1세대 약물 용출 스텐트 시술 후 발생한 스텐트 협착과 약물 풍선 혈관성형술

좋은삼선병원 순환기내과

김옥근 · 이 일 · 장지건 · 송원일 · 이종현 · 김민성

Risk of Stent Stenosis after Implanting a First-Generation Drug-Eluting Stent and Drug Balloon Angioplasty

Okgeun Kim, Il Rhee, Jigeon Jang, WonIl Song, Jonghyun Lee, and Minsung Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Good Samsun Hospital, Busan, Korea

In patients with coronary artery disease, coronary stenting with a drug-eluting stent (DES) is associated with lower rates of in-stent restenosis and re-surgery for the target lesion compared with a bare metal stent, while late stent thrombosis has emerged as a life-threatening complication in patients treated with a first-generation DES. As no treatment has been established for potentially fatal late stent thrombosis associated with a first-generation DES, we perform drug balloon angioplasty for patients with stent thrombosis and in-stent restenosis associated with DES. Here, we reported the cases with normal coronary artery flow after a 2-year follow-up. (Korean J Med 2015;88:690-695)

Keywords: Stent thrombosis; In-stent restenosis; Drug balloon angioplasty

서 론

관상동맥 질환 치료에 있어 비약물 금속 스텐트(bare metal stent)보다 신생 내막이나 반흔 형성이 적은 약물 용출 스텐트(drug eluting stent)로 치료 시 재시술 및 재협착률 등 주요 심혈관 사고가 적다는 것이 연구 결과 증명되면서 약물 용출 스텐트 사용 영역이 넓어졌다[1].

하지만 빈번히 비약물 금속 스텐트에 비해 1세대 약물 용출 스텐트 삽입 후에 스텐트 혈전 발생 빈도가 높다는 주장

이 있고 이는 1세대 약물 방출 스텐트에서 극복해야 할 문제이다[2].

본 증례의 환자는 근위부 좌전하행지 관상동맥(proximal left anterior descending artery, pLAD) 심근 경색 환자이다. 1세대 약물 방출 스텐트인 paclitaxel-eluting stent (TAXUS® stent)로 치료 후 경과관찰 중 20일 후(subacute), 8개월 후(late), 5년 후(very late)에 1회의 스텐트 혈전과 2회의 스텐트 내 재협착이 발생하였다.

아급성 스텐트 혈전(subacute stent thrombosis)을 풍선 혈관

Received: 2014. 8. 19

Revised: 2014. 10. 8

Accepted: 2014. 12. 1

Correspondence to Il Rhee, M.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Good Samsun Hospital, 326 Gaya-daero, Sasang-gu, Busan 617-718, Korea
Tel: +82-51-322-0900, Fax: +82-51-323-3308, E-mail: cormed21@gmail.com

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성형술(free balloon angioplasty)로 재개통 후 경과관찰 중 후기 스텐트 내 재협착(late in-stent restenosis)이 발생하여 풍선 혈관성형술로 다시 협착 혈관을 재개통하였다. 하지만 5년 후 아주 후기 스텐트 내 재협착(very late in-stent restenosis)이 재발하였다. 이에 약물 풍선 혈관성형술(paclitaxel-coated balloon angioplasty)로 치료한 후 2년간의 경과관찰 중 스텐트 혈전 또는 스텐트 내 재협착 재발 없이 정상 관상동맥 혈류를 유지하는 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 65세 남자

주 소: 전 흉부 통증

환자는 일차 의료 센터에서 앞가슴 피부에 통증을 동반한 수포성 병변이 있어 대상 포진으로 진단 후 치료 중 흉통 호전되지 않아 상급 병원으로 전원되었다. 전원 시 검사한 심전도에서 ST분절 상승을 동반한 심근 경색이 의심되어 심혈

관 조영술을 권유받았으나 환자 질환에 대한 정확한 인식이 없어 개인 사정으로 귀가 후 다음 날 다시 응급실에 내원하였다.

내원 시 피 검사상 CK-MB: 57.4 ng/mL (정상 3.8 ng/mL 이하), Troponin I: 8.02 ng/mL (정상 2.0 ng/mL 이하)이었으며 electrocardiogram (ECG)상 앞 격벽 심근 경색(anteroseptal myocardial infarction)이 의심되었다(Fig. 1A). 환자는 과거력상 30갑년의 흡연력 이외 특이 병력이 없었으며 혈청 생화학 검사에서 총 콜레스테롤: 150 mg/dL (정상 120-220 mg/dL), 중성지방: 165 mg/dL (정상 30-160 mg/dL), 고밀도 콜레스테롤: 25 mg/dL (정상 30-65 mg/dL), 저밀도 콜레스테롤: 49 mg/dL (정상 70-150 mg/dL)이었다.

환자는 이미 중요한 치료 시기(golden time)가 지난 상태이었고 심혈관 중환자실로 입원 후 시행한 경피적 관상동맥 조영술상 근위부 좌전하행지(pLAD) 관상동맥이 완전 협착되었고 우관상동맥(right coronary artery)으로부터 측부 혈관이 관찰되었다. 폐색된 혈관의 원위부 혈류는 thrombolysis in myocardial infarction grade 0 flow이었다. 근위부 좌전하행지 관

Figure 1. (A) Initial ECG obtained at admittance of the patient showing ST segment elevations in the chest leads. (B) ECG showing ST segment elevations in the chest leads after coronary intervention with a drug-eluting stent. ECG, electrocardiogram.

Figure 2. (A) Coronary angiography revealed pLAD total occlusion with TIMI 0 with collateral flow from right coronary artery. (B) Coronary intervention with a drug-eluting stent for pLAD and mLAD were performed successfully. pLAD, proximal left anterior descending artery; mLAD, middle left anterior descending artery; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

상동맥에 TAXUS 3.0 × 24 mm, 3.5 × 16 mm, 12 atm 스텐트 및 중위부 좌전하행지(middle left anterior descending artery, mLAD)에 TAXUS 2.75 × 28 mm, 12 atm 스텐트를 성공적으로 삽입하였다(Fig. 2A and 2B).

이후 이제 항혈소판치료(aspirin protect 100 mg, plavix 75 mg)를 하면서 경과관찰 중 스텐트 삽입 시술 20일 후 가슴 통증이 재발하면서 ECG 상 chest lead에서 ST분절 상승(Fig. 1B) 및 피 검사상 CK-MB: 2.2 ng/mL (정상 3.8 ng/mL 이하)는 정상 범위였으나 Troponin I: 4.59 ng/mL (정상 2.0 ng/mL 이하)로 증가하였다. 당시 환자 항혈소판 검사는 환자 개인적 사정으로 시행하지 못하였으며 경피적 관상동맥 조영술 상 근위부 좌전하행지 스텐트 시술 부위 완전 폐색 보여 풍선 혈관성형술(free balloon angioplasty)로 성공적인 재개통을 하였다(Fig. 3A, 3B and 3C).

환자 상태 호전되어 퇴원 후 이제 항혈소판 치료(aspirin protect 100 mg, plavix 75 mg)와 simvastatin 20 mg로 치료하면서 경과관찰 중 8개월 후 다시 가슴 부위 불편감을 호소하였

다. CK-MB와 Troponin I는 정상 범위였으나 경피적 관상동맥 조영술상 중위부 좌전하행지(mLAD) 스텐트 시술 부위에 스텐트 내 재협착 확인되어 풍선 혈관성형술로 성공적인 재개통을 하였다(Fig. 4A, 4B and 4C).

이후 환자 경과관찰하면서 2년 후 시행한 관상동맥 조영술상 스텐트 시술 부위 협착 소견 없이 정상 혈류 관찰되었다. 처음 심근 경색 발병으로부터 5년이 경과한 후 가슴 통증 지속되어 시행한 관상동맥 조영술상 근위부 좌전하행지 관상동맥(pLAD) 스텐트에 완전 협착 발생하여 약물 풍선 혈관성형술(paclitaxel-drug balloon angioplasty)로 재개통하였다(Fig. 5A, 5B and 5C). 약물 풍선 혈관성형술 시술 2년 후 시행한 심혈관 조영술에서 정상 소견을 보였고(Fig. 5D) 환자 현재 까지 건강을 유지하고 있다.

환자 좌전하행지 관상동맥 심근 경색으로 약물 용출 스텐트 중재술 후 20일 후(subacute), 8개월 후(late), 5년 후(very late)에 총 1회의 스텐트 혈전, 2회의 스텐트 내 재협착이 발생한 증례이다.

Figure 3. (A) Coronary angiography showed pLAD total occlusion with thrombosis. (B) pLAD coronary angiography with free balloon angioplasty. (C) Final coronary angiography after free balloon angioplasty shows good distal flow in proximal left anterior descending artery (TIMI grade III). pLAD, proximal left anterior descending artery; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Figure 4. (A) Coronary angiography shows partial obstruction of the middle left anterior descending artery with thrombosis. (B) Coronary angiography with free balloon angioplasty. (C) Final coronary angiography after free balloon angioplasty shows good distal flow in middle left anterior descending artery with TIMI grade III. TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Figure 5. (A) Coronary angiography revealed pLAD total occlusion with TIMI 0. (B) Coronary angiography with drug balloon angioplasty. (C) Final coronary angiography after drug balloon angioplasty shows good distal flow in proximal left anterior descending artery (TIMI grade III). (D) Coronary angiography with normal blood flow. pLAD, proximal left anterior descending artery; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

처음 심혈관 중재술 시술 후 아급성 스텐트 혈전, 후기 스텐트 내 재협착은 2회의 풍선 혈관성형술로 스텐트 혈전 및 협착 부위를 치료하였으나 아주 후기 스텐트 내 재협착이 재발하였고 이를 약물 풍선 혈관성형술로 치료한 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

고 찰

관상동맥 협착증의 치료에 있어서 약물 용출 스텐트는 기존의 비약물 금속 스텐트 시술 시 발생하는 초기 스텐트 혈전(early stent thrombosis) 문제를 해결하고 재협착이나 혈관 재개통술을 줄이는 효과가 입증되어 그 적용이 크게 증가하였다. 하지만 비약물 금속 스텐트에 비해서 약물 용출 스텐트는 초기(early), 후기(late), 아주 후기(very late) 시기에 걸쳐서 스텐트 혈전증이 모두 나타날 수 있다는 보고가 있고 아주 후기 스텐트 혈전의 위험성은 비약물 금속 스텐트보다 안전하지 못하는 것으로 알려져 있다(Table 1) [1].

하지만 이런 부작용은 2003년 12월, 2004년 3월에 각각 개발된 1세대 약물 용출 스텐트인 sirolimus-eluting stent (Cypher® stent)와 paclitaxel-eluting stent (TAXUS® stent)의 초창기 부작용으로 현재 사용되고 있는 2세대 약물 용출 스텐트는 1세대 약물 용출 스텐트보다 재협착이나 스텐트 혈전 발생이 낮으며, 비약물 금속 스텐트보다 안전하다[3,4].

하지만 1세대 약물 용출 스텐트로 관상동맥 질환을 치료 받은 환자들은 후기 스텐트 혈전의 위험성을 안고 있으며 이를 해결할 다양한 치료 방법이 있으나 아직까지 최선의 치료 선택이 없는 현실이다.

본 증례에서처럼 관상동맥 질환을 1세대 약물 용출 스텐트인 paclitaxel-eluting stent (TAXUS® stent) 시술 후 같은 시술 부위에 아급성(subacute, 1-30일), 후기(late, 1-12개월), 아주 후기(very late, 1년 이후)에 걸쳐 스텐트 혈전, 스텐트 내 재협착이 생긴 경우는 드문 경우이고 최적의 치료에 대해서 아직까지 확립된 것은 없다.

스텐트 혈전의 원인은 다양한데 현재까지 과민성 반응과 광범위한 혈관 염증(hypersensitivity reaction with extensive vasculitis) [5,6] delayed healing and dysfunctional endothelialization [7], Incomplete stent apposition [8] 등 크게 3가지로 요약할 수 있다.

본 증례의 환자는 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등 관상동맥 질환의 위험인자가 될 만한 요소는 없는 건강한 중년 남성으로 처음 심근 경색이 발병하기까지 30년 동안 하루 1갑 정도의 흡연을 지속해왔다. 심근 경색으로 관상동맥 중재술을 받은 후에도 경과관찰 기간 동안 계속해서 흡연을 하였고 스텐트 혈전, 스텐트 내 재협착으로 치료받는 중에도 금연을 할 수 없었다.

흡연 자체만으로 혈관 내피 손상, 죽상 경화반의 형성, 혈

Table 1. Definition of stent thrombosis proposed by the Academic Research Consortium (ARC)

Definite ST
Definite stent thrombosis is diagnosed when either angiographic or pathological confirmation present
Angiographic confirmation of ST ^a
The presence of a thrombus originating in the stent or in the segment 5 mm proximal or distal to the stented region and at least one of the following criteria within a 48-h time window:
Acute onset of ischemic symptoms at rest (typical chest pain > 20 min)
New ischemic ECG changes suggestive of acute ischemia
Typical rise and fall in cardiac biomarkers
Pathological confirmation of stent thrombosis
Evidence of recent thrombus within the stent determined at autopsy
Probable ST
Clinical definition of probable ST is diagnosed after intracoronary stenting in the following cases
Any unexplained death within the first 30 days
Regardless of the time after the index procedure, and MI that is related to documented acute ischemia in the of the implanted stent without angiographic confirmation of ST and in the absence of any other obvious cause
Possible ST
Clinical definition of possible ST is diagnosed with any unexplained death from 30 days after intracoronary stenting until the end of trial follow-up

ST, stent thrombosis; ECG, electrocardiogram; MI, myocardial infarction.

^aThe incidental angiographic documentation of stent occlusion in the absence of clinical signs or symptoms (silent occlusion) is (for this purpose) not considered a confirmed stent thrombosis.

액 응고성 증가 및 관상동맥 협착을 초래하는 위험인자로 알려져 있고[9], 이는 본 증례의 환자처럼 스텐트 삽입 이후에도 지속되는 흡연 자체가 후기 스텐트 혈전 및 스텐트 내 재협착의 중요한 위험 인자가 될 수 있다.

더욱이 환자는 근위부 좌전 하행지에 2개의 스텐트와 중위부 좌전 하행지에 1개의 스텐트를 삽입하여 총 3개의 스텐트 시술하였고 비교적 긴 병변에 의한 스텐트 혈전 위험요인을 안고 있었다[1].

현재 스텐트 혈전, 스텐트 내 재협착 치료로 풍선 혈관성형술, 스텐트 재삽입술 및 혈전 용해제, Glycoprotein IIb/IIIa 수용체 억제제 등 약물 치료와 혈전 제거술이 있지만 아직까지는 치료 선택에 있어서 논란이 되고 있다[10].

본 증례는 좌전하행지 심근 경색 환자에서 1세대 약물 용출 스텐트인 paclitaxel-eluting stent (TAXUS[®] stent)로 시술 후 이제 항혈소판 치료를 하면서 경과관찰 중 같은 시술 부위에 아급성 스텐트 혈전, 후기 스텐트 내 재협착이 발생하였으며 이를 2회의 풍선 혈관성형술로 재개통하였다. 드물지만 처음 심근 경색이 있는 후 5년이 지나 아주 후기 스텐트 내 재협착이 재발하였고 이를 당시 처음 소개된 약물 풍선 혈관성형술로 치료한 예이다.

1세대 약물 용출 스텐트 치료 환자에서 드물게 발생하는 스텐트 혈전, 스텐트 내 재협착은 환자의 생명에 위협적이며 현재 정립된 치료가 없는 상황에서 본 증례의 환자는 약물 풍선 혈관성형술로 치료 후 현재까지 관상동맥 조영술에서 정상 소견 보이고 있다. 보다 장기간의 경과관찰 기간이 필요하지만 향후 약물 풍선 혈관성형술이 스텐트 혈전, 스텐트 내 재협착 치료에 있어 새로운 선택이 될 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

관상동맥 질환 치료에 있어서 1세대 약물 방출 스텐트는 비약물 금속 스텐트와 비교 시 재시술 및 재협착률 낮아 2003년부터 그 사용이 상당히 증가하였다. 1세대 약물 용출 스텐트로 관상동맥 중재술 후 스텐트 혈전 발생 빈도가 1-2%로 낮지만 비약물 금속 스텐트에 비해 후기 스텐트 혈전 발생이 더 높다는 연구 보고가 있고 이는 다른 합병증과는 달리 환자의 생존에 치명적일 수 있기 때문에 그 치료가 매우 중요하다. 저자들은 1세대 약물 용출 스텐트의 부작용인 스텐트 혈전, 스텐트 내 재협착에 대해 확립된 치료가 없는 상황

에서 풍선 혈관성형술로 치료 중 재발한 스텐트 내 재협착을 약물 풍선 혈관성형술로 재개통 후 2년간의 경과관찰 결과 스텐트 삽입 부위에 정상적인 관상동맥 혈류를 유지하고 있는 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 스텐트 혈전증, 스텐트 내 재협착, 약물 풍선 혈관성형술

REFERENCES

1. Park KW, Kim HS. Stent thrombosis in the DES era. Korean J Med 2008;75:383-391.
2. Jeong MH. Current status of the development of new-drug eluting stents. Korean J Med 2009;76:544-548.
3. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. The Lancet 2010; 375:201-209.
4. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;362:1663-1674.
5. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? Circulation 2004; 109:701-705.
6. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. J Am Coll Cardiol 2006;47: 175-181.
7. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 2006;48:193-202.
8. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. Circulation 2007;115:2426-2434.
9. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. Am Heart J 1983;106(5 Pt 2):1191-1200.
10. Lemesle G, Bouallal R, Sudre A, Delhay C, Rosey G, Lablanche JM. Thrombus aspiration for the treatment of definite stent thrombosis. Arch Cardiovasc Dis 2010;103: 33-38.