Original Articles Korean Circulation J 1998;28(7):1047-1058

시술전 관동맥 재형성(Remodeling)의 인체내 혈관내 초음파 소견의 분석

관동대학교 의과대학 내과학교실,[1] 연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장내과,[2] 내과학교실[3]
이남호[1] · 장양수[2] · 김동수[2] · 최동훈[2] · 홍범기[2] · 김현승[2] · 김성순[2] · 김명곤[3]

Coronary Arterial Remodeling in Atherosclerotic Disease : An Intravascular Ultrasonic Study in vivo

Nam Ho Lee, MD[1], Yang Soo Jang, MD[2], Dong Soo Kim, MD[2], Dong Hoon Choi, MD[2], Bum Kee Hong, MD[2], Hyun Seung Kim, MD[2], Sung Soon Kim, MD[2] and Myeong Kon Kim, MD[3]
[1]Department of Internal Medicine, Kwandong University, Kangnung, Korea, [2]Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, Seoul, [3]Internal Medicine, Eulji Medical College, Daejun, Korea

ABSTRACT

Background : Adaptive remodeling of the wall of diseased arterial segments occurs to compensate for the accumulation of atherosclerotic plaque. Histopathologic studies and intraoperative high-frequency epicardial coronary ultrasound imaging as well as intracoronary ultrasound imaging have shown that human coronary arteries enlarge in parallel with the formation of atherosclerotic plaque. Therefore, the lumen area is preserved until the progressive accumulation of plaque exceeds the compensatory mechanisms of the vessel. In 1995, however, Pastercamp et al. reported that arterial wall constriction (shrinkage) or inadequate enlargement may be a different mechanism associated with the development of severe arterial lumen narrowing in addition to plaque proliferation. The aim of this study is to examine what extent of de novo native coronary arterial stenosis is accompanied by compensatory enlargement and to find the predictors of inadequate remodeling with intravascualr ultrasound. **Methods** : Fifty eight patients were enrolled from February 1997 through October 1997. Patients who had the lesion of more than 50% stenosis of minimal luminal diameter in coronary angiography were indicated. The lesion which was located in the ostium or was very tortuous or angulated was excluded. The lesion which had the history of balloon angioplasty or stent insertion was also excluded. We used 20 MHz endosonic intravascular ultrasound catheter. We measured EEM area (External Elastic Membrane area), lumen area and plaque plus media area and analysed plaque characteristics. **Results** : 1) Fifty-eight consecutive patients (43 men, 15 women ; mean age 55.4 years, range 33 to 78)who had not undergone previous catheter intervention were studied with a single intravascular ultrasound system. 2) Among 58 patients, 20 patients (35%) had acute myocardial infarction, 30 patients (52%) unstable angina, 6 patients (10%) stable angina and 2 patients (3%) old myocardial infarction. Lesions were located at the left anterior descending arteries in 29 patients (50%), right coronary arteries in 21 patients (36%) and left circumflex coronary artery in 8 patients (14%). 3) Compensatory enlargement was observed in 19 (32%) of 58 lesions and inadequate compensatory enlargement in 39 (68%). 4) EEM and plaque areas at lesion site of compensatory enlargement group were significantly larger than those of inadequate enlargement group ($p<0.05$). 5) Risk factors for coronary arterial disease including

논문접수일 : 1998년 2월 2일
심사완료일 : 1998년 7월 21일
교신저자 : 이남호, 210 - 701 강원도 강릉시 내곡동 522 관동대학교 의과대학 내과학교실
전화) (0391) 649 - 7466, 전송) (0391) 41 - 1074
E - mail : namholee@hanmail.net

diabetes mellitus, hypertension, hypercholest-erolemia (serum cholesterol >240 mg/dl), smokings and plaque characteristics were not statistically related with inadequate enlargement. Although there was no statistical significance, there was a tendency of inadequate enlargement in patients with diabetes mellitus and calcified plaque. 6) The only predictor of inadequate remodeling was the postmenopausal female ($p<0.05$). **Conclusion**: Adaptive compensatory coronary arterial remodeling was occured less frequently in patients with acute coronary syndromes than in patients with stable angina. The only statistically significant predictor of adaptive compensatory coronary arterial remodeling was postmenopausal women. Inadequate compensatory coronary arterial remodeling was occured more frequently in patients with diabetes mellitus or calcified plaque but without statistical significance. **(Korean Circulation J 1998;28(7):1047-1058)**

KEY WORDS: Intravascular ultrasound · Coronary arterial remodeling.

서 론

1987년 Glagov등은 부검을 통한 인체의 좌주관동맥의 조직학적 분석을 시행하여 사람의 관동맥에서 동맥경화증이 진행되어 plaque area가 커질수록 관동맥이 보상적으로 확장되며 plaque area가 IEM(Internal Elastic Membrane) area의 40%에 도달하기까지는 이러한 보상적 확장기전 때문에 기능적으로 유의한 혈관내강의 협착이 일어나지 않는다고 하였다.[1](Fig. 1) 또한 이러한 기전에 의하여 관동맥내에 plaque가 형성되어 있으면서도 관동맥조영술상 병변이 나타나지 않고 정상소견을 보일수가 있다고 하였다.[2] 이후 혈관내 초음파검사가 개발되어 임상에 실용화되면서 혈관내 초음파를 이용한 관동맥의 재형성에 관한 많은 연구가 진행되었다.

1993년 Hermiller등은 혈관내 초음파검사를 이용하여 사람의 관동맥을 연구하였는데 Glagov등의 연구결과와 유사하게 IEM area의 40% 이하에 달하는 관동맥경화증이 있는 경우에 있어서는 관동맥의 보상성 확장기전에 의하여 협착이 진행되어도 lumen area의 심한 감소가 없었던 반면 관동맥경화증이 진행되어 40% 이상의 협착이 있는 경우에는 협착이 심해질수록 반비례하여 lumen area가 감소하는데 이것은 동맥경화증 초기의 관동맥에서는 관동맥의 보상성 확장이 일어나 lumen area가 유지되고, 그 이상 동맥경화증이 진행되는 경우 더이상의 보상성 관동맥의 확장이 일어나지 않기 때문이라고 하였다.[3]

그러나 1995년 Pasterkamp등은 사람 대퇴동맥의 병변에서 혈관내 초음파 및 병리학적 분석을 시행하여 각 병변의 표준혈관과 비교한결과 25% 미만의 동맥경화증에 의한 협착이 나타났던 병변의 경우는 Glagov등의 연구결과와 유사하게 동맥의 보상성 확장의 소견이 나타났던 반면에 25% 이상의 협착을 보인 병변중 일부에서는 동맥경화증의 진행에도 불구하고 동맥의 크기가 감소된 것을 관찰하고 이것을 역설적수축(paradoxical shrinkage) 이라고 명명하였다.[4] 그들은 동맥의 재형성이 서로 상반된 2가지 방향 즉 보상성 확장 혹은 역설적수축으로 일어날수 있으며 병소마다 다른 특성(local variations)에 의해 결정된다고 하였다.

Mintz등은 550명의 만성안정형 협심증환자를 대상으로 603병변의 시술전 혈관내 초음파소견을 분석하였는데 표준혈관과 병변의 EEM(External Elastic Membrane) area를 비교하여 병변의 EEM area가 표준혈관의 EEM area×0.78 보다 큰 경우 보상성 확장이라 정의하고 관동맥의 재형성양상 및 예측인자들을 조사한결과 대부분의 경우 보상성 확장이 관찰되었지만 약 15%에서는 관동맥의 보상성 확장이 일어나지 않는 불충분 확장소견을 보였으며, 불충분 확장과 관계있는 유일한 인자는 plaque내의 표재성 칼슘의 침착정도(arc of superficial lesion calcium)라 하였다.[5] 그들은 또한 이러한 관동맥의 재형성의 차이는 환자개개인의 차이에 따른것이 아니고 병변각각의 특성에 따른 차이라고 하였다. 최근에는 풍선확장술후에도 관동맥의 재형성의 방향 및 크기가 향후 재협착여부를 결정짓는 중요한 요소임이 알려지게 되었다.[6][7] 그러나 관동맥의 재형성에 영향을 주는 인자에 대한 연구는 많지 않으며 특히 급성허혈성증후군에서의 관동맥의 재형성에 대한 연구보고는 아직까지 없는 상태이다. 따라서 본 연구에서는 급성허혈성증후군을 포함한 허혈성심장병에서 동

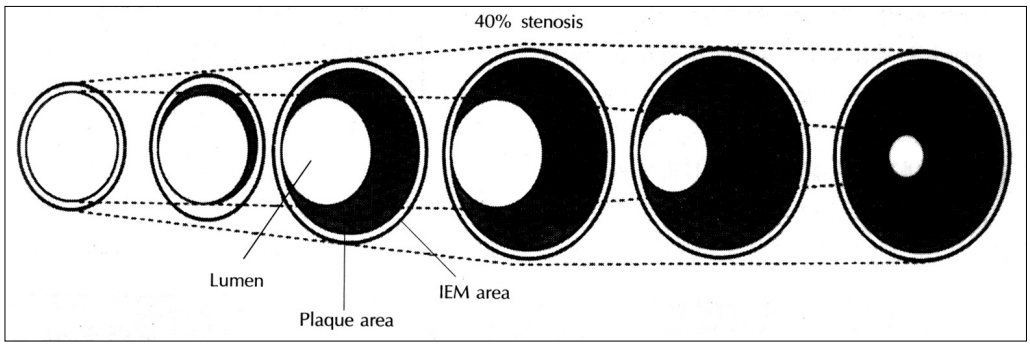

Fig. 1. 관동맥의 보상성 확장의 모식도.
동맥경화증이 진행되어 plaque area가 IEM area의 40%에 도달하기까지는 보상적 확장기전 때문에 plaque area가 증가함에 따라 IEM area가 증가하여 기능적으로 유의한 내강의 협착이 일어나지 않으나 그 이상 동맥경화증이 진행되는 경우 혈관의 보상적 확장이 일어나지 않아 plaque area가 증가함에도 불구하고 IEM area가 증가하지 않아 급격한 내강의 협착이 유발된다.

맥경화증의 진행에 따른 관동맥의 재형성의 방향 및 그에 영향을 미치는 인자들에 대하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

대 상

1997년 2월부터 1997년 10월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 심장내과에서 관동맥경화증이 의심이 되어 입원을 통해 관동맥조영술 및 시술전 관동맥혈관내초음파검사를 시행받은 환자중 다음 조건에 맞는 58명의 관동맥경화증환자를 대상으로 하였다.

가. 병변부위에 관동맥조영술상 적어도 50% 이상의 협착이 있고,

나. 병변이 관동맥의 ostium에 위치하지 않는 경우.

본 연구에서 제외대상은

가. 혈관내 초음파영상이 흐려서 분석이 어려운 경우

나. 과거에 stent나 풍선확장술을 하였던 병변

다. ostium에 위치한 병변

라. 관동맥조영술상 50% 미만의 협착이 있는 병변

마. 관동맥조영술상 ectasia나 angulation이 심한 병변

바. calcification이 심해 혈관내 초음파상 area 측정이 불가능한 경우등 이었다.

방 법

혈관내 초음파소견을 분석하여 EEM area, lumen area 및 plaque+media area를 구한 후(Fig. 2), 병변의 EEM area가 근위부표준혈관의 EEM area보다 큰 경우 보상성 확장군, 병변의 EEM area가 근위부표준

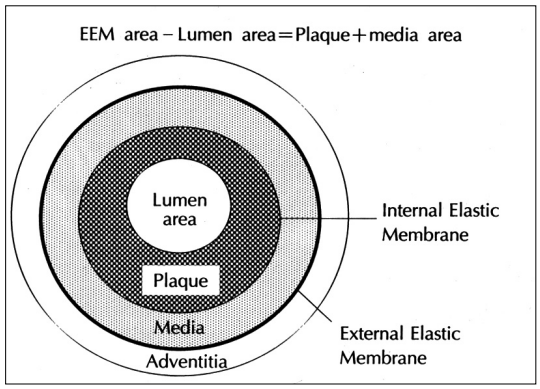

Fig. 2. 혈관내 초음파상 EEM, lumen, plaque+media area**의 측정.**

혈관의 EEM area보다 작은경우 불충분 확장군으로 정의하였고(Fig. 3) 각군의 EEM area, lumen area 및 plaque+media area값의 평균치를 구한 후 비교하였다. 병변의 정의는 혈관내 초음파상 가장 작은 lumen area를 나타내는 부위로 하였고 병변부 근위부 표준혈관의 정의는 병변부에 인접해 있고 관동맥조영술상 정상이거나 약간의(30% 이하) 협착만을 나타내며 혈관내 초음파검사상 40% 이하의 폐쇄(area stenosis)를 보이는 경우로 하였다. 각군의 평균연령, 성별, 원인질환의 분포, 병변부위의 위치, 총혈중 콜레스테롤치, 당뇨병유무, 흡연유무, 고혈압유무, 혈관내 초음파상 plaque의 성상등을 비교하였다.

혈관내 초음파검사 방법

혈관내 초음파검사는 Endosonic사(Rancho Cordova, CA, USA)의 3.5F 20 MHz Vision five-64 F/X

monorail 도자(catheter)를 이용하여 시행하였다. 먼저 관동맥조영술후 병변부위의 위치를 파악한뒤 8F guiding 도자를 관동맥의 ostium에 위치시키고 0.014″ guide wire를 병변 원위부에 위치시킨다. 100 ug의 nitroglycerine을 관동맥내로 주입하고 혈관내 초음파 도자를 생리식염수로 세척한 후 guide wire를 따라 병변원위부까지 통과시킨후 천천히 다시 반대방향으로 병변을 지나 병변근위부 표준혈관까지 혈관내 초음파 도자를 이동시키면서 videotape에 영상을 녹화하였다. 병변부에서는 조형제를 주입하면서 혈관내 초음파 영상을 녹화하여 병변부에서의 영상분석을 용이하게 하였다. 영상녹화시에는 음성녹화도 동시에 병행하여 추후 영상분석시 혈관내 초음파 도자의 위치파악에 도움이 되게 하였다.혈관내 초음파 소견의 분석혈관내 초음파상 IEM 및 EEM은 진하게 증가된 음향으로 나타나고 중막(media)은 감소된 음영으로 나타난다. 그러나 대부분의 병변에서 plaque와 중막사이의 경계가 불분명해지면서 IEM의 존재가 불분명해진다. 따라서 혈관

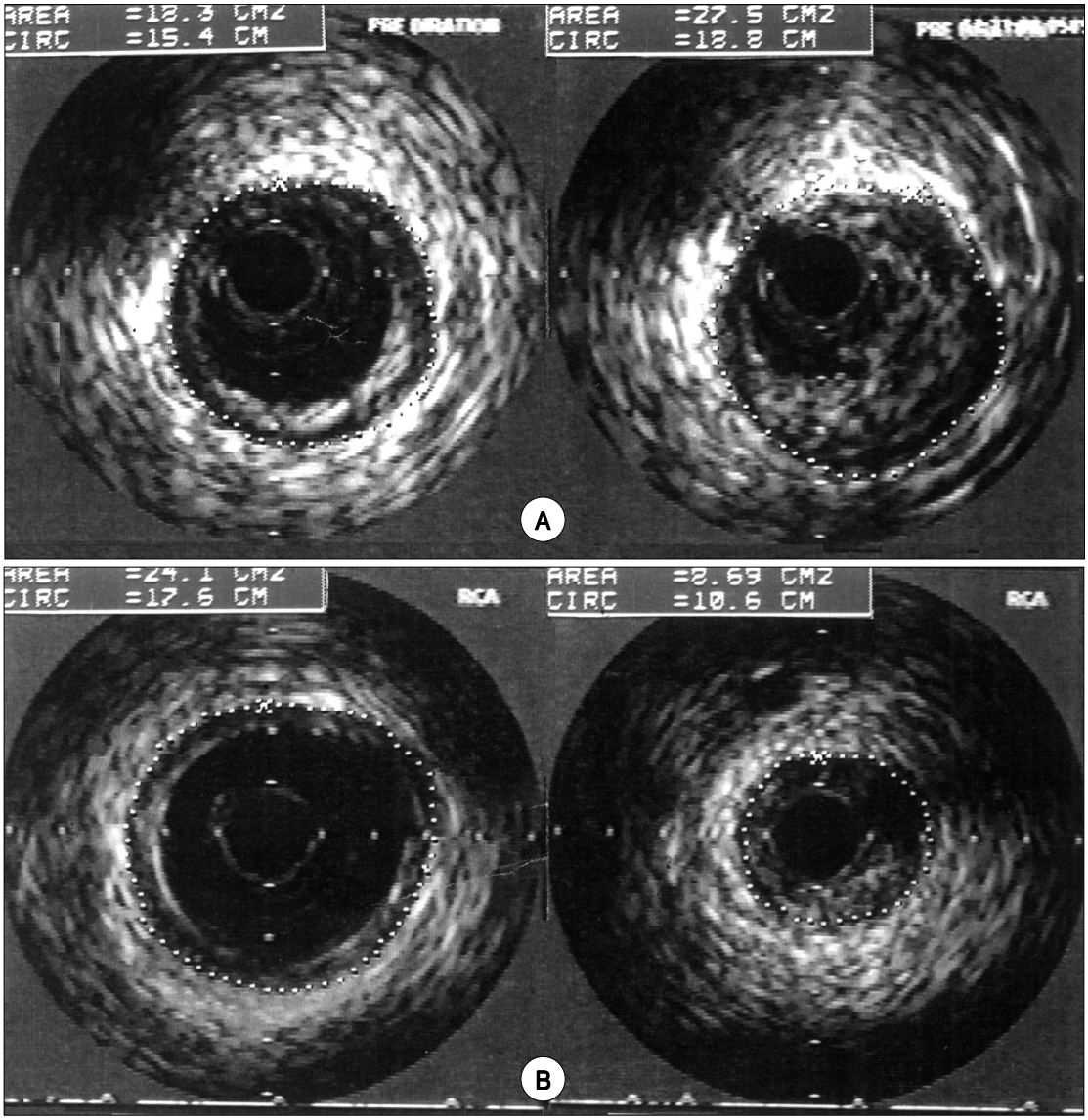

Fig. 3. 보상성 확장군과 불충분 확장군환자의 혈관내 초음파 소견.
A. 보상성 확장군 : 근위부표준혈관의 EEM area (점선내부면적)가 병변부의 EEM area보다 작다.
B. 불충분 확장군 : 근위부표준혈관의 EEM area (점선내부면적)가 병변부의 EEM area보다 크다.

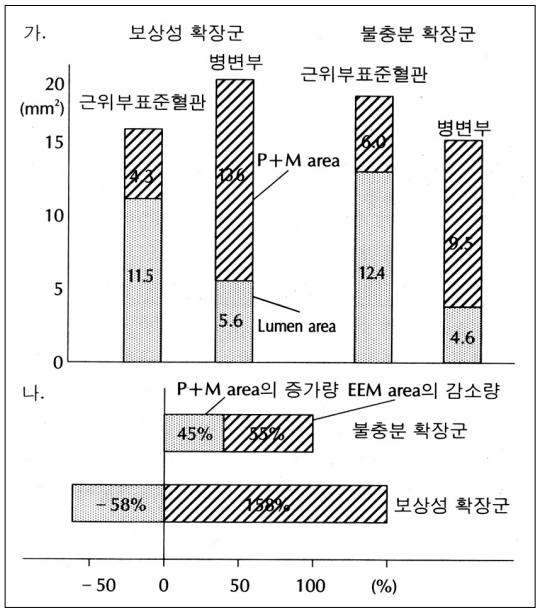

Fig. 4. 보상성 확장군과 불충분 확장군환자의 혈관내 초음파 소견.
A. **보상성 확장군 : 근위부표준혈관의** EEM area **(점선내부면적)가 병변부의** EEM area**보다 작다.**
B. **불충분 확장군 : 근위부표준혈관의** EEM area **(점선내부면적)가 병변부의** EEM area**보다 크다.**

내 초음파상 EEM area 및 lumen area를 구할수 있고 EEM area에서 lumen area를 뺀값으로 plaque+media area를 구할 수 있게 된다(Fig. 2). 또한 plaque+media area를 EEM area로 나누어서 100을 곱해 area stenosis를 구할수 있게 된다. 혈관내 초음파검사상 plaque은 성분에 따라 4종류의 다른영상을 보일수 있는데 collagen이 풍부한 섬유성 plaque은 bright echo로 나타나고 칼슘이 침착된 plaque은 bright echo와 acoustic shadowing이 나타나며 지방이 침착된 경우 가장 낮은 echolucent signal을 보이고 elastic tissue를 포함한 fibromuscular tissue는 collagen rich plaque와 지방이 침착된 plaque의 중간정도의 음영을 나타낸다.[8] Potkin등은 plaque의 초음파음영을 관동맥 외막(adventitia)의 초음파음영과 비교하여 더 낮은 경우 soft plaque, 같거나 진한 경우 fibrous plaque, 그리고 관동맥 외막의 초음파음영과 같거나 더 진하면서 acoustic shadowing을 동반한 석회화를 보이면 석회화반이라 정의하였다.[9] 본 연구에서는 soft plaque 및 fibrous plaque의 객관적인 구분이 용이치 않아 soft plaque 및 석회화반으로 나누어 분류하였다.

각 area의 측정방법은 녹화된 video tape를 작동시켜 분석하면서 가장작은 lumen area를 나타내는 화면을 정지시켜 병변부로 정의하고 Endosonic사의 soft ware를 이용하여 track ball로 EEM area 및 lumen area를 tracing한후 인쇄하였다. 또한 병변에 인접해있고 관동맥조영술상 거의 정상소견을 나타내면서 혈관내 초음파소견상 40% 이하의 area stenosis를 나타내는 부위를 근위부 표준혈관으로 정의하고 동일한 방법으로 EEM area 및 lumen area를 구하였다. 이상과 같은 방법으로 전대상환자의 EEM area, lumen area 및 plaque+media area를 구하였다.

통계처리

자료의 통계처리는 SPSS(Window 95 release 7.0) package를 이용하여 수행하였다. 자료값은 평균±표준편차로 표기하였으며, 두군사이의 EEM area, lumen area, plaque+media area 및 총혈중콜레스테롤농도의 비교에 unpaired t-test를 이용하였고 두군사이의 당뇨환자수, 고혈압환자수, 여성의 수, 흡연자의 수 및 혈관내 초음파상 plaque의 성상의 비교에 Fisher's exact test를 사용하였다. 각 검정의 유의도는 0.05 미만으로 하였다.

결 과

대상환자의 임상적 특징

대상환자 58명중 남자는 43예, 여자는 15예였으며 대상군의 평균연령은 55.4세(55.4±10.9세)였고 연령범위는 33세에서 78세였다. 대상환자의 질환분포는 급성심근경색증 20예(35%), 불안정형 협심증 30예(52%), 안정형 협심증 6예(10%) 및 진구성심근경색증 2예(3%)이었다. 각병변의 위치에 따른 분포는 좌전하행관동맥 29예(50%), 우측관동맥 21예(36%) 및 좌회선지관동맥 8예(14%)이었다(Table 1).

보상성 확장군 및 불충분 확장군의 임상적 특징

두군의 분포는 보상성 확장군이 19예(32%)였고 불충분 확장군이 39예(68%)이었다. 두군의 평균연령은 각각 54.5세와 55.8세 이었고 질환분포는 보상성 확장

군에서 급성심근경색증 8예, 불안정형 협심증 8예, 안정형 협심증 2예 및 진구성심근경색증 1예이었고 불충분 확장군에서 급성심근경색증 12예, 불안정형 협심증 22예, 안정형 협심증 4예 및 진구성심근경색증 1예이었다. 각군의 병변위치에 따른 분포는 보상성 확장군에서 좌전하행관동맥 8예, 우측관동맥 8예 및 좌회선지관동맥 3예이었고 불충분 확장군에서 좌전하행관동맥 21예, 우측관동맥 13예 및 좌회선지관동맥 5예이었다 (Table 2).

보상성 확장군 및 불충분 확장군의 혈관내 초음파 소견

보상성 확장군에서 불충분 확장군에 비해 병변부의 EEM area 및 plaque+media area가 통계적으로유의하게 컸으며 근위부표준혈관의 각측정값들은 두군사이에 차이가 없었다(Table 3).

또한 각군에서 병변부위의 lumen area의 감소에 기여한 각 area의 증감을 비율로 나타내보면 보상성 확장군에서는 병변부의 lumen area가 근위부 표준혈관의 lumen area에 비해 5.9 mm^2(100%) 감소하였는데 이중 병변부의 plaque+media area의 증가량은 9.3 mm^2(158%)이었고 반면 병변부의 EEM area의 증가량은 3.4 mm^2(-58%)이었다. 불충분 확장군에서는 병변부의 lumen area가 근위부 표준혈관의 lumen area에 비해 7.9 mm^2(100%) 감소하였는데 병변부의 plaque+media area의 증가량은 3.5 mm^2(45%)이었고 병변부의 EEM area의 감소량은 4.4 mm^2(55%)이었다(Fig. 4).

보상성 확장 및 불충분 확장의 예측 인자 분석

총콜레스테롤 혈중농도의 평균값은 보상성 확장군에서 187.3 mg/dl, 불충분 확장군에서 196.7 mg/dl으로서 양군사이의 통계적 차이가 없었고 당뇨환자는 보상성 확장군 19명중 1명, 불충분 확장군 39명중 7명을 차지하였으나 역시 통계적 의의는 없었다. 또한 고혈압환자는 보상성 확장군 19명중 7명, 불충분 확장군 39명중 16명을 차지하였고 흡연환자는 보상성 확장군 19명중 16명, 불충분 확장군 39명중 24명을 차지하였으며 석회화반을 나타낸 환자는 보상성 확장군 19명중 3명, 불충분 확장군 39명중 15명을 차지하였으나 모두 통계적 의의는 없었다. 양군에서 여성의 수는 보상성 확장군 19명중 1명, 불충분 확장군 39명중 14명을 차지하였으며 유일하게 p값 0.012로 통계적 유의성을 나타내었다(Table 4). 불충분 확장군에 속한 여성 14명중 1명을 제외하고 모두 폐경기연령(50세 이상)에 속하였으며 평균연령은 62.9세 였다.

Table 1. 대상환자의 임상적 특징

질환분포	병변의 분포
급성심근경색증 20예 (35%)	좌전하행관동맥 29예 (50%)
안정형협심증 30예 (52%)	우측관동맥 21예 (36%)
불안정형협심증 6예 (10%)	좌회선지관동맥 8예 (14%)
진구성심근경색증 2예 (3%)	

Table 2. 두 군의 임상적 특징

	보상성 확장군	불충분 확장군
총	19예 (32%)	39예 (68%)
질환분포	급성심근경색증 8예	급성심근경색증 12예
	불안정형 협심증 8예	불안정형 협심증 22예
	안정형 협심증 2예	안정형 협심증 4예
	진구성심근경색증 1예	진구성심근경색증 1예
병변의 위치	좌전하행관동맥 8예	좌전하행관동맥 21예
	우측관동맥 8예	우측관동맥 13예
	좌회선지관동맥 3예	좌회선지관동맥 5예

Table 3. 두 군의 혈관내 초음파 소견

	보상성 확장군	불충분 확장군
근위부표준혈관		
EEM area (mm^2)	15.8±6.7	18.5±5.3
P+M area(mm^2)	4.3±4.2	6.0±3.5
Lumen area(mm^2)	11.5±4.7	12.4±4.3
병변부		
EEM area (mm^2)	19.2±8.1	14.1±4.8*
P+M area (mm^2)	13.6±6.6	9.5±3.8*
Lumen area (mm^2)	5.6±3.0	4.6±1.7

*p<0.05

Table 4. 두 군의 혈관내 초음파 소견에 영향을 미친 인자

	보상성 확장군	불충분 확장군	p값
총콜레스테롤 혈중농도(mg/dl)	187.7±36.3	196.7±38.3	0.32
당뇨병	1	7	0.25
고혈압	7	16	0.76
여 성	1	14 (13†)	0.012*
석회화 반	3	15	0.13
흡 연	16	24	0.08

†menopause *p<0.05

고 찰

관동맥의 재형성에 관한 연구는 초기에는 주로 조직병리학적 분석이나 혹은 개심술시 고주파심외막 심초음파검사에 의한 방법[10]이 사용되다가 1988년부터 혈관내 초음파가 사용되기 시작하였는데 장비의 발달로 화상이 개선되고 혈관전벽에 걸친 상세한 정보를 제공할수 있어 현재 가장 널리 쓰이고 있다.[11] 혈관내 초음파검사는 여러연구보고에서 조직병리학적 소견과 매우 높은 상관도를 보이는 정확한 방법으로 알려지고 있다.[12]

혈관내 초음파소견상 IEM 및 EEM은 진하게 증가된 음향으로 나타나고 중막은 muscular artery에서는 감소된 음영으로, elastic artery에서는 elastic fibers의 증가로 인해 증가된 음영으로 나타난다. Atheroma의 경우 fibrous cap 및 calcification은 증가된 음영으로 나타나며 lipid core는 감소된 음영으로, fibromuscular lesion은 soft echo로 나타난다. 또한 혈관내 초음파검사상 plaque은 성분에 따라 4종류의 다른영상을 보일수 있는데 collagen이 풍부한 fibrous plaque은 bright echo로 나타나고 칼슘이 침착된 plaque은 bright echo와 acoustic shadowing이 나타나며 지방이 침착된 경우 가장 낮은 echolucent signal을 보이고 elastic tissue를 포함한 fibromuscular tissue는 collagen rich plaque와 지방이 침착된 plaque의 중간정도의 초음파음영을 나타낸다.[8] 특히 불안정형 협심증의 경우는 plaque내에 많은 양의 지방성분이 존재하여 large echolucent zone으로 나타나고 병변부의 plaque에 인접하여 혈전도 관찰된다고 하였다.[13] 따라서 muscular artery의 경우 3층(inner and outerhyperechoic area, middle hypoechoic area)으로 나타나고 elastic artery의 경우 가운데 dense echoic media가 나타나고 중막의 안과 밖으로 hyperechoic area인 IEM 및 EEM이 나타난다.

1987년 Glagov등은 부검을 통한 인체 관동맥의 조직학적 분석을 시행하여 사람의 관동맥에서 동맥경화증이 진행되어 plaque area가 커질수록 관동맥이 보상적으로 확장되며 plaque area가 IEM area의 40%에 도달하기까지는 이러한 보상적 확장기전때문에 기능적으로 유의한 혈관내강의 stenosis가 일어나지 않는다고 하였다.[1] 그러나 Glagov등이 전체환자의 pooled data를 총체적으로 분석한 반면, 1995년 Pasterkamp등은 각각의 병변에서 EEM area와 표준혈관의 EEM area를 비교하는 방법을 사용하였다.[4] Pasterkamp등은 사람의 대퇴동맥에서 병변의 혈관내 초음파 및 병리학적 소견을 분석하여 표준혈관과 비교한 결과 25% 미만의 관동맥의 협착이 나타났던 병변에서는 Glagov등의 연구결과와 유사하게 동맥의 보상성 확장의 소견이 나타났던 반면에, 25% 이상의 협착을 보인 병변중 일부에서는 동맥경화증이 진행함에 따라 오히려 동맥의 수축이 나타나는 것을 관찰하였다. 그들은 이러한 결과가 병변의 보상성 확장만을 보고한 Glagov등의 연구결과와 상반된다고 하여 이것을 역설적수축이라고 명명하였고, 동맥의 재형성은 서로 상반된 2가지 방향 즉 보상성 확장 혹은 역설적수축으로 일어날수 있으며 혈관마다 다른 특성(local variations)에 의해 결정된다고 하였다.

Mintz등은 550명의 만성안정형 협심증환자를 대상으로 603병변의 시술전 혈관내 초음파소견을 분석 보고하였다. 그들은 관동맥의 EEM area의 tapering이 10 mm arterial length당 평균 10.6% 일어나며 최대 21%를 넘지않는다는 기존의 연구결과를 근거로 하여 불충분 확장을 lesion EEM area/reference EEM area<0.78인 경우로 정의하여 만성안정형 협심증대상환자의 총 603병변중 91병변(15%)에서 불충분 확장이 관찰됨을 보고하였고 또한 같은 환자의 여러 병변에서 lesion/reference EEM area값을 측정한 결과 각 병변간의 상관관계가 없는것을 관찰하고 관동맥의 재형성은 patient - specific response가 아니라 lesion - specific response라고 하였다.[14]

Nishioka등은 37명의 허혈성심장병환자에서 관동맥조영술상 70% 이상의 혈관내강의 협착을 보이는 42병변을 대상으로 혈관내 초음파를 시행하였다.[15] 그들은 병변의 EEM area가 근위부표준혈관의 EEM area보다 큰 경우 보상성 확장군, 병변의 EEM area가 원위부표준혈관의 EEM area보다 작은경우 불충분 확장군, 병변의 EEM area가 근위부표준혈관의 EEM area보다는 작으나 원위부표준혈관의 EEM area보다는 클때 중간성확장군(intermediate remodeling)이라 정의하고 총대상병변중 보상성 확장군 54%, 불충분 확장군 26% 및 중간성확장군 20%의 결과를 보고하였다. Weissman등은 허혈성심장병 환자의 66병변에서 혈관내 초음파를 시행하여 보상성 확장군, 국소적수축군

(Focal contraction) 및 중간성확장군의 3군으로 나누어 각군의 빈도를 조사한 결과 보상성 확장군 41%, 국소적수축군 24% 및 중간성확장군 35%로 보고하였다.[16] 본 연구결과의 보상성 확장군 32%는 Mintz나 Nishioka의 85% 및 54%보다 훨씬 낮게 나타난 것을 알 수 있다. 그 이유로서는 첫째로 대상환자군의 차이를 들수 있다. Mintz의 연구에서는 만성안정형 협심증 환자만을 대상으로 하였는데 비해 본 연구에서는 급성심근경색증 및 불안정형 협심증과 같은 급성허혈성증후군 환자가 전체의 86%를 차지하였다. Mintz등은 급성허혈성증후군 환자에서는 만성안정형 협심증에 비해 보상성 확장이 덜 일어나는데 그 이유로서 급성허혈성증후군에서는 안정형 협심증과 다르게 plaque fissuring에 의해 혈전이 갑자기 형성되어 관동맥이 폐쇄되므로 관동맥의 보상성 확장이 일어날 시간적 여유가 없기 때문이라고 하였다.[5] 최근 홍등은 급성심근경색증환자 15예에서 혈관내 초음파를 시행하여 13%에서 보상성 확장이 일어났음을 보고하였다.[17] 둘째 보상성 확장을 정의하는 기준의 차이이다. Mintz의 연구결과에서는 보상성 확장의 기준을 lesion EEM area/reference EEM area>0.78로 하여 보상성 확장의 기준을 넓게 정의한데 비해 본 연구나 Nishioka의 연구에서는 병변의 EEM area가 근위부표준혈관의 EEM area보다 큰경우에만 보상성 확장군으로 정의하였다.

관동맥의 보상성 확장의 기전은 동맥경화반(atheromatous plaque)에 의한 혈관벽의 결체성조직(mural connective tissue)의 파괴와 혈관분압(shear stress)의 증가에 의한 내피세포(endothelial cell)에서의 혈관확장물질의 분비등으로 알려져 있고[18] 불충분 확장의 기전은 표재성 칼슘에 의한 혈관의 보상적반응(adaptive response)의 억제와 동맥경화성 혈관위축반응(retraction of atherosclerotic response)으로 알려져 있다.[5]

최근에는 풍선확장술후에도 관동맥의 재형성이 일어나며 재협착이 오는 예에서는 동맥경화증의 진행에 따른 관동맥의 재형성과는 다르게 대부분의 경우 관동맥의 수축이 유발되는데 이러한 시술후 관동맥에서의 재형성의 방향 및 크기가 향후 재협착여부를 결정짓는 중요한 요소임이 알려지게 되었다.[6][7] Mintz등은 풍선확장술을 받은 209명의 환자에서 6개월후 혈관내 초음파검사를 시행한 연구에서 병변부위의 lumen area의 감소의 원인을 분석한 결과 73%는 EEM area의 감소에 기인하였고 27%만 plaque area의 증가에 기인하였다.[7] 또 같은 연구에서 EEM area가 증가한 군과 감소한 군 사이의 재협착율을 비교한 결과 EEM area가 증가한 군에서 재협착율이 26%로서 EEM area가 감소하였던 군의 재협착율 62%에 비해 훨씬 낮은 재협착율을 보였다. 따라서 풍선확장술후의 재협착여부도 병변부의 관동맥의 재형성양상에 따라 좌우되는것을 알 수 있다. Post등은 29마리의 Yucantan micro pigs를 이용하여 동맥경화증이 있는 장관동맥에 풍선확장을 한 군과 stent를 시술한 군의 연속적인 혈관내 초음파를 시행하여 풍선확장을 한 군에서는 late lumen loss가 geometric remodeling과 밀접한 상관관계를 보였으나(R^2=0.84) 내막증식(intimal hyperplasia)과는 낮은 상관관계를 보였으며(R^2=0.21), stent를 시술한 군에서는 late lumen loss가 내막증식과 어느정도의 상관관계를 보인반면(R^2=0.36) geometric remodeling과는 낮은 상관관계(R^2=0.19)를 보였다고 하였다.[19]

시술전 고유관동맥에서 보상성 확장여부를 예측할 수 있는 인자에 관한 연구는 많지 않다. Mintz등은 시술전 관동맥에서 불충분 확장의 예측인자를 알아보기 위해 성별(sex), 연령, 당뇨병유무, 혈중콜레스테롤 농도, 고혈압유무 그리고 관동맥 조영술 및 혈관내 초음파상의 여러 변수들을 비교분석한 결과 혈관내 초음파 소견상에서 병변에서의 표재성칼슘의 침착범위(각도)만이 유일한 불충분 확장군의 예측인자로 보고하였다.[5] Weissman등은 국소적수축군(focal constriction)에서 보상성 확장군에 비해 유의하게 plaque area가 작았으나 plaque density, eccentricity, 석회화정도등은 차이가 없었다고 하였고 보상성 확장여부를 예측할 수있는 인자를 조사한 결과 연령, 성별, 병변의 부위, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 고혈압등은 연관이 없었으나 흡연만이 국소적 수축군과 유의하게 연관이 있었다고 하였다.[16] 본 연구에서도 연령, 성별, 병변의 부위, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 고혈압등과 관동맥의 보상성 확장간의 관계를 비교분석하였으나 유일하게 성별만이 불충분 확장의 예측인자로 나타났다. 그러나 성별과 불충분 확장간의 관계가 없음을 보고한 Mintz등의 연구와 상반된 결과를 보이는 이유는 Mintz의 연구에서는 보상성 확장의 빈도가 높은 만성협심증환자만을 대상으로 하여 여성에서의 불충분 확장의 빈도가 줄었

기 때문으로 추정된다. 성별에 따른 관동맥의 차이에 관한 한 연구에서 여성 169명과 남성 549명의 관동맥을 혈관내 초음파로 분석한 결과 표준혈관 및 병변부의 EEM area의 절대값이 여성에서 남성에 비해 유의하게 작았으나 체표면적으로 교정한 EEM area의 값은 남녀간의 차이가 없었다고 하였다.[20] 폐경기전후의 여성에서 관동맥재형성의 차이를 조사한 연구는 아직 없으나 estrogen은 동맥경화증이 있는 관동맥을 확장시키는 작용이 있는것으로 알려져있으며 실험적으로 estrogen은 아세칠콜린에 의한 정상 심외막관동맥의 확장작용을 증강시키며 그 기전은 혈관내피세포를 매개하거나 혹은 직접적으로 관동맥의 평활근에 작용하여 혈관을 확장시키는것으로 알려져 있다.[21] 따라서 estrogen이 부족한 폐경기여성에서 관동맥의 보상성 확장기능에 장애가 있을 것으로 추정할 수 있으며 본 연구에서 15명의 여성중 1명을 제외한 모든여성이 불충분 확장군에 속하였고 그중 1명을 제외한 모든 여성이 폐경기여성이었다는 결과는 그 가능성을 더욱 시사한다.

당뇨병환자에서 풍선확장술후의 재협착율이 비당뇨환자보다 높다는 것은 잘 알려진 사실이다.[22][23] Kornowski등은 당뇨환자에서 stent나 풍선확장술후의 높은 재협착의 원인이 과도한 내막증식(intimal hyperplasia)때문이라고 하였다.[24] Stein등은 당뇨환자에서 풍선확장술후 높은 재협착의 원인으로서 심한 관동맥의 병변, 높은 혈액의 점도(viscosity), 적혈구 응집(aggregation)력의 증가, 적혈구 변형능(deformability)의 감소 및 혈소판 응집의 증가등에 의해 혈전이 잘 형성되고 고인슐린 혈증 및 풍선확장에 의한 혈관손상에 의해 과도한 내막증식이 유발되기때문이라고 하였다.[22] Aranson등은 당뇨환자에서 advanced glycosylation end products 및 증가된 oxygen free radical에 의해 EDRF(endothelium derived relaxation factor)가 불활성화되며 prostacycline의 감소, 내피세포의 증식 및 이동억제, 혈소판 응집능의 증가, growthpromoting mediators 분비의 증가, 인슐린 농도의 증가에 의한 내피세포 및 혈소판에서의 여러 가지 growth factors 분비의 증가, advanced glycosylation end products에 의한 염증세포 및 평활근세포증식의 활성화등이 유발되어 당뇨환자에서 풍선확장술후 재협착이 잘 온다 하였다.[25] 그러나 최근에는 당뇨환자에서 stent삽입 후 재협착율이 비당뇨군과 차이가 없게 훨씬 감소했다는 연구결과들도 보고된바 있다.[26] 따라서 관동맥확장작용을 하는 EDRF 및 prostacycline의 기능이 당뇨환자에서 저하되어 있고 stent시술 후 당뇨환자에서 재협착율이 훨씬 감소했다는 일부보고는 풍선확장술후 당뇨병환자의 높은 재협착의 원인으로 과도한 내막증식외에도 관동맥의 수축성 재형성혹은 불충분 확장이 관여할 것임을 시사하나 이에 대한 연구보고는 아직없다. Mintz등은 시술전 관동맥에서 당뇨병유무와 관동맥 재형성간의 상관관계가 없음을 보고한 바 있으나,[5] 보상성 확장의 빈도가 높은 만성안정형 협심증환자만을 대상으로 하였다는 제한점이 있다. 본 연구에서는 주로 급성심근경색증 및 불안정형협심증환자를 대상으로 한결과 당뇨환자의 수가 적어(8명) 통계적 의의는 없었으나 Mintz의 결과와 다르게 당뇨환자에서 시술전 관동맥의 불충분 확장의 빈도가 높게 나타났다. 따라서 향후 좀더 많은 대상의 당뇨환자에서 관동맥의 재형성에 대한 연구가 필요할 것이다.

관동맥의 석회화는 심한동맥경화증, 고령, 고칼슘혈증, 고지혈증, 만성신부전등에서 나타나는 것으로 알려져 있다.[14] Mintz등은 calcium을 포함한 1043개의 관동맥병변의 혈관내 초음파소견을 분석하여 calcium의 유무 및 양은 관동맥병변의 plaque의 양과 비례하여 증가하지만 관동맥조영술상의 내강의 협착정도와는 비례하지 않는다고 하였다.[14] 즉 관동맥의 석회화는 향후 cardiac events의 예측인자로는 작용하지만 관동맥 내강의 심한협착정도를 반영하는 요소는 아니라고 하였다. Hodgson등은 급성허혈성심장병 환자들의 관동맥병변에서 오히려 안정형협심증환자들의 병변에 비해 칼슘침착이 적고 더 soft하다고 하였다.[27] 최근 Mintz등은 표재성칼슘이 유일한 보상성 확장의 예측인자라고 발표한 바 있다.[5] 본 연구에서는 통계적 의의는 없었으나 석회화반을 동반한 18명중 15명이 불충분 확장군에 속하여 Mintz의 결과와 유사하게 plaque내의 칼슘과 관동맥재형성간의 관계를 시사하였다.

결론적으로 본 연구결과에서는 관동맥의 보상성 확장이 급성허혈성증후군 환자에서 만성안정형협심증 환자보다 훨씬 적게 일어나는 것을 알 수 있었으며 폐경기 여성이 관동맥의 불충분 확장을 예측할 수 있는 유일한 인자였고 당뇨환자 및 석회화반에서 불충분 확장의 경향이 높게 나타났다. 향후 estrgen 여성호르몬과 관동맥의 보상적확장기능과의 상호연관성에 관한 많은

연구가 필요할 것이다.

결 론

본 연구결과에서 급성허혈성심질환 환자에서의 관동맥의 보상성 확장이 만성안정형 협심증 환자에서보다 훨씬 적게 일어났으며 폐경기 여성이 관동맥의 불충분 확장을 예측할수 있는 유일한 인자였고 당뇨환자 및 석회화반에서 불충분 확장의 경향이 높게 나타났다. 향후 estrgen 여성호르몬과 관동맥의 보상적 확장기능과의 상호연관성에 관한 많은 연구가 필요할 것이다.

요 약

연구배경 :

1987년 Glagov등은 부검을 통한 인체의 좌주관동맥(left main coronary artery)의 조직학적 분석을 시행하여 동맥경화증이 진행되어 plaque area가 커질수록 혈관이 보상적으로 확장되며 plaque area가 IEM area (internal elastic membrane area)의 40%에 도달하기까지는 이러한 보상적 확장기전때문에 기능적으로 유의한 혈관내강(vascular lumen)의 협착이 일어나지 않는다고 하였다. 1995년 Pasterkamp등은 사람의 대퇴동맥에서 혈관내 초음파 및 병리학적 분석을 시행하여 대부분의 병변에서는 Glagov등의 연구결과와 유사하게 동맥의 보상성 확장(compensatory enlargement)의 소견이 나타났던 반면에 일부의 병변에서는 동맥경화증이 진행함에 따라 오히려 동맥의 수축이 일어나는것을 관찰하고 동맥의 재형성(arterial remodeling)이 서로 상반된 두방향으로 일어날 수 있으며 병소에 따라 방향이 결정된다고 하였다. 최근에는 풍선확장술후의 재협착에도 관동맥의 재형성이 관여하며 재협착이 오는 예에서는 동맥경화증의 진행에 따른 관동맥의 재형성과는 다르게 관동맥의 수축이 유발되는 것이 보고되어 풍선확장성형술후 관동맥에서의 재형성의 방향 및 정도가 향후 재협착여부를 결정짓는 중요한 요소임이 알려지게 되었다.

방 법 :

본 연구에서는 급성허혈성 증후군을 포함한 허혈성 심장병환자들에서 시술전 혈관내 초음파를 시행하여 동맥경화증의 진행에 따른 관동맥의 재형성의 방향 및 그에 영향을 미치는 인자들에 대하여 알아보고자 하였다. 본 연구는 1997년 2월부터 1997년 10월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 심장내과에서 관동맥경화증이 의심되어 입원을 통해 관동맥조영술 및 관동맥혈관초음파검사를 시행받은 환자를 대상으로 하였다.

결 과 :

1) 대상 환자는 58명으로 남자 43예, 여자 15예이었고, 대상군의 평균 연령은 55.4세(범위 33 78세)이었다.

2) 대상환자의 질환분포는 급성심근경색증 20예(35%), 불안정형 협심증 30예(52%), 안정형 협심증 6예(10%) 및 진구성심근경색증 2예(3%)이었고 각병변의 위치에 따른 분포는 좌전하행대동맥(Left anterior descending artery) 29예(50%), 우측관동맥(Right coronary artery) 21예(36%) 및 좌회선지관동맥(Left circumflex artery) 8예(14%)이었다.

3) 혈관내 초음파상 보상성 확장(compensatory enlargement)군이 19예(32%)였고 불충분 확장(inadequate enlargement)군이 39예(68%)이었다.

4) 보상성 확장군에서 불충분 확장군에 비해 병변부의 EEM area(External Elastic Membrane area) 및 plaque+media area가 통계적으로 유의하게 컸으며($p=0.018$ 및 $p=0.02$) 근위부 표준혈관(proximal reference artery)의 측정값들은 두군사이에 차이가 없었다.

5) 양군간의 연령, 병변의 부위, 당뇨병유무, 콜레스테롤 혈중농도, 고혈압유무 및 plaque의 성상등에 있어서 통계적인 차이는 없었으나 당뇨병환자 및 석회화반(calcified plaque)을 가진 환자에서 불충분 확장군이 많은 경향이 있었다.

6) 여성 15명중 1명을 제외한 모든 예에서 불충분 확장을 보여 여성이 통계적으로 유의한 예측인자이었고($p=0.012$), 이중 1명을 제외한 모든여성이 폐경기 연령의 여성이었다.

결 론 :

본 연구결과에서 급성허혈성심질환 환자에서의 관동맥의 보상성 확장이 만성안정형 협심증 환자에서보다 훨씬 적게 일어났으며 폐경기 여성이 관동맥의 불충분 확장을 예측할수 있는 유일한 인자였고 당뇨환자 및 석회화반에서 불충분 확장의 경향이 높게 나타났다. 향후

estrgen 여성호르몬과 관동맥의 보상적 확장기능과의 상호연관성에 관한 많은 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 혈관내 초음파 · 관동맥 재형성.

REFERENCES

1) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316: 1371-5*.
2) Stiel GM, Stiel LSG, Schofer J, Donath K, Mathey DG. *Impact of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries on angiographic assessment of coronary artery disease. Circulation 1989;80:1603-9*.
3) Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, Phillips HR, Bashore TM, Stack RS, Davidson CJ. *In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. Am J Cardiol 1993;71:665-8.*
4) Pasterkamp G, Wensing PJW, Post MJ, Hillen B, Mali WPTH, Borst C. *Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. Circulation 1995;91:1444-9*.
5) Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. *Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary arterystenosis. Circulation 1997;95:1791-8*.
6) Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, De Jaegere P, de Feyter PJ, Roelandt JR, Serruys PW. *Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. Am J Cardiol 1995;75:772-7*.
7) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. *Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43*.
8) Keren G, Leon MB. *Characterization of atherosclerotic lesions by intravascular ultrasound: Possible role in unstable coronary syndromes and in interventional therapeutic procedures. Am J Cardiol 1991;68:68-85*.
9) Potkin BN, Keren G, Mintz GS, Douek PC, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Leon MB. *Arterial responses to balloon coronary angioplasty: An intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1992;20:942-51*.
10) McPherson DD, Sima SJ, Hiratzka LF, Thorpe L, Armstrong ML, Marcus ML, Kerber RE. *Coronary arterial remodeling studied by high-frequency epicardial echocardiography: An early compensatory mechanism in patients with obstructive coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1991;17:79-86*.
11) Mallery JA, Tobis JM, Griffith J, Gessert J, McRae M, Moussabeck O, Bessen M, Moriuchi M, Henry WL. *Assessment of normal and atherosclerotic arterial wall thickness with an intravascular ultrasound imaging catheter. Am Heart J 1989;119:1392-401.*
12) Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancee CT, Mastik F, Frietman P, Van Egmond FC, Reiber J, Bosch H, Van Urk H, Roelandt J, Bom N. *Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: An invitro study. J Am Coll Cardiol 1989;14:947-52*
13) Mintz GS, Potkin BN, Cooke RH, Stark KS, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Leon MB. *Intravascular ultrasound imaging in a patient with unstable angina. Am Heart J 1992;123:1692-4*.
14) Mintz GS, Pichard AD, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Bucher TA, Leon MB. *Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: A clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1997;29:268-74*.
15) Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim JJ, Siegel RJ. *Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1996;27:1571-6*.
16) Weissman NJ, Chari R, Mendelsohn FO, Anderson WD, Breall JA, Tanguay JF, Driver DJ, Gersh BJ. *Patient and plaque characteristics associated with coronary artery remodeling: An intravascular ultrasound analysis. (abstract) J Am Coll Cardiol 1997;29(Suppl A):124A*.
17) Hong BK, Jang YS, Rim SJ, Ahn SK, Ha JW, Kim TY, *et al. Intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction (abstr). Korean Circulation J 1997;26:271*.
18) Zarrins CK, Zatina MA, Giddens DP, Ku DN, Glagov S. *Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenosis. J Vsc Surg 1987;5:413-20*.
19) Post MJ, de Smet BJGL, van der Helm Y, Borst C, Kuntz RE. *Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model. Circulation 1997;96:996-1000.*
20) Kornowski R, Lansky AJ, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Popma JJ, Leon MB. *Comparison of men versus women in cross-sectional area luminal narrowing, quantity of plaque, presence of calcium in plaque, and lumen location in coronary arteries by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. Am J Cardiol 1997;79:1601-5*.
21) Williams JK, Honore EK, Adams MR. *Contrasting effects of conjugated estrogens and tamoxifen on dilator responses of atherosclerotic epicardial coronary arteries in nonhuman primates. Circulation 1997;96:1970-5.*
22) Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS, Morris DC, King SB III. *Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transmural coronary angioplasty. Circulation 1995;91:979-89*.
23) Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Curier JW. *Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lunn and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1996;94:1818-25*.
24) Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF. Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB. *Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. Circulation 1997;95:1366-9*.
25) Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. *Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. J AM Coll Cardiol 1996;27:528-35*.
26) Savage MP, Fischman DL, Slota P, Rake R, Lean M, Schatz R, Moses J, Penn I, Nobuyoshi M, Heuser R,

Goldberg S. *Coronary intervention in the diabetic patient: Improved outcome following stent implantation versus balloon angioplasty. (abstract) J Am Coll 1997;29:188A.*

27) Hodgson JMcB, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. *Intracoronary ultrasound imaging: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1993; 21:35-44.*