

# 색전용 금속 코일 개발과 단백질 처리 후 혈전성에 대한 연구

이윤신\*, 김태성, 신경민, 김호철, 박재형  
서울대학교 의과대학 진단방사선과, 의공학연구소\*

## Study of the capability of metallic coils immersed with protein solution as embolic materials

Y. S. Lee, T. S. Kim, H. C. Kim, K. M. Shin and J. H. Park  
Institute of Biomedical Engineering and Dept. of Radiology, College of Medicine,  
Seoul National University

### ABSTRACT

In this study, we designed a vascular occlusion device based on the principle that slowing blood flow would induce thrombosis. Tungsten, stainless steel and platinum were tested for finding a good embolic metallic coil. The primary coil and the second coil were done with heat treatment for different time. The pitch distance and the shape retention capability of second coil were characterized by SEM. To increase thrombogenicity, we tried to treat different proteins on steel coils: thrombin, gelatin and both gelatin and thrombin. To verify protein materials treated on coils, the surface of coil treated with different proteins were characterized using Laser Raman Spectrophotometer. After observation of embolic coils, the peptides bonds on theirs' surface were found. In order to compare the thrombogenicity of different embolic agents, we measured whole blood clotting time.

### 서론

출혈성 종양, 신 종양의 수술전 폐색, 각종 동정맥류, 급성 외상성 출혈, 식도 정맥류 출혈 등의 치료로 농맥들의 영구적인 폐색을 위해 강철 코일들을 이용되고 있다[1,2]. 강철 코일들은 투시검사상 명확히 보이지 않는 단점있으므로 새로운 금속코일들이 개발되었다[3]. 백금으로 제조된 마이크로 코일들이 상품화되어있으며, 텅스텐 코일도 개발되었다. 또한 코일들의 혈전 형성을 촉진시키기 위해 트로빈 용액을 사용해서 전혈응고시간을 단축시켰다[4,5]. 본 연구는 현재 색전술시 사용되고 있는 스테인레스

강, 텅스텐과 백금들을 이용해서 마이크로코일들을 제작하고 그들의 물리적인 특성과 전혈응고시간들을 비교하고, 동물실험을 통해서 가장 우수한 색전물질을 알아본다.

### 재료 및 방법

#### 1. 코일제작방법

각 금속들의 구경 0.05 mm 인 철사들을 구경 0.25 mm 인 심봉에 감는다. 생성된 코일을 일차코일이라 하며, 제작된 일차코일의 구경은 0.35 mm 이다. 이차코일들을 제작하기 위해서 구경이 2.92 mm 인 수정으로 된 심봉에 일차코일들을 감는다. 텅스텐코일은 485°C, 스텐레스강은 600°C에서 10분간 열처리한다. 백금코일은 15분간 열처리한다. 2차 코일의 구경은 적용될 혈관의 크기에 따라 변화시킬 수 있다. 사용된 금속철사들은 GoodFellow 회사 제품들을 사용했다. 열처리 후 코일들의 내경과 피치간격등의 형상변화를 전자현미경으로 관찰하였다.

#### 2. 혈전성 단백질 처리 방법

일차코일의 외경이 7 mm인 금속코일들을 돼지 피부에서 얻은 젤라틴(Sigma Co.) 10% 용액에 15분간 반응시킨 후, 상온에서 30 분간 건조시킨다. 이러한 과정을 반복한다. 사람에서 얻은 트롬빈을 4U/ml 농도로 citrate buffer에 용해시킨 후, 금속코일들을 5 분간 반응시키고 30 분간 건조시킨다. 이러한 과정을 반복한다. 금속코일들을 젤라틴용액에 15 분간처리한 후, 45분동안 건조시키고 트롬빈용액에 5 분간 반응시킨 후 건조시킨다. 이렇게 처리된 코일들은 트롬빈, 젤라틴, 젤라틴 + 트롬빈들의 세종류가 된다. 금속코일표면에 처리된 단백질들의 존재여부를 확인하기 위해서 Laser Raman Spectrophotometer(Jasco NR-1100)으로 관찰하였다.

#### 3. 혈전성 평가 방법

활성이 없는 시험관에 외경이 7 mm이고 길이는 6 cm인 코일들을 한 개씩 넣은 후 생리식염수로 한번 세척한다. 건강한 성인 남자로부터 신선한 혈액을 채

취하여 준비된 코일이 있는 시험관에 1 ml씩 혈액을 주입하고 혈액이 전부 응고되는 시간을 측정한다. 코일과 반응한 혈액의 정확한 전혈응고시간(whole blood clotting time, WBCT)을 재기위해서 시험관을 기울여 보았다가 세우는 동작을 규칙적으로 반복하였다. 실험은 상온(27°C)에서 시행되었으며, 각 실험군당 6개이상 반복 실험을 시행하였다.

**결과 및 고찰**

그림 1에서는 제작된 금속코일의 현미경으로 관찰한 소견사진이다. 피치간격들이 일정함을 관찰할 수 있다. 그림 2는 이차코일의 복원성을 관찰한 소견사진이다. 생체 system과 비슷한 pulse 형태의 mock circulation 장치를 만들고 동맥류(aneurysm) 혈관을 만들어서 제작된 코일의 복원성을 실험을 통해서 관찰한 소견사진이다. 코일들이 동맥류 혈관의 크기에 따라 이차코일의 구경과 코일의 길이도 변화시켰더니 아주 적합하게 동맥류를 막혀주는 것을 관찰하였다. 투시검사상에서 텅스텐코일도 명확히 관찰되었다.

그림 3은 단백질을 처리한 후 Laser Raman Spectrometer로 텅스텐 코일 표면을 분석한 결과를 보여준다. 처리안한 코일의 표면에서는 어떠한 분자도 나타나지 않았지만, 처리한 코일의 표면에서는 단백질결합을 나타내는 아미드결합과 탄화수소결합의 파장에서 피크가 나타나는 것을 관찰할 수 있었다.

단백질처리를 안한 코일들의 평균 WBCT는 스텐인레스강인 경우 7.15±0.65분이고, 텅스텐은 5.64±0.52분, 백금인 경우 7.27±1.03분이었다. 대조군으로는 코일이 포함안된 시험관의 WBCT들의 평균값으로 15.76±3.01분이었다. 텅스텐코일이 우수한 혈전형성촉진성을 보였다(p<0.001). 스텐인레스강코일에 트롬빈, 젤라틴, 젤라틴+트롬빈을 처리했을 때 각각의 평균 WBCT는 5.77±0.93분, 5.82±1.06분, 4.44±0.61분이었다. 텅스텐코일에 트롬빈, 젤라틴, 젤라틴+트롬빈을 처리했을 때 각각의 평균 WBCT는 3.25±0.20분, 4.95±0.44분, 3.67±0.16분이었다. 백금코일에 트롬빈, 젤라틴, 젤라틴+트롬빈을 처리했을 때 각각의 평균 WBCT는 5.70±0.48분, 10.01±0.79분, 6.27±0.51분이었다. 백금코일에 젤라틴+트롬빈을 처리한 경우(p=0.122)를 제외하고는 모두 통계적으로 유의하다(p<0.05). 백금코일에 젤라틴을 처리한 경우에만 평균 WBCT 값이 처리안한 백금코일의 WBCT값보다 큰 값을 보였다. 젤라틴+트롬빈으로 처리한 코일의 WBCT이 트롬빈이나 젤라틴으로 처리한 코일의 WBCT보다 감소한 경향을 보였으며, 스텐인레스강 코일에서는 그 감소가 통계학적으로 유의함을 보였다(p=0.014).

혈류가 매우 빠른 동정맥류의 색전술을 할 때에는 금속코일이 충분한 혈전형성을 유발하지 못할 수 있으므로, Mclean은 혈전성 물질인 트롬빈용액(1000U/ml)에 코일을 적신 후 색전술에 사용해서 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다[5]. 트롬빈의 높은 혈전성 때문에 고농도를 사용하면 범발작 혈전증같은 전신적 부작용이 우려된다. Nicholson은 트롬빈의 농도를 변화시켜서 시험한 결과, 가장 적합한 트롬빈의 농도는 200U/ml 이며, 이농도에서는 전신적 부작용의 위험을 최소화하면서 효과적인 색전술을 할 수

있다고 보고하였다[4,6]. 본 연구에서는 저농도의 트롬빈(4U/ml)을 사용했고, 색전술 시행할 때 위험성과 복잡한 과정을 줄이기 위해서 트롬빈을 처리하고 건조시켰다. 처리된 코일에서 혈액내 트롬빈 유출이 색전술 전에 트롬빈용액에 적신 코일에서 트롬빈 유출보다 더디어 전신적 부작용의 가능성이 적으리라 사려된다. 혈전성을 증가시키며, 트롬빈의 흡착율을 증가시키고 트롬빈의 유출을도 저하시키려는 목적으로 접착성 단백질인 젤라틴을 사용하였다. 금속코일들의 물리적인 성질들의 첫 번째 결과는 보고하였다[7]. 백금코일에 젤라틴을 처리하였을 경우에 WBCT가 처리안한 백금코일의 WBCT보다 증가되었는데, 젤라틴처리가 백금코일자체의 혈전성을 경감시켰는지, 실험상의 오류에 의한것인지는 알 수 없었다.

토끼의 신장동맥을 동물모델로 실험을 했으며, 일주일 후에 생검하였다. 30개 동맥모델중에 7개의 동맥은 완전히 막혔고, 다른동맥들에서는 혈전형성을 관찰할 수 있었다. 병리학분석을 한 결과, 붉은 혈전을 관찰할 수 있었고 면역반응도 보였다. 본 결과들은 제 1차적인 실험들을 통한 결과들이므로 더 많은 실험을 해야하며, 기존의 제품들도 동일한 실험을 통해 결과들을 비교해서 본 연구팀이 개발한 제품들의 우수성을 밝혀야한다.

결론적으로 텅스텐코일이 혈전성이 가장 우수하고 트롬빈+젤라틴을 처리하면 혈전형성을 촉진하므로 생체적합성이 우수한 색전코일로 사용가능하다고 사려된다.

본 연구는 보건복지부 선도기술(G7) 의료공학기술개발사업 지원과제로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

**참고문헌**

1. S. Glanz, D. Gordon, S. Scafani, "Percutaneous coil embolization in the management of peripheral mycotic aneurysms", Cardiovasc Intervent Radiol, vol. 10, 198-201, 1987
2. D. J. Allison, A. Adam, "Percutaneous liver biopsy and track embolization with steel coils", Radiology, vol. 169, 261-263, 1988
3. Y. Numaguch, P. H. Pevsner, D. Rigamonti and J. Ragheb, "Platinum coil treatment of complex aneurysma of the vertebrobasilar circulation", Neuroradiology, vol. 34, 252-255, 1992
4. D. A. Nicholson, J. F. Cockburn, A. E. Bradshaw, "Thrombin-soaked embolization coils: the effect of whole blood clotting time", Clin Radiol, vol. 46, 108-110, 1992
5. G. McLean, E. J. Stein, D. R. Burke, "Steel occlusion coils: pretreatment with thrombin", Radiology, vol. 158, 549-550, 1986
6. J. T. Harman, G. J. Becker, "Thrombin-soaked coils: estimation of thrombin dose", J Vasc Intervent Radiol, vol. 2, 166-168, 1991
7. W. H. Shon, S. H. Hong, K. M. Shin, Y. S. Lee and J. H. Park, "Heat Treatment Processes and Properties of Tungsten Embolization Coils", KOSOMBE, Submit 1997

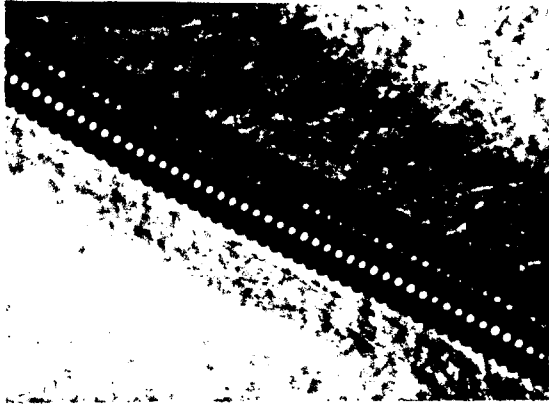


그림 1. 트립신 처리한 텅스텐 코일들의 현미경 소견 사진, 80X

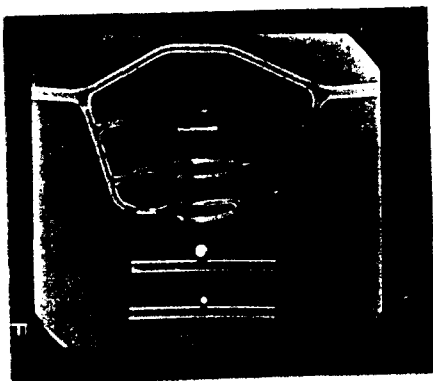


그림 2. 구경에 따른 텅스텐 코일의 복원성 관찰한 소견사진

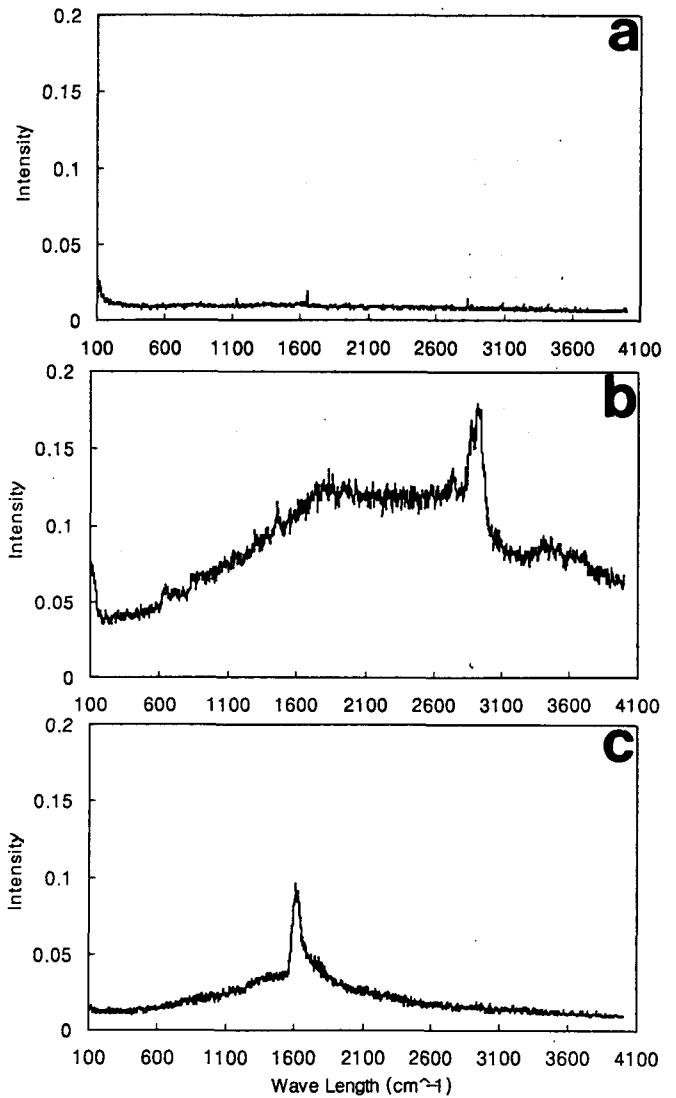


그림 3. 단백질 처리한 코일들의 표면들을 Laser Raman Spectrometer 로 관찰한 결과의 graph: a) 단백질처리 안한 텅스텐 코일 b) 트립신처리한 텅스텐 코일 c) 젤라틴처리한 텅스텐 코일