

아급성 관상동맥 스텐트 혈전증에서 Ticagrelor를 사용한 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실

고준권 · 김지송 · 정승준 · 김성종 · 김병식 · 김유신 · 신정훈

A Case of Ticagrelor Rescue Therapy in a Patient with Subacute Stent Thrombosis

Jun Kwon Ko, Ji Soong Kim, Sung Jun Chung, Seong Jong Kim, Byung Sihk Kim, You Shin Kim, and Jeong Hun Shin

Departments of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Stent thrombosis (ST) is a rare but catastrophic complication of a drug-eluting stent. Although dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel significantly reduces the occurrence of ST, it continues to occur and is occasionally associated with clopidogrel resistance. Here, we describe a 71-yr-old man with subacute stent thrombosis and clopidogrel resistance following drug-eluting stent implantation who underwent successful ticagrelor rescue therapy. (Korean J Med 2014;87:598-602)

Keywords: Drug-Eluting Stents; Thrombosis; Clopidogrel; Ticagrelor

서 론

아스피린과 클로피도그렐의 복합요법은 관상동맥 중재술을 시행한 환자에서 널리 이용되고 있으며, 스텐트 혈전증의 발생 빈도를 낮추는 데 크게 기여하였다. 클로피도그렐을 투여함에도 혈소판의 활성화가 증가되어 있는 클로피도그렐 저항성은 스텐트 혈전증의 중요한 원인 중 하나이다. 최근에는 이러한 문제점을 극복하기 위한 새로운 항혈소판 제제들이 개발되어 사용되고 있다[1].

저자들은 급성 심근경색으로 관상동맥 중재술을 시행한 후 발생한 스텐트 혈전증 환자에서 클로피도그렐 저항성이 증명되어 Ticagrelor를 이용한 구조요법을 통해 치료한 1예

를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 이○○, 71세 남자

주소: 어지러움과 흉통

현병력: 내원 2시간 전부터 지속적인 어지러움과 흉통을 주소로 응급실 내원하였다.

과거력: 4년 전 소뇌 경색을 진단받았으며 아스피린 100 mg, 클로피도그렐 75 mg을 복용 중이었다.

가족력 및 사회력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 응급실 내원 당시 의식은 명료하였으나 활력

Received: 2013. 10. 13
Revised: 2014. 2. 21
Accepted: 2014. 2. 24

Correspondence to Jeong Hun Shin, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 153 Gyeongchun-ro, Guri 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2234, Fax: +82-31-560-2598, E-mail: cardio.hyapex@gmail.com

Copyright © 2014 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.

징후는 혈압은 70/40 mmHg, 맥박 38회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.2°C였으며 흉부 청진과 신경학적 검진 등 다른 이학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 16,500/mm³, 혈색소 16.2 g/dL, 혈소판 88,000/mm³였다. CK-MB 58.1 ng/mL, myoglobin 2,424.1 ng/mL, Troponin-I 1.93 ng/mL로 상승 소견을 보였고, 생화학 검사에서 AST 71 IU/L, ALT 71 IU/L, BUN 19 mg/dL, Cr 1.3 mg/dL, BNP 52 pg/mL, 혈액응고 검사에서 PT 9.9초(INR 0.85), aPTT29초로 측정되었다.

심전도 및 흉부 방사선: 내원 시 심전도에서 분당 38회의 접합부 이탈 율동을 보이며, II, III, aVF 및 V1-3 유도에서 상향의 1 mm 높이 이상의 ST분절의 상승이 관찰되었으며 I, aVL 유도에서 대상성 변화가 관찰되었다(Fig. 1A). 단순 흉부 촬영에서 심비대 및 경도의 폐울혈이 관찰되었다.

치료 및 경과: 임상 증상, 심근 효소 검사, 심전도 소견으로 하벽의 급성 심근 경색으로 진단하였으며, morphine과 heparin을 정맥으로 투여하였고, aspirin 300 mg과 clopidogrel 600 mg을 경구로 투여한 후 응급 관상동맥 조영술을 시행하였다. 관상동맥 조영술 시행할 당시 의식은 혼미(stupor)한 상태였으며, 활력징후는 혈압은 측정되지 않았다. 급성 심근 경색증에 의한 심인성 쇼크 상태로 판단되었으며, 기관 삽관

및 심폐소생술을 시행하였고 반복적으로 심실 빈맥이 발생하여 체외막 산소화 장치를 먼저 시행한 후 관상동맥 조영술을 시행하였다. 체외막 산소화 장치는 Emergency Bypass System (EBS; CAPIOX SP-101, Terumo corporation, Japan)을 이용하였으며 캐놀러(cannula)는 오른쪽 대퇴 동맥과 정맥을 통해 삽입하였다. 체외막 산소화 장치를 하면서 왼쪽 대퇴동맥을 이용하여 관상동맥 조영술을 시행하였으며, 근위 우측 관상동맥 근위부의 혈전에 의한 완전 협착이 확인되어 풍선 확장술 및 스텐트(Promus Element 3.5 × 20 mm, Boston Scientific Corporation, Boston USA; 20기압) 삽입술을 시행하였다 (Fig. 2).

관상동맥 중재술 시행 후 중환자실에서 기계환기 및 체외막 산소화 장치를 유지하며 치료하였고 심전도에서 ST분절 상승이 해소되었으며(Fig. 1B), 이후 활력 징후가 안정되어 입원 5일째 체외막 산소화 장치 이탈에 성공하였다. 입원 7일째 기계환기 이탈을 시행하였으나 1시간 후 환자는 다시 호흡 부전을 보였다. 당시 환자의 활력 징후는 혈압 70/40 mmHg, 맥박 40회/분, 호흡수 30회/분, 체온 36.8°C였고, 심전도에서 II, III, aVF 유도에서 2 mm 높이의 ST분절의 상승이 다시 관찰되었다(Fig. 1C). 기관 삽관 재시행 및 승압제를 사용하였으며 응급으로 관상동맥 조영술을 시행하였다. 우측

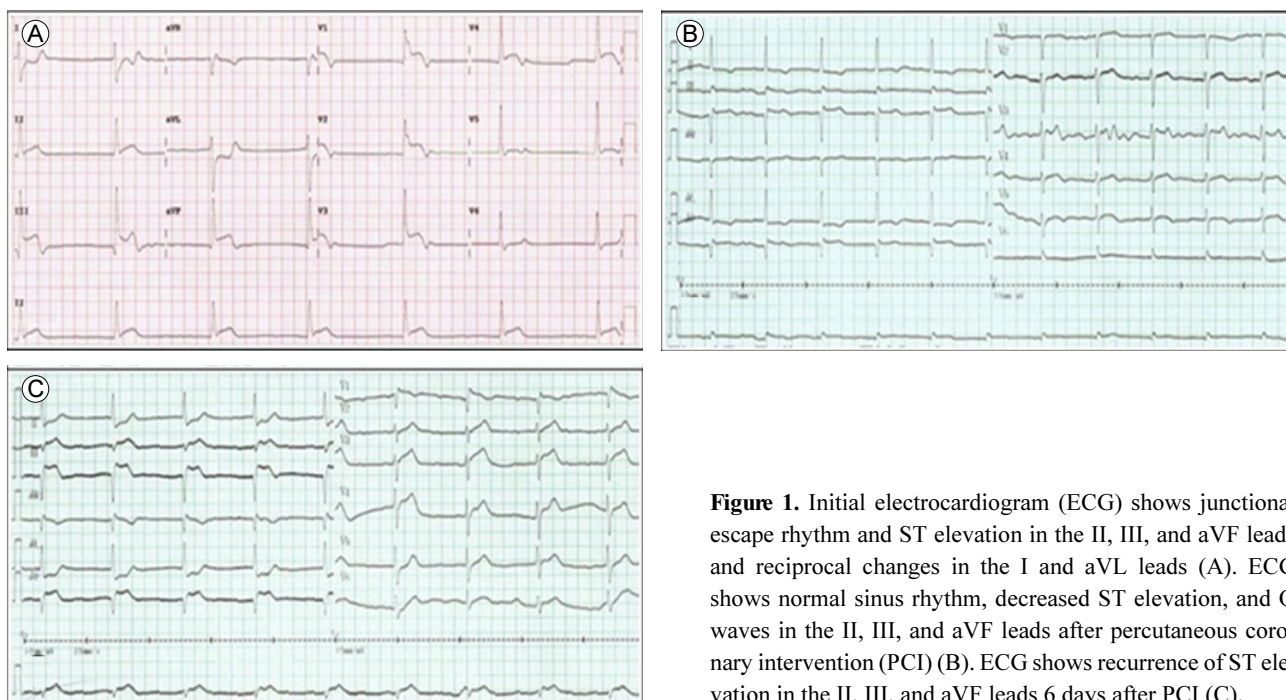


Figure 1. Initial electrocardiogram (ECG) shows junctional escape rhythm and ST elevation in the II, III, and aVF leads and reciprocal changes in the I and aVL leads (A). ECG shows normal sinus rhythm, decreased ST elevation, and Q waves in the II, III, and aVF leads after percutaneous coronary intervention (PCI) (B). ECG shows recurrence of ST elevation in the II, III, and aVF leads 6 days after PCI (C).

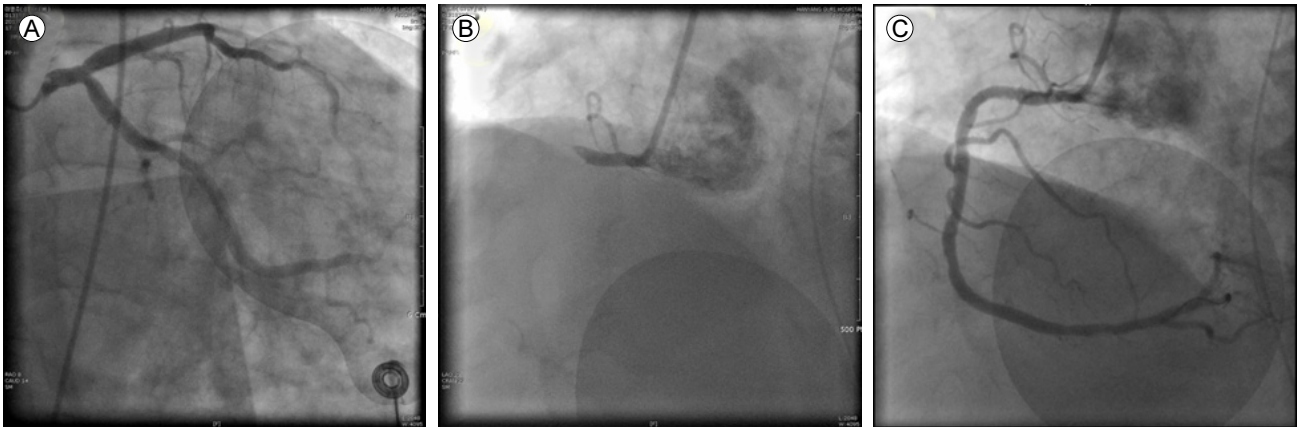


Figure 2. Coronary angiography. (A) Left coronary angiography shows no significant stenotic lesion and TIMI 3 flow. (B) Right coronary angiography shows total occlusion in the proximal portion. (C) Right coronary angiography shows successful revascularization after percutaneous coronary intervention. TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

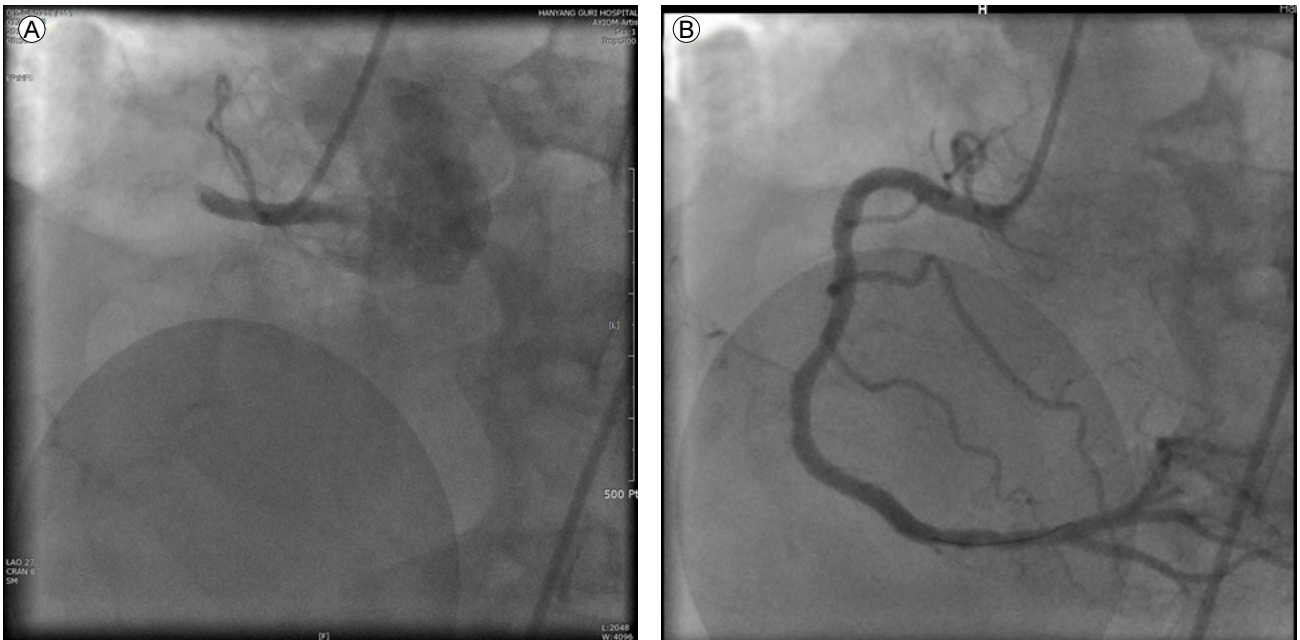


Figure 3. Coronary angiography. (A) A stent thrombosis developed 6 days after percutaneous coronary intervention (PCI). (B) Right coronary angiography shows successful revascularization without periprocedural complications after PCI.

관상동맥 근위부의 스텐트 내 혈전에 의한 완전 폐색이 관찰되었다(Fig. 3). 풍선 확장술(NC Quantum 3.0 × 8 mm, Boston Scientific Corporation, Boston, USA) 및 스텐트(Xience prime 4.0 × 23 mm, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA; 12기압) 삽입술 후 고압력 풍선 확장술(Empira NC 4.0 × 10 mm, Cordis, Bridgewater, NJ, USA; 18기압)을 시행하였다.

아스피린과 클로피도그렐의 적절한 투여 중 발생한 스텐

트 혈전증에 대해 클로피도그렐 저항성을 고려하여 혈소판 기능 검사(VerifyNow P2Y12 assay)를 시행하였고, 275 PRU의 고혈소판 활성도를 보였다. 클로피도그렐 저항성이 있는 것으로 판단되었고, 뇌경색 과거력을 고려하여 클로피도그렐을 Ticagrelor로 교체하여 초기 loading dose로 180 mg 투여 후 90 mg bid로 유지하였다. Ticagrelor 투여 3일 후 재시행한 혈소판 기능 검사 결과 혈소판 활성도가 10 PRU로 감소하

었다. 이후 환자는 흉통 및 심전도의 변화 없이 안정되어 입원 19일째 퇴원하였다. 현재 aspirin 100 mg과 Ticagrelor 90 mg bid로 유지하며 외래 추적 증으로 6개월 동안 증상의 재발은 없었다.

고찰

아스피린과 P2Y12 수용체 억제제인 클로피도그렐 복합요법은 관상동맥 중재술을 시행한 환자에서 표준약물 치료로 사용되어 왔으며 급성 관상동맥 증후군 환자의 생존율을 향상시켰다[1]. 이러한 항혈소판제제는 급성 관상동맥 증후군 환자 치료에서 혈소판의 응집 차단으로 혈전 형성을 억제하는데, 클로피도그렐의 경우 개인마다 약제에 대한 반응이 다양하며 클로피도그렐 내성을 가진 환자들은 심혈관계 사건의 발생 위험이 높은 것으로 보고되었다[2].

클로피도그렐 저항성은 초기에 클로피도그렐 사용 전후의 혈소판 기능 결과를 비교하여 반응 정도에 따라 저항성을 정의하였으나[3], 임상에서 치료 전후의 혈소판 기능 검사 시행의 어려움이 있었다. 이후 임상 결과가 축적되면서 클로피도그렐 사용 중 보이는 혈소판 기능이 관상동맥 질환 환자의 허혈성 임상 사건의 발생에 더 관련성이 있다고 보고되어 ‘고혈소판 활성도(High on-clopidogrel platelet reactivity, HPR)’ 개념이 현재 임상에서 사용되고 있다[4].

클로피도그렐의 경우 늦은 onset time, 흡수 및 대사과정에서 약물 상호 작용, 효소의 유전자 변이형 등으로 제한점을 받고 있으며, 2009년 동양인 환자들을 대상으로 CYP2C19 genotype과 HPR 관련성에 대한 연구를 참조하면 CYP2C19*2/*3 변이 유전자를 갖은 한국인 심근경색증 환자에게서 HPR 위험성이 2.3배 높으며 클로피도그렐 치료 중 허혈성 임상사건의 발생 위험성 또한 증가시킨다고 보고되었다[5].

스텐트혈전증은 기간에 따라 급성(24시간 이내), 아급성(30일 이내), 후기(30일 이후)로 나누어지며 유발요인으로 당뇨병, 만성신부전, 고령, 심근경색, 혈소판제제 저항성 등의 환자 요인, 작은 혈관 직경, 만성 동맥폐색증 등의 병변 요인, 스텐트의 팽창 부족, 스텐트의 불완전 부착 등의 시술관련 요인이 알려져 있다[6]. 항혈소판제제 저항성을 보이는 HPR이 있는 환자의 경우는 주로 30일 이내의 초기 스텐트 혈전증이 보였다[7].

이러한 클로피도그렐 저항성이 있는 환자의 치료방법으로

과거에는 클로피도그렐 증량 혹은 Cilostazol과 병합한 요법을 사용하였으나 최근 GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNowassa-Impact on Thrombosis And Safety) clinical trial에서는 일반적인 dual antiplatelet 치료와 예후 차이를 보이지 않는다고 발표되었다. 최근 개발된 prasugrel, ticagrelor와 같은 새로운 항혈소판제제는 클로피도그렐에 대한 약물 저항성을 획기적으로 낮춰 스텐트 혈전증을 포함한 심혈관계 사건의 발생 위험을 낮춘다고 보고되었다. TRITON TIMI 38 연구 결과에 의하면 prasugrel을 투여한 환자들의 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색 및 뇌졸중 복합 발생 위험은 클로피도그렐을 투여한 환자에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(hazard ratio [HR] 0.81; 95% confidence interval [CI] 0.73-0.90). 또한 prasugrel을 투여한 환자들의 스텐트 혈전증 발생 위험도 클로피도그렐을 투여한 군에 비해 현저하게 낮았다(1.1 vs. 2.4%, $p < 0.001$). PLATO 연구 결과에 의하면 ticagrelor를 투여한 환자들의 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중의 복합 발생 위험은 클로피도그렐을 투여한 군에 비해 상대적으로 16% 낮았다(HR 0.84; 95% CI 0.77-0.92). Ticagrelor를 투여한 군의 스텐트 혈전증 발생 위험도 클로피도그렐을 투여한 군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(1.3% vs. 1.9%, $p = 0.009$) [8,9].

하지만 prasugrel을 투여한 환자군의 주요 출혈 발생 위험과 관상동맥 우회술 시행시 출혈이 클로피도그렐에 비해 유의하게 증가하는 것으로 보고되었으며 prasugrel은 두개내 출혈, 활동성 소화 궤양, 75세 이상 고령 혹은 60 kg 미만의 저체중 환자, 뇌졸중이나 일과성 허혈성 발작증의 과거력이 있는 환자군에서는 금기로 되어 있다[8]. Ticagrelor를 투여한 군의 관상동맥 우회술과 관련 없는 출혈 위험은 클로피도그렐군보다 통계적으로 유의하게 높았으나 관상동맥 우회술과 관련 있는 출혈 위험 및 전체 출혈 발생 위험은 양 군 간의 차이가 없었으며 ticagrelor를 투여한 군의 치명적인 두개내 출혈 위험은 클로피도그렐군보다 통계적으로 유의하게 높았으며 전체 치명적인 출혈의 약 절반 정도를 차지하는 것으로 보고되었다. Ticagrelor는 두개내 출혈, 활동성 소화궤양 및 심각한 간손상의 경우 금기로 되어있다[9].

본 증례의 경우 환자의 혈소판 기능검사 결과는 275 RPU로 이는 최근에 한국인을 대상으로 시행된 연구 결과를 receiver operating characteristic (ROC) curve 분석을 통해 확인된 HPR 기준치인 253-289 PRU (P2Y12 reaction unit by VerifyNow

assay) 이상으로 확인되어[10], 클로피도그렐 저항성에 의한 스텐트 혈전증으로 진단하였으며 뇌졸중 과거력이 있어 prasugrel 대신 ticagrelor로 대체 치료를 하였다. 하지만 고혈소판 활성화도(HPR)가 스텐트 혈전증 발생 원인 중 하나일 수 있으나 양성 예측도가 낮아 본 증례의 스텐트 혈전증의 직접적인 원인으로 단정하기 어렵다. 본 증례의 경우 급성 심근경색 자체가 스텐트 혈전증의 유의한 위험 인자이고 첫 시술 당시 혈관 크기에 맞는 적절한 스텐트 선택의 실패로 인해 아급성 스텐트 혈전증을 유발했을 가능성도 고려해야겠다. 또한 스텐트 혈전증 발생 후 응급 관상동맥 중재시술 당시 삽입된 스텐트를 평가하기 위한 혈관 내 초음파 (intravascular ultrasound, IVUS)를 시행하지 못해 스텐트의 혈관 내 부착이 나뉘는 가능성(malapposed stent strut), 불완전 확장(underexpansion)과 같은 스텐트 혈전 발생의 주된 시술적인 요인을 완전히 배제할 수 없다는 제한점이 있다[6].

환자 요인 및 시술관련 요인 외 스텐트 혈전증 발생에 대한 원인을 파악하기 위해 시행하는 혈소판 기능 검사 자체의 유용성은 현재 명확히 확립되어 있지 않다. 동부 아시아인들의 경우 CYP2C19*2/*3 변이 유전자가 60-65%에서 관찰되어 서양인에 비해 클로피도그렐 반응이 상당히 감소되어 있는 것으로 보고되어 있어[5], 이전 뇌혈관 사고나 협심증으로 클로피도그렐 복용 중이었던 환자에서 급성관동맥 중후군이 발생할 경우 클로피도그렐 저항성을 의심해 봐야 하며, 혈소판 기능 검사를 시행하여 저항성을 확인하고 새로운 약제인 Ticagrelor를 사용을 고려해 보아야 할 것이다. 이 경우 다른 약제인 Prasugrel의 경우 뇌혈관 사고의 과거력이 있는 경우 투약을 권고하고 있지 않기 때문에 추후 Ticagrelor의 역할이 클 것으로 보인다.

요 약

뇌졸중으로 아스피린과 클로피도그렐을 복용하던 71세 남자 환자에서 급성 허벽 심근경색증으로 관상동맥 중재술을 시행하였다. 시술 7일째 급성 호흡곤란 및 ST분절 상승 소견으로 시행한 관상동맥 조영술에서 스텐트 혈전증을 진단 후 중재술을 시행하였다. 혈소판 기능 검사에서 Clopidogrel

저항성이 확인하였고 뇌졸중 과거력을 고려해 Ticagrelor로 구조요법(rescue therapy)을 시행한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 약물 용출성 스텐트; 혈전; Clopidogrel; Ticagrelor

REFERENCES

1. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-425.
2. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-3175.
3. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246-251.
4. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-933.
5. Kim IS, Choi BR, Jeong YH, Kwak CH, Kim S. The CYP2C19*2 and CYP2C19*3 polymorphisms are associated with high post-treatment platelet reactivity in Asian patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7:897-899.
6. Park KW, Kim HS. Stent thrombosis in the DES era. *Korean J Med* 2008;75:383-391.
7. Geisler T, Zürn C, Simonenko R, et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010;31:59-66.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
10. Kang MK, Chang K. New oral antiplatelet agents. *Korean J Med* 2013;85:10-14.