



순환기내과용 생체재료 현황

정명호 | 전남대학교병원

1. 순환기 내과에서 사용되는 생체재료의 개요

순환기 내과에서 사용되고 있는 생체재료로는 크게 관상동맥이나 말초혈관에 삽입되고 있는 스텐트와 인공 판막으로 조직 판막과 기계판막이 있으며 그 외에도 심방중격결손증이나 동맥관개존증(patent ductus arteriosus) 등에 최근 제일 많이 사용되는 Amplatzer septal occluder 등이 있으며 부정맥 환자에서 삽입형 제세동기(implantable cardioverter defibrillator)와 영구 심박동기(permanent pacemaker) 등이 사용되고 있다.

현재 임상 시험 중인 septal occluder 중에는 기존의 polyester fabric으로 이루어진 성분을 BioSTAR®(NMT Medical Inc., Boston, MA)는 돼지의 점막하층에 있는 type I collagen matrix를 생체 공학으로 세포 없이 추출하여 생체 흡수될 수 있도록 만들어 기구가 장기간 남아 생길 수 있는 합병증 등을 줄일 수 있다고 보고하고 있다.¹⁾

인공 판막은 60%정도에서 기계 판막이 나머지 40%에서 조직 판막이 사용되고 있는데 기계 판막은 평생 항응고제를 복용 해야 한다는 단점이 그리고 조직 판막은 항응고제를 단기간만 복용하지만 내구력에서 떨어져서 10-15년 정도만 사용 가능하다는 점에서 한계를 갖고 있다. 조직 판막에는 glutaraldehyde(GLUT)로 처리된 돼지의 조직 판막(stented porcine aortic valve)과 소의 심낭 조직(bovine pericardial valve)이 가장 많이 사용되고 있으며, 그 외 homograft나 대동맥 판막의 경우 자신의 폐동맥 판막을 이용한 autograft도 사용된다. 기계 판막은 carbon alloys로 구성되어 tilting disk나 bileaflet design 등이 사용된다. 판막은 지속적으로 혈류를 보내고 차단하는 작용을 해야 함으로써 내구력이 중요하고 혈전이 생기지 않고 패쇄를 만들지 말아야 하며 감염에 저항성을 가져야 하며 용혈을 시키지 않고 체내에 쉽게 부착이 가능해야 하며 환자에게 소음을 주지 않아야 한다. 이런 기능을 모두 갖출 수 있는 인공 판막을 만들기 위해 여러 시도들이 생체 공학적으로 이루어지고 있다.²⁾ 그림 1에 대표적인 기계판막과 조직판막을 보여주고 있다.

2. 순환기 내과에서 사용되는 Stent 현황

협심증, 심근경색증 등의 관상동맥 질환은 최근 10년간 한국 성인에서 급증하여(약 6배) 한국 성인의 사망률의 주요한 원인이 되고 있고 관상동맥 질환은 주로 동맥 경화증, 혈전 혹은 관상동맥 수축 등에 의하여 유발되며 협심증, 심근경색증, 무증상 심근 허혈, 급성 심정지에 의한 돌연사 등을 초래하는 관상 동맥질환에 대한 치료 방법이

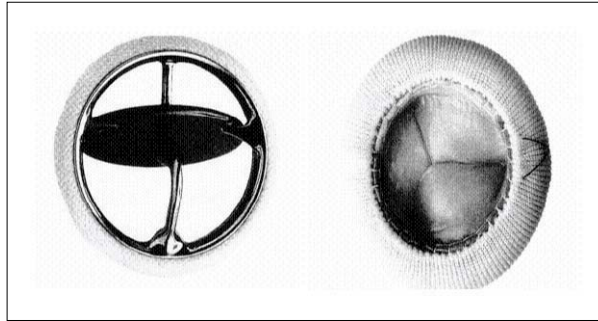


그림 1. 인공심장 기계판막(좌)과 조직판막(우)

다양한 첨단 의공학을 응용하여 최근에 발전하고 있다. 그 중 대표적인 치료 방법이 1977년 Gluentzig가 소개한 경피적 관상동맥 풍선 확장술로서, 좁아진 혈관을 유도 철선을 통과 시킨 다음 풍선을 높은 압력으로 확장시켜 넓히는 방법으로서 관상동맥 우회술을 대신하여 널리 이용되고 있다. 많은 새로운 기구가 관상동맥 중재술에 도입되고 있으며, 그 중에서도 1987년부터 임상에 이용되고 있는 관상동맥 내 스텐트 기술이 좋은 효과를 거두고 있어서 한국을 비롯한 전세계에서 널리 이용되고 있으며 경피적 관상동맥 풍선 확장술과 관상동맥 스텐트의 기술 성공률은 증가되고 있다. 그러나 신생내막 형성에 의한 스텐트 재협착은 20~30%정도로 아직까지 비교적 높아서 임상적으로 해결해야 할 중요한 문제점으로 부각되었다.³⁻⁵⁾ 그림 2와 3은 각각 관상동맥 풍선 확장술과 관상동맥 스텐트 기술 과정을 보여주고 있다.

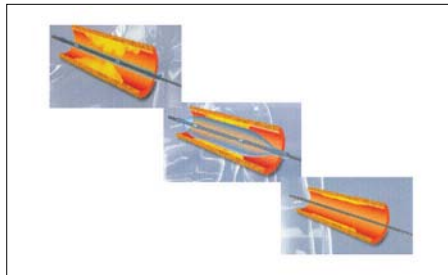


그림 2. 관상동맥 풍선 확장술 과정

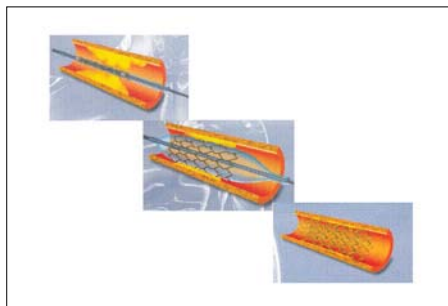


그림 3. 관상동맥 스텐트 기술 과정

스텐트 내 재협착(ISR; in-stent restenosis)의 치료법으로서 plain old balloon angioplasty(POBA)와 스텐트 내 스텐트 시술 등 여러 가지가 입증되고 있지만 아직도 11-20%에 이르는 목표혈관 재개통술을 요하며, 장기적 안정성과 후기 혈전증 등의 문제가 남아있다. 즉 관상동맥 중재술의 문제점으로 대두되는 스텐트 재협착은 혈관의 중막층에서 이동한 평활근 세포의 급속한 증식에 따른 세포외 기질의 형성성 즉, 신생내막의 증식과 관련되어 있다고 알려져 있으며, 최근의 눈부신 진보로서 기존의 스텐트에 항증식성 약물 등을 도포함으로써 지속적인 약물 방출을 통하여 혈관 손상 부위의 병적 혈관 재구성과 신생 내막 증식을 억제함으로써 재협착을 예방하려는 시도가 있다.

이러한 여러 가지 시도 중에 최근 다양한 세포 주기에 작용하여 세포의 증식을 억제하는 sirolimus(rapamycin), paclitaxel(taxol) 등의 강력한 항증식성 약물을 방출하는 스텐트의 놀라운 임상결과가 보고되고 있다.⁶⁻⁷⁾ 약물 부착 스텐트는 2003년도 12월에 sirolimus-eluting stent(Cypher[®] stent)와 2004년도 3월 paclitaxel-eluting stent(TAXUS[®] stent)가 각각 개발되어 세계적으로 가장 많이 사용되고 있으며 최근 Zotarolimus-eluting stent(Endeavor[®] stent)가 개발되어 사용이 증가하고 있다. 약물 부착 스텐트(DES; drug eluting stent)의 개발은 크게 stent platform, 약물, drug carrier vehicle로 크게 나눌 수 있다. Cypher[®] stent와 TAXUS[®] stent는 각각 BX Velocity와 Express라는 stainless steel로 stent platform이 이루어져 있다. 그리고 그 상부를 덮는 drug carrier vehicle로 작용하는 부분이 polymer와 non-polymer로 나눌 수 있는데 polymer의 경우는 지속적인 약물 용출이 장점인데 반해 스텐트의 확장시키거나 무균작업이 어렵고 염증반응이 발생하는 단점이 있다. Non-polymer의 경우는 비용이 적으며 단순하다는 장점이 있으나 약물의 지속적인 용출이 어렵고 약물의 균일한 부착이 어려운 단점이 있다. Cypher[®] stent와 TAXUS[®] stent는 내구력이 강한 polymer로 덮여 있으며 최근 사용이 늘고 있는 Endeavor[®] stent는 stent platform이 Driver stent라는 Cobalt chromium으로 구성되었고 그 상부에 약물 부착을 위해 내구력이 강한 polymer로 덮여 있다⁸⁾.

현재 연구중인 Biomatrix[®]나 CoStar[®], Supralimus[®], Infinium[®], Nobori[®] 등은 bioabsorbable polymer로 이루어져 앞으로 결과가 기대되고 있다. 각각의 polymer부분을 보면 Cypher[®] stent는 stainless platform의 위에 polymer와 sirolimus가 혼합되어 기저부위에 코팅이 되고 그 상부에 polymer만으로 코팅이 따로 이루어져 2개의 층으로 코팅(PEVA with sirolimus, PBMA diffusion barrier)이 되어 있으며 바깥쪽의 polymer matrix로부터 용출 정도가 조절되어 30일 동안에 서서히 일정한 농도로 약물의 80%정도가 용출된다. TAXUS[®] stent는 Paclitaxel 와 Translute[™] polymer(polyolefin derivative)가 혼합된 한 층으로 이루어져 있다. Endeavor[®] stent는 Zotarolimus가 PC coating되어 있으며 Stent thrombosis의 발생이 적어 최근 사용이 늘어나고 있다. 그리고 최근 개발된 XIENCE V[®]는 Stent platform은 Multi-link VISION로 그 상부에 sirolimus(rapamycin)의 유사물질인 Everolimus라는 약물을 Fluoropolymer와 같이 부착시켜 TAXUS[®] stent와 비교한 연구들에서 좋은 결과를 보여 주고 있다.⁹⁾ Endeavor[®] stent나 XIENCE V[®] 등의 최근 개발된 스텐트는 Strut의 두께와 polymer의 두께가 얇아서 혈관의 손상을 비교적 적게 준다. 기존의 Cypher[®]와 Taxus[®] stent의 경우 Strut와 polymer를 합한 두께가 각각 152.6 μ m, 148 μ m인데 반해 Endeavor[®]와 XIENCE V[®]의 경우 각각 96.3 μ m와 88.6 μ m로 절반 정도로 그 두께가 얇아졌다. 그림 4는 Taxus[®]와 Cypher[®] stent의 약물 코팅층 단면 구조를 보여주고 있다.

그러나 이제까지의 약물 코팅 스텐트는 장기적으로 볼 때 몇 가지 문제가 발생하고 있다. 첫째 약물에 의하여 과도한 염증반응이 억제되어 내피 세포의 재생이나 healing 과정이 억제될 경우 약물 효과가 없어지는 시점에서 신

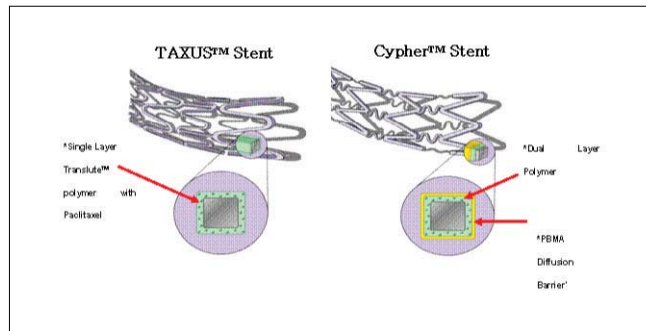


그림 4. Taxus® 와 Cypher® stent의 약물 코팅층 단면 구조

생내막의 과도한 증식이 일어나는 late catch-up 현상이 우려된다는 점이다. 둘째, 손상된 혈관의 내막세포의 재생이 이루어지지 않아 후기 혈전증의 발생의 가능성도 있다. polymer 와 약물에 의한 염증반응이 발생하고 내피세포화(endothelialization)가 잘 안되어 stent thrombosis 발생하는 것이다. 세포 증식을 억제하는 약물 부착 스텐트는 약물 부착이 안된 금속 스텐트(Bare metal stent)에 비해서 내피세포가 스텐트를 덮는 치유과정이 늦거나 부분적으로 이루어져서 stent가 혈류에 노출되어 있으며 혈전이 발생하여 stent thrombosis 발생 가능성이 높아진다.¹⁰⁾ 실제로 스텐트 삽입 30일 이후 발생하는 후기 혈전증은 최근 QuaDS-Qp2 스텐트를 시술한 6개월 후 ticlopidine 을 중단한 직후에 발생한 보고가 있다. 동물 실험에서 과도한 내막 증식의 원인이 될 수 있는 fibrin 의 축적, 출혈, 외막의 염증 소견 등이 paclitaxel을 과도한 용량으로 사용한 혈관에서 발견되었다는 보고가 있다.¹¹⁾ 결국 이러한 약물은 세포 독성을 갖는 물질로 내피 세포의 기능 장애를 일으키고 장기적인 예후나 세포 손상에 대한 염려를 갖고 있어 보다 세포 친화적인 물질에 대한 연구가 시도 되고 있다. 그 외에도 late stent malapposition 이 발생할 수 있는데 이는 chronic total occlusion과 plaque이 불안정한 급성 심근경색 환자중에서 일차적 중재술로서 사용되는 경우나 긴 stent의 사용 등으로 생길 수 있는 것으로 삽입 당시와는 다르게 스텐트 삽입 부위가 변형이 일어나 stent가 혈관벽에서 잘 부착되지 않고 떠있거나 기저부위나 기시 부위로 이탈이 발생하여 알맞지 않은 위치에 있는 경우이다. 삽입 1년 이상 지난 뒤에 발생하는 very late stent thrombosis 는 stent가 혈관벽에 완전히 퍼지지 않은 경우 발생이 증가한다.¹²⁾ 그 외 드물지만 전신적 또는 스텐트 내에서만 국한된 과민반응이 발생할 수 있는데 약물이나 stainless steel에 대한 과민 반응이 일어나 스텐트내 혈전이 형성된다는 보고들이 나오고 있다.¹³⁾

결론적으로 약물 용출 스텐트는 앞으로 극복해야 할 문제점들은 스텐트 내 혈전형성(stent thrombosis), polymer 에 의한 염증반응, 과민 반응, 그리고 물리적으로는 혈관이 비정상적으로 커져버리는 동맥류(aneurysm), 효율적인 코팅 방법, late stent malapposition 그리고 스텐트 재협착 등으로 크게 설명될 수 있다.

현재 연구중인 스텐트 중에 하나인 BioLinx®는 지용성과 수용성을 모두 갖어 약물 용출을 조절하는 C10 polymer와 수용성이어서 좀더 생체 적합한 C19 polymer, 그리고 수용성으로 초반에 약물의 용출을 증폭시키는 poly vinyl pyrrolidone으로 구성되어 있다. 약물은 Endeavor® stent와 같이 Zotarolimus를 사용하고 있고 내구성이 강한 polymer로 구성되어 그 효과가 기대된다. 그 외에도 약물을 두 가지를 사용하는 스텐트들도 개발되고 있는데 zotarolimus와 항염증제인 Dexamethasone을 같이 사용한 Zodiac program, Pimicrololimus와 Paclitaxel 을 같이 사용한 스텐트가 임상 시험 중이다. 앞에서 말한 약물 용출 스텐트의 단점 중에 하나인 내피세포의 치유를 돕도록 endothelial progenitor cell(EPC) coated stent도 동물 실험 중인데 EPC을 혈액에서 흡착할 수 있는 스텐트

이다. EPC는 항염증작용을 일으키고 혈전이나 평활근 등의 증식을 억제하여 염증세포들의 유입을 막으며 혈관 내 피세포로 스텐트를 덮어 혈관 보호 기능을 갖는다.¹⁴⁾ 약물 부착 방식에 새로운 방법으로 Microporous stent surface에 약물을 삽입하여 polymer 없이 약물을 부착시키는 방법도 고안되고 있다. 마지막으로 bioabsorbable DES인 BVS stent는 bioabsorbable polymer 에 Everolimus를 부착하고 stent platform은 Bioabsorbable BVS polylactic acid stent를 사용하고 있어 생체내 흡수가 되므로 스텐트 재협착이 적을 것으로 기대되고 있으나 acute stent recoil이라는 한계가 있다.¹⁵⁾

3. 전남대 병원 약물 부착 스텐트 연구 현황

3.1 Reopro 코팅 스텐트

스텐트 시술 직후에 발생하는 혈관의 손상에 따른 변화로서 혈전 형성, 염증 반응, 평활근 세포의 증식과 세포외 기질의 축적에 의한 신생 내막 형성 등이 발생하며, 염증 반응이 스텐트 시술 후 재협착의 과정에 염증반응이 중요하다고 보고되고 있다. Reopro는 저분자량의 다른 혈소판 당단백 IIb/IIIa 수용체 차단제와는 급성 혈관 손상 후에 평활근 세포의 이동과 증식을 억제하여 재협착을 예방할 수 있다. 저온 플라즈마 공정으로 관능기를 함유한 박막을 코팅하는 방법을 이용하면 스텐트에 Abciximab(Reopro[®])을 부착시켜 Reopro 부착 스텐트를 제작하였다. 돼지 관상동맥 재협착 모델을 이용하여 Reopro 부착 스텐트의 스텐트 재협착 억제효과를 보고자 하는 최초의 전향적인 연구로서 전체 200예의 환자를 대상으로 임상 실험을 진행하여 그 결과를 국제 학회에 발표한 바 있다.¹⁶⁻²⁰⁾ 그림 5는 Reopro 부착 스텐트의 재협착 억제효과를 보여주는 사진이다.

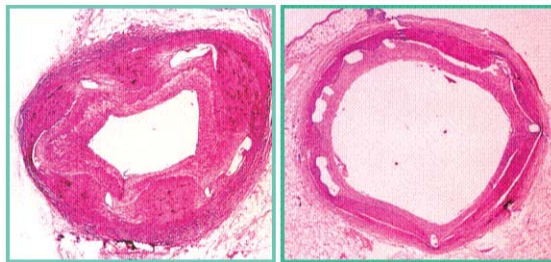


그림 5. Control stent(좌)와 Reopro 부착 스텐트(우)

3.2 Alpha-lipoic acid 코팅 스텐트

Alpha-lipoic acid는 강력한 항산화제이며 최근 혈관기능 개선효과 및 대사 조절 기능이 있는 물질로서 알려져 있다. 본 연구팀에서는 최근 alpha-lipoic acid 를 동물에 투여할 경우 혈관 손상 후 재협착을 완전히 예방함을 밝힌 바 있으며 이를 기초로 하며 alpha-lipoic acid 를 높은 농도로 지속적으로 방출시키는 alpha-lipoic acid 코팅 스텐트를 개발하고자 노력하여 2007년도 미국 및 유럽 심장학회에서 발표하였으며, 당뇨병 환자에 효과적인 것으로 기대하고 있다.

3.3 Anti-oxidant 코팅 스텐트

항산화제인 probucol 및 carvedilol 을 부착한 관상동맥 스텐트를 돼지 관상동맥에 시술한 결과 carvedilol stent

에서 신생내막형성 및 PCNA 지수가 낮았으며 염증지수 및 세포 재생지수는 비교적 양호하였다. 따라서 현재 긴 관상동맥 병변에 이용할 수 있는 Carvedilol 약물 방출 스텐트를 개발하여 미국 심장학회에서 발표하였다. 그림 6은 이 같은 항산화제 코팅 스텐트의 동물실험 결과를 보여주고 있다.

새롭고 뛰어난 기능의 재협착 예방 약물 및 새로운 약물 방출 스텐트에 적합한 물질 개발하여 보다 발전된 새로운 약물 방출 스텐트의 개발이 필요하다. 현재 전남대학교 병원 심장 센터에서는 흡수 가능한 폴리머 (bioabsorbable polymer), Carbon coating technique, echinomycin+heparin double coating technique, water soluble chitosan mediated gene delivered stent 등 많은 차세대 스텐트를 개발하기 위해 연구 중이다.

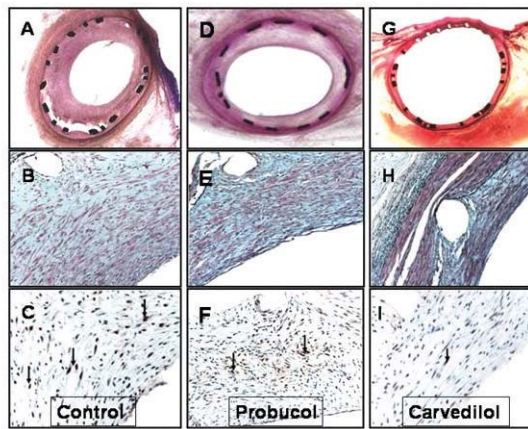


그림 6. 돼지 관상동맥 모델에서의 Anti-oxidant 코팅 스텐트 실험 결과

❁ 참고 문헌

- [1] Jux C, Bertram H, Wohlsein P, Bruegmann M, Paul T. Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix: development and preclinical evaluation of the BioSTAR device. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:161-9.
- [2] Schoen FJ, Levy RJ. Founder's Award, 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, perspectives. Providence, RI, April 28-May 2, 1999. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res* 1999;47:439-65.
- [3] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
- [4] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy J J, den Heuvel P, Delcan J, Morel M, for The BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1994;331:489-95.

- [5] Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000;21:1739-49.
- [6] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. One-Year clinical results with the slow-release, polymer-based, Paclitaxel-eluting TAXUS stent: The TAXUS-IV Trial. *Circulation* 2004;109:1942-47.
- [7] Buch AN, Waksman R. Cypher versus Taxus: all smoke and no fire: lessons for future comparative drug-eluting stent trials in interventional cardiology. *Am J Cardiol* 2007;99:424-7.
- [8] Sakurai R, Hongo Y, Yamasaki M, Honda Y, Bonneau HN, Yock PG, Cutlip D, Popma JJ, Zimetbaum P, Fajadet J, Kuntz RE, Wijns W, Fitzgerald PJ; ENDEAVOR II Trial Investigators. Detailed intravascular ultrasound analysis of Zotarolimus-eluting phosphorylcholine-coated cobalt-chromium alloy stent in de novo coronary lesions (results from the ENDEAVOR II trial). *Am J Cardiol* 2007;100:818-23.
- [9] Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky AJ, Fitzgerald PJ. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004;109:2168-71.
- [10] Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006;16:47:2108-11.
- [11] Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A, Kolodgie FD, Colombo A. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002;106:2649-51.
- [12] Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115:2426-34.
- [13] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, Davidson CJ, McKoy JM, Raisch DW, Whisenant BK, Yarnold PR, Belknap SM, West DP, Gage JE, Morse RE, Gligoric G, Davidson L, Feldman MD. 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;47:175-81.
- [14] Blindt R, Vogt F, Astafieva I, Fach C, Hristov M, Krott N, Seitz B, Kapurniotu A, Kwok C, Dewor M, Bosserhoff AK, Bernhagen J, Hanrath P, Hoffmann R, Weber C. A novel drug-eluting stent coated with an integrin-binding cyclic Arg-Gly-Asp peptide inhibits neointimal hyperplasia by recruiting endothelial progenitor cells. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1786-95.
- [15] Tanimoto S, Serruys PW, Thuesen L, Dudek D, de Bruyne B, Chevalier B, Ormiston JA. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the

- everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: Insights from the ABSORB and SPIRIT trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:515-23.
- [16] Hong YJ, Jeong MH, Hwang SH, Yun NS, Lim SY, Lee SR, Hong SN, Kim KH, Park HW, Kim JH, Kim W, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC Impact of postprocedure minimum stent area on long-term results following abciximab-coated stent implantation: an intravascular ultrasound analysis. *Int J Cardiol.* 2007 ;15:123:23-8.
- [17] Hong YJ, Jeong MH, Lim SY, Lee SR, Kim KH, Sohn IS, Park HW, Kim JH, Kim W, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Anti-inflammatory effects of abciximab-coated stent in a porcine coronary restenosis model. *J Kor Med Sci* 2007;22:802-9.
- [18] Hong YJ, Jeong MH, Kim W, Lim SY, Hong SN, Lee SH, Kim KH, Yun KH, Kang DG, Lee YS, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JT, Park CS, Park JC, Kang JC. The effects of abciximab (Reo-Pro(r))-coated stents on extracellular matrix synthesis and apoptosis. *Korean Circ J* 2005; 35: 290-301.
- [19] Hong YJ, Jeong MH, Kim W, Lim SY, Lee SH, Hong SN, Kim JH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Cho DL, Kim H, Kang JC. Effect of abciximab-coated stent on in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1050-4.
- [20] Kim W, Jeong MH, Kim KH, Sohn IS, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Cho DL, Kang JC. The clinical results of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker (abciximab: Reo-Pro)-coated stent in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 933-8.



정 명 호

· 전남대학교병원 순환기내과 교수
 · 관심분야 : 심근경색증 예방 및 치료
 · E-mail : myungho@chollian.net