

## 관상동맥질환의 방사성동위원소 치료

전남대학교 의과대학 핵의학교실  
송 호 천

### Brachytherapy in Coronary Artery Disease

Ho-Chun Song, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Coronary artery disease is a leading cause of morbidity and mortality across the world. Percutaneous coronary intervention has become the major technique of revascularization. However, restenosis remains a major limitation of this procedure. Recently the need for repeat intervention due to restenosis, the most vexing long-term failure of percutaneous coronary intervention, has been significantly reduced owing to the introduction of two major advances, intracoronary brachytherapy and the drug-eluting stents. Intracoronary brachytherapy has been employed in recent years to prevent restenosis lesions with effective results, principally in in-stent restenosis. Restenosis is generally considered as an excessive form of normal wound healing divided up in processes: elastic recoil, neointimal hyperplasia, and negative vascular remodeling. Restenosis has previously been regarded as a proliferative process in which neointimal thickening, mediated by a cascade of inflammatory mediators and other factors, is the key factor. Ionizing radiation has been shown to decrease the proliferative response to injury in animal models of restenosis. Subsequently, several randomized, double-blind trials have demonstrated that intracoronary brachytherapy can reduce the rates of both angiographic restenosis and clinical event rates in patients undergoing percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis. Some problems, such as late thrombosis and edge restenosis, have been identified as limiting factors of this technique. Brachytherapy is a promising method of preventing and treating coronary artery restenosis. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):113-119)

**Key Words** : percutaneous coronary intervention, restenosis, brachytherapy

경피적 관동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)은 경피적 관동맥 성형술(percutaneous transfemoral coronary angioplasty, PTCA) 뿐만 아니라, 관동맥 내 스텐트, 죽상종 제거술(atherectomy), 레이저 혈관 성형술 등이 포함한다.<sup>1)</sup> 그러나 PCI의 꾸준한 발전에도 불구하고, PTCA나 stent 기술 후 발생하는 재협착은 쉽게 해결되지 않고 있는 실정이며, PCI 후 6개월 이후 시행한 관동맥조영술로 확인된 전반적인 재협착율은 30%이고 특별한 증상이 없는 경우에도 무려 47%에 이른다. 이 중 PTCA를 시행한 환자에서 전반적인 재협착율은 35%이며, 무증상의 경우도 45%이고, 스텐트 기술 후에도 재발율이 26%, 무증상인 환자에서도 53%에 이른다.<sup>2)</sup> 근래 PCI 후 발생하는 재협착은 가장 큰 문제이고 이를 방지하는 치료로 약물 용출 스텐트(drug-eluting

stents)나 방사선 근접치료(intracoronary brachytherapy)가 활발히 연구되고 있어 앞으로 PCI 후 재협착 치료에 어느 정도 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.<sup>3,4)</sup>

따라서 본 중설에서는 PCI 후 발생하는 재협착 병소에 감마선이나 베타선을 방출하는 여러 방사성동위원소를 이용하여 조사하는 방사선근접치료를 소개하고, PCI 후 발생하는 재협착 기전, 방사선 근접치료에 사용되는 방사성동위원소 및 전달방법, 재협착 치료에 대한 임상연구 결과 및 그 부작용에 관해 정리하였다.

### 재협착 발생 기전 및 방사선의 억제기전

PCI 후에 발생하는 재협착은 물리적인 기전으로 혈관의 탄성반도(elastic recoil),<sup>5)</sup> 신생내막의 증식(neointimal proliferation),<sup>6)</sup> 혈관 재구성(vascular remodeling),<sup>7)</sup> 그리고 세 포학적 기전으로 국소적 혈전형성(thrombus formation),<sup>8)</sup> 여러 가지 성장인자(growth factor)나 시토카인(cytokine) 등<sup>9)</sup>에 의해 일어난다고 알려져 있다. 특히 민무늬근육 세포의 과증식에 의한 신생내막의 증식이 가장 중요한 역할을 하

- Received: 2006. 4. 10. • Accepted: 2006. 4. 14.
- Address for reprints: Ho-Chun Song, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University Medical School, #8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea  
Tel: 82-62-220-5642, Fax: 82-62-223-1666  
E-mail: songhc@jnu.ac.kr

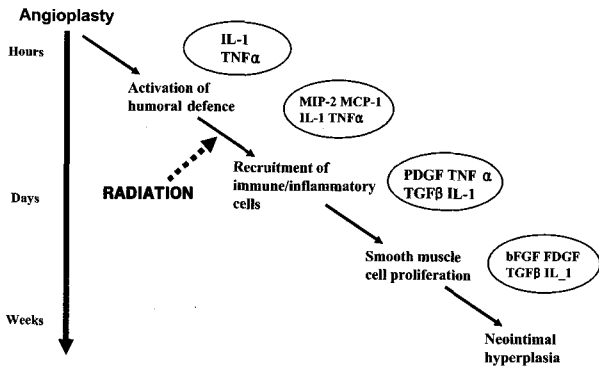


Fig. 1. The cellular/cytokine cascade triggered by angioplasty, which leads to neointimal proliferation and thus restenosis (modified from Rubin et al.<sup>10</sup>)

는 것으로 알려져 있다.

방사선 근접치료가 관동맥 재협착을 억제할 수 있는 기전 중 하나로 Rubin 등<sup>10</sup>이 시토카인 연속단계 모델(cytokine cascade model)을 제시하였다.(Fig. 1) 이 모델에 의하면 동맥벽에서 단핵구(monocyte)와 큰포식세포(macrophage)가 방사선 민감세포이므로 저선량 방사선조사만으로도 불활성화 된다.<sup>11</sup> 따라서 혈관성혈소로 활성화 될 수 있는 플라크(plaque)와 외막(adventitia) 내의 큰포식세포에 가장 적당한 방사선량을 줌으로써 이를 제거하게 된다. 이러한 세포들이 제거되면, 시토카인 연속단계가 발생되지 않으므로 단핵구나 T 세포가 침윤을 촉진하는 화학유인물질(chemoattractants)의 생산을 감소시킨다. 따라서 이러한 염증반응을 없앴으로써 민부근근육세포(smooth muscle cells)와 섬유모세포(fibroblast)가 증식과 이동을 유도하는 자극이 없어지므로 재협착을 억제할 수 있다.

### 방사선동위원소와 전달방법

방사선 근접치료를 사용되는 방사성동위원소는 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 감마선을 내는 <sup>192</sup>Ir과 베타선을 내는 <sup>32</sup>P, <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y, <sup>90</sup>Y, <sup>188</sup>Re, <sup>166</sup>Ho이 있고, 이는 <sup>192</sup>Ir seeds, <sup>32</sup>P-coated stents, <sup>90</sup>Y wires나 coils, <sup>188</sup>Re solution, <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y seeds나 <sup>166</sup>Ho-coated balloon이나 stent 형태로 근접치료에 사용된다. 방사성동위원소에 따라 여러 가지 장단점을 가지고 있으나 시술할 때 베타선을 내는 <sup>32</sup>P과 <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y은 2분에서 10분으로 짧은 조사시간이 소요되는 반면, 감마선을 내는 <sup>192</sup>Ir은 15분-30분 정도로 더 많은 조사시간이 소요된다. 베타선 방출 방사성동위원소인 <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y(Stent and Restenosis Trial, START)와 <sup>32</sup>P (Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-sent Trial, INHIBIT)와 감마선을 내는 <sup>192</sup>Ir (the

GAMMA-1 study)을 이용한 무작위 다기관연구에서 반복적인 중재술 빈도나 주요 심장 관련 사고를 현저히 줄이는 결과를 보였다. 따라서 각각의 방사성동위원소의 장단점이 나 쉽게 구입할 수 있는 지를 고려하여 선택하는 것은 무방할 것으로 생각된다.

방사선 국소치료에서 사용하고 방법은 카테터를 이용한 방사선원 철사 시스템(catheter-based source wire system) 뿐만 아니라 방사성동위원소 코팅 스텐트(radioactive stents), 액체 방사성동위원소를 채운 풍선카테터(balloon catheter filled with liquid source), 가스성 방사성동위원소를 채운 풍선카테터(balloon catheter filled with gaseous radioisotopes), 방사성 풍선막 풍선카테터(balloon catheter with radioactive membrane) 등이 있다. 이 중 카테터를 이용한 방사선원 철사 시스템이 가장 흔히 쓰고 유용성이 높은 방법이다.

카테터를 이용한 방사선원 철사 시스템은 <sup>192</sup>Ir, <sup>32</sup>P, <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y과 같은 방사선 선원을 0.014에서 0.040 인치 철사 끝에 들어갈 수 있는 금속성 통(canister)나 종자(seed)로 만들 수 있다. 표적 병변에 대한 PTCA나 stent 삽입 후에 끝이 막힌 3 - 5 Fr 카테터를 표적병소를 걸쳐 위치시킨 후 그 내강을 통해 원위부 첨단(distal tip)에 방사선 선원을 포함하는 철선을 진입시켜 방사선 선원이 표적병변에 걸릴 때까지 하방쪽으로 진행시킨다. 이 과정은 후장진(afterloading)이라고 하고 수동이나 모터로 움직일 수 있다(motor-driven unit). 미국식품의약청(FDA)에서 방사선 근접치료로 승인된 것은 감마선을 이용하는 Cordis CheckMate (Cordis Corporation, Miami, PL)와 베타선을 이용한 것으로 Guidant Galileo III (Guidant, Indianapolis, IN)와 Novoste BetCath (Novoste, Nacorss, GA)가 있는데 여러 가지 이유로 현재는 Novoste BetaCath system이 가장 보편화되었다.<sup>12,13,14,15</sup>

방사성동위원소 코팅 스텐트는 PCI를 받는 많은 환자에서 스텐트 삽입이 이루어지므로 방사선의 전달과정이 따로 필요하지 않기 때문에 더욱 효과적이고 시술하기 쉬운 점이 있다. 하지만 <sup>32</sup>P 코팅 스텐트를 이용한 초기 임상연구에서 50% 정도의 비교적 높은 재협착률을 보였는데 이는 대개 스텐트 변연부의 내막 증식 때문이었다.<sup>16</sup> 본 병원에서 <sup>166</sup>Ho 코팅 스텐트를 사용한 동물실험에서 신생내막 증식을 억제 하였으나 스텐트 시술 부위에 많은 염증 세포의 침윤과 함께 혈전이 형성되었음을 보고한 바 있다.<sup>17</sup> 따라서 방사성동위원소 코팅 스텐트는 이러한 문제점이 해결되어야 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 방사성동위원소 액체<sup>18,19</sup>나 기체<sup>20</sup> 풍선도자의 경우 풍선이 터질 위험이 있고 그런 경우에 방사성동위원소가 혈중으로 퍼져나갈 수 있다. 이 때문에 국내에서 <sup>188</sup>Re-MAG<sub>3</sub>나 <sup>188</sup>Re-DTPA를 임상연구에 사용하고 있다.

**Table 1.** Results of Published Human Studies Examining the Role of Catheter-based Intracoronary Brachytherapy and Radioactive Stents for Native Coronary and In-stent Restenosis

	No.	Study of in-stent restenosis	Source	Dose (Gy)	Stent-activity ( $\mu\text{Ci}$ )	Follow-up (months)	Restenosis (%)		Clinical events (%)	
							Radiation	Placebo	Radiation	Placebo
<b>Randomized</b>										
SCRIPPS <sup>22,23,24)</sup>	55	Yes	<sup>192</sup> Ir	26	-	36	33	64	50	79
WRIST <sup>25,26)</sup>	130	Yes	<sup>192</sup> Ir	15	-	6	19	58	29	68
PREVENT <sup>27)</sup>	105	No	<sup>32</sup> P	0, 16, 20, 24	-	6	8	39	26	32
GAMMA-1 <sup>28)</sup>	252	Yes	<sup>192</sup> Ir	30	-	9	22	51	28	44
START <sup>29,30)</sup>	476	Yes	<sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	18 or 23	-	8	29	45	19	29
INHIBIT <sup>31)</sup>	332	Yes	<sup>32</sup> P	20	-	9	26	52	24	34
SVG-WRIST <sup>32)</sup>	120	Yes	<sup>192</sup> Ir	14 or 18	-	6	21	44	32	63
SPARE <sup>33)</sup>	187	No	<sup>188</sup> Re	17.4	-	9	19	46	15	23
<b>Non-randomized</b>										
<b>Cather-based</b>										
Beta-WRIST <sup>34)</sup>	50	Yes	<sup>90</sup> Y	21	-	6	22	-	34	-
Hoher et al. <sup>36)</sup>	28	No	<sup>188</sup> Re	15	-	6	12	-	50	-
BERT <sup>35)</sup>	23	No	<sup>90</sup> Sr/ <sup>90</sup> Y	12-16	-	6	15	-	13	-
Condado et al. <sup>37)</sup>	21	No	<sup>192</sup> Ir	18-25	-	6-14	27	-	33	-
Verin et al. <sup>38)</sup>	15	No	<sup>90</sup> Y	18	-	6	40	-	33	-
<b>Radioactive Stents</b>										
Albiero et al. <sup>39)</sup>	82	Yes	<sup>32</sup> P	-	0.75-3.0	6	52	-	52	-
			<sup>32</sup> P	-	3.0-6.0	6	41	-	43	-
			<sup>32</sup> P	-	6.0-12.0	6	50	-	52	-
IRIS <sup>40)</sup>	26	Yes	<sup>32</sup> P	-	0.75-1.5	6	17	-	0	-

다른 방사선 전달 방법은 방사성 풍선막으로 <sup>32</sup>P로 채워진 중합체가 풍선 물질의 두 층 사이에 끼워져 있어 풍선이 확장할 때 방사성 풍선막이 혈관 벽 가까이 도달하게 되어 비교적 균등한 방사선량을 혈관 내강 표면에 제공한다. 이는 풍선 물질로부터의 방사선이 누출될 위험이 매우 낮은 장점이 있다. 본 병원에서도 <sup>166</sup>Ho 부착 풍선도자에 대한 동물 및 임상실험 결과를 보고한 바 있다.<sup>21)</sup>

### 방사선 근접치료의 임상연구

PCI 후 발생하는 재협착을 예방 효과와 안전성에 대한 동물실험과 임상실험이 많이 진행되어 왔고, 그 효과를 증명하기에 이르렀다. 방사선 근접치료에 대한 8개의 이중 맹검 무작위 연구결과가 발표되었고, 여러 비무작위 연구에서도 재협착 방지 효과를 확인하였다.(Table 1) 여기서는 재협착을 보인 환자를 대상으로 이중 맹검 무작위 임상연구 결과를 중심으로 기술하고자 한다.

SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-Stenting) 연구가 PCI 후 방사선 근접치료의 재협착에 대한 효과를 검증한 첫 번째 시도였다.<sup>22)</sup> 이 연구에서는 55명 환자에서 스텐트 설치 후 20분에서 45분 동안 풍선으로 확장시킨 후에 <sup>192</sup>Ir으로 조사하였다. 시술 후 첫 30일 동안은 특이한 임상 사건은 없었고, 6개월 후 추적 관동맥조영술에서 근접치료군에서 17%, 대조군에서 54%의 재협착이 있었다(p<0.05). 그리고 3년이 경과한 후 재협착율이

근접치료군에서 33%으로 대조군의 64%보다 유의있게 낮았다(p<0.05). 또한 심장사, 심근경색과 표적 병소의 재관류치료가 필요한 주요 심장관련사건이 유의있게 적었다(23% vs 55%, p=0.01).<sup>23)</sup> 그리고 5년 추적검사 결과, 표적 병소 재개통술(target lesion revascularization)이 대조군에 비해 적었으며(23.1% vs 48.3%, p=0.05), 5년 무사고 생존율이 대조군에 비해 매우 높았다(61.5% vs 34.5%, p=0.02).<sup>24)</sup>

WRIST (Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial)에서도 스텐트 재협착을 보인 130명의 환자에서 <sup>192</sup>Ir을 사용하였다. 6개월 후 방사선 근접치료를 받은 환자의 53%에서 혈관신생내막 조직의 퇴화와 함께 내경이 증가하였다. 이때 시행한 관동맥 조영술에서 재협착율도 대조군에 비해 낮았고(19% vs 58%, p=0.001), 주요 심장관련사건 또한 근접치료를 받은 군에서 재협착율이 적었다(29% vs 68%, P<0.001).<sup>25,26)</sup>

<sup>32</sup>P을 이용한 PREVENT (Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial)에서 주요 심장관련사건이 대조군에 비교하여 유의있게 낮지는 않았지만(26% vs 32%, p=NS) 재협착율은 현저히 낮았다(8% vs 39%, p=0.012).<sup>27)</sup>

22기관의 스텐트 협착 환자 252명을 대상으로 한 GAMMA-1 연구는 <sup>192</sup>Ir 효과를 연구하였는데 6개월 추적검사서 근접치료군에서 스텐트 재협착이 58%의 감소를 보였고, 병소 내 재협착 또한 43% 감소를 보였다. 또한 9개월 후 주요 심장관련사건 또한 약 36%의 감소를 보였다.<sup>28)</sup>

<sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y을 사용하는 Beta-Cath system의 스텐트 재협착

억제 효과를 평가한 START (Stent And Radiation Therapy) 연구는 스텐트 재협착 환자 472명을 대상으로 하였고, 9개월 후 재협착이 근접치료를 받은 혈관은 28.8%로 대조군 45.2%에 비해 유의하게 낮았고( $p=0.001$ ), 심장사, 심근경색과 표적 혈관 재개통술과 같은 주요 심장관련사건도 현저히 낮았다(19.1% vs 28.7%,  $p=0.024$ ).<sup>29)</sup>  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  근접치료 2년 후 표적 혈관 재개통술이 25% 감소하였고, 표적 혈관 재개통술이나 주요 심장관련사건이 없을 확률 또한 유의하게 증가하였다.<sup>30)</sup>

INHIBIT (Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stent Trial) 연구는 스텐트 재협착 환자 332명을 대상으로  $^{32}\text{P}$ 의 효과에 대해 연구하였는데, 9개월 후 재협착율은 방사선 조사군에서 낮았고(26% vs 52%,  $p<0.0001$ ), 260일 동안 주요 심장관련사건 또한 현저히 낮았다(24% vs 34%,  $p<0.05$ ).<sup>31)</sup>

SVG-WRIST (Saphenous Vein Graft-Washington Radiation for In-stent Restenosis Trial)에서는 이식한 saphenous vein의 스텐트 재협착이 있었던 120명 환자를 대상으로 하였고, PTCA를 시행한 후  $^{192}\text{Ir}$  조사군과 그렇지 않은 대조군으로 나뉘었다. 6개월 후 재협착(21% vs 44%,  $p=0.005$ )이나 12개월 후 발생한 주요 심장관련사건(32% vs 63%,  $p<0.001$ ) 모두 현저히 낮았다.<sup>32)</sup>

국내에서 시행한 SPARE (Seoul National University Hospital Post-Angioplasty Rhenium trial)은 관동맥 협착을 보인 187명을 대상으로  $^{188}\text{Re}$ -DTPA를 채운 풍선도자로 근접치료를 시행하여 3년간 임상소견을 추적하였다. 9개월 후 재협착 발생이 대조군에 비해 현저히 낮았으나(18.9% vs 45.9%,  $p<0.001$ ) 주요 심장관련사건 발생율은 3년까지 양군에서 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>33)</sup>

위에서 살펴본 바와 같이 무작위 임상연구에서는 감마선을 내는  $^{192}\text{Ir}$ 이나 베타선을 내는  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 과  $^{188}\text{Re}$ -DTPA 이든, 방사선 전달하는 방법에 무엇이든 간에 재협착을 감소시키고 주요 심장사건 발생을 낮추는데 유용한 방법임을 확인할 수 있었다. 또한 여러 개의 비무작위 임상연구에서 재협착을 얼마나 억제할 수 있는 지 정확히 평가하기 힘들지만 카테터이든 스텐트이든 그 방법은 유용한 도구가 될 것으로 예상된다.<sup>34-40)</sup>

국내의 방사선 근접치료 연구 대부분에서  $^{188}\text{Re}$ 과  $^{166}\text{Ho}$ 를 사용하고 있고,  $^{188}\text{Re}$ 은  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  발생기(Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee)를 구입이 가능하고,  $^{166}\text{Ho}$  또한 국내에서 생산 및 공급이 가능하기 때문에 주로 사용하고 있다. 방사선 근접치료에서  $^{188}\text{Re}$ 과  $^{166}\text{Ho}$ 의 화학적 안정성과 혹시 발생할 수 있는 혈액 내로 누출될 경우에 인

체에서 손쉽게 배출되도록 DTPA나  $\text{MAG}_3$ 에 표지한  $^{188}\text{Re}$ -DTPA<sup>41,42)</sup>나  $^{188}\text{Re}$ - $\text{MAG}_3$ ,<sup>43-45)</sup>  $^{166}\text{Ho}$ -DTPA<sup>46)</sup>를 동물 실험 및 임상연구를 하고 있다. 무작위, 다기관연구 BRAHMS study에서 스텐트 재협착을 보인 환자에서 커팅 벌룬 성형술 후에  $^{166}\text{Ho}$ -DTPA를 채운 풍선도자를 이용하여 혈관벽 내 1 mm의 깊이에 18 Gy가 조사되도록 방사선 근접치료를 시행하였다.<sup>46)</sup> 8개월 후 추적 관상동맥조영술에서 재협착율은 대조군(39.3%)에 비해  $^{166}\text{Ho}$ -DTPA 조사군(17.1%)에서 유의하게 낮아( $p=0.042$ ) 이미 기술한 외국의 성적과 유사하였다. 그러나 1년 주요 심장 관련사건은 양 군간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 재협착(스텐트 재협착 32명과 풍선 확장 후 재협착 6명)을 보인 38명의 환자에서  $^{188}\text{Re}$ -DTPA로 혈관접촉면에서 1.0 mm의 깊이에 17.6 Gy가 조사한 SPARE trial에서 20-50개월간 장기 추적 관찰한 결과 사망이나 심근경색은 발생하지 않았으나 목표 혈관 재개통술 환자는 방사선 치료군 2명(7.4%)로 대조군 5명(45.5%)에 비해 유의하게 낮았다( $p=0.017$ ).<sup>41)</sup>

지금까지 살펴본 바와 같이 방사선 근접치료는 PCI 후에 관동맥이나 스텐트 재협착을 억제하는데 유용하였다. 최근에 약물용출 스텐트와 방사선근접치료의 효과에 비교연구가 있는데 현재까지는 Sirolimus나 Paclitaxel 용출 스텐트가 방사선 근접치료보다 임상결과와 관동맥조영술 결과가 더 우수하다고 보고되었다.<sup>47,48)</sup> 그러나 방사선 근접치료에서 발생할 수 있는 합병증이나 문제점 등을 개선하고 새로운 전달체계를 도입하고, 복잡하고 미만성 스텐트 재협착 환자 등 환자 선택을 잘 한다면 재협착 치료에서 약물 용출 스텐트 시술법의 새로운 대안으로 발전할 것으로 생각된다.<sup>49)</sup>

## 방사선 근접치료의 합병증

많은 환자에서 방사선 근접치료가 세포 증식 과정을 억제하고 재발성 재협착을 줄이지만 소수의 환자에서는 이러한 방사선 근접치료가 실패한 경우가 발생하였다. 이러한 실패의 두 가지 주요 기전은 후기 혈전 형성(late thrombosis)과 방사선 근접치료 변연부 재협착(edge restenosis)으로 생각된다.

### 1. 후기 혈전 형성(late thrombosis)

방사선 근접치료 이후 30일 이후에 발생하는 후기 혈전 형성은 방사선 선원이나 그 전달방법과 무관하게 3~10%의 환자에서 관찰되었다.<sup>28,50)</sup> 이러한 후기 혈전 형성은 대부분 방사선 근접치료 1~9개월에 표적 병변이 완전히 막힘으로써 급성 심근경색증의 형태로 나타나서 방사선 근접치료의 심각한 제한점으로 대두되었다. 이러한 후기 혈전 형성은 방

사선 근접치료 도중 혹은 직후에 새로운 스텐트를 삽입하거나 혈전 형성 이전 1~2개월 내에 항혈소판 요법을 중단한 경우에 발생하였다.<sup>15,18)</sup> 스텐트가 혈관 내막을 막고, 방사선이 혈관확장술 부위의 내피세포증식을 지연시킴으로써 정상적으로 치유되지 못하게 되어 스텐트에 혈소판과 섬유소가 축적되어 혈전이 형성된다. 따라서 이러한 후기 혈전 형성을 막기 위해서는 첫째, 방사선 근접치료 도중 혹은 직후에 새로운 스텐트 삽입을 피하고 심각한 내막 박리가 있는 경우에만 스텐트를 삽입하는 것이다. 둘째, Aspirin, thienopyridine 과 같은 항혈소판 요법을 방사선 국소치료 후 최소한 6개월간 투여하는 것이다.<sup>51)</sup> 따라서 방사선 근접치료를 받은 환자에서 최근 경향은 치료 이후 Aspirin과 thienopyridine을 스텐트를 삽입하지 않은 환자에서는 최소 6개월간, 그리고 스텐트를 삽입한 환자에서는 최소 12개월간 투여하는 것을 권고하고 있다.

## 2. 변연부 재협착(edge restenosis)

방사선 근접치료 영역 중앙의 신생혈관내막을 충분히 억제했음에도 불구하고 근위부와 원위부의 변연부에서 새로운 협착이 일어날 수 있는데 이러한 모순된 협착의 혈관조영술에서 보이는 경우를 변연부 효과라고 한다. 이는 방사성동위원소 코팅 스텐트의 가장 큰 단점이며 카테터를 이용한 경우에도 보일 수 있다.<sup>16)</sup> 변연부 재협착에 대한 많은 가설들 중 하나가 방사선 치료 변연부에서 방사선 농도가 급격히 감소함으로써 그 부위에 신생혈관내막 증식을 자극한다는 것이다. 동물 실험에서 치료 농도 이하의 방사선 요법은 오히려 신생혈관내막의 증식을 자극한다는 보고가 있었다.<sup>52)</sup> 또 하나의 가설은 'geographical miss'라는 개념으로 방사선 근접치료가 표적 병변을 완전히 덮지 못하는 경우에 변연부 재협착이 잘 발생한다는 것이다.<sup>53)</sup> 이로 인해 방사선 치료 변연부에서는 불충분한 농도의 방사선이 전달되므로 스텐트 자체의 혈관 손상과 맞물려 치료 농도 이하의 방사선 농도로 인해 과도한 신생혈관내막 증식이 일어나게 된다. 따라서 방사선 근접치료를 시행할 경우에는 방사선 근접치료의 양쪽 변연부를 포함할 수 있는 넓은 치료 영역(wide therapeutic margin)을 적용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

## References

1. Arjomand H, Turi ZG, McCormick D, Goldberg S. Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future directions. *Am Heart J* 2003;146:787-96.
2. Giedd KN, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging following percutaneous coronary intervention: the importance of restenosis,

- disease progression, and directed reintervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:328-36.
3. Kaluza GL, Raizner AE. Brachytherapy for restenosis after stenting for coronary artery disease: its role in the drug-eluting stent era. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:601-7.
4. Beyar R. Novel approaches to reduce restenosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1015:367-78.
5. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:26-34.
6. Garratt KN, Holmes DR, Bell MR, Bresnahan JF, Kaufmann UP, Vlietstra RF, et al. Restenosis after directional coronary atherectomy: differences between primary atheromatous and restenosis lesions and influences of subintimal tissue resection. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1665-71.
7. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Popma JJ, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasound insights into mechanisms of stenosis formation and restenosis. *Cardiol Clin* 1997;15:17-29.
8. 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.
9. Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Mizuno O, Fukazawa H, Kurosaki K, et al. Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart* 2000;84:83-7.
10. Rubin P, Williams JP, Riggs PN, Bartos S, Sarac T, Pomerantz R, et al. Cellular and molecular mechanisms of radiation inhibition of restenosis. Part I: role of the macrophage and platelet-derived growth factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:929-41.
11. Sarac TP, Riggs PN, Williams JP, Feins RH, Baggs R, Rubin P, et al. The effects of low-dose radiation on neointimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 1995;22:17-24.
12. Metzendorf MT. Intracoronary radiotherapy for restenosis. *N Engl J Med* 2001;344:1796-7.
13. Del Negro A. Bringing vascular brachytherapy to the US forefront: FDA approves two radiation systems for in-stent restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 2001;2:119-23.
14. SoRelle R. Two intravascular brachytherapy systems approved by FDA. *Circulation* 2000;102:E9041-3.
15. Sapirstein W, Zuckerman B, Dillard J. FDA approval of coronary-artery brachytherapy. *N Engl J Med* 2001;344:297-9.
16. Albiero R, Nishida T, Adamian M, Amato A, Vagheti M, Corvaja N, et al. Edge restenosis after implantation of high activity (32P) radioactive beta-emitting stents. *Circulation* 2000;101:2454-7.
17. Lee DC, Jeong MH, Kim KH, Bom HS, Hong YD, Park KB, et al. The effects of <sup>166</sup>Ho-loaded radioactive stent in a porcine model. *Korean Circ J* 2002;32:479-84.
18. Reynen K, Kockeritz U, Kropp J, Wunderlich G, Knapp FF, Schmeisser A, et al. Intracoronary radiotherapy with a (188)rhennium liquid-filled PTCA balloon system in in-stent restenosis: acute and long-term angiographic results, as well as 1-year clinical follow-up. *Int J Cardiol* 2004;95:29-34.
19. Park S, Kang WC, Rhee JH, Ko YG, Choi D, Jang Y, et al. Intracoronary <sup>166</sup>Holmium brachytherapy combined with cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Cardiovasc Radiat Med* 2003;4:119-25.
20. Apple M, Waksman R, Chan RC, Vodovotz Y, Fournadjiev J, Bass BG. Radioactive <sup>133</sup>Xenon gas-filled balloon to prevent restenosis: dosimetry, efficacy, and safety considerations. *Circulation* 2002;106:725-9.

21. Kim W, Jeong MH, Park OY, Rhew JY, Bom HS, Choi SJ, et al. Effects of beta-radiation using a holmium-166 coated balloon on neointimal hyperplasia in a porcine coronary stent restenosis model. *Circ J* 2003;67:625-9.
22. 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;336:1697-703.
23. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-5.
24. Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002;105:2737-40.
25. Waksman R, White LR, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
26. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation* 2003;107:1744-9.
27. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
28. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
29. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, et al. Randomized trial of <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
30. Silber S, Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, et al. Two-year clinical follow-up of <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y beta-radiation versus placebo control for the treatment of in-stent restenosis. *Am Heart J* 2005;149:689-94.
31. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis. *Lancet* 2002;359:551-7.
32. Waksman R, Ajani AE, White RL, Chan RC, Satler LF, Kent KM, et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med* 2002;346:1194-9.
33. Kim KI, Bae J, Kang HJ, Koo BK, Youn TJ, Kim SH, et al. Three-year clinical follow-up results of intracoronary radiation therapy using a rhenium-188-diethylene-triamine-penta-acetic-acid-filled balloon system. *Circ J* 2004;68:532-7.
34. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, et al. Intracoronary  $\beta$ -radiation therapy inhibits recurrences of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:1895-8.
35. King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998;97:2025-30.
36. Hoher M, Wohrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Osterhues HH, et al. Intracoronary beta-irradiation with a liquid (188)re-filled balloon: six-month results from a clinical safety and feasibility study. *Circulation* 2000;101:2355-60.
37. Condado JA, Waksman R, Gurdziel 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.
38. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, et al. Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 1997;95:1138-44.
39. Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, Amato A, Vaghetti M, Di Mario C, et al. Short- and intermediate-term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan Dose-Response Study. *Circulation* 2000;101:18-26.
40. Wardeh AJ, Kay IP, Sabate M, Coen VL, Gijzel AL, Ligthart JM, et al. Beta-Particle-emitting radioactive stent implantation. A safety and feasibility study. *Circulation* 1999;100:1684-9.
41. Jo SH, Kim KI, Koo BK, Lee MM, Park SJ, Seo JB, et al. Long-Term Follow-Up Results of Intracoronary Beta-Radiation Therapy with a Rhenium-188 Diethylene Triamine Penta-Acetic Acid-Filled Balloon. *Korean Circulation J* 2003;33:723-9.
42. Bae JW, Kang HJ, Kim KI, Cho YS, Youn TJ, Koo BK, et al. Long-Term Effect of Repeated Brachytherapy in Intracoronary Brachytherapy Failed Lesions. *Korean Circulation J* 2004;34:937-44.
43. Oh SJ, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee SW, Kim MK, et al. Long-Term Outcomes after Treatment of Diffuse In-Stent Restenosis with Rotational Atherectomy Followed by Beta-Radiation Therapy with a <sup>188</sup>Re-MAG<sub>3</sub>-Filled Balloon. *Korean Circulation J* 2004;34:930-6.
44. Park SW, Kim JH, Choi SC, Hong MK, Moon DH, Oh SJ, et al. Treatment of Diffuse In-stent Restenosis with Rotational Atherectomy Followed by Radiation Therapy with a <sup>188</sup>Re-MAG<sub>3</sub>-Filled Balloon. *Korean Circulation J* 2001;31:466-75.
45. Lee BK, Hong MK, Lee MJ, Kim DS, Lee SW, Park CB, et al. Late Intravascular Ultrasound Findings of Patients Treated with Brachytherapy for Diffuse In-Stent Restenosis. *Korean Circulation J* 2004;34:856-64.
46. Kim SH, Kim HM, Cha KS, Choi DH, Ko YG, Gwon HC, et al. Effect of Vascular BRACHYtherapy using Holmium-166 Liquid Balloon System after Cutting Balloon Angioplasty in Patients with Stent Restenosis (BRAHMS Study). *Korean Circulation J* 2005;35:591-6.
47. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISr randomized trial. *JAMA* 2006;295:1264-73.
48. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1253-63.
49. Mukherjee D, Moliterno DJ. Brachytherapy for in-stent restenosis: a distant second choice to drug-eluting stent placement. *JAMA* 2006;295:1307-9.
50. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:65-8.
51. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, et al. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001;103:2332-5.

52. Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwartz A, Wiedermann JG, Marboe C. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:767-75.
53. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radiooncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000;101:2467-71.