

동정맥기형 치료를 위한 액상폐색물질 개발

박 상수, 허 수진, 서 대철*, 송 호영*

울산의대 서울중앙병원 의공학과, *진단방사선과

Development of a New Liquid Embolic for Arteriovenous Malformation

S Park, SJ Huh, DC Suh*, HY Song*

Department of Biomedical Engineering, *Diagnostic Radiology, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine

ABSTRACT

For the treatment of arteriovenous malformations (AVM), we developed a new liquid embolic material and named it Embol. The material was pre-tested in an in vitro AVM model and tested in rete mirabile of pigs that is similar in structure with the AVM in human. We report on the construction of the in vitro AVM model, the pre-test results of Embol in the AVM model, and the animal test result in pig rete mirabile.

서 혈액의 공급을 차단하는 것이 목표이다. 이 때 이용되는 색전물질 중 가장 대표적인 것이 cyanoacrylate glue이다[1-4]. 이 색전물질은 혈액과 만나서 고분자화반응을 일으켜 굳어지면서 혈관을 폐색시키나, 폐색후 분해되면서 유해물질인 포름알데히드를 발생시키며 또한 시술에 사용되는 카테타와 강하게 달라 붙어서 색전물질의 주입후 카테타를 재빨리 제거해야 한다는 등의 단점이 있다(4). 우리는 cyanoacrylate glue를 대체할 수 있는 색전물질을 개발하여 그 효용성을 테스트하였다.

서 론

동정맥기형 (arteriovenous malformation, AVM)은 선천적인 원인에 의하여 동맥과 정맥이 모세혈관을 거치지 않고 직접 연결되는 혈관기형으로 두개골내의 cerebral AVM, 폐장내의 pulmonary AVM, 팔 다리 등의 peripheral AVM 등으로 크게 구분할 수 있다. 동정맥기형이 분포하는 부분에서는 혈액이 저항없이 통과하므로 뇌에서는 정상부분의 뇌세포에 혈액이 충분히 공급되지 못하며, 폐에서는 혈액이 산소공급을 받지 못하고 심장으로 되돌아가며, peripheral AVM에서는 정상부분이 세포들이 혈액공급을 받지 못하여 피부가 괴사하는 현상을 초래한다. 아울러서 AVM을 구성하는 혈관들은 정상혈관에 비해 약하므로 쉽게 터져서 생명을 위협하는 출혈을 일으키기도 한다.

동정맥기형은 혈액을 공급하는 섭식동맥 (feeding artery), 혈관이 네트워 형태로 엉켜있는 nidus, 그리고 nidus로부터 혈액이 빠져 나가는 draining vein으로 구성되어 있으며 색전 (embolization)은 nidus를 색전물질로 가득 채워

방법

1. Embol의 개발. Embol은 Takahashi 등[5-7]이 이용했던 polyvinyl acetate(PVAc)를 가수분해시켜서 만들었으며[8], 가수분해 반응에 의하여 친수성이 증가하여 더 낮은 농도의 ethanol/water 용액에 녹을 수 있었고 더 많은 양의 수용성 조영제를 녹일 수 있어서 혈관폐색과정의 관찰이 용이하였고 안전성을 증대시킬 수 있었다. Embol의 명명은 Embol-78-133-12와 같이 세 개의 숫자로 표시하였으며 이 때 첫 번째 숫자는 VAc의 물분율, 두 번째는 조영제의 농도를 mg I/ml로 나타내며, 마지막 숫자는 폴리머의 농도를 g/100ml로 표시한다.

2. AVM model. 동정맥기형의 model의 개략적인 구성은 그림 1과 같다. 페리스탈틱 펌프가 심장의 역할을 하게 되며 AVM nidus는 투명한 플라스틱에 용수철을 삽입하여 만들었고, 가는 섭식동맥에 Y-connector를 달아서 도관을 이용하여 폐색물질을 주입하면서 폐색물질이 침전되는 길이를 측정하였다.

3. 동물실험.

체중 약 17 kg의 돼지를 펜토탈 소독과 아트로핀으로 마취하고 femoral artery를 천자하여 introducer를 삽입하고 microcather를 이용하여 혈관폐색물질인 Embol를 주입하였다. 혈관폐색 전후에 혈관조영을 실시하여 폐색물질의 역할을 관찰하였다.

결과

1. AVM model study. Table 1에 Embol을 AVM model에 주입할 때 혈관이 폐색되는 결과를 정리하였다. Embol-78-200-12와 Embol-78-133-14는 AVM 모형의 nidus 내에서 색전물질이 잘 굳어지는 결과를 보여준다. 그러나 Embol-73-133-12는 색전물질이 단단하지 못하여 혈류의 흐름이 빠를 때 nidus를 지나서 draining vein으로 조각조각 부서지면서 흘러 가는 것이 관찰되었다.

2. Pig rete study. Figure 2에 pig의 rete mirabile에 Embol-78-133-14가 침전되는 과정을 보여준다.

고찰

동정맥기형을 치료하기 위한 색전물질의 개발을 위하여 AVM model을 만들고 새로 개발한 Embol을 이용하여 실험하였다. 실험결과 Embol-78-200-12와 Embol-78-133-14는 혈류의 속도가 빠를 때에도 nidus 내에 머무르는 것으로 확인되었으나, Embol-73-133-12는 혈류가 빠를 때에는 nidus내에 머무르지 못하고 draining vein으로 흘러 나가는 것이 관찰되었다.

유용하다고 판단된 Embol-78-200-12와 Embol-78-133-14를 pig의 rete mirabile에 주입하였을 때 AVM nidus와 비슷한 구조를 가지는 rete를 잘 폐색시키는 것이 관찰되었다.

결론

본 연구실에서 개발한 동정맥기형의 모델은 액상 혈관폐색물질의 개발에 매우 유용하였으며, Embol-78-133-14와 Embol-78-200-12는 AVM의 nidus 폐색에 유용할 것으로 사료된다.

참고문헌.

1. P.H. Zanetti and F.E. Sherman, "Experimental evaluation of a tissue adhesive as an agent for the treatment of aneurysms and arteriovenous abnormalities", J Neurosurg, vol. 36, pp. 72-79, 1972.
2. W.O. Bank, C.W. Kerber, and L.D.

Cromwell, "Treatment of intracerebral arteriovenous malformations with isobutyl 2-cyanoacrylate: initial clinical experience", Radiology, vol 139: pp. 609-616, 1981.

3. M.F. Brothers, J.C.E. Kaufman, A.J. Fox, J.P. Deveikis. "N-butyl 2-cyanoacrylate - substitute for IBCA in interventional radiology: histopathologic and polymerization time study", AJNR Am J Neuroradiol, vol. 10, pp. 777-786, 1989.

4. H.V. Vinters, K.A. Galil, M.J. Lundie, and J.C.E. Kaufman. "The histotoxicity of cyanoacrylate: A selective review", Neuroradiology, vol. 27: pp. 279-291, 1985.

5. C.C. Su, A. Takahashi, T. Yoshimoto, and T. Sugawara. "Histopathological studies of a new liquid embolization method using estrogen-alcohol and polyvinyl acetate", Surg Neurol, vol. 36: pp 4-11, 1991.

6. T. Sugawara, A. Takahashi, C-C. Su, T. Suga, and T. Yoshimoto. "Experimental investigations concerning a new liquid embolization method: Combined administration of ethanol-estrogen and polyvinyl acetate", Neuro Med Chir (Tokyo) vol. 33: 71-76, 1993.

7. Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, Uno A, Yamashita K, and Amemiya H. A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol, vol. 11, 163-168, 1990.

8. S. Park, S.J. Huh, H. Yoon, K.W. Woo, "Acid catalyzed hydrolysis reaction of poly(vinyl acetate)", Polymer(Korea), submitted.

동정맥기형 치료를 위한 역상폐색물질 개발

표 1. AVM model study of Embols^{a)}

knob ^{b)}	flow vel. ^{c)} (cm/s)	inj. time (sec)	precip. distance ^{d)} (cm)
Embol-78-133-14			
3	40	38	4
4	56	38	2
5	72	33	1.5
6	100	54	1.5
7	120	47	2
8	140	33	3
Embol-78-190-12			
3	40	40	5
4	56	42	3
5	72	57	2
6	100	37	2.5
7	120	29	3
8	140	39	3
Embol-73-133-12			
3	40	95	5
4	56	69	3
5	72	39	4.5
5.5	86	60	passed the nidus

^{a)} embolic solution in a 1-ml syringe was injected through a Tracker 18 catheter to the AVM nidus.

^{b)} knob position of the preistaltic pump.

^{c)} flow velocity in the feeding artery

^{d)} the length of the precipitated polymer

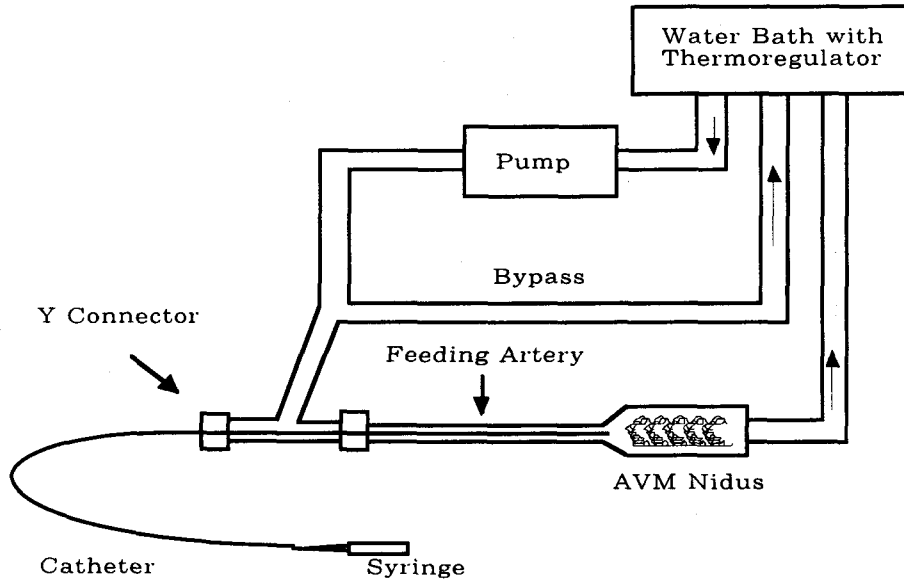
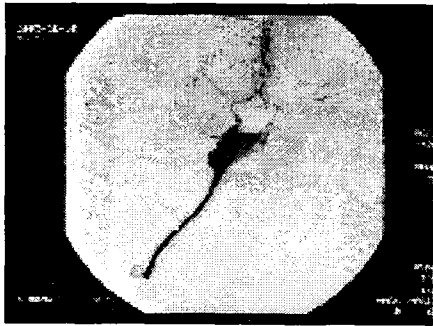
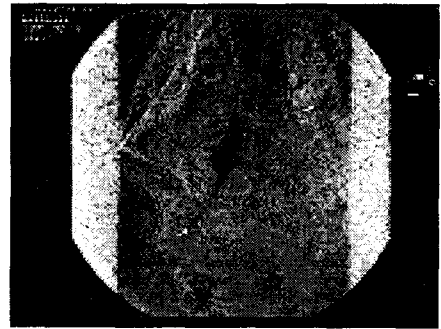


Figure 1. AVM model



A



B

Figure 2. Angiogram showing the rete mirabile structure in pig (A). The rete is being filled with Embol 78-200-12 (B). The tip of the catheter is shown as a white dot. Note that the contrast flows into the distal internal carotid artery in A, but the embolic does not pass the rete in B.