

알진이 도포된 인공혈관의 물성 평가

이진호^o, 신병철, 강길선, 이배방
 한국화학연구소 고분자제3연구실

In vitro investigation of algin impregnated
 vascular graft

Jin Ho Lee^o, Bung Chul Shin, Gil Son Khang, and Hai Bang Lee
 Polymer Research Lab.3, Korea Research Institute of Chemical Technology

We impregnated a highly porous, knitted polyester (Dacron) graft with a biodegradable non-proteinaceous material, algin. This new vascular graft is blood tight but still retains high porosity in the body. It does not need to be preclotted with blood before implantation and has good tissue ingrowth and biological healing properties due to the high porosity. The algin impregnated graft was investigated by "in vitro" examinations in this study. It was characterized by ESCA analysis, SEM observation, and measurements of water permeability, algin coating weight, mechanical properties and whole blood clotting time. The water permeability of the graft was reduced more than 99% by the algin impregnation treatment without changing any mechanical properties. "In vivo" examinations of the algin impregnated vascular graft are on progress.

1. 서론

인공혈관에 있어서 재료의 다공성이나 직조 상태가 이식된 인공혈관의 성능에 상당한 영향을 미친다는 것이 보편적으로 인식되고 있다. 다공질 인공혈관은 수술시 취급과 접합이 용이하고 유연성을 가지며, 주변 조직 세포와의 적합성이 뛰어나기 때문에 장기간 이식시에 특이 증후군이 발생하고 있다. 그러나 다공성 인공혈관은 수술시 혈관벽을 통해 혈액 누출이 상당하므로 일반적으로 수술전 환자의 피를 채취해 인공혈관을 예비 응집시켜야 하는데, 이 과정에서 예상치 못한 병균 감염의 우려가 있고, 예비 응집의 잘못으로 인해 이식수술이 실패하는 경우가 종종 있다. 또한 예비 응집과정이 환자의 혈액 채취와 시간을 요하기 때문에 혈액 누출이 심한 응급 환자의 경우에는 치명적이 될 수도 있다. 따라서 최근에는 다공성 인공혈관을 예비 응집시키지 않고도 이식수술 할 수 있는 방법들이 개발되고 있는데, 생체분해성 물질을 다공성 인공혈관 표면에 도포해 주는 방법들이 추가되고 있다. 즉 알부민, 젤라틴, 킬라젠등과 같은

단백질을 다공성 인공혈관에 도포해주면 이식수술시 혈관벽을 통한 혈액누출을 막아주고, 일단 이식후에는 단백질들이 체내에서 서서히 분해되어 원래의 다공성을 유지해 주어 조직세포 및 내피세포의 성장을 촉진시켜 준다. 그러나 생체분해성 물질로서 단백질을 사용하는 경우에는, 단백질 자체가 쉽게 변질이 되기 때문에 저장과 살균처리에 상당한 문제점을 안고 있다.

따라서 본 연구에서는 단백질이 아닌 생체분해성 물질로서 값이 싸고 독성이 없으며 생체적합성이 뛰어난 algin을 사용하여 다공성이 큰 인공혈관에 도포해서, 이식수술시 혈액누출을 막아주기 때문에 예비 응집처리가 불필요하고 일단 이식후에는 체내에서 서서히 분해되어 조직세포 및 내피세포가 다공질을 통해 성장 촉진될 수 있는 인공혈관을 개발하여 이에 대한 "in vitro" 물성평가를 행하였다.

2. 실험방법

사용한 인공혈관은 polyester섬유 (Dacron)로 직조된 6mm 직경의 다공성 Microvel double velour graft (Meadox Medicals, Inc., Oakland, N.J., USA)이다.

이 다공성 인공혈관을 algin (또는 sodium alginate라고도 불림)으로 도포하기 위해서, 우선 인공혈관 표면을 sulfuric/chromic acid 용액내에서 산화처리하였다. 표면에 형성된 carboxylic acid group (1,2)을 sodium hydroxide 용액 내에서 sodium염 형태로 치환하고 물 세척후 algin 용액에 담그면 인공혈관 표면에 algin이 흡착하게 된다. 흡착된 algin은 calcium chloride 용액내에서 인공혈관 표면의 sodium carboxylate group과 결합하게 되고 또한 algin 분자들간에 가교결합이 일어나 인공혈관 표면에 안정하게 부착된다. 인공혈관 표면에서 일어나는 화학적 변화 및 처리 조건들은 그림 1에 도식적으로 나타나 있다.

미처리된 인공혈관 및 algin이 도포된 인공혈관들은 ESCA, SEM을 통해 분석 관찰되고, 물 투과도, algin 도포량, 기계적 물성, 혈액응고 시간 등이 측정되었다.

3. 결과 및 고찰

Algin이 도포된 인공혈관은 미처리된 혈관에 비해 주름이 약간 퍼지고 유연성이 다소 감소하는 것을 제외하고는 거의 동일한 양상을 보였다 (그림 2). Algin 처리에 의한 혈관 표면의 화학적 조성변화는 ESCA 분석을 통해 표 1에 나타내었다.

미처리된 혈관은 재료가 polyester이기 때문에 단지 탄소와 산소 성분만을 나타내고 있으며 내부와 바깥쪽 표면의 화학적 조성이 동일함을 보여주고 있다. 산화처리후, 표면에서의 산소 조성이 증가하였으며 algin 도포후에는 표면에서의 산소 조성 증가와 함께 칼슘과 나트륨 성분의 존재를 확인하였다. 칼슘 성분은 표면과 algin 분자의 결합 또는 algin 분자들끼리의 결합을 연결해 주는 calcium linkage (그림 1 참조)에 의한 것이고, 나트륨 성분은 반응에 참여하지 않은채로 algin 구조 내에 존재하는 나트륨에 의한 것으로 추정된다. Algin의 도포 정도는 칼슘 성분의 양에 의해 판단되며, 바깥표면이 내부 표면보다 많은 양의 algin이 도포되어 있음을 알 수 있다.

그림 3은 SEM에 의해 관찰된 인공혈관의 표면구조를 보여 주는 것이다. 미처리된 Microvel double velour graft는 잘 발달된 loop 구조를 하고 있으며, 내부 표면의 loop가 좀 더 짧고 조칙적으로 배열되어 있음을 확인하였다. Algin은 내부 표면보다 바깥 표면에서 좀 더 균일하게 잘 도포되어 있음을 알 수가 있다.

표 2에는 미처리된 혈관과 algin이 도포된 혈관의 물 부과

도, algin 도포량, 기계적 물성과 혈액 응고 시간 등이 서로 비교되어 있다. 물 부과량은 다공도를 나타내는 척도로 사용되며, 120 mmHg 압력하에서 인공혈관의 물 부과량은 algin 도포에 의해 99% 이상이 감소되었다. 인장강도 및 전단 연신율 결과는 인공혈관의 표면 산화 처리나 algin 도포시 사용한 화학적 처리가 인공혈관 자체의 기계적 물성에 아무 영향을 주지 않음을 제시하고 있다. Algin이 도포된 인공혈관 표면에서의 혈액 응고 시간은 미처리된 혈관 표면보다 3배 이상 빠르게 나타나고 있다. 따라서 algin이 도포된 인공혈관을 예비 응혈 없이 곧바로 이식하더라도 혈액이 빠르게 혈관 내벽에 도포되어 혈액 누출을 막아줄 수 있을 것으로 예상된다.

Algin이 도포된 인공혈관은 연체 서울의대팀에서 동물실험중에 있으며, 예비응혈 없이 개의 대동맥에 이식했을때 혈액 누출이 전혀 나타나지 않고 있으며, 혈관이 이식된 개는 연체 8주 이상 건강하게 살아 있다.

참 고 문 헌

- 1) S.R.H. Farley, R.H. Reamey, T.J. Mc Carthy, J. Deutch and G.M. Whitesides, *Langmuir*, 1, 725 (1985)
- 2) J.H. Lee, G.S. Khang, K.H. Park, H.B. Lee, and J.D. Andrade, *J. of KOSQMBE*, 10, 43 (1989)

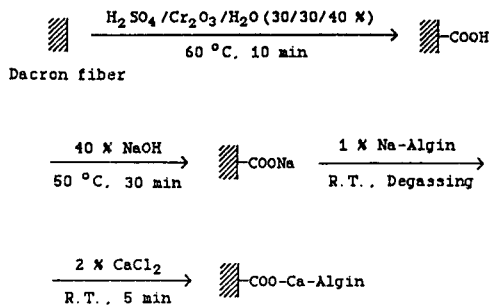


Fig. 1. Reaction scheme for algin impregnation.

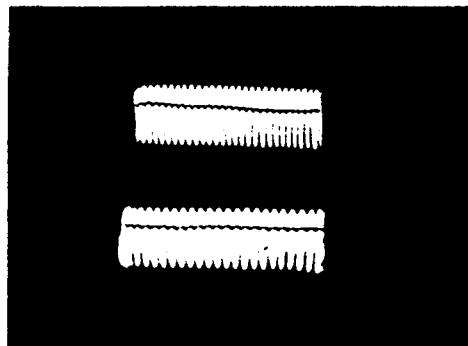


Fig. 2. Photograph of untreated (upper) and algin impregnated (lower) vascular grafts.

(A) Untreated, interior



(B) Untreated, exterior



(C) Algin impregnated, interior



(D) Algin impregnated, exterior

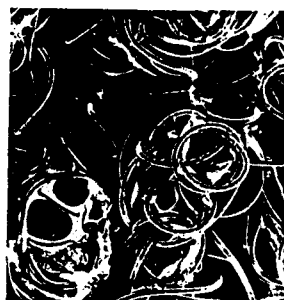


Fig. 3. SEM pictures of the untreated and algin impregnated Microvel double velour grafts ($\times 100$, bar = 100 μm).

Table 1. Surface composition (%) of untreated, oxidized, and algin impregnated vascular grafts

Surface	C	O	Ca	Na
Untreated				
Interior	69.9	30.1	--	--
Exterior	70.6	29.5	--	--
Oxidized				
Interior	62.7	37.3	--	--
Exterior	61.5	38.5	--	--
Algin impregnated				
Interior	54.2	42.9	1.3	1.6
Exterior	51.5	44.3	2.5	1.7

Table 2. Comparison of the properties of untreated and algin impregnated vascular grafts

Sample	Water permeability (ml/min·cm ²) ^a	Algin coating weight (mg of coating/g of graft)
Untreated	1846 ± 26	--
Algin impregnated	14.7 ± 2.4	39.4

^aMeasured at 120 mm Hg

Sample	Direction	Tensile strength (N/mm ²)	Elongation at break (%)
Untreated	Axial	12.4 ± 0.5	156
	circumferential	13.0 ± 0.6	310
Algin impregnated	Axial	12.5 ± 0.5	170
	circumferential	14.0 ± 0.7	310

Sample	Whole blood clotting time (min)
Untreated	8.1
Algin impregnated	2.6