

다공성 폴리우레탄을 이용한 동정맥 누관의 개발

정재승·김희찬·박광석·최진욱·민병구

서울대학교 의과대학 의공학교실
(1999년 1월 20일 접수, 1999년 3월 18일 채택)

Development of U-shaped Arterialvenous Shunt Using Porous Polyurethane

J.S. Jeong, H.C. Kim, K.S. Park, J.W. Choi and B.G. Min

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University
(Received January 20, 1999, Accepted March 18, 1999)

요약 : 다공성 인공 혈관을 제조하기 위한 새로운 기술에 대하여 연구하였다. 제조방법을 달리하여 만든 다공성의 시편을 준비하여 여러 가지 물성을 비교하였다. 용매/비용매 교환법에 의한 다공성 부여 방법과 고분자 용액의 냉각에 따른 상전이 현상을 이용하여 고분자 용액의 농도와 냉각 속도를 달리하여 인공 혈관 시편을 제작하였다. 고분자 용액의 농도가 감소할수록 그리고 냉각속도가 작을수록 인공 혈관 재료로서 유리한 물성을 지닐 수 있음을 알 수 있었다. 위의 방법으로 다공성을 조절함으로써 재료의 기계적 물성 또한 조절할 수 있음을 알 수 있었다. 냉각 속도를 조절하여 다공성을 부여하는 방법을 이용하여, 고안된 몰드를 사용하여 기존에는 만들기 어려웠던 균일한 두께의 U자형 소구경 인공 혈관을 만들 수 있었다. 비교적 간단한 도구로 균일한 물성을 지니며 원하는 물성의 인공 혈관을 제조할 수 있었다. 온도를 조절하여 고분자 박막에 다공성을 부여하는 기술은 다양한 기능의 의료용 고분자에 적용하여 필요로 하는 기능성을 부여할 수 있는 중요한 기술로 이용할 수 있을 것이다.

주제어 : 다공성, 온도에 따른 상전이, 컴플라이언스, 인공 혈관

Abstract : A new technique for the preparation of porous polyurethane vascular prostheses was investigated. Synthetic vascular grafts with porous wall have been widely proposed, claiming that strength, suture retention, kink resistance, and other handling properties are improved over those with nonporous solid wall. Related to these facts, the control of pores and compliance match have been very important and interesting issues. Two kinds of polymer sheets were compared. One was the porous PU-sheet made at room temperature by the solvent/non-solvent exchange. And the other was the porous PU-sheet fabricated by thermal phase transition and solvent/non-solvent exchange in the thermal controlled bath. According to the result of the above experiments, polyurethane solution was injected into a mold designed for U-type graft. After freezing at low temperature, solvent was dissolved out with alcohol at $< 0^{\circ}\text{C}$ and water at room temperature to form porous vessels. The average pore size and pore occupation were easily changed by changing polyurethane concentration and freezing rate. This technique can give a proper pore size for tissue ingrowth, and suitable compliances for matching with arteries and veins. In addition, the fabrication of more complicated shaped vessels such as the U-type vascular grafts is easily controlled by using a mold. This method might give a desired compliant graft for artificial implantation with the commercially available medical polymers.

Key words : Polyurethane, Thermal phase transition, shunt

서 론

본 연구는 1995년도 서울대학교병원 임상공동연구비 지원에 따른 연구에 의한 결과임.

통신저자 : 민병구, (110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28번지 서울대학교 의과대학 의공학교실,
Tel. (02)760-3126, Fax. (02)3672-6950

일반적인 혈관 이상의 환자에 사용되는 인공 혈관은 외과적인 수술에 의해서도 만족할 만한 성과를 거두고 있다. 그러나 이러한 수술은 비교적 큰 지름을 가지며(내구경 6mm 이상), 혈류 속도가 크고 저항이 작은 경우에 국한되어 있으며 소구경의 경

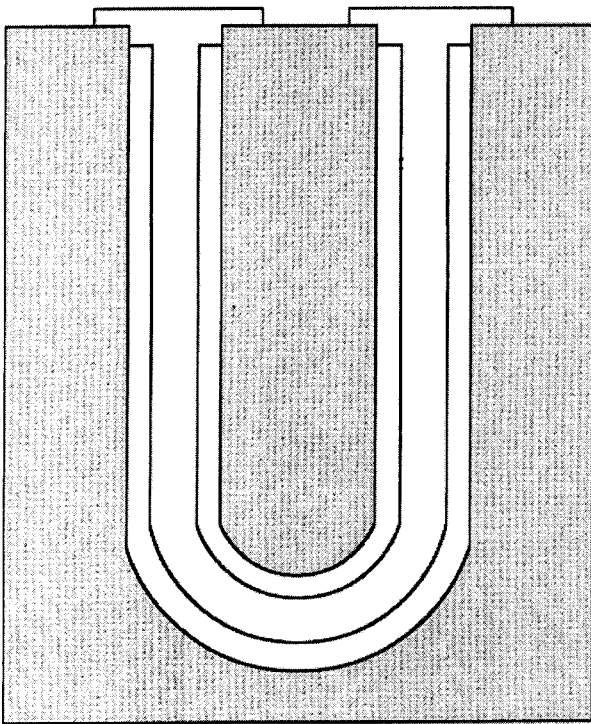


그림 1. 다공성 인공혈관 제조를 위한 결합된 U자형 몰드
Fig. 1. U-type mold(combined) for fabrication of porous vessels

우에는 더 많은 연구가 필요한 실정이다[1-4]. 인공 혈관의 제조에 이용되는 재료로는 Poly(ethylene terephthalate)(Dacron[®]), poly(tetrafluoroethylene) (PTFE), polyurethanes(PU) 등의 많은 합성 고분자가 이용되고 있다[2,4,5,7,11]. 이러한 고분자 재료를 이용해 제조하는 인공 혈관에 있어서 장기간의 내구성은 주로 재료가 지니는 성질과 혈관의 제조 방법에 의존하는 경향을 보이고 있다[5-10]. 인공 혈관의 물성을 자연혈관이 지니는 성질과 유사하게 조절 가능하고, 봉합에 대한 내구성, 접합 방지, 조작의 편의성 때문에 다공성을 지니는 것이 그렇지 않은 경우보다 선호되고 있는 실정이다. 고분자 재료들 중 polyurethane은 생체재료로서 안정성을 인정받으며 인공심장이나 페이스메이커 리드(pacemaker leads), 카테타의 재료로서 많이 사용되고 있다. 이러한 polyurethane에 다공성을 부여하여 다양한 인공 혈관의 재료로서 사용되었다. Voorhees *et al.* 등에 의해 망사형태로 다공성을 부여한 재료가 소개되었고, Clowes *et al.* 등에 의해 다공성을 지니는 재료로 모세혈관이 소통될 수 있도록 충분한 공간을 지니고 있을 경우 조직세포가 봉합부위에서 자라나는 결과를 나타낸다고 보고되었다[12,13]. Annis는 poly(etherurethane urea) (PEUU) Biomer[®]를 사용하여 정전기적인 방적기술을 도입하여 1.0 μ m 지름의 비규칙적인 구조를 지닌 PEUU 섬유로 이루어진 관 형태의 혈관을 제조하기도 하였다[14]. 현재까지 만족할 만한 결과를 보이는 인공 혈관은 대부분 방적기술을 도입하여 얻어낸 것이다. 예를 들어 Leidner and

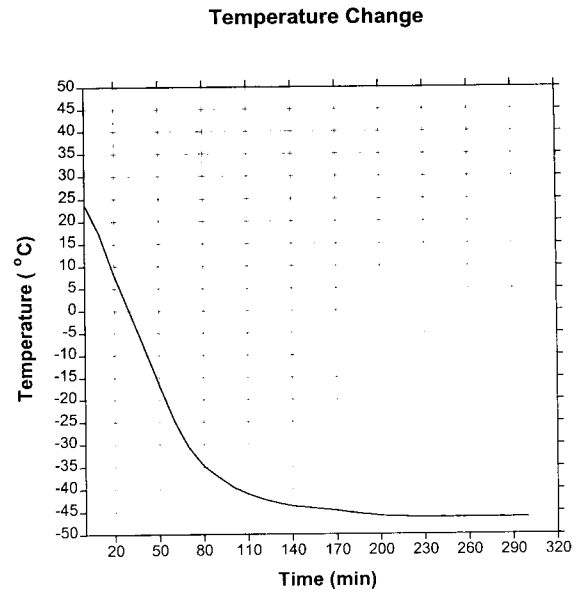


그림 2. HETO[®] Thermostat에서의 시간에 따른 온도 변화 곡선
Fig. 2. Temperature change vs time in HETO[®] Thermostat

Wong은 고농도의 고분자 용액을 회전하는 굴대(mandrel)위에 사출하여 다공성의 인공 혈관을 얻을 수 있었다[15]. 그러나 이들의 실험에서는 고압을 필요로 하며 공정이 매우 많은 단계를 요구하고 있다. Nakayama and Matsuda는 excimer laser ablation technique을 이용하여 다공성의 고분자 인공 혈관을 제조하였다. 그들은 논문에서 이러한 기술을 이용하여 다양한 다공성 뿐만 아니라 기공의 크기를 조절하는데도 용이하다고 발표하였다[8,9]. 그러나, 이러한 모든 방법들은 비교적 고가의 큰 장비들이 필요하며 자연 혈관의 조화를 위한 컴플라이언스(compliance) 조절에 어려움이 있는 것으로 보고되고 있다. 그런데 이러한 대체하려는 동정맥과의 컴플라이언스 조화는 인공 혈관의 실제 사용에 있어 매우 중요한 요소로 작용하고 있다. 컴플라이언스의 부조화는 봉합 부분의 물성 저하 및 조직의 형성에 매우 중요하게 영향을 미치기 때문이다[16-18]. 본 논문에서는 앞에서 언급한 컴플라이언스 조화를 고려한 다공성을 지니는 고분자 인공 혈관을 제조하는 방법에 관하여 연구하였으며 나아가 제작에 어려움이 따르는 U자 형의 동정맥 누관의 개발에 이 방법을 적용하고자 하였다.

재료 및 실험방법

1. 재 료

폴리우레탄(Polyurethane; PU) 계열의 Pellethane[®] 2363-80AE(PU pellets; DOW Chemicals Co., U.S.A.)를 사용하였고, 용매인 N,N-Dimethylacetamide(DMAc)는 Shinyo Ltd. Japan에서 구입하였다. 온도 조절을 위한 장비는 HETO[®] ther-

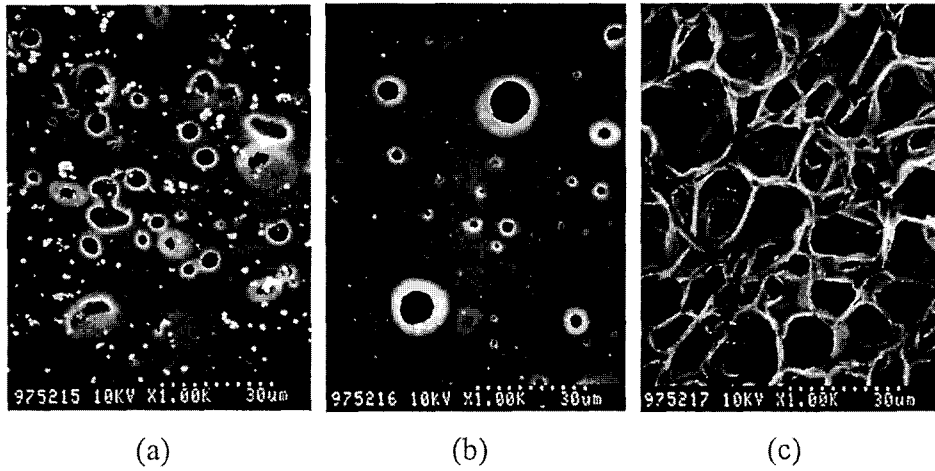


그림 3. 고분자 시편의 주사전자현미경 사진($\times 1000$, 10wt/v%, 25°C) (a)상면 (b)하면 (c)단면
 Fig. 3. SEM photographs($\times 1000$) of the polymer sheet(10wt/v%, 25°C) (a)upside (b)downside (c)cross-section

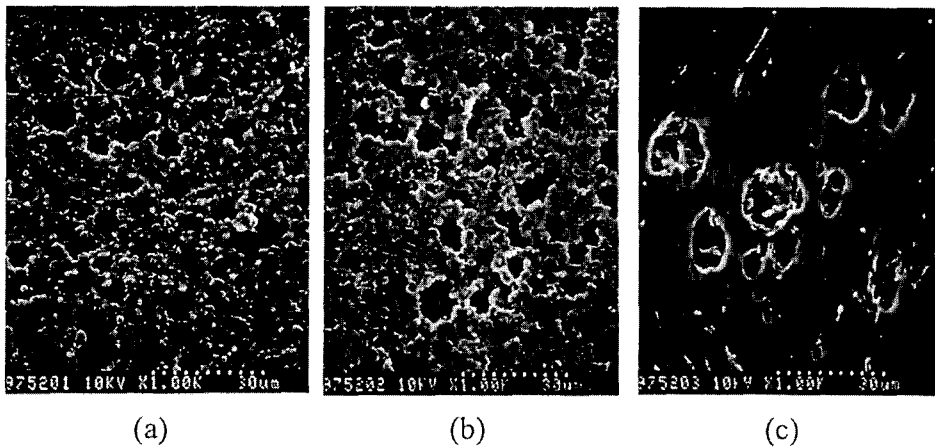


그림 4. 고분자 시편의 주사전자현미경 사진($\times 1000$, 10wt/v%, -45°C) (a)상면 (b)하면 (c)단면
 Fig. 4. SEM photographs($\times 1000$) of the polymer sheet(10wt/v%, -45°C) (a)upside (b)downside (c)cross-section

mostats(01DBT623 and CB13-45E; Heto-Holten A/S, Allered, Denmark)를 사용하였다. 이 장비에 사용되는 용액은 ethanol/HETO-cold fluid로 -120°C to $+5^{\circ}\text{C}$ 까지 온도 변화에 사용할 수 있다.

2. PU 시편의 제조

PU pellets을 3일 동안 메탄올에 담가 저분자량 불순물을 추출, 제거하였다. 추출한 pellets을 60°C 에서 2일 동안 진공건조하여 남은 용매를 제거하였다. 메탄올 추출된 PU pellets을 DMAc 용액에 녹여 각각 10, 12, 14, 16%(wt/v) 용액이 되도록 만들었다. PU 시편 ($6 \times 12\text{cm}$)을 아래와 같은 2가지 방법으로 제조하였다. 먼저 각 농도의 용액을 일정한 두께가 되도록 유리판에 부은 후, 상온에서 95% 메탄올에 담갔다. 메탄올에

담가 고분자 용액의 용매가 빠져 나가도록 하였다. 메탄올 용액을 갈아주면서 2일 동안 진행시켰다. 유리판 위에 형성된 다공성의 흰색 시편을 분리해내어 증류수에 담가 2일 동안 남은 고분자 용매와 메탄올을 제거한 후, 상온에서 건조하였다. 다음으로 각 농도의 용액을 유리판에 부은 후, 그 위에 준비된 유리판으로 덮어 일정한 두께가 되도록 고정할 후, 이것을 HETO[®] thermostat에 옮겼다. 항온조의 온도를 상온에서 -45°C 까지 서서히 내렸다. 최종 온도에 도달한 후 2일 동안 계속 냉각한 후 위쪽 유리판을 제거하여 영하로 준비된 차가운 메탄올에 고분자 용액이 담긴 아래쪽 유리판을 옮겼다. 1일 동안 차가운 메탄올 용액을 유지하며 고분자 용액의 용매를 제거하였다. 추가적으로 상온의 메탄올에 1일 동안 담가 용매를 제거하였다. 이후의 과정은 앞에서의 과정과 동일하게 처리하였다.

3. U자형 인공 혈관의 제조

메탄올에서 추출한 PU pellets을 DMAc에 녹여 14% (wt/v)의 고분자 용액을 만들었다. 이 용액을 제작된 몰드에 주사기를 사용하여 주입하였다. 실험에 사용한 몰드의 모양은 그림 1에 나타내었다. U자형의 인공 혈관은 두 가지 방법으로 제조하였는데, -45℃까지 냉각시키는 속도를 급하게 한 것과 천천히 한 것으로 나눌 수 있다. 몰드에 고분자 용액을 주입한 후, 이것을 -45℃로 고정된 항온 냉동고에 집어넣는 방법과 상온에서 -45℃까지 서서히 냉각시키는 방법을 사용한 것이다. 이렇게 온도를 낮춘 상태에서 1일 동안 보관한 후 몰드를 분리하여 몰드의 U자형 부분만 분리해 내고 미리 영하로 준비된 메탄올 용액에 담가 고분자 용액의 용매를 제거하였다. 이후의 과정은 앞의 시편 제조 방법과 동일하게 처리하였다.

4. 주사전자현미경 관찰

제조된 다공성의 PU 시편과 U자형의 인공 혈관의 표면을 가속전압 15kV, Hitachi S-510 주사전자현미경(SEM)을 사용하여 관찰하였다. 관찰 재료의 표면을 금으로 도포하여 관찰하였다. 다공성의 PU 시편 위에 섬유아세포(fibroblast)를 배양하여 표면을 관찰하였다.

5. 기계적 물성의 측정

UTM LR10K(Lloyed Instruments, England)를 사용하여 단축 응력-변형 분석을 수행하였다. 탄성이 우수한 고분자 시편이므로 ASTM D882-91(Standard Test Methods for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting) 규정을 변형하여 실험을 하였다. 시편의 두께는 0.25~0.65mm, 측정 길이는 25mm 이며 총 길이는 60mm로 하였다. 상온에서 로드셀(load cell) 0.5kg으로 각 농도에서 만들어진 시편을 사용하였다. 시편의 길이 방향으로 최대 인장점에 도달할 때까지 응력을 가하였다. 가해진 힘과 변형 길이에 대한 데이터를 얻어 컴퓨터 프로그램 Origin41를 사용하여 분석하였다.

6. In Vitro에서의 세포 배양

4종류의 농도로 -45℃에서 만든 고분자 시편 위에 clone L929 mouse fibroblast를 사용하여 세포를 배양하였다. 10%의 fetal bovine serum(FBS; GIBCO Grand Island, USA)과 Penicillin/Streptomycin(100 U/ml, GIBCO Grand Island, USA)를 포함하고 있는 Dulbecco's Modified Eagles Medium(GIBCO, Grand Island, USA)을 사용하여 배양하였다. 각각의 농도에 대하여 2개의 시편을 준비하여 37℃에서 24시간 동안 배양하였다. 고정화를 위해 글루타알데하이드 용액을 사용하였으며, 고정시킨 후 주사전자현미경을 사용하여 표면을 관찰하였다. 고분자 시편 단면에서의 세포 배양 양상을 보기 위해서, 안구의 각막 세포를 12% (wt/v) 농도의 고분자 용액을 사용하여 만든 시편 위에서

표 1. 고분자 용액 농도에 따른 다공성(25℃) : 모든 시편은 상온에서 제작되었음

Table 1. Pore dependence on Polymer concentration(25℃); All samples were prepared at room temperature

고분자 용액 농도 (wt/v%)	기공 범위 (μm)	기공의 평균 크기 (μm)	기공의 분포 비율 (%)
10	5-24	14-16	5-15
12	4-26	14-19	5-10
14	8-27	12-16	15-20
16	5-27	10-16	<5

표 2. 고분자 용액 농도에 따른 다공성(-45℃) : 모든 시편은 상온에서 제작되었음

Table 2. Pore dependence on Polymer concentration(-45℃); All samples were prepared at room temperature

고분자 용액 농도 (wt/v%)	기공 범위 (μm)	기공의 평균 크기 (μm)	기공의 분포 비율 (%)
10	7-24	14-17	45-50
12	11-93	20-30	20-30
14	10-47	27-30	30-40
16	2.5-17	3-4	5-10

배양하여 시편의 기공을 통한 세포의 성장을 관찰하였다.

실험결과

1. Polyurethane 시편의 표면 특성

앞에서 언급한 2가지 방법으로 만들어진 다공성의 PU 시편의 두께는 0.2 and 0.26mm를 나타내었다. HETO® thermostats에 의해 냉각되는 속도는 평균적으로 0.8℃/min 인 것으로 나타났다. 모든 시편은 불투명의 흰색을 띠고 있으며 인장성이 좋은 것으로 나타났다. 고분자 용액의 농도가 10%일 때, 시편의 윗면, 아랫면, 단면의 표면 형태를 주사전자현미경 사진으로 보여 주는 것이 그림 3, 4이다. 다른 세 가지의 농도에서도 유사한 형태의 표면 특성을 보여주고 있다. 기공의 특성을 정리한 것은 표 1, 2에 나타내었다. 기공의 크기 및 분포를 확인하기 위하여 시편의 각 면을 영상 분석 장치(BiPS®, Biomedlab, Korea)와 Scion Image 프로그램(Scion Corporation, U.S.A.)을 사용하여 분석하였다.

상온에서 제조된 시편의 경우, 기공의 평균 크기는 고분자 용액의 농도가 증가할수록 감소하는 경향을 보였으나 유의한 수준은 아니었다. 기공 크기의 범위는 고분자 용액의 농도가 감소할수록 증가하는 경향을 보였다. 기공의 분포는 일정한 경향성을 보이지 않고 고분자 용액의 농도가 14%인 경우에서 다른 것에 비해 크게 나타났다. 전체적으로 기공의 크기는 4~27 μm 까지 형

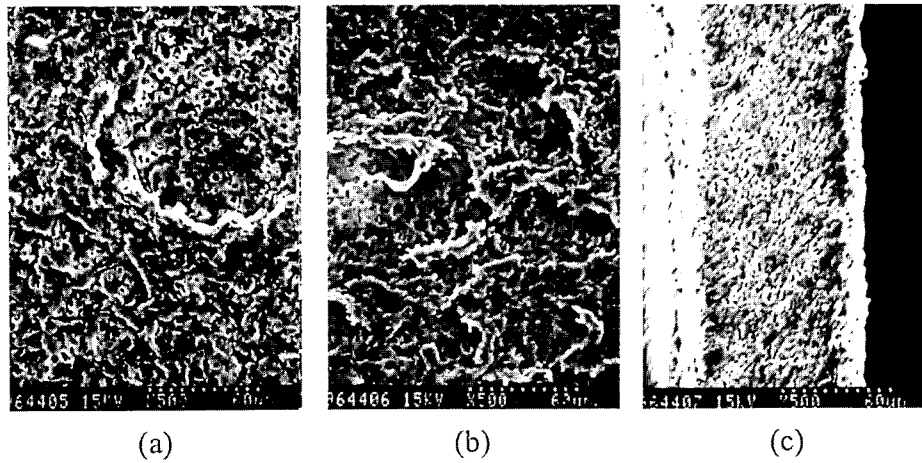


그림 5. 인공혈관의 주사전자현미경 사진($\times 500$, 14wt/v%): 급속 냉동법(-45°C) (a)상면 (b)하면 (c)단면
 Fig. 5. SEM photographs($\times 500$) of the artificial vessel(14wt/v%, -45°C) (a)upside (b)downside (c)cross-section

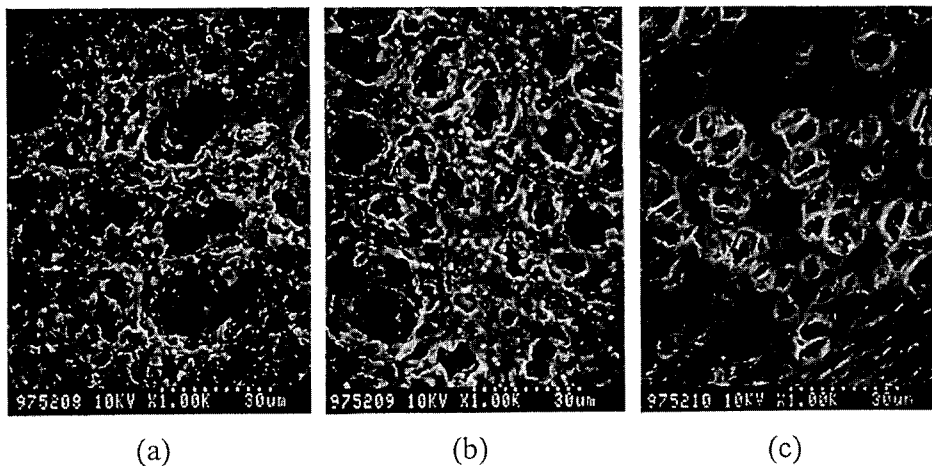


그림 6. 인공혈관의 주사전자현미경 사진($\times 500$, 14wt/v%): 완만 냉동법(-45°C) (a)상면 (b)하면 (c)단면
 Fig. 6. SEM photographs($\times 500$) of the artificial vessel(14wt/v%, -45°C) (a)upside (b)downside (c)cross-section

성되었고 시편에서의 기공 분포는 5~20%를 보였다.

-45°C 에서 제조한 시편의 경우, 기공의 크기 범위는 2.5~93 μm , 기공이 차지하는 분포는 5~50%로 나타났다. 기공의 평균 크기는 고분자 용액의 농도가 12%, 14% 일 때, 다른 경우보다 크게 나타났다. 고분자 용액의 농도가 16%인 경우에는 기공의 평균 크기가 현저히 줄어들음을 알 수 있었다.

고분자 용액의 농도가 동일한 조건에서 제작된 시편에서 보이는 기공은 각 조건에서 모두 균일한 범위의 크기를 나타내었고, 각 시편의 단면에서 기공을 관찰하면 상하가 연속적으로 연결되어 분포를 보이는 것이 특징이었다. 그러나 동일한 고분자 용액의 농도를 가지고 온도를 다르게 하여 제작한 시편을 서로 비교하였을 경우, 두 가지 방법에서 나타나는 시편 표면의 특성은 서로 다르게 나타났다. -45°C 에서 제조된 시편의 경우가 상온에

서 만들어진 시편보다 전체적인 기공의 크기 범위가 넓고 균일한 정도가 분명하였으며 기공의 평균 크기도 크게 나타났다. 가장 큰 평균 기공의 크기는 고분자 용액의 농도가 14%일 때이고 기공의 분포 범위가 가장 큰 것은 12% 일 때인 것으로 나타났다.

2. U자형 인공 혈관의 제조

그림 1과 같은 볼드를 사용하여 앞의 실험 방법에서 언급한 두 가지 방법에 의해 인공 혈관을 제조하였다. 농도를 달리하여 제조된 시편의 기공 특성을 파악한 후 기공의 평균 크기가 가장 적합한 고분자 용액의 농도, 즉 14%에서 인공 혈관을 제조하였다. 인공 혈관의 두께는 0.22~0.25mm로 균일하게 형성되었다. 빠른 속도로 냉각시킨 경우와 천천히 냉각시킨 경우의 표면 특

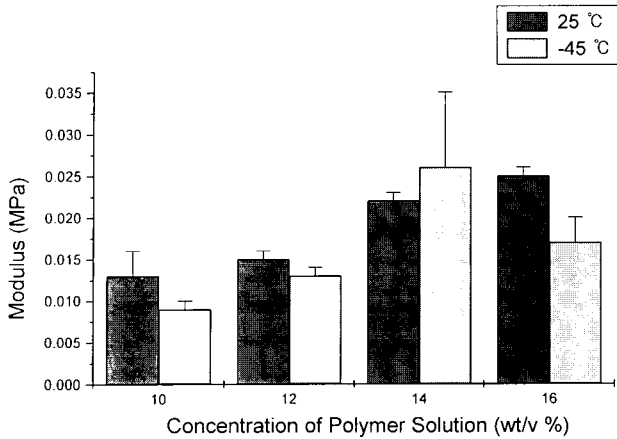


그림 7. 고분자 시편의 모듈러스
Fig. 7. Modulus of Polymer Sheets

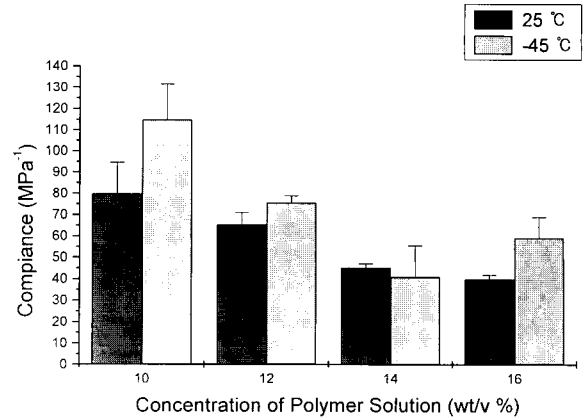


그림 8. 고분자 시편의 컴플라이언스
Fig. 8. Compliance of Polymer Sheets

표 3. U자형 인공혈관의 기공 분포(14wt/v%, -45°C) : 모든 시편은 -45°C에서 제조되었음

Table 3. Pore Distribution of U-type graft(14wt/v%, -45°C); All samples were prepared at -45°C

고분자 용액 농도 (wt/v%)	기공 범위 (μm)	기공의 평균 크기 (μm)	기공의 분포 비율 (%)
Fast freezing	1.5-6	3-4.5	10-15
slow freezing	14-47	30-40	35-40

로드셀 : 0.5kg, 시편수(n) : 4, ± : 표준편차
단위 : MPa(10⁹N/m², N/mm²)

성은 그림 5, 6의 주사전자현미경 사진에서 잘 나타나고 있다. 표 3에 이들의 기공의 특성을 나타내었다. 냉각 속도가 다른 두 가지 방법에서 제조된 인공 혈관 모두 균일한 기공의 모습을 가지나, 빠른 냉각의 경우 기공의 평균 크기가 3~4.5μm에서 형성되고, 천천히 냉각시키는 경우에는 30~40μm에서 형성되어 현격한 차이가 나타나는 것을 알 수 있었다. 냉각속도가 느린 경우, 기공 크기의 범위와 기공의 분포도 냉각 속도가 빠른 경우보다 큰 값을 가짐을 알 수 있었다. 냉각 속도를 달리하여 만든 인공 혈관의 단면에서 보이는 기공의 분포 특성은 시편의 경우와 유사하게 나타났다. 즉 안쪽과 바깥쪽을 기공들이 서로 연결되어 연속적으로 분포함을 알 수 있었다. 단순한 시편의 형태로 만들어진 경우와 U자형의 인공 혈관으로 제조하였을 때의 기공 형태는 농도가 동일할 경우(14%) 같은 경향을 보임을 알 수 있었다.

3. 기계적 물성 분석

고분자 용액의 농도와 냉각 속도에 따라 시편 기공의 크기 및 분포가 다른 것이 기계적 물성에 주는 영향을 알아보았다. 표 4와 그림 7~8에서 고분자 용액의 농도와 시편 제조방법에 따른

표 4. 다공성 시편의 모듈러스와 컴플라이언스

Table 4. Modulus and Compliances of porous sheets

고분자 용액 농도	모듈러스		컴플라이언스	
	25°C	-45°C	25°C	-45°C
10	0.013 ± 0.003	0.009 ± 0.001	79.848 ± 14.633	114.747 ± 16.703
12	0.015 ± 0.001	0.013 ± 0.001	65.259 ± 5.622	75.547 ± 3.280
14	0.022 ± 0.001	0.026 ± 0.009	45.228 ± 1.663	40.946 ± 14.432
16	0.025 ± 0.001	0.017 ± 0.003	39.792 ± 1.863	59.225 ± 9.714

Note : 로드셀; 0.5kg, 시편수 (n)=4, ± : 표준편차
단위 : 모듈러스; MPa(N/mm²), 컴플라이언스; Mpa⁻¹

다양한 기계적 물성의 변화를 볼 수 있다. 모듈러스(modulus)는 고분자 용액의 농도 증가에 따라 증가함을 보였다. 또한 상온에서 제조할 때에는 -45°C에서 제조할 경우보다 앞에서 언급한 물성의 값이 크다는 것을 알 수 있었다. 그러나, 결과적으로 컴플라이언스는 반대의 경향을 보이는 것으로 나타났다. 응력 및 변형 곡선에서 초기 직선을 보이는 범위 내(부피 변화 < 4%)에서 얻은 기울기 값, 즉 영(Young's)의 모듈러스는 상온에서 제조한 경우에는 0.013±0.003~0.025±0.001MPa이고 -45°C에서 제조한 경우는 0.009±0.001~0.026±0.009MPa로 나타났다. 냉각 속도를 빠르게 조절하는 방법으로 제조하는 고분자 시편의 기계적 물성과는 다르게 냉각 속도를 느리게 조절하여 고분자 시편을 제작하는 방법에서는 고분자 용액의 농도가 14% 일 때 가장 큰 모듈러스를 가지는 것을 볼 수 있었다. 기공이 크고 분포가 클수록 컴플라이언스는 증가하는 경향을 보이는 것으로 나타났다. 다시 말하면 고분자 용액의 농도와 냉각 속도를 조절하여 시편의 기공 성질을 조절하여 시편의 기계적 성질,

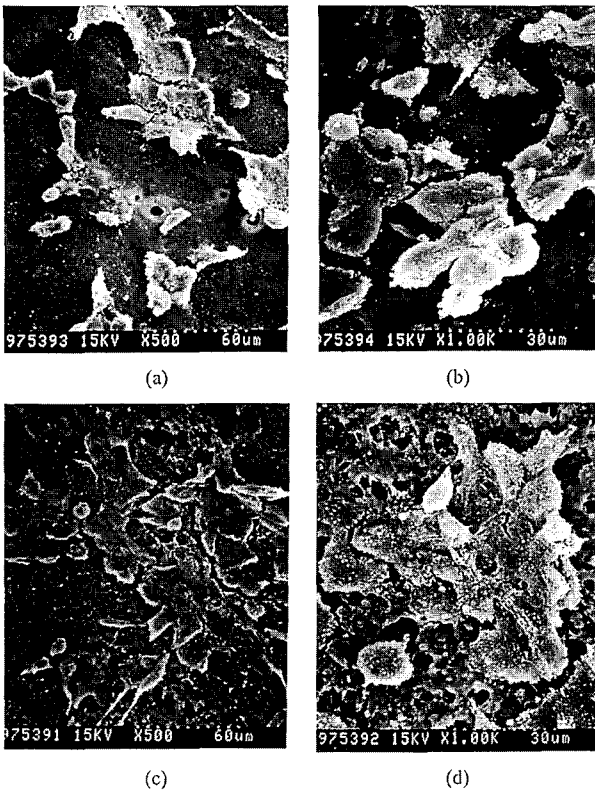


그림 9. 섬유아세포를 배양시켜 고분자 시편의 주사전자현미경 사진 (14wt/v%) (a)500배, 25°C (b)1000배, 25°C (c)500배, -45°C (d)1000배, -45°C

Fig. 9. SEM photographs of the fibroblast-cultured sheet(14wt/v%) (a)Mag. X500, 25°C (b)Mag. X1000, 25°C (c)Mag. X5000, -45°C (d)Mag. X1000, -45°C

즉 킴플라이언스를 조절할 수 있음을 알 수 있었다.

4. In Vitro에서의 세포 배양

섬유아세포를 -45°C에서 제조한 다공성의 PU 시편 위에 배양하였다. 그리고 나서 표면 위에 섬유아세포가 배양된 이 시편을 배양액에 옮겨 계속 배양한 다음 표면을 고정시킨 후 주사전자현미경으로 관찰하였다. 그림 9는 고분자 용액의 농도가 14%인 재료로 제작된 시편 위에 섬유아세포를 배양시킨 후 세포가 자라난 사진을 보여주고 있다. 고분자 용액 농도 14%, 16%에서 만들어진 시편 위에서 세포의 확산이 나타났다. 용액 농도 16%에서 제조된 시편 위의 세포 성장은 14%로 제조된 시편보다 상대적으로 적은 양이 성장하였다. 반면에 10%, 12%의 시편에서는 세포의 자라남이 보이지 않았다. 세포의 성장이 고분자 시편의 기공 크기 및 분포에 영향을 받음을 확인할 수 있었다. 이러한 세포의 성장은 고분자 시편의 표면에 국한하는 것이 아니라 기공을 따라 처음 배양한 표면에서 반대편으로 확산됨을 볼 수 있었다.

결론 및 고찰

세포의 성장에 알맞은 다공성을 지니며 킴플라이언스 부조화를 해결할 수 있는 PU 시편을 제작하고 이를 이용하여 U자형의 동정맥 누관을 제작하는 방법에 관하여 연구를 수행하였다.

자연 혈관과 인공 혈관의 접촉면에서 일어날 수 있는 킴플라이언스의 부조화에 의해 세포 과증식 현상이 발생하여 장기간의 인공 혈관 사용이 불가능한 문제점을 해결하는 방법으로 고분자 용액의 농도와 인공 혈관 제조시 냉각속도를 조절하는 방법을 고려하여 다공성을 부여하였다. 그리고 이러한 인공 혈관 제조 조건에 따른 재료의 기공의 크기 및 분포와 기계적 물성의 변화를 살펴 보았다.

상온에서 제조할 경우, 고분자 용액의 농도가 증가할수록 고분자 시편이 가지는 기공의 크기 및 와 킴플라이언스는 감소하는 경향을 보이지만, 저온에서 제작할 경우에는 일정한 경향성을 보이지 않고 특정한 고분자 용액의 농도에서 기공의 크기 및 분포가 좋게 나타남을 보였다. 상온에서 제작하는 방법에 비해 냉각을 시키면서 제조하는 방법은 온도에 따른 고분자 용액 내에서의 상분리 현상을 이용하여 재료가 지니는 기공의 크기가 크면서 균일하게 조절할 수 있었다.

이러한 현상은 일반적인 고분자 용액의 온도 하강에 따른 용액 내부의 입자들의 운동 현상에서 기인한다고 볼 수 있다. 고분자 용액의 용매가 비용매로 대체되는 상황에서 기공들이 형성되는 용매-비용매 교환법에 의한 기공 형성 방법에서는 비용매가 고분자 용액과 접촉하기 전에 용액 내의 고분자 입자(Granules)들이 일정한 분포를 가질 수 있도록 시간적 여유를 주는 것이 중요한데, 용액 상에서 온도를 낮추어 줌으로써 용매 내에서 고분자 입자들이 서로 열역학적으로 안정한 상태로 전이할 수 있도록 한 뒤에 비용매로 처리함으로써 균일한 기공 형성이 이루어지는 것으로 볼 수 있다[19,20].

이러한 고분자 용액의 냉각 방법이 기공 형성에 유리하다는 사실을 이용하여 용액을 냉각하는 속도가 인공 혈관 재료의 기공 형성에 미치는 영향을 살펴보았다. 고분자 용액을 냉각시키는 속도가 작을수록 기공의 형성에 훨씬 유리하다는 것을 알 수 있었다. 기존의 연구 결과에 따르면 조직 세포가 인공 혈관과의 접촉 부위에서 성장하기에 유리한 기공의 크기 15~40µm라고 알려져 있는데[7-9,14,15], 이러한 기공의 성질은 본 실험에서 고분자 용액의 농도 14%를 사용하여 -45°C로 서서히 냉각시키는 방법으로 제조된 인공 혈관에서 보여지는 기공의 성질과 유사한 값이다. 이는 각기 다른 조건에 제조한 고분자 시편의 표면에서 섬유아세포를 배양하여 살펴본 결과와도 일치하는 사실이다. 섬유아세포의 증식 실험에서 위에서 언급한 기공의 경향을 가지는 시편에서 세포 증식이 활발히 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

그러나, 단순히 기공의 크기만으로는 인공 혈관의 재료로서

적절하지 못하고 그와 함께 재료의 기계적 물성을 함께 고려하여야 하므로 각 조건에서 제조된 인공 혈관 재료들의 기계적 물성을 조사하였다. 이러한 기계적 물성 중 가장 중요한 것은 자연 혈관과 인공 혈관의 킴플라이언스의 조화인데, 킴플라이언스를 증가시키기 위해 고분자 용액의 농도를 감소시킬 경우 다른 기계적 내구성이 감소할 수 있다는 사실과 실제로 체내에서 가해지는 압력에 따른 킴플라이언스 변화의 경향이 천연혈관과 인공 혈관과는 다르다는 사실을 고려하여 인공 혈관을 제조하여야 한다. Nakayama 등은 현재 PU 고분자를 이용해 개발된 인공 혈관의 경우 압력에 따른 인장 곡선의 모습이 S자 형태를 보여 개의 경동맥에서 보이는 J자 형태와는 다른 것으로 보고하였으며 또한 인공 혈관의 킴플라이언스는 개의 경동맥에서 측정되는 값보다 10배 정도 적은 값을 가지는 것으로 보고하였다[7-9]. 이 문헌에 따르면 개의 경동맥에서 측정되는 혈관의 모듈러스는 0.12MPa로서, 본 연구에서 제조한 혈관의 0.013~0.025MPa보다 10배 정도 큰 값을 가지며 킴플라이언스로 환산했을 경우 10배 정도 작은 값을 나타내고 압력에 따른 인장 곡선의 형태도 S자형을 보여 Nakayama 등에 의해 보고된 재료와 비슷한 성질을 보인다. 그러나 본 연구에서 제조된 인공 혈관 재료의 특성은 농도와 고분자 용액의 냉각 속도를 조절하여 이러한 물성을 개선할 수 있음을 보여주고 있다. 또한 단순한 모양의 재료뿐만 아니라 필요한 물성을 그대로 지니면서 기존에 제작하기 어려웠던 복잡한 형태를 몰드를 사용하여 제작할 수 있음을 보여 주었다.

인공 혈관을 제조하는데 있어서, 인체 상에서 실제로 적용되는 부위의 압력에 따른 인장 정도를 고려하여 적절하게 기계적 물성을 조절하여야 하며 이와 함께 세포의 성장에 유리한 조건, 즉 가공의 크기 조절이 중요한 것은 주지의 사실이다. 또한 이러한 인공 혈관이 임상적으로 이용되기 위해서는 단순한 물리적 성질의 개선 외에도 세포의 증식을 유도하여 생체적합성을 향상시키고 장기간의 이식에 따른 항감염성이나 항혈전성을 *in vivo*에서 실험적으로 검토하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. L.M. Taylor, J.M. Edwards, E.S. Phinney, and J.M. Porter, "Reverse vein bypass to infrapopliteal arteries. Modern results are superior to or equivalent to in-situ bypass ofr patençy and for vein utilization", *Ann. Sur.*, Vol. 205, pp.90-97, 1987
2. A.D. Callow, "Problem in the construction of an small diameter graft", *Int. Angiol.*, Vol. 7, pp.246-253, 1988
3. R.J. Dille, J.K. McGeachie, and F.J. Prendergast, "A review of the histologic changes in vein-to artery grafts, with particular reference to intimal hyperplasia", *Arch. Surg.*, Vol. 123, pp.691-696, 1988
4. J.L. Cronenwett and G.B. Zelenok, "Alternative small arterial grafts in Biological and synthetic vascular prostheses", J.C. Stanley, W.E. Burke, S.M. Lindenauer, R.H. Bartlett, and H.G. Turcotte (eds.), Grune Stratton, New York, pp.565-620, 1982
5. R.A. Walden, G.H. L'Italien, J. Megerman, and W.N. Abbott, "Matches elastic properties and successful arterial grafting", *Arch. Surg.*, Vol. 11, 1166, 1980
6. A.W. Clowes, T.R. Kirkman and M.A. Reidy, "Mechanisms of arterial graft healing: Rapid transmural capillary ingrowth provides a source of intimal endothelialium and smooth muscle in porous PTFE prostheses", *Am. J. Pathol.*, Vol. 123, pp.220-230, 1986
7. Shu Qin Liu and Makoto Kodama, "Porous polyurethane vascular prostheses with variable compliances" *J. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 26, pp.1489-1502, 1992
8. Yasuhide Nakayama and Takehisa Matsuda, "Surface microarchitectural design in biomedical applications: Preparation of microporous polymer surfaces by and excimer laser ablation technique", *J. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 29, pp.1295-1301, 1995
9. Yasuhide Nakayama and Takehisa Matsuda, "Microporous polymer surfaces prepared by and excimer laser ablation technique", *ASAIO Journal*, Vol. 40, pp.M590-M593, 1994
10. Kiyoshi Doi, Yasuhide Nakayama, Takahiro Oka, and Takehisa Matsuda, "A new microporous polyurethane vascular graft prepared by an excimer laser ablation technique", *ASAIO Journal*, Vol. 41, pp.M608-M611, 1995
11. D. Annis, "The development and the testing of a polyurethane arterial prosthesis", *Bull. Mater. Sci.* Vol. 12, pp. 33-34, 1989
12. A.B. Voohees, A. Jaretzki, and A.H. Blakemore, "The use of tubes of Vinyon-N cloth in bridging arterial defects", *Ann. Surg.*, Vol. 136, 332, 1952
13. D. Annis, A. Bornat, R.O. Edwards, A. Higham, B. Loveday, and J. Wilson, "An elastomeric vascular prosthesis", *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, Vol. 24, pp. 204-214, 1978
14. J. Leider, E.W.C. Wong, D.C. MacGregor, and G.H. Wilson, "A novel process for manufacture of porous grafts: Process description any product evaluation", *J. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 17, pp.229-247, 1983
15. Martin. W. King, Ze Zhang, Pauline Ukpabi, Dennis Murphy, and Robert Guidoin, "Quantitative analysis of the surface morphology and textile structure of the polyurethane vascular[®] arterial prosthesis using image and sta-

- tistical analysis*", *Biomaterials*, Vol. 15, pp.621-627, 1994
16. W. L. J. Hinrichs, J. Kuit, H. Feil, Ch. R. H. Wildevuur, and J. Feijen, "*In vivo fragmentation of microporous polyurethane and copolyesterether elastomer-based vascular prostheses*", *Biomaterials*, Vol. 13, No. 9, pp.585-593, 1992
 17. Makoto Kaibara, Yoshitaka Kawamoto, Satoshi Yanagida, and Satoshi Kawakami, "*In vitro evaluation of antithrombogenicity of hybrid-type vascular vessel models based on analysis of the mechanism of blood coagulation*", *Biomaterials* Vol. 16, No. 16, pp.1229-1234, 1995
 18. J.R. Dann, "*Forces involved in the adhesive process. I. Critical surface tensions of polymeric solids as determined with polar liquids*", *J. Colloid Interface Sci.*, Vol. 32, 302, 1970
 19. H. Yasuda and A.K. Sharma, "*Effect of orientation and mobility of polymer molecules at surfaces on contact angle and its hysteresis*", *J Poly. Sci., Polym. Phys.*, Vol. 19, 1285, 1981
 20. Fred. W. Billmeyer, JR., *Textbook of Polymer Science*, Wiley-Interscience, New York, pp. 229-257, 1984