

## 다양한 색전물질에 의한 신동맥의 변화

영남대학교 의과대학 진단방사선과학교실

조재호 · 조길호 · 장재천 · 박복환

영남대학교 의과대학 병리학교실

김 동 석

### 서 론

혈관을 통한 색전술은 출혈의 비수술적인 처치, 수술중 출혈을 줄이거나 종괴의 크기를 감소시키기 위한 종양의 수술전 처치, 수술로서는 접근하기 힘든 동정맥 기형이나 동맥류의 치료, 광범위하거나 수가 많아 수술로서는 절제하기 힘든 간세포암 등의 고식적인 치료 등 많은 영역에 이용되고 있다.<sup>1)</sup> 색전술은 1904년 Dawbarn<sup>2)</sup>이 악성종양의 치료를 위해 혈관을 노출시키고 노출된 혈관을 통해 paraffin과 petroleum jelly를 주입하여 처음으로 시도하였고, 1930년에는 Brooks<sup>3)</sup>가 경동맥 해면정맥동루(carotidcavernous fistula)의 치료에 자가근육조직(autologous muscle tissue)을 이용한 이래로 색전술의 기술적인 향상과 더불어 도관 등 색전술에 이용되는 기구들도 다양하게 개발되어 왔다. 뿐만 아니라 색전물질도 그 목적에 따라 다양하게 개발되어 사용되고 있다. 이들 색전물질들은 목적에 따라 다양하게 선택되어 이용되고 있으나 이들이 혈관이나 주위의 조직에서 어떠한 병리조직학적인 변화를

일으키는지에 대해서는 일부 초기에 이용되던 물질을 제외하고는 아직 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 최근에 많이 이용되고 있는 세가지 색전물질을 토끼의 신동맥을 통해 주입한 후 각각의 색전물질들이 시간경과에 따라 신동맥에 대해 어떠한 병리조직학적인 변화를 일으키는지 알아보기로 하였다.

### 대상 및 방법

약 3Kg 정도(2700-3200g)의 건강한 잡토끼의 귀의 정맥에 22게이지 angio-needle로 정맥경로를 확보하여 생리식염수를 연결하고 Kg당 2mg 씩, 총 6mg의 pentothal sodium을 주입하여 마취시킨 후 토끼를 수술대에 고정하였다. 좌측 늑골의 하연을 따라 약 10cm 정도 복부를 절개하고 좌측 신동맥이 있을 것으로 기대되는 곳을 촉지하여 맥박을 확인한 후 후복막을 열고 면봉으로 조심스럽게 신동맥을 노출시켰다. 신동맥을 주변의 조직들로부터 조심스럽게 박리한 후

26게이지 angio-needle로 천자하고 색전물질을 직접 신동맥을 통해 주입하였다. 술중 토끼의 반응을 보아 때때로 1mg씩의 pentothal sodium을 추가로 주입하여 마취상태가 지속되도록 하였다. 총 13마리의 토끼에서 18개의 신장을 색전하였는데, ethylene vinyl alcohol copolymer (EVAL)로 5개, polyvinyl alcohol(Ivalon)로 5개, N-buthyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl)로 8개의 신장을 색전하였다. EVAL을 이용하여 색전할 때는 먼저 용해제인 dimethyl sulfoxide(DMSO<sub>2</sub>) 0.5cc를 주입한 후 EVAL 0.2cc를 주입하였고, Ivalon은 직경이 150-250μm인 입자를 선택하여 적당량을 생리식염수와 혼합하여 주입하였다. Histoacryl은 먼저 5% D/W 1cc를 주입한 후 즉시 0.01cc의 Histoacryl과 lipiodol을 혼합한 0.05cc의 혼합체를 주입하였으며 다시 5% D/W 1cc를 즉시 주입하였다. 그 후 주사바늘을 빼고 약 3분동안 신동맥을 압박하여 출혈이 멈춘것을 확인하고 복부를 재봉합하였다. 시술이 끝난 토끼는 다시 사육하였으며 일정기간이 경과한 후에 다시 개복하여 신장을 적출하였다.

EVAL로 색전한 신장은 주입 후 즉시, 5일, 8일, 10일, 20일째 적출하였고, Ivalon으로 색전한 신장은 주입 후 즉시, 1일, 13일, 40일, 55일에 적출하였으며, Histoacryl로 색전한 것은 주입 후 즉시, 2일, 6일, 9일, 14일, 19일, 45일, 48일째 각각 적출하였다. 이들 표본은 적출 후 즉시 formalin에 고정하여 냉장고에 보관하였다. 색전물질을 주입 후 적출할 때까지의 시간에 따라 1주일이내, 2주일이내, 2개월이내의 기간으로 크게 분류하여 색전기간과 색전물질에 따른 병리조직학적인 변화를 관찰하였다. 그러나 EVAL로 색전한 것 중 8일째 적출한 것은 시술의 합병증에 의한 것으로 생각되는 심한 유착과 함께 농양형성이 신장과 복강내에서 관찰되어 이러한

변화가 색전에 의한 효과인지 감별할 수 없어 대상에서 제외시켰다.

## 결 과

원위부의 신실질에서 이들 세가지 모든 색전물질에서 경색을 관찰할 수 있어(그림 1) 이들 모두가 성공적으로 색전을 일으킨다는 것을 확인할 수 있었다.

EVAL은 1주일이내의 초기단계에는 신동맥에 별다른 조직변화를 일으키지 않았으며 2주일이내의 중기에는 심한 혈관내피세포의 비후를 관찰할 수 있었다(그림 2).

Histoacryl을 주입한 8개의 신장중 1주일이내의 1례, 2주일이내의 1례, 2개월이내의 2례등 4례는 신혈관 자체가 Histoacryl에 의해 경색되어 있어 조직학적인 검사를 하기에는 부적절하였다. 그러나 조직학적인 분석이 가능했던 신장중 초기단계에는 혈관벽의 섬유소양 변성을 발견할 수 있었고(그림 3) 전 실험기간을 통해 혈관의 재개통이 관찰된 예는 없었다.

Ivalon은 1주이내의 초기단계에는 혈관벽을 따라 염증세포가 침윤되는 혈관염의 소견을 관찰할 수 있었으며, 2주이내의 중기에는 경도의 섬유화와 함께 이물질반응에 의한 거대세포의 출현을 관찰할 수 있었고 2개월이내의 후기에는 말초 신혈관벽 사이사이의 결체조직에서 심한 섬유화를 관찰할 수 있었다(그림 4).

## 고 칠

신장은 종동맥(end artery)을 갖는 장기이므로 다른 장기에 비해 색전의 효과를 쉽고 정확하게

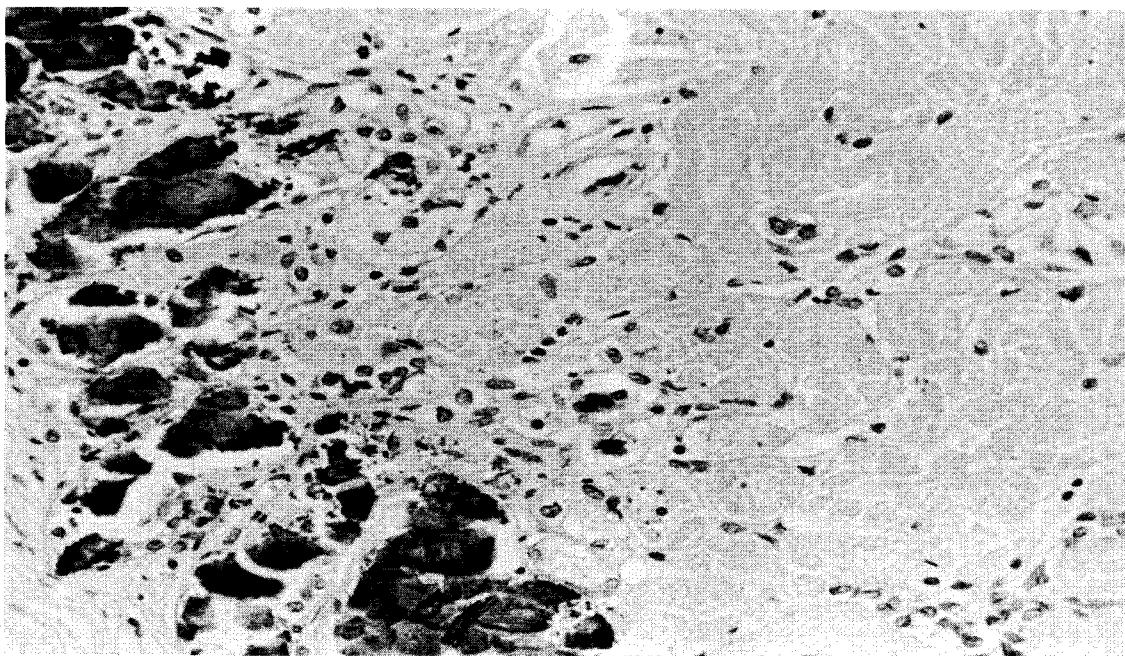


Fig. 1. The infarction is seen in the distal portion of embolization in all kinds of embolic materials(H & E, X40).

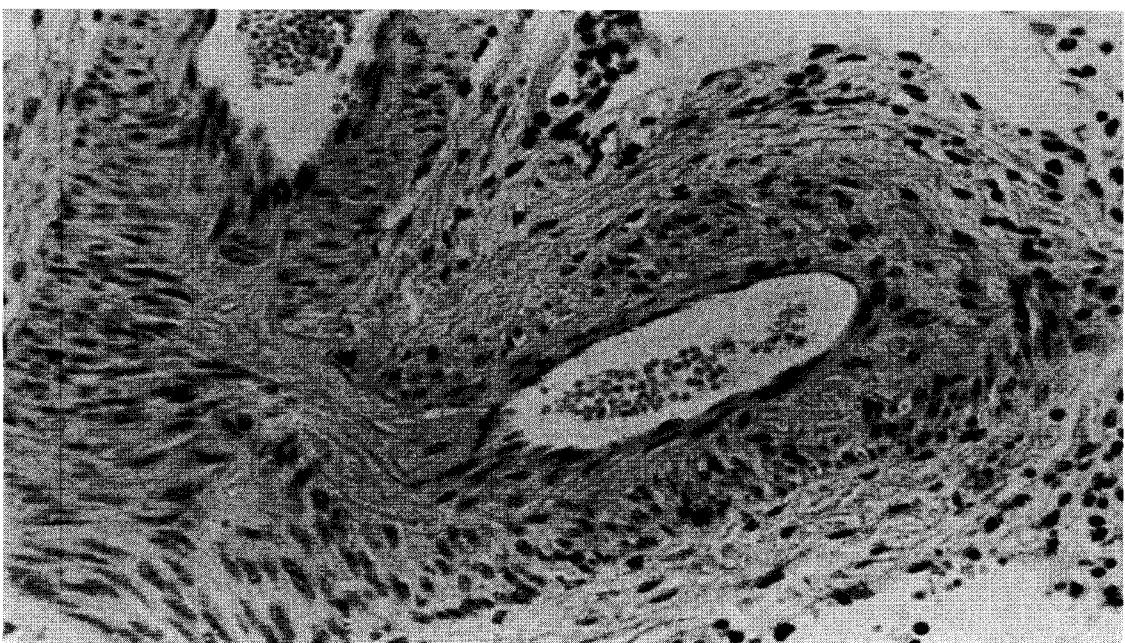


Fig. 2. Histopathologic change of the renal artery after embolization using EVAL(H & E, X40). Specific histopathologic change is not seen in the groups of within 1 week and within 2 months. Only minimal endothelial hypertrophy is observed in the group within 2 weeks.

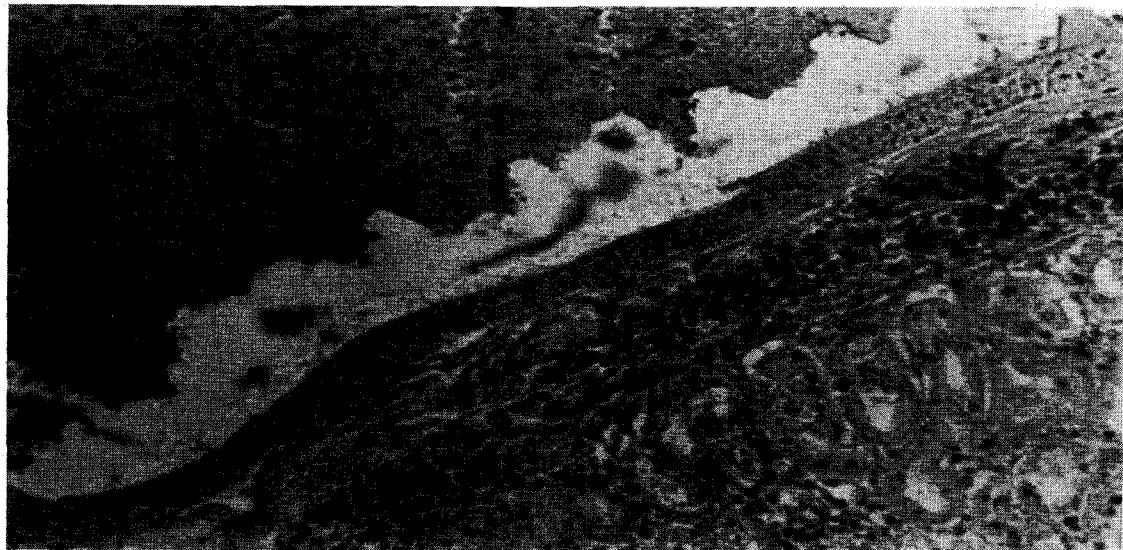
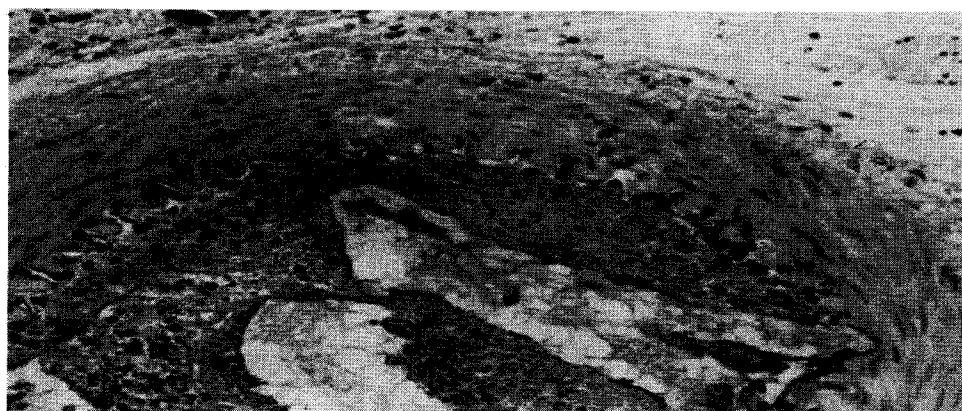


Fig. 3. Histopathologic change of the renal artery after embolization using EVAL(H & E, X40). The fibrinoid degeneration is seen along the vessel wall in the group of the renal arteries resected within 1 week but abnormal additional tissue change is not noted in other groups.



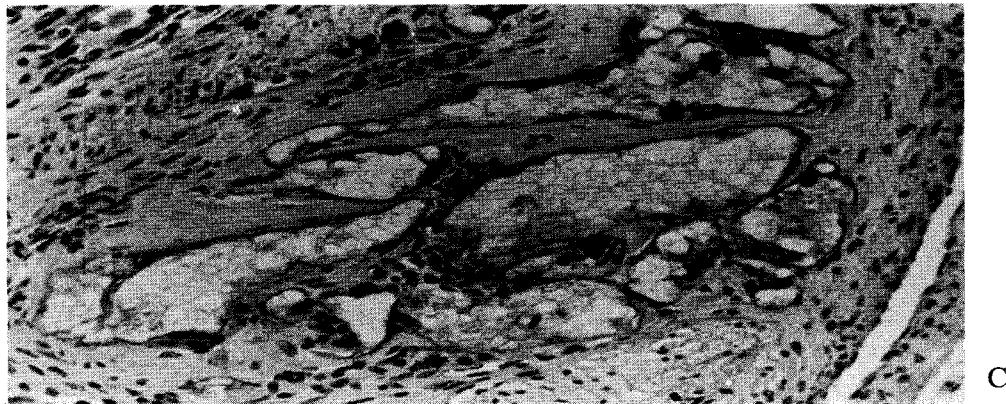


Fig. 4. Histopathologic change of the renal artery after embolization using Ivalon(H & E, X40). a) within 1 week, b) within 2 weeks, c) within 2 months.

Infiltration of the inflammatory cells representing vasculitis is well seen in the group of the renal arteries resected within 1 week(a). Minimal fibrosis and giant cells caused by foreign body reaction are seen in the group within 2 weeks(b). And marked fibrosis is noted in interstitial tissue between vessels in the group within 2 months(C).

관찰할 수 있고, 색전에 의해 한쪽 신장이 완전히 기능을 하지 않아도 생명에 지장이 없으므로 한쪽 신장을 색전한 후 장시간 후에 적출하여 장기변화를 관찰할 수 있다. 또한 두개의 신장을 가지고 있어 반대편 신장도 색전하여 단기 변화를 관찰할 수 있어 경제적이다.

색전에 이용되는 물질은 크게 입자제제, 액체제제, 기계적인 장치(mechanical devices), 풍선-도관 계통(balloon-catheter system)으로 나눌 수 있다. 입자제제는 과거에 많이 사용되던 자가물질인 응고된 혈액이나 근육, 지방, 근막등의 절편과 Ivalon 같은 합성물질로 분류할 수 있고, 혈관을 통해 주입된 후 흡수여부에 의해 Gelform, Oxygel 등의 흡수능물질과 Ivalon, silicone spheres 같은 흡수불가물질로 나눌 수 있다. 액체제제는 IBCA(isobutyl-2-cyanoacrylate), Histoacryl같은 아교성 제질의 물질과 순수알코올, Ethibloc, barium sulfate, lipiodol 등<sup>1)</sup>이 있으며 이들 물질들은 각각의 장단점을 가지고 있어 사용되는 부위와 목적에 따라 다양하게 선택해서 사용하고 있다. 색전물질을 선택하는데 있어서는

그들의 특성, 주입방법, 혈관내에서의 반응여부나 정도, 조직에서의 독성, 환자의 혈액학적 상태 및 병소부위의 혈류상태등을 고려하여 결정하여야 한다.<sup>4)</sup> 예를 들어 간세포암이나 고혈관성 전이성간암의 색전에는 lipiodol과 Gelform이 주로 이용되며,<sup>5)</sup> 기계적인 장치인 coil은 비뇨기과적인 색전술이나 동정맥 기형이나 동맥류의 색전에 주로 사용되며,<sup>6)</sup> Histoacryl이나 Ivalon등은 동정맥 기형이나 악성종양의 고식적인 목적이나 수술전 처치에 주로 이용<sup>7)</sup>되고 있다. 본 연구에서는 일시적인 색전을 요하는 것이 아니라 종양이나 동정맥 기형 등과 같은 병변에서 병변부위로 가는 혈류를 완전히 차단할 목적으로 EVAL, Histoacryl, Ivalon을 색전물질로 이용하였다. 이러한 목적의 경우 이상적인 색전물질의 조건으로는, 조직내에서 화학반응을 일으키지 않아야 하며, 취급하기 용이해야 하고, 작은 혈관까지 이들 물질이 도달할 수 있어야 하며, 영구적인 혈관의 폐쇄가 가능하여야 하고, 환자에게 통증등 불편이 없어야 하며, 원치않는 부분에 비정상적인 변화를 일으키지 않아야 한다는

점 등을 들 수 있다.<sup>8)</sup>

일반적으로 색전물질을 주입하고 72시간 이내에, 이들 물질이 주입된 동맥이 폐쇄되고, 혈관 내에 혈전이 형성되며, 출혈성 경색증이 관찰된다. 2주 후에는 진행된 혈전형성에 의해 더욱 완전한 폐쇄가 일어나며 혈관벽내에 다크백 혈구가 광범위하게 침윤된다. 수개월 후에는 동맥이 단단한 혈전에 의해 완전히 폐쇄되고 섬유화가 일어나며 색전물질 안으로도 섬유화가 파급되고 이때에는 염증성 침윤은 사라지게 된다고 한다.<sup>7,9)</sup>

본 연구에서 사용된 색전물질 중 Ivalon은 생리식염수 내에서 약 10배 정도 부피가 팽창하는 흡수불가물질로써 입자의 크기에 따라 다양하게 상품화되어 있어 병변이나 영양혈관의 크기에 따라 선택하여 사용할 수 있다. 조직내에서 독성이나 염증성 변화를 거의 일으키지 않으며, 거대세포의 출현도 드문 것으로 알려져 있다. 조직내에서의 기본적인 반응은 밀집된 섬유화 결체조직의 형성이며 경미한 혈관내막의 증식을 보인다고 한다.<sup>4,10)</sup>

혈류가 매우 빠르거나 누공(fistula)이 있을 경우에는 Ivalon 같은 입자제제나 순수 알코올 같은 경화성 물질은 사용하기가 곤란하며, 이러한 용도에는 cyanoacrylate 계통의 아교성 물질이 사용되고 있다.<sup>11)</sup> 최근까지는 이러한 용도에는 isobutyl-2-cyanoacrylate(BCA)가 사용되어 왔으나 국소독성이 강한 것으로 증명되었고 동물실험에서 간육종을 일으킨다는 보고<sup>12)</sup>가 있어 Histoacryl로 대체되고 있다. Histoacryl은 조직 유착성 물질로서, 혈액이나 다른 이온성 매질과 접촉했을 때는 음이온반응에 의해 즉시 중합되지만 5% 포도당용액에서는 중합이 일어나지 않으며 Histoacryl을 산성용액과 섞을 경우, 중합반응을 지연시킬 수 있어 좀 더 안전하게 사용할 수

있다고 한다. 그래서 도관내에서 중합이 일어나는 것을 방지하기 위해 주입직전과 직후에 5% 포도당용액으로 도관을 채우고 있다.<sup>4)</sup> 조직내에서는 많은 이물질 거대세포와 유기화 혈전의 출현을 볼 수 있으며, 다양한 정도의 염증성 변화를 일으키고 내부탄력층판의 부분적인 파괴를 볼 수 있다고 한다.<sup>10,13)</sup>

본 연구에서도 1주일이내의 초기단계에 섬유소양 변성을 관찰할 수 있어 다른 물질에 비해 상대적으로 심한 조직변화를 관찰할 수 있었으며, 8례중 4례에서 신동맥 자체가 폐쇄되어 경색을 일으킨 것을 발견할 수 있었는데 이것은 Histoacryl의 높은 조직유착성을 대변하는 것으로 볼 수 있으며, 사용하는데 있어 매우 주의를 해야 한다는 것을 시사한다. 그러나 일단 원하는 부위에 Histoacryl이 들어간 후에는 완전한 혈관의 폐쇄를 일으키며 재개통이 되지 않아 일시적인 효과보다는 영구적인 효과를 얻을 수 있다는 결론을 유추할 수도 있다. EVAL은 개발된지 얼마되지 않아 아직 널리 이용되지는 않고 있어 조직에서의 반응이나 장단점등이 아직 잘 밝혀져 있지는 않다. 이것은 인공관절로 사용되던 소수성의 polyethylene과 친수성의 Ivalon을 섞어서 만든 액체제재로서, 유착성이 없는 방사선 비투과성 물질이다. 생체외에서는 3 내지 5초 정도에 백색의 교화체와 같은 입자를 형성하고 15초 정도에 해면체 같은 밀도를 보이게 되며, 생체내에서는 DMSO<sub>4</sub>와 같이 주입된 후 혈액과 접촉하면 DMSO<sub>4</sub>는 혈액 속으로 확산되고 EVAL은 직경이 약 80μm 정도 크기의 탄력성이 있는 부드러운 스폰지를 형성하여 영양혈관이나 병소를 폐쇄시키며 혈관 내피세포나 근육층에서 염증성 반응등의 조직변화를 일으키지 않는다고 한다.<sup>14)</sup>

유착성이 없어 취급이 용이하며 반복주입이

가능하고 값비싼 모세도관을 재사용할 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서도 다른 색전물질에 비해 취급이 간편하였으며 1주이내의 초기나 2개월이내의 후기단계에서는 별다른 조직변화가 관찰되지 않았고 2주이내의 중기단계에, 일부에서만 미약한 혈관 내벽의 비후를 보여 상기한 알려진 특성과 일치하는 결과를 얻었다.

저자들의 연구에서는 각각의 색전물질과 시기에 따른 대상의 수가 적어 각 색전물에 따른 조직반응의 정도를 비교하거나 색전물질의 용량에 따른 차이를 분석할 수 없었는데 추후 대상의 수를 늘려 각 색전물질의 용량에 따른 조직변화의 차이나 이를 조직반응의 경종을 비교하는 연구가 기대된다.

이상의 결과를 바탕으로, EVAL은 혈관이나 혈관 주위조직에서 거의 조직변화를 일으키지 않는 안정한 물질이며 다른 색전물질과는 달리 방사선 비투파성 물질이므로 시술 후 직접 색전의 결과를 짐작할 수 있다는 장점이 있으며 액체 성분이어서 원위부까지 도달하기 쉬워 작은 누공이 있는 병변이나 수막종 같은 고혈관성의 병변에 더욱 용이하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

Histoacryl은 초기에 비교적 심한 조직변화를 일으키며 8례중 4례에서 경색이 생긴 것으로 보아 조직유착성이 강하다는 것을 알 수 있었고 사용하는데에 있어 세심한 주의가 필요하다는 사실을 일깨워 주었다. 그러나 반대로 조직유착성이 강하므로 색전하고자 하는 혈관이나 병소를 정확하게 삽입도관했을 경우 주변의 정상혈류를 차단하지 않으면서 병소만을 선택적으로 색전할 수 있을 것으로 생각되어 단락이 있거나 혈류가 빠른 동정맥기형의 치료목적의 색전에 유용할 것으로 생각된다. Ivalon은 비교적 심한 조직변화를 일으키며 혈류가 빠른 동정맥기형 등

의 치료 목적의 색전에 유용할 것으로 생각된다. Ivalon은 비교적 심한 조직변화를 일으키며 혈류가 빠른 동정맥기형 등의 치료적인 목적의 색전보다는 종양이나 동정맥기형의 고식적인 치료에 더욱 유용할 것으로 생각한다.

## 요 약

여러가지 색전물질이 조직내에서 어떤 변화를 야기시키며 또한 시간경과에 따라 어떤 변화를 보이게 되는지를 알아보기 위해 EVAL, Histoacryl, Ivalon을 이용하여 토끼의 신동맥을 통해 색전을 실시하였으며 시간경과에 따라 조직학적으로 검사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

EVAL은 1주일이내의 초기단계에는 혈관 내에서 별다른 조직변화를 일으키지 않았으나 2주일이내의 중기단계에는 혈관벽의 비후를 나타냈다.

Histoacryl은 1주일이내의 초기단계에 벌써 심한 섬유소양 변성을 보여 심한 조직변화를 일으킨다는 것을 알 수 있었고 실험 예의 반수에서 신동맥의 폐쇄에 의한 경색을 볼 수 있어 강한 조직유착성을 시사해 주었으며 실제 환자에 적용함에 있어 주의를 환기시켜 주었고 혈류가 빠르거나 누공등이 있는 경우에 더욱 적절히 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

Ivalon은 초기에는 혈관염의 소견을, 중기에는 이물질반응에 의한 거대세포를, 후기에는 심한 섬유화의 소견을 보여 주었고 수술을 대신하는 치료적인 목적보다는 혈류를 줄여 수술을 보다 용이하게 해주는 등 수술의 보조적인 이용에 바람직할 것으로 기대된다.

### 참 고 문 헌

1. Chuang VP, Novak D, Remy J, Jardin M, Rossi P, Pavone P, Rsch J : Therapeutic angiographic technique. In Dondelinger RF, Rossi P, Kurdziel, JC, Wallace S : Interventional radiology. Thieme : New York, 1990, pp 284-541.
2. Dawbarn RHM : The starvation operation for malignancy in the external carotid area. *JAMA* 17 : 792-795, 1904. Cited from Manelfe C, Lasjaunias P, Halbach V, Mark S : Embolization in the brain, In : Dondelinger RF, Rossi P, Kurdziel, JC, Wallace S : Interventional radiology. Thieme : New York, 1990, pp 284-541.
3. Brookes B : Treatment of traumatic arteriovenous fistula. *South Med J* 23 : 100-106, 1930. Cited from Manelfe C, Lasjaunias P, Halbach V, Mark S : Embolization in the brain, In Dondelinger RF, Rossi P, Kurdziel, JC, Wallace S : Interventional radiology. Thieme : New York, 1990, pp 284-541.
4. Kunstlinger F, Brunelle F, Chaumont P, Doyon D : Vascular occlusive agent. *Am J Radiol* 136 : 151-156, 1991.
5. Doppman JL, Girton M, Kahn RK : Proximal versus peripheral hepatic artery embolization: experimental study in monkeys. *Radiology* 128 : 577-588, 1978.
6. Han SS, Parry CE, Simeone FA : Embolization of dural arteriovenous malformations using Gianturco coils. *Am J Neuroradiol* 138 : 227, 1992.
7. Tadavarthy M, Moller JH, Amplatz K : Polyvinyl alcohol(IVALON)-a new embolic material. *Am J Radiol* 125 : 609-616, 1975.
8. Chuang VP, Soo CS, Wallace S : Ivalon embolization in abdominal neoplasms. *Am J Radiol* 136 : 729-733, 1981.
9. Castaneda-Zuniga WR, Sanchez R, Amplatz K : Experimental observations on short and long-term effects of arterial occlusion with Ivalon. *Radiology* 126: 783-785, 1978.
10. White RI, Standberg JV, Gross GS, Barth KH : Therapeutic embolization with long-term occluding agents and their effects on embolized tissues. *Radiology* 125 : 677-687, 1977.
11. Brothers MF, Kaufmann JCE, Fox AJ, Deveikis JP : N-buthyl-2-cyanoacrylate - Substitute for IBCA in interventional neuroradiology : histopathologic and polymerization time studies. *Am J Neuroradiol* 10 : 777-786, 1989.
12. Samson D, Marshall D : Carcinogenic potential of isobutyl 2-cyanoacrylate. *J Neurosurg* 65 : 571-572, 1986.
13. Freeny PC, Mennenmeyer R, Kidd CR, Bush WH: Long-term radiographic follow-up of patients treated with visceral transcatheter occlusion using isobutyl-2-cyanoacrylate. *Radiology* 132 : 51-60, 1979.
14. Taki W, Yonekaga Y, Iwata H, Uno A, Yamashita K, Amemiya H : A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. *Am J Neuroradiol* 11 : 163-168, 1990.

**-Abstract-****Changes of the Renal Arteries According to Various Embolic Materials**

Jae Ho Cho, Kil Ho Cho, Jae Chun Chang, Bok Hwan Park

*Department of Diagnostic Radiology*

*College of Medicine, Yeungnam University*

*Taegu, Korea*

Dong Sug Kim

*Department of Pathology*

*College of Medicine, Yeungnam University*

*Taegu, Korea*

The transarterial embolization has been widely used to control bleeding. It has a variety of clinical utility; to reduce bleeding on the surgical field, to reduce the size of malignant tumor as a preoperative treatment, to treat arteriovenous malformation or arterial aneurysm as a curative method and to promote life quality of patient with diffuse or multiple hepatocellular carcinoma as a palliative treatment, etc. With the advance of modern technology, various embolic materials have been also developed. However, it has not been fully investigated of histopathologic changes of the embolized organs according to the embolic materials used. This study was undertaken to investigate the histopathologic changes of embolized renal artery in rabbit by various embolic materials, according to each embolic material and to time passed by after embolization. Of the 5 arteries embolized by ethylene vinyl alcohol copolymer(EVAL), one showed abscess formation in embolized kidney. The other 4 allowed to perform further pathologic study: within a week after embolization there was no any specific change in vessels, however, minimal endothelial hypertrophy was observed following 2 weeks of embolization. Of the 8 renal arteries embolized by N-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl), 4 showed total occlusion of the main renal arteries as well as renal infarction, which reflects the strong adhesiveness of Histoacryl to vascular wall. The other 4 showed fibrinoid degeneration in vascular wall within a week. However, further change was not observed thereafter. In all the 5 renal arteries embolized by polyvinyl alcohol(Ivalon), there were infiltration of inflammatory cells along the vessel walls, within one week, which represents vasculitis. They showed some fibrosis with appearance of giant cells in the vessel wall two weeks after embolization and also showed marked fibrosis of connective tissues surrounding vessels two months after embolization, respectively.

The results suggest that EVAL is useful for the embolization of hypervasculär lesion with limited arteriovenous fistula, Histoacryl for the curative treatment of the lesion with high blood flow or severe arteriovenous fistula, and Ivalan for palliative treatment of malignant tumor or arteriovenous malformation, respectively.

**Key Words :** Embolization, Renal Artery