경피적 관동맥혈관성형술 후 Re-188을 이용한 혈관 내 방사선조사요법

서울대학교 의과대학 내과학교실, 핵의학교실[1]

채인호 · 이명묵 · 이동수[1]

Intracoronary Radiation Therapy Using Re-188 after percutaneous Coronary Angioplasty

In-Ho Chae, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D. and Dong Soo Lee, M.D.[1]

Department of Internal Medicine and Nuclear Medicine,[1]
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Percutaneous coronary angioplasty is well established therapeutic modality in the management of coronary artery disease. However, the high restenosis rate of 30 to 50% limits its usefulness. The principal mechanism of restenosis, intimal hyperplasia, is the proliferative response of vessel wall to injury, which consists largely of smooth muscle cells. A large body of animal investigations and a limited number of clinical studies have established the ability of ionizing radiation to reduce neointimal proliferation and restenosis rate significantly. Human studies have been reported that intravascular radiation after first restenosis inhibits a second restenosis. Encouraged by these reports, we are also conducting a double blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate this new therapeutic modality in patients with coronary artery stenosis. The objective of our trial is to determine the safety and efficacy of catheter-based solutional beta emitting radioisotope system in preventing restenosis after angioplasty. This review describes the vascular brachytherapy systems and isotopes that have been utilized in the initial clinical trials performed in this area of post PTCA coronary restenosis. The results of many worldwide ongoing clinical trials will determine whether this new technology will change the future practice of vascular intervention. **(Korean J Nucl Med 1999;33:228-41)**

Key Words: Intracoronary brachytherapy, Re-188-DTPA, Restenosis

관동맥의 죽상경화에 의한 허혈성 심장질환은 협심증이나 심근경색증을 유발하여, 높은 유병률과 사망률을 보이는 질환이다. 이러한 관동맥질환의 치료로 약물요법 이외에 비수술적 치료인 경피적 관동맥혈관성형술(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: PTCA)이 가장 많이 시행되고 있다. 그러나 PTCA의 가장 큰 문제점은 시술 후 30-50%에 달하는 재협착이다.[1-4] 재협착의 기전에 대한 연구와 재협착을 감소시키려는 여러 시도가 진행되었고, 일부 재협착 감소 효과를 성취했으나, 재협착은 여전히 PTCA의 가장 큰 제한점이 되어 있다. 최근

Received Apr. 22, 1999; revision accepted Apr. 23, 1999
Corresponding Author: In-Ho Chae, M.D., Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital 28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-760-2684, Fax: 82-2-766-1458
E-mail: ihchae@snu.ac.kr
※ 이 논문의 요지는 1999년 5월 21일 제38차 대한핵의학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

방사선 치료를 이용하여 재협착률을 감소시킬 수 있었던 소규모 연구 결과들을 토대로 제3의 관동맥 중재시술로 각광을 받고 있는 관동맥내 방사선 요법의 실체와 대표적인 임상 연구들에 대해 간략히 언급하고, 현재 서울대병원에서 진행 중인 레늄(Rhenium-188)을 이용한 관동맥 내 방사선 조사 치료에 관해 기술하고자 한다.

관동맥중재 시술 이후의 재협착

최근 중재시술 요법의 눈부신 발전으로 관동맥우회술과 같은 수술적 요법의 적응이 상대적으로 감소되었고, 약물 요법과 함께 경피적 관동맥 풍선 성형술 혹은 관동맥 스텐트 시술 등이 관동맥질환에서 일차 치료로 확립되었다. 경피적 관동맥성형술의 가장 큰 문제점은 시술 후 6개월 째에 30-50%에서 발생하는 재협착(restenosis)이다.[3,4]

1. 재협착의 원인

PTCA 이후 재협착의 원인으로 다음 3가지를 들 수 있다.

1) 불충분한 시술

불충분한 관동맥 확장이나 시술 부위의 혈전 형성으로 인해 급성 폐쇄가 오는 경우를 말하나, 중재술의 발전과 약물의 개발, 이용으로 재협착의 원인으로는 그 비중이 감소되었다.

2) 혈관구조 변화

관동맥풍선성형술 시술 후 수 시간 이내에 생기는 혈관벽의 급성 탄성반도(acute elastic recoil)와 수개월에 걸쳐 일어나는 동맥의 재형성(chronic arterial remodeling)이 재협착의 원인이 된다.[5]

3) 혈관 내막의 증식

중재시술에 의한 자극으로 관동맥 내로의 과도한 신생내막 증식(neointimal hyperplasia)이 재협착의 중요한 원인이 된다. 즉, 손상 받은 혈관평활근세포들이 수 일 이내에 과증식을 시작하여 수개월에 걸쳐 신생내막을 형성함으로써, 혈관 내경을 좁게 만든다.[6]

2. 재협착 방지를 위한 시도

이러한 원인 분석에 근거하여, 경피적 관동맥성형술 후 발생하는 재협착의 방지를 위한 여러 가지 방법이 시도되었으나 대부분 재협착을 방지하는데 실패하였다. 그러나 관동맥 스텐트(stent)의 개발로 충분한 관동맥 확장시술이 가능하게 되었고, 혈관벽의 탄성반도 및 재형성을 방지할 수 있어 재협착의 방지에 지대한 기여를 하게 되었다. 즉, 대표적인 임상연구 결과가 두 가지 있는데 이 중 BENESTENT 연구[7]에서는 관동맥 스텐트의 이용으로 6개월 재협착률을 32%에서 22%로 감소시킬 수 있었고, STRESS 연구[8]에서는 42%에서 31%로 줄일 수 있었다. 이와 같이 스텐트는 풍선성형술만 시행하는 것에 비해 재협착률을 10% 정도 감소시키는 효과를 가져 왔다. 그러나 관동맥 스텐트는 시술 후 신생내막의 증식을 오히려 자극하므로 여전히 20-30%의 재협착은 필연적인 것이므로, 이러한 혈관평활근세포의 과증식을 억제하는 것이 재협착 예방 및 치료의 관건이 되어 있다.

이러한 맥락에서 약물 투여, 유전자 치료, 방사선 조사 등이 시도되었다. 전신적 치료법은 높은 부작용의 빈도와 낮은 효과라는 측면에서 비효율적이므로, 국소약물요법, 항증식성 유전자요법 및 혈관내 방사선 요법 등의 국소 치료법의 개발에 많은 연구가 이루어지고 있다.[9] 약물요법으로는 아스피린, thromboxane억제제, 세로토닌억제제, 프로스타사이클린 유사체, c7E3, 헤파린, fish oil, 칼슘 차단제, 안지오텐신 전환효소억제제, 지질강하제 등이 시도되었으나 효과적으로 재협착을 줄이지 못하였다. 혈관평활근세포의 과증식에는 여러 종류의 유전자가 관여하며, 외부 환경적 영향을 많이 받으므로 유전자 치료 역시 성공 여부가 불투명한 실정이다.

재협착 방지를 위한 관동맥 내 방사선 치료의 이론적 배경

관동맥성형술 후 재협착의 요체는, 암세포의 증식 속도에 버금가는 혈관평활근세포의 과증식이다.[6]

따라서 치료방사선 분야에서 암 치료로 이용되어 온 방사선 조사가 관동맥 내 평활근세포 과증식에도 효과를 발휘할 수 있을 것이라는 이론적 배경 하에, 관동맥 재협착의 동물 및 임상 모델에서 방사선 치료가 시도되어 재협착률을 감소시켰다는 보고가 속출하고 있다.[11-16] 특히 방사선 조사의 방법으로, 주위 조직에 손상을 유발하는 원거리 체외 방사선 조사(external irradiation)가 아니라 표적 조직에만 국한시켜 방사선을 조사하는 국소적 근거리 방사선 치료(brachytherapy)를 이용함으로써, 전신적인 부작용을 최소화 할 수 있게 되었다.

방사선 요법의 초기 시도

재협착의 요체가 되는 혈관평활근세포의 과증식을 억제시키기 위한 여러 가지 방법이 시도되었으나, 최근 그 효과가 인정되어 초미의 관심 대상이 된 것이 방사선 조사이다.

Schwartz 등(1992)은 돼지의 관동맥 재협착 모델을 이용하여 x-ray를 외부에서 조사하였으나 혈관내막의 증식을 억제하지 못하고 오히려 증가된다고 보고하였다.[10] 그러나 Abbas 등(1994)은 동맥경화성 토끼 모델의 장골동맥에 병변을 만든 후 외부에서 x-ray로 방사선을 조사하여 신생내막의 증식이 억제됨을 관찰하였다.[11]

또 Wiedermann 등(1995년)은 돼지의 관동맥 풍선 성형술 후 ^{192}Ir을 조사하고 1개월 후 혈관내막 면적과 협착 정도(대조군: 47.6±20.7%, 방사선 조사군: 17.6±10.5%)를 조사하여 신생내막 억제 효과를 발표하였고,[12] 6개월 동안 효과가 지속되며, 방사선 조사에 따른 부작용은 없었다고 하였다.[13]

또 Waksman 등(1995)은 돼지의 관동맥에 스텐트를 삽입하기 전에 ^{192}Ir과 ^{90}Sr/Y을 이용하여 14 Gy의 방사선을 조사하고, 28일 후에 혈관내막의 증식이 억제됨을 보고하였다.[14,15] Hehrlein 등(1996)은 스텐트에 방사선 동위 원소인 ^{32}P를 부착하여 토끼의 장골동맥에 삽입하여, 혈관 신생내막 증식이 억제됨을 보고하였다.[16] 이와 같이 국소 방사선 치료는 여러 동물 실험에서 혈관의 과신전 손상 이후 신생내막을 억제시키는 효과를 인정받게 되었다.

이러한 동물 실험의 결과에 힘입어 초기 임상 연구에서는 실행 가능성 및 안전성이 검토되었다.[17-20] 이후 방사선량 결정 임상 연구 등이 시행되었고, 최근에는 대규모 무작위 연구 단계에까지 와 있다.

혈관 내 방사선조사의 방법

1. 사용되는 방사선 및 동위원소의 종류

X선, 감마선 및 베타 입자 등이 모두 이용되고 있으며, 감마선 조사에는 ^{192}Ir, ^{125}I, ^{103}Pd, ^{137}Cs 등이 사용되고, 베타 입자 방출원으로 ^{32}P, ^{90}Y, ^{90}Sr/Y 등이 사용되고, 베타 및 감마 동시 방출원으로 ^{188}Re, ^{65}Co, ^{55}Fe 등이 이용되고 있다.

감마선의 경우 베타에 비해 투과력이 좋으므로 혈관의 중심에 반드시 위치시킬 필요가 없고 석회질이 많은 혈관에서도 비교적 일정한 조사량이 전달된다는 장점이 있는 반면, 시술자에게도 방사선 노출의 위험이 있어 환자와 시술자가 격리되어야 한다는 불편한 점과 장시간 조사해야 목표 조사량에 도달할 수 있다는 단점이 있다.

베타 입자의 경우 투과력이 약해 정상 조직이나 시술자에게 피해가 전혀 없다는 장점이 있으나, 그 dosimetry가 아직 불완전하고 혈관내 죽상경화반이 두꺼운 경우 조사선량이 급격히 줄어든다는 단점이 있다.

현재는 양쪽의 단점을 보완할 수 있는 여러 기구들이 개발되어 있어, 방사선 종류에 따른 제한점은 많이 극복되어 있다고 생각된다.

2. 방사선 조사 방법

1) 외부조사요법(external beam radiation therapy)

주로 동물실험에서 X-ray를 이용하여, 쥐의 경동맥이나 돼지의 관동맥에 외부에서 방사선을 조사하는 방법이다.[10] 임상에서 이렇게 외부에서 방사선을 조사할 때의 문제점은 신생혈관내막의 증식을 억제하기 위하여 많은 용량을 투여해야 하므로 시술자 및 피시술자가 과량의 방사선에 피폭될 위험이 있으며, 방사선 누출이 차단된 방에서 환자에 방사선을 조사해야 하므로 시술자가 밖에 나와 있고 환자는

방치된 상태로 남아 있게 된다는 점과, 관동맥 성형술 후 방사선 조사를 위하여 심혈관 조영실에서 방사선 치료실로 환자를 옮겨야 한다는 점 등이 있다.

2) 도관을 이용한 혈관 내 방사선 조사(catheter-based endovascular/intracoronary irradiation)

국소적으로 방사선을 조사하는 비교적 안전한 방법이며, 혈관성형술의 도관과 유사한 시스템을 이용함으로써 임상적 유용성이 가장 큰 방법이다. SCRIPPS 연구에서 이용된 ^{192}Ir seed ribbon과 같이 각각의 임상연구에서 고유한 시스템(Fig. 1)을 개발하여 사용하기도 하였고,[19] 업체에서 개발된 시스템도 이용되었다. 즉, BetaCath system (Fig. 2)은 ^{90}Sr/Y seed를 도관 내로 이동시키는 방식이며, centering balloon catheter 내부로 ^{32}P 철선을 넣는 방식의 Guidant 시스템(Fig. 3)이 개발되었고, ^{192}Ir 철선을 도관 내로 위치시키는 Angiorad 시스템(Fig. 4)이 개발되어 있다.[21]

3) 방사성 스텐트 삽입

직접 스텐트를 활성화시키거나 스텐트에 ^{31}P를 부착한 후 ^{32}P로 활성화시켜 방사성 스텐트를 만든 후 삽입하는 방법이 있다.[21]

감마선을 이용한 방사선 조사 요법의 임상 연구

1. Venzuela 연구

초기 관동맥풍선성형술 후 Angiorad 시스템을 이용하여 ^{192}Ir 철선으로 19-55 Gy의 감마선을 조사하고, 8, 24, 36개월 임상 추적 결과, 안전성과 재협착률 감소 효과를 증명하였다.[20,22]

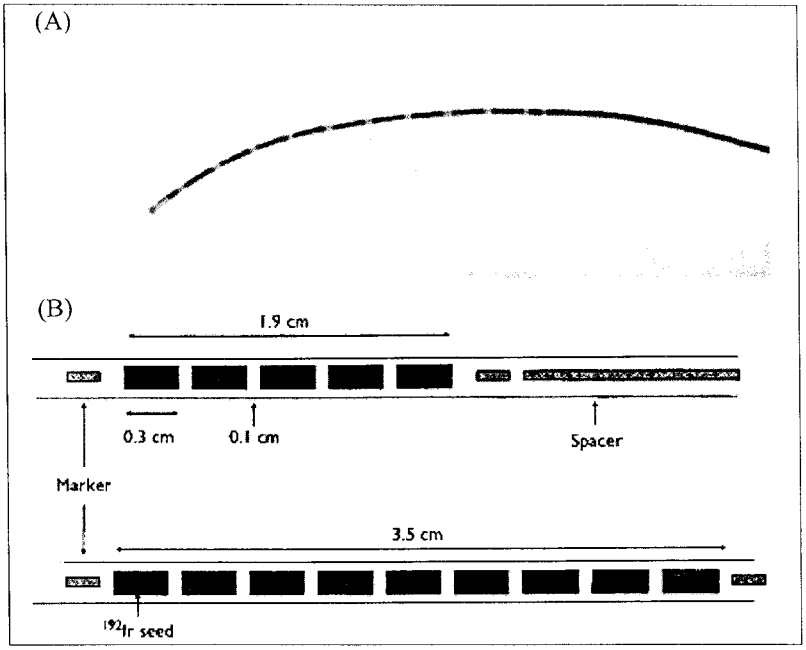


Fig. 1. Photograph of a ^{192}Ir source ribbon. Nylon ribbon containing an array of small, cylindrically shaped ^{192}Ir radioactive sources. (A) shows a photograph of a typical ^{192}Ir seed ribbon for coronary brachytherapy application. (B) is schematic drawing (not to scale) of ^{192}Ir seed arrangement in nylon ribbon. These lengths of radioactive segment were initially chosen to match the required length of tissues to be irradiated around one or two Palmaz-Schatz stents.

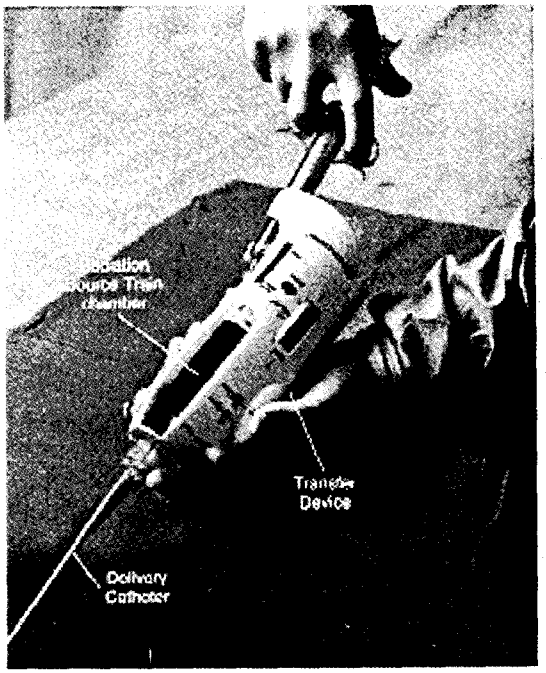


Fig. 2. The Beta-CathTM system is a proprietary catheter delivery system that delivers localized beta radiation to a coronary artery at the site of coronary intervention. The system is composed of three separate components: 1) the radiation source train, a "train" of several miniature cylindrical sealed sources containing ^{90}Sr-90, 2) the transfer device a multiple-use, hand-held instrument to store the radiation source train and to position these sources hydraulically within the catheter, 3) the delivery catheter, a multilumen, over-the-wire catheter which uses saline solution to send and return the radiation source train.

2. SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-Stenting) 연구

재협착 병변에 관동맥 스텐트를 삽입한 후 무작위 이중맹검 방식으로 ^{192}Ir seed ribbon을 이용하여 8-30 Gy의 감마선을 조사한 후 12, 24개월 추적을 통하여 대조군에 비해 방사선조사군에서 6개월 재협착률을 현저히 감소시켰고(54% vs. 17%),[19] 1년 event free survival을 대조군의 52%에서 치료군의 85%로 유의하게 호전시켰음을 보고하였다.[23] 또 24개월 추적을 통하여 12개월째의 성적이 그대로 유지되고 있음을 보고하여 관동맥 내 방사선 조사가 단지 재협착의 시기를 연장시키는 것이 아니라 재협착 자체를 억제하는 효과가 있음을 시사하는 중요한 단서를 제공하였다.[24]

3. WRIST (Washington Radiation for In Stent Restenosis Trial)

스텐트 시술 후 스텐트 내 재협착이 발생된 환자에서 적절한 중재시술 후 ^{192}Ir ribbon을 이용한 15-20 Gy의 감마선을 조사하고, 6개월 추적 검사를 통해 target vessel revascularization rate를 79% 감소시킬 수 있었다고 했다.[25]

4. 시행 중인 임상 연구

Table 1에서와 같이 여러 연구가 시행되어지고 있으며, 이 중 일부의 예비 결과가 발표되고 있다.

베타 입자를 이용한 방사선 조사 요법의 임상 연구

1. Swiss yttrium study

초기 관동맥 병변을 대상으로 풍선성형술 후 centering balloon 도관 내로 ^{90}Y를 이용하여 풍선 표면에 18 Gy를 준 후 6개월째 검사하여, 실행 가능성과 안전성은 증명하였으나, 재협착률이 40%에 달해 재협착의 감소 효과는 기대할 수 없었다.[26]

2. BERT (Beta Energy Radiation Trial)

초기 관동맥 병변의 풍선성형술 후 BetaCath 시스템을 이용하여 12-16 Gy의 용량을 조사하고 재협착률 5%, late loss index 4%라는 결과를 발표하여, 고전적인 대조군인 로바스타틴 투여군의 재협착률 42%, late loss index 43%에 비해 우수한 효과를 입증하였다.[27]

3. BERT Canadian arm

안전성과 실용성 및 재협착률을 10%로 낮추는 효용성을 입증하였다.[28]

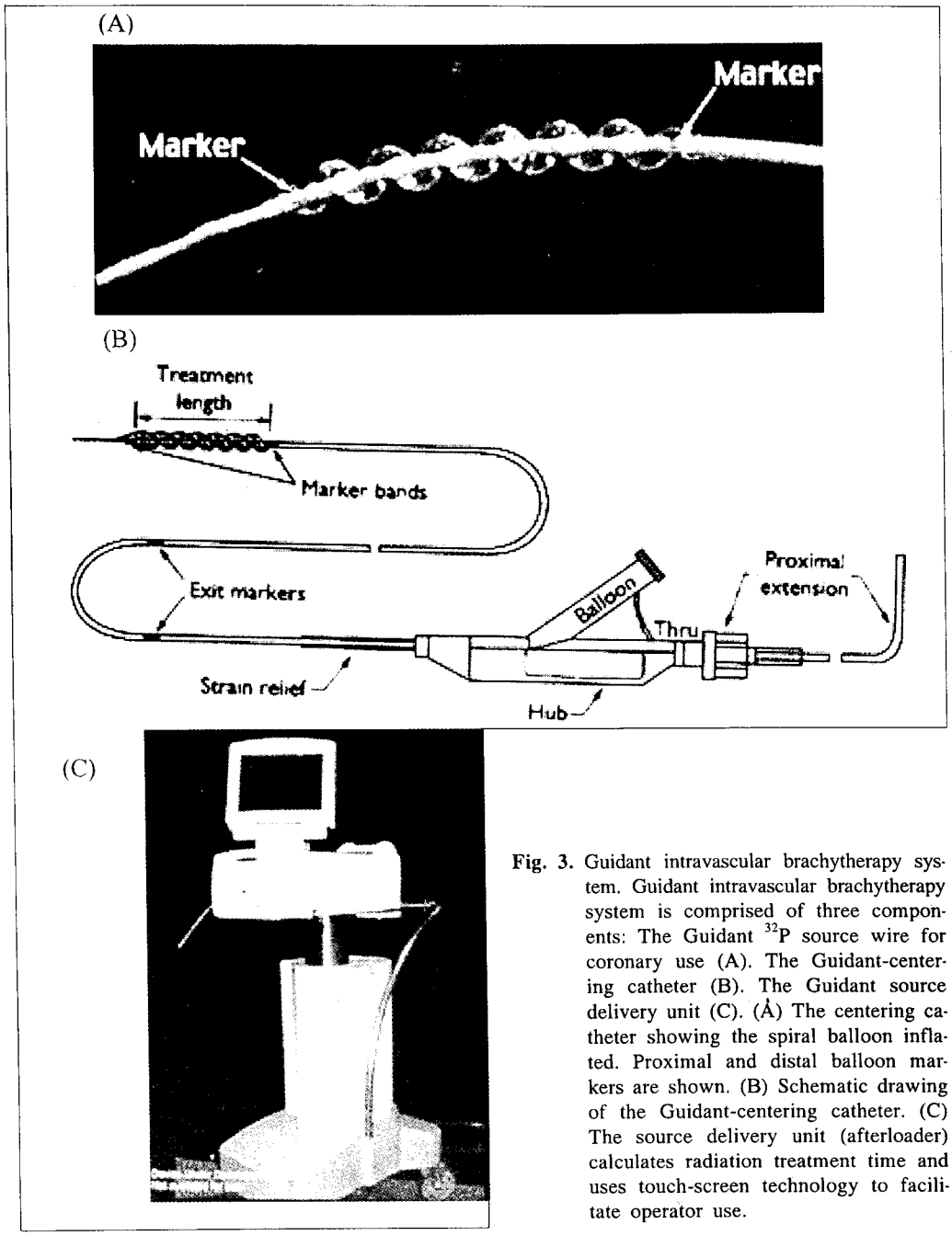
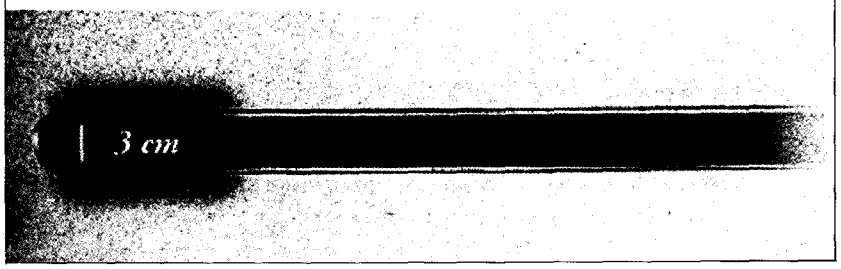


Fig. 3. Guidant intravascular brachytherapy system. Guidant intravascular brachytherapy system is comprised of three components: The Guidant ^{32}P source wire for coronary use (A). The Guidant-centering catheter (B). The Guidant source delivery unit (C). (Å) The centering catheter showing the spiral balloon inflated. Proximal and distal balloon markers are shown. (B) Schematic drawing of the Guidant-centering catheter. (C) The source delivery unit (afterloader) calculates radiation treatment time and uses touch-screen technology to facilitate operator use.

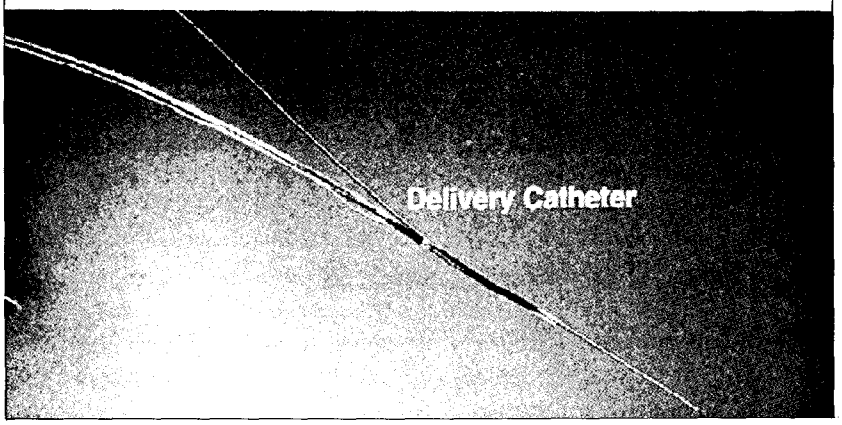
4. PREVENT (Proliferation Reduction using Vascular Energy Trial)

풍선성형술 혹은 스텐트 삽입 후 ^{32}P 철선을 helical centering balloon 도관 내로 삽입하여 16-24 Gy의 방사선을 혈관 표면으로부터 1 mm 위치에 투여하고 추적 관찰 중이며, 임상 경과에서 안전성과 실행 가능성을 입증하였다.[29]

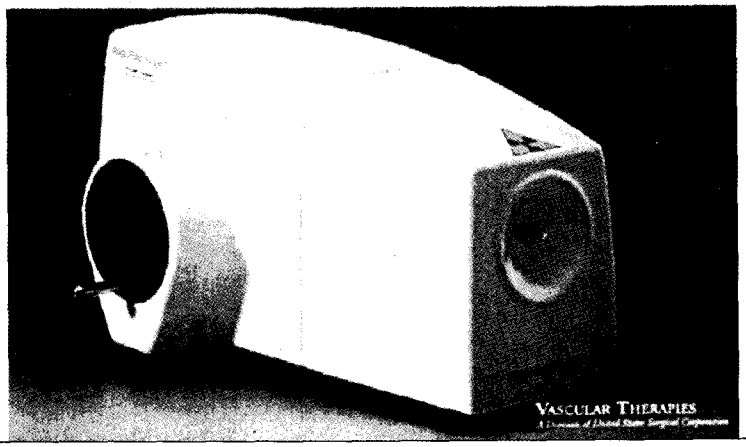
(A)



(B)



(C)



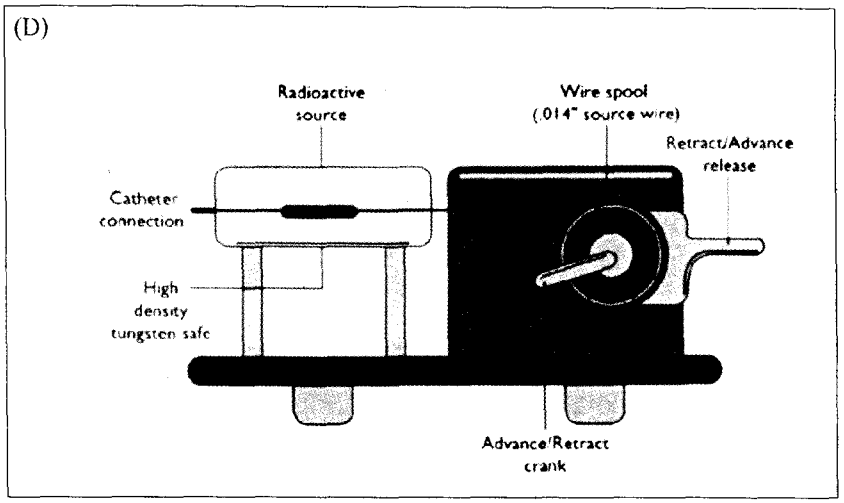


Fig. 4. The **Agiorad™** System. This system has three components. A small and flexible source wire, a delivery catheter, and a manual delivery device which stores, advances and retracts the source wire (A-C). (A) Schematic drawing of the Angiorad™ source wire, featuring a 3 cm ^{192}Ir core inserted into the distal cavity of a .014 inch nitinol wire. (B) The Angiorad™ delivery catheter, featuring a distal monorail section for the PTCA wire with a balloon lumen and a closed end lumen for the source wire. The catheter is compatible with 6 French guide catheters and features a .030 inch profile on a 3.2 French shaft. (C) and (D) show an illustration and schematic drawing of the Angiorad™ manual delivery device which stores the source wire with its radioactive core. It features a manual crank for advancement and retraction of the source wire and a tungsten drum to shield the radioactive core. The unit has an automatic stopping mechanism and multiple safety locks for source replacement and unit service.

5. CURE (Colombia University 188-RhEnium Trial)

풍선성형술과 스텐트 환자에서 시술 후 액체 레늄을 관동맥 관류풍선에 주입하여 풍선 표면에 20 Gy의 방사선량이 주어지도록 하고, 추적 관찰 중이며, 안전성과 실행 가능성을 입증하였다.[29]

6. 기타 임상 연구

Table 2에 기술한 바와 같이 진행 중에 있다.

방사성 스텐트의 임상 연구

1. IRIS (Isostent for Restenosis Intervention Study)

초기 혹은 재협착 병변에 평균 0.7-1.1 uCi의 activity를 갖는 ^{32}P를 입힌 Palmaz-Schatz 스텐트를 삽입하고, 6개월 추적 결과 안전하고 실행 가능한 치료법이나, 혈관조영검사 상 재협착률이 31-35% 이상으로 밝혀져 재협착의 방지에는 효과가 없음이 입증되었다.[29]

2. Heidelberg study

IRIS 연구에서 이용된 스텐트의 ^{32}P activity를 3.0 uCi로 증가시켰으나 4개월째 재협착률이 35% 이상이었다.[29]

3. Higher activity study

스텐트의 ^{32}P activity를 6.0, 12.0, 24.0 uCi로 증가시켜 Table 3과 같이 진행 중이다.

Table 1. Clinical Trials Using Catheter-based System with Gamma Radiation in Coronary Arteries

Investigator	Study Design	Radiation System	Dose (Gy)	Results and Status
Condado	open post-balloon angioplasty 21 patients de-novo lesion	hand delivered 0.014″ iridium wire non-centered catheter (Angiorad)	19-55	completed 8, 24, 36 months follow-up safe low late loss index
Teirstien	SCRIPPS single center double blind, randomized post-stenting 55 patients restenotic lesion	hand delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter	8-30	completed 6 month follow-up reduction of restenosis
Waksman	WRIST (native coronaries) single center double blind, randomized 100 patients in-stent restenosis	hand delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter (Medtronic)	15-20	completed 6 month follow-up 79% reduction of target lesion revascularization
Waksman	SVG WRIST multicenter double blind, randomized 120 patients in-stent restenosis of SVG	hand delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter (Medtronic)	15-24	ongoing
Waksman	LONG WRIST single center double blind, randomized 120 patients in-stent restenosis long lesion (36-80 mm)	hand delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter (Medtronic)	15-20	ongoing
Leon	Gamma 1 multicenter double blind, randomized 250 patients in-stent restenosis	hand delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter (Cordis)	8-30	ongoing
Waksman	ARTISTIC multicenter double blind, randomized 450 patients in-stent restenosis	mechanical delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter (Angiorad)	12-18	ongoing
Faxon	ARREST multicenter double blind, randomized 700 patients post-PTCA & provional stenting	mechanical delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter (Angiorad)	8-35	ongoing

Waksman	SMARTS multicenter double blind, randomized 180 patients small vessel 2.0-2.75 mm provisional stenting	mechanical delivered 0.030″ iridium seeds non-centered catheter (Angiorad)	12	ongoing

Table 2. Clinical Trials Using Catheter-based system with Beta Emitters in Coronary Arteries

Investigator	Study Design	Radiation System	Dose (Gy)	Results and Status
Verin	open post-balloon angioplasty 15 patients de-novo lesion	mechanical loading 0.014″ 90-Y wire segmented-centered balloon	18 to balloon surface	completed 6 months follow-up feasible, safe no reduction of restenosis
King	BERT single center open label post-balloon angioplasty 23 patients de-novo lesion	BetaCath system (Novoste)	12, 14, 16 to 2 mm depth	completed 6 month follow-up feasible, safe reduced restenosis (15%) late loss index (4%)
Bonnan	BERT European arm post-balloon angioplasty with IVUS 30 patients de-novo lesion	BetaCath system (Novoste)	12, 14, 16 to 2 mm depth	completed 6 month follow-up feasible, safe reduced restenosis (10%) late loss index (negative)
Serruys	BERT Canadian arm post-balloon angioplasty 30 patients de-novo lesion	BetaCath system (Novoste)	12, 14, 16 to 2 mm depth	completed 6 month follow-up feasible, safe reduced restenosis (27%) late loss index (28%)
Kuntz	BETACATH multicenter double blind, randomized 1100 patients post-PTCA provisional stenting	BetaCath system (Novoste)	14, 16 to 2 mm depth	ongoing
Verin	Dose finding European multicenter open label 160 patients post-PTCA	^{90}Y automatic afterloader (Schneider) centered balloon	9, 12, 18 to 1 mm depth	ongoing
Raizner	PREVENT multicenter	^{32}P automatic	16, 20, 24 to 1 mm depth	ongoing

	open label 80 patients post-PTCA or stent	afterloader (Nucletron) centered balloon		
Weinberger	CURE single center open label 30 patients post-PTCA 30 patients post-stenting	liquid ^{188}Re perfusion balloon (Guidant)	20 Gy to balloon surface	ongoing
Waksman	BETA WRIST single center 50 patients in-stent restenosis	^{90}Y centering balloon (Schneider)	20 Gy to 1mm depth	ongoing
Wakman	INHIBIT multicenter 320 patients in-stent restenosis	^{32}P automatic afterloader (Nucletron) centering balloon	20 Gy to 1mm depth	ongoing

Table 3. Clinical Trials Using Radioactive Stents in Coronary Arteries

Investigator	Study Design	Radiation System	Dose (uCi)	Results and Status
Fischell	IRIS IA multicenter open label 32 patients de-novo or restenotic lesion	^{32}P Palmaz-Schaz 15 mm coronary stent (Isostent)	0.5-0.9	completed feasible, safe 6 month restenosis - 31%
Mosses	IRIS IB multicenter open label 25 patients de-novo or restenotic lesion	^{32}P Palmaz-Schaz 15 mm coronary stent (Isostent)	0.7-1.5	completed 3 month restenosis > 35%
Hehrlien	Heidelberg steudy 15 patients restenotic lesion	^{32}P Palmaz-Schaz 15 mm coronary stent (Isostent)	3.0	completed no major adverse event 4 month restenosis >35%
Colombo	single center higher activity safe study	^{32}P BX 15 mm coronary stent	3.0 & 6.0	completed no major adverse event restenosis at the edges of the stent
Colombo	multicenter open label de-novo or restenotic lesion	^{32}P BX 15 mm coronary stent	12-24	ongoing
Mosses	in-stent restenosis	^{32}P BX 15 mm coronary stent	8-12	ongoing

Seoul National University Experience

초기 및 재협착 병변에서 풍선성형술 및 관동맥 스텐트 후 관동맥 내 액체 레늄(^{188}Re-DTPA)을 이용한 단일 기관, 개방성, 무작위 연구로, 액체 방사성 물질을 이용한 조사 요법의 안전성과 재협착에 미치는 방사선의 효과를 검증하고자 한다.

방사선 치료는 무작위로 풍선성형술 및 스텐트 시술 각군에서 34명씩 68명을 시행하고, 이에 해당하는 동수의 대조군을 설정한다. Fig. 5와 같이 시술 전후 관동맥내 nitroglycerin을 투여한 후, 정량적 관동맥조영술(QCA; quantitative coronary angiography) 및 관동맥 혈관 초음파(ICUS; intracoronary ultrasound)를 시행한다. 관동맥 중재시술이 성공한 경우에 한하여 방사선 조사를 시행한다.

풍선성형술 및 관동맥 스텐트 시술 직후 방사성 풍선으로 근거리 방사선조사를 시행하며, 준비된 ^{188}Re-DTPA를 풍선도자 내에 주입하여 관동맥 중막에 17 Gy의 방사선이 조사되도록 시간을 조절한다.[30]

1998년 12월부터 시작하여 1999년 12월 완료 예정이며, 현재까지 총 25예가 방사선 조사를 받았고, 추적 관찰 기간 중 대조군과 치료군에서 major adverse cardiac event는 한 예도 없었다.

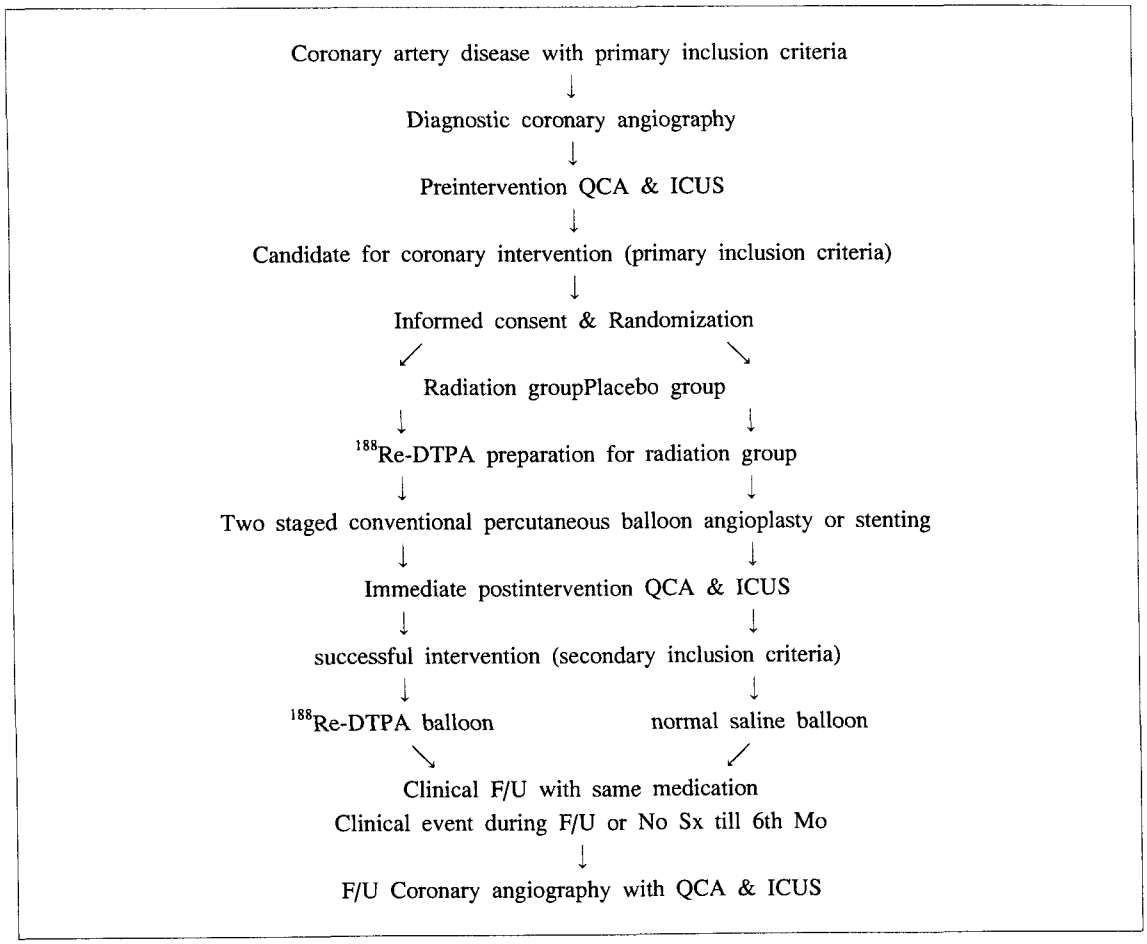


Fig. 5. Schematic diagram of SNUH Rhenium trial. QCA: quantitative coronary angiography, ICUS: intracoronary ultrasound. ^{188}Re-DTPA: ^{188}Rhenium-Diethylenetriaminepentaacetic acid.

관동맥 방사선조사요법의 미래 전망

현재까지 세계 각국에서 진행된 실행 가능성 검토 임상 연구 결과들을 고찰해 보면, 혈관 내 방사선 조사요법은 비교적 손쉽게 시행할 수 있으며 단기간 경험이기는 하나 안전하고 관동맥성형술 후 재협착의 예방 및 치료에 지대한 역할을 할 수 있으리라고 생각되며, 빠른 시일 이내에 혈관 중재술의 한 분야로 자리잡을 것으로 전망된다.

진행 중인 여러 대규모 무작위 연구 결과들이 발표되면 그 효용성에 대한 폭 넓은 재고와 함께, 방사선 조사의 목표가 되는 정확한 조직과 방사선 조사량이 체계적으로 결정될 것이다. 또 아직까지도 논란의 대상이 되고 있는 어떠한 종류의 방사선이 더 효과적인가 하는 문제도 해결될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, 현재까지의 연구 결과들에서 알 수 있듯이, 재협착의 방사선 치료에 중요한 것은 베타 혹은 감마의 선택이나 어떠한 기계를 선택하느냐는 것보다는 어떠한 조직에 얼마 만큼의 방사선량을 투여하느냐 일 것이고, 따라서 향후 발표될 임상 자료에서 이러한 자료를 획득하고, 잘 계획된 임상 연구를 계속해나가야 할 것이다.

결론적으로 관동맥 내 방사선조사요법이 재협착의 예방과 치료에 탁월한 효과가 있어 혈관중재시술의 새로운 분야로 정립될 가능성이 다분하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1) Mabin TA, Holmes DR Jr, Smith HC. Follow-up clinical results in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cir Res* 1985;71:754-60.
2) Kent KM. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61:67G-70G.
3) Califf RM, Fortin DF, Frid DJ, Harlan WR, Ohman EM, Benston JR, et al. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(suppl):2B-13B.
4) Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991;84:1426-36.
5) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong SC. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
6) Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation* 1990; 82:2190-200.
7) Serruy PW, Kiemeneij FJ, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, 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.
8) Frischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. for Stent Restenosis Study Investigators. 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.
9) Franklin SM, Faxon DP. Pharmacologic prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of the randomized clinical trials. *Coron Artery Dis* 1993;4:232-42.
10) Schwartz RS, Koval TM, Edwards WD, Camrud A, Bailey KR, Browne K, et al. Effect of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1106-13.
11) Abbas MA, Afshari NA, Stadius ML, Kernoff RS, Fischell TA. External beam irradiation inhibits neointimal hyperplasia following balloon angiography. *Int J Cardiol* 1994;44:191-202.
12) Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1491-8.
13) Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in swine: Persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1451-6.
14) Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Palmer SJ, Wang C, et al. Intracoronary radiation before stent implantation inhibits neointima formation in stented porcine coronary

arteries. *Circulation* 1995;92:1383-6.

15) Waskman R, Robinson KA, Crocker IR, Wang C, Gravanis MB, Cipolla GD, et al. Intracoronary low-dose β-irradiation inhibits neointimal formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. *Circulation* 1995;92: 3025-31.

16) Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlosser K, Huttel E, Friedrich L, et al. Pure β-particle emitting stents inhibit neointimal formation in rabbits. *Circulation* 1996;93:641-45.

17) King SB, Williams DO. Chougule P, Klein L, Waksman R, Robinson KA, et al. Intracoronary beta-radiation inhibits late lumen loss following balloon angioplasty: results of the BERT-1 Trial. *Circulation* 1997;96:I-219.

18) Baim DS, Fischell T, Weissman NJ, Laird JR. Short-term (1 month) results of the IRIS feasibility study of a β-particle emitting radioisotope stent. *Circulation* 1997;96:I-218.

19) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-Based Radiotherapy to Inhibit Restenosis after Coronary Stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-72.

20) Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.

21) Waksman R. Vascular Brachytherapy 2nd Ed. New York: Futura Publishing Co; 1999. p.485-560.

22) Condado JA, Saucedo JF, Caldera C, Proctor B, Fadoul M, Waksman R. Two year angiographic evaluation after intracoronary ^{192}Ir in humans. *Circulation* 1997;96:I-220.

23) Russo RJ, Massullo V, Jani SK, Schartz RA, Guarmeri EM, Steutenam S, et al. Restenting versus PTCA for in-stent restenosis with or without intracoronary radiation therapy: An analysis of the SCRIPPS trial. *Circulation* 1997;96:I-219.

24) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, et al. Two-Year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999;99:243-7.

25) Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Hong MK, Abizaid A, et al. In-Stent Restenosis: "The Great Equalizer"? Disappointing clinical outcomes with ALL interventional strategies. Proceedings of the 48th Annual meeting of the American College of Cardiology; 1999.

26) Verin V, Popowski Y. Intraarterial beta irradiation to reduce restenosis after PTCA. Experimental and clinical experience. *Herz* 1998;23:347-55.

27) King SB, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular ß-Radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998;97:2025-30.

28) Meerkin D, Tardif JC, Crocker IR, Arsenault A, Joyal M, Lucier G, et al. Effects of Intracoronary ß-Radiation Therapy After Coronary Angioplasty: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999;99:1660-5.

29) Waksman R. Vascular Brachytherapy 2nd Ed. New York: Futura Publishing Co; 1999. p443-6.

30) Lee J, Lee DS, Shin SA, Jeong JM, Jung JK, Lee MC. Dosimetry and MIRD of Re-188-DTPA for endovascular balloon brachytherapy against restenosis after coronary angioplasty. *Korean J Nucl Med* 1998:32:427-32.