kim, MD¹, Moo Hyun Kim, MD^{1,4}, Kwang Soo Cha, MD^{1,4}, Dong Hoon Choi, MD⁵, Young Guk Ko, MD⁵, Hyeon Cheol Gwon, MD⁶, Jong Seon Park, MD⁷, Young Jo Kim, MD⁷, Myung Ho Jeong, MD⁸, Do Young Kang, MD² and Hyung Sik Lee, MD³

¹Department of Cardiology, ²Nuclear Medicine, ³Radiation Oncology and

⁴ASCIRI (Atherosclerosis and Cardiovascular Intervention Research Institute), Dong-A Medical College, Busan,

⁵Department of Cardiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁶Department of Cardiology, Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, ⁷Department of Cardiology, Youngnam University College of Medicine, Daegu, ⁸Department of Cardiology, Chonnam University College of Medicine, Gwangju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Vascular brachytherapy for stent restenosis has been demonstrated to reduce restenosis and major adverse cardiac events (MACE). However, the angiographic and clinical outcomes after β -radiation, using a ^{166}Ho -DTPA filled balloon, has not been sufficiently evaluated. **Subjects and Methods :** Between March 2002 and August 2003, 78 consecutive patients (mean age 50 yrs, 53 male) with in-stent restenosis were randomly enrolled for either cutting balloon angioplasty only (control group, n=38) or in combination with vascular brachytherapy using a ^{166}Ho -DTPA filled balloon (brachytherapy group, n=40). The radiation dose applied was 18 Gy, at a depth of 1.0 mm from the vascular lumen. **Results :** The treated vessels comprised of 50 left anterior descending arteries (64.1%), 23 right coronary arteries (29.5%) and 5 circumflex arteries. The mean radiation dose and time were 375 ± 67.8 mCi/ml and 191 ± 76 seconds, respectively. Six cases were fractionated. The mean lesion length was 18.2 ± 7.9 mm, with no difference between the 2 groups. Eight month follow-up coronary angiography revealed a restenosis rate of 17.1% (6/35) in the brachytherapy group vs. 39.3% (11/27) in the control group (p=0.042). However, there was no difference in the 1 year MACE. **Conclusion :** In patients with in-stent restenosis, vascular brachytherapy, using a ^{166}Ho -DTPA filled balloon, showed favorable angiographic outcomes at the 8 month follow-up compared to the control group. (Korean Circulation J 2005;35:591-596)

KEY WORDS : Coronary restenosis ; Brachytherapy ; Angioplasty.

논문접수일 : 2005년 6월 16일

수정논문접수일 : 2005년 7월 29일

심사완료일 : 2005년 8월 4일

교신저자 : 김무현, 602-715 부산광역시 서구 동대신동 3-1 동아대학교 의과대학 순환기내과학교실, 동맥경화및중재시술연구소

전화 : (051) 240-2976 · 전송 : (051) 242-1449 · E-mail : kmh60@damc.or.kr

서 론

Gruentzig¹⁾에 의해 처음 관동맥성형술이 시작된 이래 재협착을 낮추기 위한 여러 가지 노력이 있었다. 스텐트의 사용은 풍선성형술에 비해 재협착을 감소시켰지만²⁾ 스텐트내재협착(in-stent restenosis)이라는 새로운 문제가 일부 환자에서 발생하게 되었다. 특히 긴 병변이나 다수의 스텐트가 삽입된 시술이 있었던 경우 그리고 반복 시술시 높은 재협착율을 보였다.³⁻⁵⁾ 이러한 문제의 해결책으로 스텐트내재협착환자에서 국소적 방사선근접치료가 심장관련재협착 및 주요심장관련사고(major adverse cardiac event, MACE)를 줄일 수 있음이 보고된 바 있다.⁶⁻⁸⁾ 저자 등은 스텐트내재협착 환자에서 커팅벌룬(cutting balloon)사용 후¹⁶⁶Holmium(Ho) 액체 풍선도자를 이용한 방사선근접치료의 장단기 효과를 대조군과 비교하여 전향적으로 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자

본 연구는 2002년 3월부터 2003년 8월까지 다기관 연구(국내 5개 기관)를 통해 미만성 스텐트내재협착을 가진 환자 중 본 연구에 동의한 78명의 환자(평균나이 60±10세, 남자 53명)를 대상으로 하였다. 방사선치료의 기준은 협심증이나 객관적인 허혈성심질환의 증거를 보이는 관동맥 병변 중 미만성(병변길이)10 mm, 내경협착>50%의 스텐트내재협착으로 하였다. 제외대상은 아스피린이나 ticlopidine 또는 clopidogrel을 복용할 수 없는 경우, 신기능 저하(혈청 creatinine)≥2.0 mg/dL, 임신, 고령(80세 이상)이나 관동맥추적검사가 불가능한 경우로 하였다. 방사선 치료 후 부가적인 스텐트 삽입은 가능한 피하는 것을 원칙으로 하였다. 본 연구의 protocol은 연구참여병원의 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받은 후 시행되었다.

방 법

방사선 원료 및 조사과정

Holmium(¹⁶⁶Ho)은 약 27시간의 반감기를 가지는 핵종으로 방출하는 방사선의 95%는 베타선(최대 에너지: 1.84 MeV)이고 5%는 감마선(최대에너지: 80.5 KeV)이다. 본 연구에서는 화학적 안정성과 혈액에 노출되어 있을 경우 체외로 빠른 배출을 위해 DTPA(diethylene triamine pentaacetic acid)를 결합시킨 ¹⁶⁶Ho-DTPA를 채운 풍선도자를 사용하였고 조사시간은 혈관벽 1 mm 깊이에 18 Gy의 방사선량이 조사되도록 계산하였다. 보관과 이동은 ¹⁶⁶Ho-DTPA에서 배출되는 방사선으로부터 오염되는 것을 방지하기 위하여 1.0 mL의 ¹⁶⁶Ho-DTPA를 1 mL의 주사기에 채운 후 납과 아크릴로 만들어진 안전상자를 이용하였다.

방사선 치료는 커팅벌룬을 사용하여 만족할 만한 혈관조영상의 결과를 얻은 후 시행하였다. 풍선도자는 시술에 의한 손상을 입지 않은 가장자리의 원위부와 근위부를 최소 5 mm 까지 포함하여 방사선조사를 하는 것을 원칙으로 하였고 이를 위해 가능한 긴 길이의 풍선도자를 사용하였다. 흉통으로 인해 지속적인 풍선확장이 불가능한 경우는 분할 조사하였고 병변길이가 긴 경우는 조사부위가 최소한으로 중복되게 단계적 조사(steped approach)를 허용하였다. 시술 중 풍선도자의 조작과 방법은 동일한 보조기기를 사용한 보고와 동일한 방법을 사용하였다.⁹⁾ 모든 환자는 아스피린 100 mg과 500 mg의 ticlopidine 또는 75 mg의 clopidogrel을 시술 2일전부터 투여하도록 하였다. 아스피린은 시술 후 지속적으로, ticlopidine이나 clopidogrel은 9개월이상 투여하도록 하였다.

정량적 관동맥조영소견의 분석(Quantitative coronary angiography)

정량적관동맥조영의 분석은 offline으로 CASS II system (Pie Medical, Netherland)을 이용하여 측정하였다. 측정은 니트로글리세린을 투여한 후 시술전후 및 8개월 추적조영상 같은 조건의 사위에서 측정하는 것을 원칙으로 하였다. 유도도관의 직경과의 비율을 이용하여 가장 심한 내경협착을 보이는 부위의 직경(최소내경: minimal lumen diameter)과 참조혈관(reference vessel)의 직경을 계속하고 이를 이용하여 내경협착정도(%diameter stenosis: %DS)을 구하였다. 급성이득(acute gain)은 시술 전후 최소내경의 차이, 후기손실(late loss)은 시술 직후와 추적조영상의 최소내경의 차이, 재협착은 추적혈관조영상 내경협착정도(%DS)가 50%이상인 경우로 하였다.

임상적 관찰

모든 환자는 방사선 치료후 매 2개월간격으로 외래를 방문하도록 하였으며 6개월이후에는 3개월마다 방문하도록 하였다. 관동맥조영술은 8개월째 하는 것을 원칙으로 하였으나 증상의 악화 등 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우는 일찍 시행하도록 하였다. 시술 후 30일 및 1년째 사망, 심근경색, 그리고 재시술을 포함한 주요심장관련사고(major adverse cardiac events: MACE)를 조사하였다.

통계적 분석

범주형 변수는 빈도 및 퍼센트로, 연속형 변수는 평균±표준편차로 나타내었다. 연속형 변수는 Student's t-test를 시행하여 비교하였고 p값이 0.05이하일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

대상환자의 임상적 및 특성(Table 1)

78명의 환자가 커팅벌룬과 필요시 보조적인 풍선도자시술

Table 1. Baseline clinical and procedural characteristics

Characteristics	RT (n=40)	Control (n=38)	P
Age (years)	59.5 ± 10.0	59.5 ± 10.0	0.794
Male (%)	28 (70.0)	30 (78.9)	0.366
Risk factors (%)			
Hypertension	17 (42.5)	19 (50.0)	0.507
Diabetes mellitus	9 (22.5)	8 (21.1)	0.877
Total cholesterol ≥ 240 mg/dL	13 (32.5)	10 (26.3)	0.511
Current smoker	19 (47.5)	18 (45.0)	0.991
Unstable angina	19 (47.5)	20 (52.6)	0.690
Artery treated (%)			
Left anterior descending artery	28 (70.0)	22 (57.9)	0.363
Left circumflex artery	1 (2.5)	4 (10.5)	
Right coronary artery	11 (27.5)	12 (31.6)	
Cutting balloon procedure			
Mean balloon size (mm)	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.3	0.689
Balloon/artery ratio	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.548
Radiation therapy			
Fractionation	6 (15.0)	-	
Exposure time (sec)	191.2 ± 96.4	-	
Exposure dose (mCi/mL)	375.03 ± 67.8	-	

Data are expressed as mean ± standard deviation. RT: radiation therapy

을 시행받은 후에 무작위 배정에 따라 방사선치료 또는 대조 풍선도자(saline-filled balloon)을 이용한 치료를 받았다. 위험인자로는 고혈압 36명(46.2%), 당뇨가 17명(21.8%), 고지혈증(total cholesterol) > 240 mg/mL 23명(29.5%)이었고 current smoker는 37명(47%)으로서 양군간의 차이는 없었다. 임상적 진단은 39명(50%)에서 불안정형협심증의 양상을 보였고 진구성심근경색의 병력은 9명(12%)이 있었다. 시술시 사용한 커팅벌룬의 크기는 치료군에서 3.3 mm, 대조군에서 3.3 mm로 차이가 없었으며 balloon/artery ratio도 각각 1.2, 1.1로 양군간의 차이가 없었다(p < 0.05). 치료혈관은 좌전하행지가 50예(64.1%), 우관동맥이 23예(29.5%) 그리고 좌회선지가 5예(5.4%)로 양군간의 빈도차이는 없었다(p = 0.363). 방사선치료군에서 평균 방사선 조사선량은 375 ± 67.8 mCi/mL였고 평균조사시간은 191 ± 76초였다. 조사군 중 6예(15%)에서는 분할조사(fractionated dose)가 이루어졌다.

관동맥조영소견(Table 2)

시술 후 8개월에 추적관동맥조영술을 시행하였다. 추적관동맥조영술은 평균 8.5 ± 3.4개월에 이루어졌다. 술전 참고혈관경은 치료군 2.80 ± 0.50 mm로 대조군 2.87 ± 0.43 mm로 양군간의 차이는 없었다. 병변길어도 치료군 18.09 ± 7.10 mm, 대조군 18.30 ± 8.78 mm로 양군간에 차이는 없었다. 8개월 추적관동맥조영상 참고혈관경은 치료군이 2.83 ± 0.49 mm, 대조군이 2.76 ± 0.36 mm로 대조군의 참고혈관경이 감소된 경향을 보였고 추적 최소혈관경은 치료군에서 1.97 ±

Table 2. Quantitative angiographic data

Angiographic parameters	RT (n=40)	Control (n=38)	p
Pre-procedural			
Reference diameter (mm)	2.80 ± 0.50	2.87 ± 0.43	0.485
Minimal luminal diameter (mm)	0.50 ± 0.35	0.42 ± 0.30	0.352
Lesion length (mm)	18.09 ± 7.10	18.30 ± 8.78	0.914
Diameter stenosis (%)	81.4 ± 14.3	84.8 ± 12.1	0.281
Post-procedural			
Reference diameter (mm)	2.81 ± 0.47	2.84 ± 0.42	0.762
Minimal luminal diameter (mm)	2.40 ± 0.61	2.35 ± 0.49	0.733
Diameter stenosis (%)	16.2 ± 11.7	17.0 ± 12.2	0.769
Follow-up			
Reference diameter (mm)	2.83 ± 0.49	2.76 ± 0.36	0.042
Minimal luminal diameter (mm)	1.97 ± 0.80	1.41 ± 0.76	0.011
Diameter stenosis (%)	30.75 ± 24.85	47.38 ± 29.90	0.026
Late loss (mm)	0.44 ± 0.733	0.90 ± 0.97	0.056
Restenosis (%)	6 (17.1)	11 (39.3)	0.042

Data are expressed as mean ± standard deviation. RT: radiation therapy

Table 3. The clinical follow-up results

Short term (30 days)	RT (n=40)	Control (n=38)	p
Death	0	0	-
Nonfatal MI	0	0	-
TLR	0	0	-
Long term (1 year)			
Death	0	0	-
Nonfatal MI	0	0	-
TLR (%)	4 (8.3)	3 (7.7)	0.927

MI: myocardial infarction, TLR: target lesion revascularization, RT: radiation therapy

0.80 mm으로 대조군의 1.41 ± 0.76 mm보다 유의하게 차이가 있었고 퍼센트내경협착도는(%DS) 치료군에서 30.8 ± 24.5%, 대조군에서 47.4 ± 29.9%로 대조군에서 유의하게 높았다. 후기손실은 치료군에서 0.44 ± 0.73 mm, 대조군에서 0.90 ± 0.97 mm로서 치료군에서 작았으나 유의한 차이를 보여주지는 못하였다(p = 0.056). 8개월 추적관동맥조영상 재협착율은 치료군에서 17.1%(6/35), 대조군에서 39.3%(11/28)로 양군간에 유의한 차이가 있었다(p = 0.042). 재협착의 형태는 방사선치료군에서 국소형 4예, 범발형 1예 및 완전 폐색이 1예였으며 스텐트주위 재협착(edge restenosis)이 2예에서 관찰되었고 이 중 1예는 geographic miss와 연관되었다. 대조군에서는 국소형협착이 4예, 범발형 협착이 6예였으며 1예에서 완전폐색이 관찰되었다.

임상경과 관찰

모든 환자에서 1년이상 임상적 추적이 이루어졌으며 1년

까지의 추적결과는 Table 3에서 요약되어 있다. 30일 주요 심장관련사건은 양군 모두에서 관찰되지 않았다. 1년 임상 경과관찰에서 방사선 치료군의 4명, 대조군의 3명에서 혈관 재건술이 이루어졌다(대조군 관동맥우회술 1명포함). 심근경색이나 후기완전폐색(late total occlusion)은 관찰되지 않았다.

고 찰

약물방출형스텐트가 출현하기 이전까지 미만성 스텐트내 재협착에 대한 과거의 치료방법은 재협착율이 높았고 방사선 근접치료법의 도입은 재협착율을 줄이고 재시술을 줄인다는 여러 보고가 있었다.⁶⁻⁸⁾ 본 연구는 스텐트내재협착 환자에서 커팅벌룬 성형술 후 ¹⁶⁶Ho-DTPA를 이용한 방사선 근접치료법이 8개월 추적조영상 대조군에 비해 유의한 재협착감소의 효과(17.1% vs 39.3%)를 보여주었다. 그러나, 30일 및 1년의 주요 심장관련사건에 있어서는 유의한 차이를 보여주지 못하였다. 본 연구는 환자수가 적기는 하나 국내의 스텐트내 재협착 환자에서는 처음 시도된 무작위 대조연구라는데 의의를 둘 수 있다 하겠다.

이전의 국내연구와의 비교

베타선을 이용한 무작위연구인 START연구(n=476)에서는 방사선조사부위의 병변길이 16.3 mm(대조군 16.0 mm), 후기손실 0.28 mm(대조군 0.55 mm), 재협착율은 28.8%(대조군 45.2%, p=0.002)였다.⁹⁾ 또한, 감마선을 이용한 Gamma-1연구(n=252)에서는 병변길이 19.0 mm(대조군 20.3 mm), 후기손실 0.64 mm(대조군 0.83 mm) 재협착율 36%(대조군 55.3%, p=0.01)로 유의한 치료효과를 보고한 바 있다.¹⁰⁾ 국내에서는 무작위연구는 아니지만 박 등¹¹⁾이 미만성 스텐트내 재협착 환자에서 죽상경화반절제술 후 ¹⁸⁸rhenium(Re)으로 채워진 풍선을 이용한 방사선조사를 시행한 50명의 환자에서 급성이득 2.1 mm, 후기손실 0.37 mm, 6개월 재협착율은 10.4%였고 조 등¹²⁾이 ¹⁸⁸Re-DTPA를 이용한 방법에서는 총 27명의 환자에서 4%의 재협착율을 보고한 바 있다. 한편, 강 등⁹⁾이 52명의 환자에서 ¹⁶⁶Ho-DTPA를 이용한 연구에서 급성이득 1.98 mm, 후기손실 0.57 mm, 재협착율은 14.7%로 보고하고 있다. 본 연구는 급성이득과 후기손실은 강 등의 보고와 유사한 1.90 및 0.44 mm였고 재협착율은 이들에 비해 약간 높았다.

커팅벌룬을 이용한 성형술은 이론적으로 풍선을 미끄러짐을 방지하고 또한, 방사선 치료에서 geographic miss의 빈도를 줄일 수 있으리라는 기대와 스텐트재협착내의 내막증식을 효과적으로 제거시켜 베타선이 효과적으로 조사될 수 있도록 해주는 역할을 할 수 있다.¹³⁾ 커팅벌룬 단독치료보다 커팅벌룬 후 방사선근접치료가 더 효과적임이 비 무작위치료의 자료이긴하나 보고된 바 있다.¹⁴⁾

근래 Kastrani 등¹⁵⁾의 약물스텐트를 이용한 스텐트내재협

착환자의 치료에 대한 보고(ISAR-DESIRE연구)를 보면 300명의 환자에서 단순풍선성형술, sirolimus 스텐트, paclitaxol 스텐트를 무작위로 배정하여 연구한 결과 재협착율은 각각 44.6%, 14.3%, 21.7%였다. 또한, Iofina 등¹⁶⁾의 보고에서는 6개월 재협착율이 풍선군 61%, paclitaxol군 20%, sirolimus군 13%였고, 후기손실은 풍선군이 0.77 mm, paclitaxol군 0.43 mm, sirolimus군 0.29 mm로 본 연구의 방사선 치료군에서 추적 관동맥조영술의 결과만으로 볼 때 후기손실이나 재협착율 등이 paclitaxol 스텐트군과 유사한 결과이고 sirolimus 스텐트군보다는 못한 결과라 하겠다. Iofina 등의 보고¹⁷⁾에서도 이전의 방사선치료군과의 비교자료에서 sirolimus 스텐트는 방사선치료군에 비해 나은 결과를 보여주고 있다.

장기간 추적관찰에 있어서 여러 무작위 연구결과 주요심장관련사건이 양군간에 유의한 차이를 보이고 있으나¹⁸⁾¹⁹⁾ 본 연구에서는 1년 추적관찰 결과 1년 주요심장관련사건은 방사선치료군에서 4명에서 그리고 대조군에서는 관동맥우회술 1인 포함한 3명에서 표적혈관재건술이 있어 양군간의 차이는 없었다. 이는 대조군의 재협착환자에서 심한 협착이 적었고 1예의 완전폐색환자는 약물치료가 결정되었으며 각 연구기관의 치료 전략의 차이와 대상연구수가 적어서 생기는 결과라 하겠다.

핵종(Radioactive source)의 차이와 안전성

¹⁶⁶Ho의 사용이 ¹⁸⁸Re에 비해 더 효과적이라고 할 수는 없으나 가장 큰 장점은 제조비용이 저렴하여 제 3세계에서 사용될 수 있다는 점이다. Holmium의 제조과정에서 ¹⁶⁶Ho대신 아주 장기간 존재하는 ^{166m}Ho(반감기 1,200년)이 생성될 가능성이 제기된 바 있으나 이전의 연구에서 그 가능성이 없다고 확인된 바 있다.²⁰⁾ 풍선도자의 파열시 문제될 수 있는 체내축적 문제에서도 ¹⁸⁸Re-MAG3나 ¹⁸⁸Re-DPTA처럼 ¹⁶⁶Ho-DTPA도 소변을 통해 신속히 배설될 수 있고²⁰⁾²¹⁾ 특히 ¹⁶⁶Ho 동위원소계열이 뼈에 친화성이 있는(bone seeking agent) 동위원소여서 풍선도자 파열시 우려되었던 골수예의 침착 등은 ¹⁶⁶Ho-DTPA를 이용한 동물실험에서 동위원소의 정맥주사 후 골수예의 잔류정도가 기타 내장기관에 비해 높지 않음이 확인된 바 있다.²²⁾

가장자리 재협착과 후기 혈전증(Late thrombosis)

가장자리 재협착은 방사선 치료에서 이미 문제 제기가 되어 왔으며 본 연구에서 2예가 관찰되었고 이 중 1예는 geographic miss와 연관되었다. 특히 방사선 근접치료 중 새로운 스텐트의 삽입은 재협착이나 후기혈전증의 빈도를 증가시키기 때문에 본 연구에서는 새로운 스텐트의 삽입은 이루어지지 않았다.²³⁾ 두예에서 스텐트내 국소형재협착이 발견되었는데 이는 아마도 ¹⁶⁶Ho-DTPA사용시 조영제를 혼합하지 않았기 때문에 미처 다 제거하지 못한 공기 방울(air bubble)의 효과가 투시검사(fluoroscopy)상 발견되지 않았기 때문이

아닌가 추정된다. 국내에서 ^{188}Re 을 이용한 방사선 근접치료 연구는 조영제와 혼합해서 사용한 것으로 알려져 있으나 본 연구는 조영제의 혼합을 하지 않고 치료를 시행하였다. 조영제와 혼합하지 않을 경우 방사선 조사시간(풍선도자 확장시간)을 줄일 수 있는 잇점이 있는 반면 투시검사상의 공기방울이 보이지 않기 때문에 잠재적으로 공기방울에 노출될 가능성이 있다. 한편, 본 연구자 등은 Gamma-1 trial 등¹⁰⁾에서 보고된 방사선 치료군에서의 후기혈전증의 위험성(5.3%; 치료군 vs 0.8%; 대조군)을 인지하고 있었기 때문에 aspirin과 ticlopidine 또는 clopidogrel를 최소 9개월간 사용하였다. 따라서, 본 연구환자에서의 후기혈전증은 발견되지 않았다.

본 연구의 제한점

본 연구는 전체 연구대상군이 적었고 다기관 연구이긴 하나 각각 연구기관마다의 시술방법에 있어 서구의 Betacath system(Novoste Corp.)이나 GALILEO system(Guidant Corp.)처럼 표준화된 방사선조사장치가 없었기 때문에 풍선도자에 동위원소를 장착시키거나 air bubble을 제거하는 기법들이 각 기관의 경험적 기법에 의존할 수 밖에 없었다. 또한, 본 연구에 사용된 ^{166}Ho 의 경우 한국원자력연구소에서 일정시간대에만 공급될 수 밖에 없었기 때문에 연구대상수가 처음 계획된 환자수보다 적게 포함되었고 각 연구기관의 사정상 일부기관에서 연구진행이 진행이 느렸던 점, 혈관내 초음파검사를 이용한 추적관찰이 이루어지지 않은 점 등이 본 연구의 제한점이라 하겠다.

요 약

배경 및 목적 :

스텐트재협착의 치료법으로 관동맥내 방사선근접조사법은 재협착 및 주요 심장관련사고를 줄이는 것으로 알려져 있다. 커팅벌룬 성형술 단독치료법에 비해 추가적인 방사선근접조사법이 효과적이지는 전향적, 무작위, 다기관연구를 통해 그 효과를 평가해 보고자 하였다.

방 법 :

다기관 연구(국내 5개 기관)를 통해 미만성 스텐트 재협착을 가진 환자 중 본 연구에 동의한 78명의 환자(평균나이 60 ± 10 세)를 대상으로 하였다. 제외대상은 아스피린이나 ticlopidine 또는 clopidogrel을 복용할 수 없는 경우, 신기능 저하(혈청 creatinine) > 2.0 mg/dL, 임신, 고령(80세 이상)이나 관동맥추적검사가 불가능한 경우로 하였다. 커팅벌룬 성형술 후 ^{166}Ho -DTPA를 채운 풍선도자를 이용한 방사선근접치료를 시행하고 8개월 추적 관동맥조영술의 변화와 1년째 임상경과를 관찰하였다. 방사선조사량은 혈관벽내 1 mm의 깊이 18 Gy가 조사되도록 하였다.

결 과 :

시술환자의 임상적 진단은 39명(50%)에서 불안정형협심증

의 양상을 보였고 진구성심근경색의 병력은 9명(12%)이 있었다. 시술시 사용한 커팅벌룬의 크기는 치료군에서 3.3 mm, 대조군에서 3.3 mm로 차이가 없었으며 balloon/artery ratio도 각각 1.2, 1.1로 양군간의 차이가 없었다($p < 0.05$). 치료혈관은 좌전하행지가 50예(64.1%), 우관동맥이 23예(29.5%) 그리고 좌회선지가 5예(5.4%)였다. 방사선치료군에서 평균 방사선 조사선량은 375 ± 67.8 mCi/mL였고 평균조사시간은 191 ± 76 초였다. 조사군 중 6예(15%)에서는 분할조사(fractionated dose)가 이루어졌다. 병변의 평균길이는 18.2 ± 7.9 mm였으며 방사선은 모든 환자에서 성공적으로 조사되었다. 8개월추적관동맥조영술 결과 재협착율은 17.1%(6/35)로 대조군의 39.3%(11/27)에 비해 유의하게 낮았다($p = 0.042$). 한편, 1년 주요심장관련사고는 양군간에 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

스텐트재협착환자에서 커팅벌룬 성형술 후 ^{166}Ho -DTPA를 채운 풍선도자를 이용한 방사선 근접조사법은 대조군에 비해 유의하게 재협착율을 감소시켰다. 그러나, 1년 주요심장관련사고는 유의한 차이를 보여주지 못하였다.

중심 단어 : 재협착 ; 방사선 치료 ; 풍선성형술.

본 연구는 한국과학재단의 연구비 R01-2001-000-00116-0의 지원으로 시행되었음.

REFERENCES

- 1) Gruentzig AR. Translumination dilatation of coronary artery stenosis (letter). *Lancet* 1978; 1:263.
- 2) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. 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) Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic pattern of in-stent restenosis: classification and implications of long term outcomes. *Circulation* 1999; 100:1872-8.
- 4) Reimers B, Moussa I, Akiyama T, et al. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 186-92.
- 5) Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, et al. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82:277-84.
- 6) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336:1697-703.
- 7) Waksman R, Bhargava B, White L, et al. Intracoronary β -radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101:1895-8.
- 8) Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, et al. Randomized trial of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ β -radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002; 106:1090-6.
- 9) Kang WC, Byun YS, Choi DH, et al. Treatment of diffuse in-stent restenosis combined with cutting balloon angioplasty and intracoronary holmium brachytherapy. *Korean Circ J* 2003; 33:671-9.
- 10) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis

after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.

- 11) Park SW, Kim JH, Hong MK, et al. Treatment of diffuse in-stent restenosis with rotational atherectomy followed by radiation therapy with a ¹⁸⁸Re-MAG3-filled balloon. *Korean Circ J* 2001;31:466-75.
- 12) Jo SH, Kim KI, Koo BK, et al. Long term follow-up results of intracoronary beta-radiation therapy with a rhenium-188 diethylene triamine penta-acetic acid-filled balloon. *Korean Circ J* 2003;33:723-9.
- 13) Park S, Kang WC, Rhee J, et al. Intracoronary ¹⁶⁶Holmium brachytherapy combined with cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 2003;4:119-25.
- 14) Moustapha A, Salloum J, Saikia S, et al. Combined cutting balloon angioplasty and intracoronary beta radiation for treatment of in-stent restenosis: clinical outcomes and effect of pullback radiation for long lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:325-9.
- 15) Kastrani A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxol-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
- 16) Iofina E, Haager PK, Radke PW, et al. Sirolimus and paclitaxol-eluting stents in comparison with balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:28-34.
- 17) Iofina E, Radke PW, Scurzewski P, et al. Superiority of sirolimus-eluting stent compared with intracoronary beta-radiation therapy for treatment of in-stent restenosis: a matched comparison. *Heart* 2005; [Epub ahead of print].
- 18) Teirstein PS, Massulo V, Jani S, et al. Three year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-5.
- 19) Oh SJ, Park SW, Hong MK, et al. Long-term outcomes after treatment of diffuse in-stent restenosis with rotational atherectomy followed by beta-radiation therapy with a ¹⁸⁸Re-MAG3-filled balloon. *Korean Circ J* 2004;34:930-6.
- 20) Majali MA, Saxena SK, Joshi SH, Unni PR, Ramamoorthy N. Potential ¹⁶⁶Ho radiopharmaceuticals for endovascular radionuclide therapy: II. preparation and evaluation of ¹⁶⁶Ho-DTPA. *Nucl Med Commun* 2001;22:97-103.
- 21) Weinberger J. Radioisotope solution-filled balloon catheters for endovascular brachytherapy. *Vascular Radiation Monitor* 1999;2:46-52.
- 22) Kang DY, Kim MH, Cha KS, Lee HS. Time dependent organ distribution of ¹⁶⁶Ho-DTPA in SD rat after intravenous exposure. *Korean Circ J* 2002;32 (Suppl):56.
- 23) Cheneau E, Waksman R, Yazdi H, et al. How to fix the edge effect of catheter-based radiation therapy in stented arteries. *Circulation* 2002;106:2271-7.