

항혈전성 소구경 인조 혈관 및 봉합편에 대한 동물 실험

김 수 철* · 김 원 곤** · 유 세 영***

=Abstract=

Animal Experiments on an Antithrombogenic Small-Caliber Vascular Prostheses and Vascular Patch : Observation in Canine Models

Soo-Cheol Kim, M.D*, Won-Gon Kim, M.D**, Seh-Young Yoo, M.D.***

Background: Although a variety of synthetic vascular grafts are available in modern vascular surgery, no ideal prosthesis has yet been developed. Small-caliber vascular grafts with low flow, as used in the lower extremity, continue to become thrombosed at unacceptable rates. We have developed and evaluated the new antithrombogenic blood contacting surfaces in canine model. **Material and Method:** Two new antithrombogenic blood contacting surfaces(Polyvinylalcohol-Polyurethane(PVA-PU) blend and natural Graphite-Polyurethane(G-PU) blend) have been developed and evaluated in canine model, using vascular grafts and patches. The luminal surfaces of the test vascular grafts(5 mm ID) were fabricated by dipping a glass rod in PVA-PU blend solution(50 % PVA) using phase separation method. Mongrel dogs of either sex weighing 18-22 kg were anesthetized by endotracheal intubation using halothane and their lungs were ventilated with a volume-cycled ventilator. Maintenance anesthesia with 0.5-1.0% halothane and supplemental oxygen was used. Two pairs were used for comparison in the bilateral femoral arteries for both vascular grafts(PVA-PU vs. PU) and vascular patches(G-PU vs. PU). Bilateral groin incisions were made and the arteries were exposed and clamped. After an excision of 1 cm of the artery between clamps, a graft of 2.5 cm in length was implanted end-to-end using 6-0 polypropylene suture. The vascular patch was implanted as a form of on-lay patch. Animals were sacrificed at 1, 2, 4, 6, 8 and 16 weeks for vascular grafts and 1, 2, 4 and 6 weeks for vascular patches. **Result :** The vascular grafts of PVA-PU blends showed patent lumina in the 2 and 16 weeks animals, while those of PU showed a patent lumen in 2 weeks animal. PVA-PU graft of 16 weeks showed a fairly clean luminal surface. A light microscopic finding of this graft demonstrated good tissue infiltration through porosity. The animals with vascular patches showed patent arteries in both groups except 2 weeks animal. Scanning electron microscopy of the luminal surfaces of G-PU patches in 4 and 6 weeks

*부천세종병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sejong General Hospital

**서울대학교 흉부외과 교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

***경희대학교 흉부외과 교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University

논문접수일 : 2002년 9월 14일 심사통과일 : 2002년 11월 14일

책임저자 : 김수철 (422-052) 경기도 부천시 소사구 소사본2동 91-121, 부천세종병원 흉부외과. (Tel) 032-3401-151, (Fax) 032-349-3005

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

animals showed endothelial cell covering with microvilli. PU patches showed qualitatively less endothelial cell covering. **Conclusion:** In conclusion, PVA-PU and G-PU blends can be a promising blood contacting surfaces for application in a synthetic vascular graft. However, further animal study is needed to determine the real long-term effects of these methods of surface modifications.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:63-72)

Key words : 1. Blood vessel prosthesis
2. Prosthesis
3. Patch

서 론

최근 국내에서도 생활 환경의 변화와 식습관의 서구화로 인해 동맥 경화성 혈관 질환이 점점 증가하는 추세에 있다. 이에 따라 혈관 질환에 대한 가장 중요한 외과적 치료 도구로서 생체 적합성이 우수한 인조 혈관의 필요성이 더욱 강조되고 있는 실정이다. 합성 인조 혈관은 1952년 Voorhees가 실험견에서 처음으로 Vinyon N으로 만든 튜브 형태의 실용적인 인조 혈관을 삽입한 이래로¹⁾, 꾸준한 발전을 거듭하여 이제는 동맥 경화증으로 인한 폐쇄성 동맥 질환이나 대동맥류 같은 병변의 수술 치료에서 없어서는 안 될 필수적인 도구로 자리잡고 있다. 그러나 이렇게 유용하게 사용되고 있는 인조 혈관도 대동맥 등에서와 같이 그 내경이 크고 혈류 속도가 빠른 혈관을 대체 또는 우회할 목적으로 사용될 때는 조기 개방성 및 장기 안전성 측면에서 상대적으로 우수한 임상 경과를 보이지만, 하지 동맥 폐쇄 질환에 주로 사용되는 소구경 인조 혈관의 경우에는 아직까지 만족스럽지 못한 임상 경과를 보이고 있다. 현재까지 여러가지 연구 결과를 종합하면 내경 6 mm 이하의 소구경 인조 혈관이 사용되는 경우 수술후의 장단기 개방율이 현저히 감소하는 것으로 보고되고 있다²⁾. 이렇게 소구경 인조 혈관의 개방율이 떨어지는 요인에는 여러가지가 있겠지만 무엇보다도 상대적으로 좁은 내경과 저속 혈류 상황에서 자연적인 혈관 내피세포 이외의 인공적인 외부 혈액 접촉 표면과 혈액이 접촉함으로써 발생하는 높은 혈전 형성 경향이 공통적인 문제점으로 지적되고 있다. 따라서 그간 많은 학자들은 혈액과 접촉하는 인조 혈관 재료 즉 중합체 물질의 표면을 보다 항혈전성으로 변형시키기 위한 부단한 노력을 기울여 왔다. 이러한 노력에는 현재 크게 두가지 방법이 사용되고 있는데 그중 한가지 방법은 혈액 접촉 표면에 환자의 자가 내피세포를 파종시켜 이를 피복시킴으로써 자연 상태의 혈액 접촉 표면과 유사한 표면을 만들어 주고자 하는 생물학적 방법이고 다른 방법은 혈전 형성에 관여하는 각종 혈액 인자들의 활

성을 최대한 억제 또는 예방하는 쪽으로 혈액 접촉 표면을 물리화학적으로 변형시켜 주는 물리화학적 방법이다. 내피세포 파종법은 인조 혈관 삽입 전 자가 내피세포를 환자 자신의 다른 혈관으로부터 채취하여 인조 혈관의 혈액 접촉 표면에 피복시켜줌으로써 자가 혈관의 내면과 기능적, 해부학적으로 흡사한 상황을 만들어 주기 때문에 이론적으로 가장 생리적 방법중의 하나이다³⁾. 따라서 1970년대 말부터 인조 혈관 내면에 정맥, 모세혈관 등에서 채취한 자가 내피세포들을 인조 혈관 삽입 전에 미리 파종시켜 생체 삽입후의 항혈전성을 향상시키려는 연구들을 진행하기 시작하였다^{4,5)}. 그러나 그간 다각도의 연구와 부분적인 임상 실험 진행에도 불구하고 내피세포의 효율적인 파종법과 완전 피복에 따른 기술적인 문제들로 인해 아직까지 충분히 만족할 만한 결과가 나오지는 못하고 있다^{6,7)}. 한편 인조 혈관의 주된 재료로 사용되고 있는 중합체 물질의 표면을 물리화학적으로 변형시키고자 하는 방법은 앞에서 말한 내피세포 파종법에 따른 복잡한 기술 과정을 생략할 수 있어 임상적으로 보다 실용적인 대안이 될 수 있다는 점에서 큰 장점이 있다. 이에 따라 그간 다양한 연구들이 진행되어 왔으나 역시 아직까지는 사용된 방법 및 관련 재료들의 항혈전성에 대한 효율성 측면에서 이론이 많은 상태다⁸⁾. 그러나 소구경 인조 혈관에 대한 본연의 문제점으로 인해 보다 혈액 적합성이 우수한 인조 혈관에 대한 요구가 증가하고 있기 때문에 최근 일부 학자들에 의해 물리화학적 항혈전성 표면 처리에 대한 관심이 다시 높아지고 있는 실정이다.

폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol, PVA)은 수용성 중합체로서 매우 친수성인 중합체인데 항혈전성이 우수한 것으로 알려져 혈액 적합성 재료로 응용하기 위한 많은 연구들이 시행되고 있다⁹⁾. 그리고 폴리우레탄(Polyurethane, PU)은 폴리비닐알코올에 비하여 상대적으로 소수성인 물질로서 생체 적합성 및 혈액 적합성이 우수하고 생체 혈관과 거의 비슷한 탄성 및 유연성을 가진 재료를 합성할 수 있기 때문에 혈액 접촉성 생체 이식 재료로 현재 가장 많이 연구, 사용되고 있

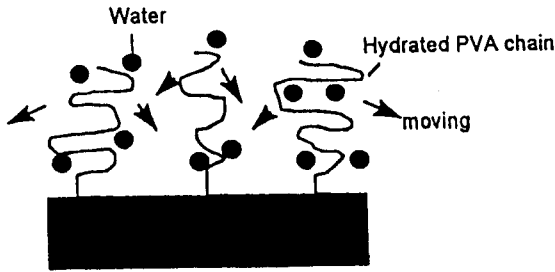


Fig. 1. Diagram showing hydrated polyvinyl alcohol polymer chains in polyvinyl alcohol-polyurethane blend extend into the blood like villi.

는 중합체 재료중의 하나이다. 따라서 항혈전성이 우수한 것으로 알려진 이 두가지 중합체 물질을 적절히 혼합할 경우보다 우수한 항혈전성 혈액 접촉 표면을 만들 수 있을 것이라는 추론이 가능하다. 이에 따라 본 연구에서는 이들 두 중합체 물질이 모두 디메틸설폭사이드(Dimethylsulfoxide, DMSO)에 용해된다는 점에 착안하여 이 두 중합체를 DMSO에 용해시킨 후 서로 혼합하여 일종의 융합체(Blend)를 제조함으로써 두 중합체의 혈액 적합성을 최대화하고자 하였다. 이 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체는 폴리우레탄에 친수성인 폴리비닐알코올을 혼합시킴으로써 계면 에너지가 감소하고 수분 흡수가 증가되어 수팽윤성 중합체가 된다. 이 융합체가 인조 혈관 내면에서 혈액 접촉 표면으로 사용되어 혈액과 접촉하는 경우 융합체내의 친수성 폴리비닐알코올 중합체 사슬이 물에 녹지 않는 소수성 폴리우레탄 중합체 사슬에 의하여 물에 용해해 들어가지 않고 잡혀 있는 양상을 나타낼 것으로 가정할 수 있다. 따라서 이 융합체의 표면은 수화된 폴리비닐알코올 중합체 사슬이 일종의 섬모 형태로 혈액속으로 뻗어 있는 양상을 나타내게 되고 이 섬모 형태의 폴리비닐알코올은 수화되어 있음으로 인해 높은 유동성을 나타낼 것으로 추정된다(Fig. 1). 결론적으로 이 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 혈액 접촉 표면은 혈액과 접촉할 때 낮은 계면 에너지, 높은 분자 유동성을 보임으로써 단백질 흡착, 혈소판 부착, 혈전 형성 등으로 이어지는 일련의 생체 반응 정도를 현저히 감소시킬 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

한편 탄소계 물질 또한 혈액 접촉 표면에 사용될 때 우수한 항혈전성을 보이는 대표적 물질로 알려져 있다. 이중 흑연(natural Graphite)은 자연적으로 광물화된 형태의 하나로 다이아몬드에 가깝게 결정화가 잘 되어 있는 물질이다. 탄소 화합물이 항혈전성 물질로 인식되기는 1964년 Gott 에 의해서 흑연이 사용된 것이 처음이었지만 이때는 흑연을 항응고제인 헤파린을 부착시키는 기질로 사용하였고 직접 혈액과 접촉하는 표면으로 사용하지는 않았다^{10,11)}. 이후 탄소 화합물은 계속된 연구를 통해 열분해성 탄소의 형태로 개발되었고

그 우수한 항혈전성을 바탕으로 현재 임상에서 인공 판막의 표면 처리 재료 등으로 광범위하게 이용되고 있다^{12,13)}. 그러나 아직 흑연 자체가 직접적인 혈액 접촉 표면으로 사용된 적은 없는데 이론적으로 탄소계 화합물의 대표적 물질 중의 하나인 흑연을 전술한 폴리우레탄에 혼합하여 사용할 경우보다 향상된 혈액 적합성을 보일 수 있을 가능성이 최근 제기되고 있다.

우리 몸의 혈액과 직접 접촉하게 되는 어떤 인공 장치의 혈액 접촉 표면이 개발된 경우 통상 In Vitro 실험을 거쳐 Ex Vivo 또는 In Vivo 실험을 시행하게 된다. 이중 생체내 인조 혈관 삽입을 통한 동물 실험(In Vivo test)은 개발의 궁극적인 목표인 임상 적용을 위해 가장 중요하고도 필수적인 과정으로 인정되고 있다. 인조 혈관 삽입 실험을 위한 실험 동물로는 개, 양, 돼지 등이 이용될 수 있지만 일반적으로는 개가 쉽게 구할 수 있고 수술 관리의 용이성으로 인해 가장 보편적으로 사용되고 있다. 그러나 실험견을 사용하는 경우 사람에게 비해 상대적으로 높은 응고성이 실험 평가의 제약점으로 일부에서 지적되고 있다¹⁴⁾. 이와 관련하여 일부 학자들은 소구경 인조 혈관을 생체내에 삽입하여 시행하는 개방성 및 생체 적합성 확인 실험의 경우 인조 혈관 자체의 차이보다 실험 동물 각각의 개별적 혈액 성상 차이가 더 큰 요인이 될 수 있다는 점을 강조하고 있다^{15,16)}. 그러나 또 다른 학자들은 이러한 점을 감안하더라도 대퇴동맥 또는 경동맥과 같이 서로 대칭이 되는 혈관을 이용하여 일측에는 실험 인조 혈관을 삽입하고 그 반대측에는 대조 인조 혈관을 삽입하여 이를 비교 분석하면 실험 동물 개체간의 응고 특성 차이와는 관계없이 인조 혈관 자체의 객관적인 항혈전성 비교가 가능할 것이라는 의견을 제시하고 있다¹⁷⁾.

이상과 같은 관점에서 본 연구에서는 새로운 항혈전성 중합체 혈액 접촉 표면으로서 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체와 폴리우레탄-흑연 융합체를 개발하고자 한다. 그리고 이들 혼합물들의 혈액 적합성을 동물 실험을 통해 분석하기 위해 각각 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 소구경 인조 혈관과 폴리우레탄-흑연 융합체 혈관 봉합편을 제작한 뒤 삽견을 실험 동물로 하여 대퇴동맥에 장단기 삽입 실험을 시행함으로써 그 혈액 적합성 및 조직 적합성을 분석하고자 한다.

대상 및 방법

인조 혈관 및 봉합편 제작

폴리비닐알코올-폴리우레탄 소구경 인조 혈관 제조

재침전 방법으로 정제된 폴리우레탄(Polyurethane; Pellethane 2363-80AE)과 폴리비닐알코올(중합도=1500)은 각각



Fig. 2. Synthetic porous vascular graft by polyvinyl alcohol-polyurethane blend using phase separation method.

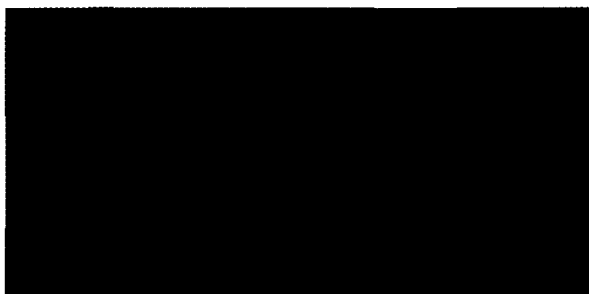


Fig. 3. Synthetic vascular patch by polyurethane-natural graphite blend.

Dimethylsulfoxide 에 용해하여 10 % 용액으로 만들었다. 이 두 중합체 용액을 섞서 100도에서 혼합한 뒤 혼합 용액을 유리 접시에 붓고 섭씨 80도에서 건조하여 film casting 하였다. 제조된 필름(두께 약 1 mm)은 3차 증류수에 넣어 팽윤시켜 유리 접시에서 분리한 후 3차 증류수와 에탄올로 잔존 용매 등과 같은 불순물을 제거하였다. 이렇게 만들어진 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체를 이용하여 상분리법으로 유공성 인조 혈관을 제작하였다. 우선 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체(50 % 폴리비닐알코올), Dimethylsulfoxide 용액을 섭씨 60~70도에서 만들었다. 그리고 직경 5 mm, 길이 20 cm의 유리봉을 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 용액이 담긴 용기에 담구어 유리봉에 융합체 용액을 도포한 후 1분간 방치하여 융합체 용액이 자연스럽게 흘러 내리게 한 다음 비용매인 물 또는 메탄올에 넣어 상분리가 일어나게 하였다. 상분리된 유리봉은 섭씨 40도의 건조 오븐(습도 100 %)속에서 건조하였다. 다음 이 유리봉을 폴리우레탄 용액에 dipping 하여 위와 같은 방법을 사용하여 인조 혈관이 원하는 두께에 도달할 때까지 계속하였다. 여기서 만든 인조 혈관은 혈액과 접촉하게 되는 내벽은 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체로 이루어져 있고 바깥쪽은 폴리우레탄으로 이루어진 유공성 인조 혈관이였다. 인조 혈관의 내경은 실험 동물의 혈관 크기를 고려하여 5 mm로 제작하였다(Fig. 2). 대조 인조 혈관으로 사용될 폴리우레탄 인조 혈관은 위에서 설명한 방법과



Fig. 4. Operative photograph after completion of end-to-end anastomosis of femoral artery using polyvinyl alcohol-polyurethane blend synthetic porous vascular graft in canine model.

동일한 방법을 사용하여 제작하되 인조 혈관 내면 제작에서도 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 용액 대신 폴리우레탄 용액에만 유리봉을 dipping 하여 제작하였다.

폴리우레탄-흑연 융합체 봉합편 제작

실험용 봉합편 제작을 위해 우선 10 % 폴리우레탄 용액에 흑연 분말을 균일하게 혼합시켰다. 그런 뒤에 혼합물을 상온 상태에서 넓은 봉합편 형태로 건조시켜 제작하였는데 두께는 0.5 mm 였다(Fig. 3). 대조 봉합편으로는 흑연을 혼합하지 않고 동일한 방법으로 폴리우레탄 용액으로만 봉합편을 제작하였다.

동물 실험

인조 혈관 및 봉합편 준비

앞서 설명한 바와 같이 제작된 내경 5 mm 의 인조 혈관을 길이 2.5 cm로 잘라서 사용하였다. 봉합편의 경우 가로 1cm, 세로 1.2 cm의 난원형으로 절제하여 사용하였다. 수술전 멸균 소독을 위한 인조 혈관 및 봉합편의 소독은 EO(Ethylene oxide)로 시행하였다.

동물 실험

실험견으로는 체중 18-22 kg의 잡견을 사용하였다. 실험견의 성별에는 특별한 차이를 두지 않았다. 실험견은 수술 24 시간전에 금식시켰으며 펜토탈(10 mg/kg)로 마취 유도를 시킨 후 기관내 삽관을 시행하였다. 이후 N₂O-O₂-Halothane으로 마취를 유지시키면서 인공호흡기(Harvard apparatus dual phase control respirator)에 분당 호흡수 12회, 일회 환기량 500 ml 로 연결시켰다. 수술 절개후 양쪽 대퇴부에서 실험견의 대퇴동맥을 노출시키고, 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체

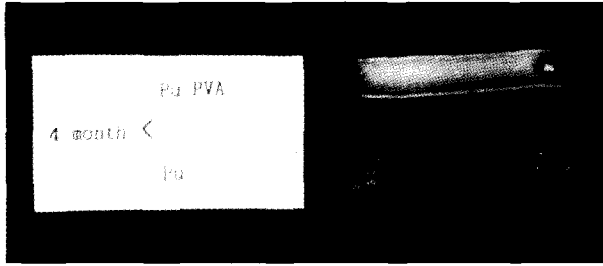


Fig 5. Macroscopic photograph of polyvinyl alcohol-polyurethane blend and polyurethane synthetic porous vascular grafts in 16 weeks animal : Only polyvinyl alcohol-polyurethane blend synthetic porous vascular graft showed a patent lumen and fairly clean luminal surface.

인조 혈관의 경우 단단문합 삽입에 맞추어 자가 동맥 일부를 절제하였다. 그리고 6-0 Prolene 심혈관 봉합사를 사용하여 혈관 감자 차단후에 단단문합으로 동맥에 연결시켰다(Fig. 4). 동맥 차단시 항응고제로 헤파린 100 IU/kg 을 투여하였으며 수술 종료후 헤파린은 프로타민으로 중화시키지 않았다. 지혈 상태를 확인한 후 수술 절개 부위를 닫았다. 실험의 균일성을 위해 동일한 실험건에서 동일한 시술자에 의해 동일한 방법으로 일측은 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관을, 반대측은 폴리우레탄 인조 혈관을 각각 삽입하였다. 수술후 실험건은 우리에 가두고 자유롭게 먹었으며 항생제는 세팔로스포린 계통으로 수술후 3일간 경정맥 투여하였다. 그리고 정해진 실험 계획에 따라 일정 기간후에 실험건을 희생시켰다(실험후 1, 2, 4, 6, 8, 16주). 관찰 기간후 실험건을 희생시키기 전에 인조 혈관내 추가 혈전이 생기는 것을 예방하기 위해 헤파린 200 IU/kg 을 정주하였다. 실험건 사망과 동시에 양측 인조 혈관들을 노출시키고 Phosphated Buffered Saline 으로 인조 혈관을 세척하였다. 세척한 인조 혈관을 근위부 및 원위부에서 각각 자가 동맥 조직 1 cm 씩을 포함시켜 적출한 뒤 이를 분석하였다. 봉합편의 경우 기본적인 수술 진행은 인조 혈관 삽입과 동일하였으며 삽입 형태는 동맥벽을 1 cm 정도 종으로 절개한 뒤 6-0 Prolene 심혈관 봉합사로 On-lay Patch 의 형태로 삽입시켰다. 역시 일측에는 폴리우레탄-흑연 융합체로 제작된 봉합편을 그리고 반대측에는 폴리우레탄만으로 제작된 대조군 봉합편을 삽입시켰다. 봉합편에 대한 실험건들은 각각 1, 2, 4, 6주간 사육한 뒤 인조 혈관 실험에서와 동일한 방법으로 동물을 희생시킨 뒤 적출된 봉합편들을 관찰, 분석하였다.

실험 관찰 및 검사 항목

각 실험 일정에 따라 삽입된 인조 혈관 및 봉합편들의 개방성, 혈전 형성, 그리고 생체 유합 특성들을 육안 관찰 및 현미경 관찰을 통해 분석하였다.



Fig 6. Microscopic photograph of polyvinyl alcohol-polyurethane blend synthetic porous vascular graft in 16 weeks animal : A microscopic finding of this graft demonstrated good tissue infiltration through porosity.

육안 관찰

적출한 인조 혈관 및 봉합편들은 반대측 자가 혈관쪽을 종으로 절개한 뒤 전체적인 개방성 및 혈전 형성 여부와 그 정도를 관찰하였다.

광학 현미경 소견

10 % 포르말린 완충액으로 조직을 고정된 뒤 Hematoxylin & Eosin 염색으로 처리하여 인조 혈관과 자가 혈관과의 유합 정도, 인조 혈관 주위의 세포 반응 양상 및 정도 등을 광학 현미경으로 관찰하였다.

전자 현미경 소견

주사형 전자 현미경(Scanning electron microscopy, Hitachi, S-520, Japan)으로 인조 혈관 및 봉합편의 내면을 관찰하여 신내막의 형성 및 내피세포의 피복 정도를 관찰하였다. 전자 현미경 관찰을 위해서 샘플을 알루미늄 재료대위에 탄소 양면 테이프로 고정 시킨 후 은접착제로 고정된 표본의 가장 자리에 부착함으로써 전자 방전효과를 극소화하였다. 재료는 이온 피막기(Ion sputtering coater, Eiko-3B)가 0.1 Torr 진공 상태에 도달하였을 때 3500 볼트의 고정된 전압에서 10 mA 의 전류를 유지하면서 10분간 Au-Pt 합금 제질로 약 150 nm 두께로 피막을 입힌 후 이를 주사형 전자 현미경으로 관찰하였다.

결 과

폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관

모두 6마리의 실험건 중에서 1, 4, 6, 8주 실험건에서는 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관 및 폴리우레탄 인조 혈관 공히 개방성이 관찰되지 않고 혈전으로 폐쇄되어

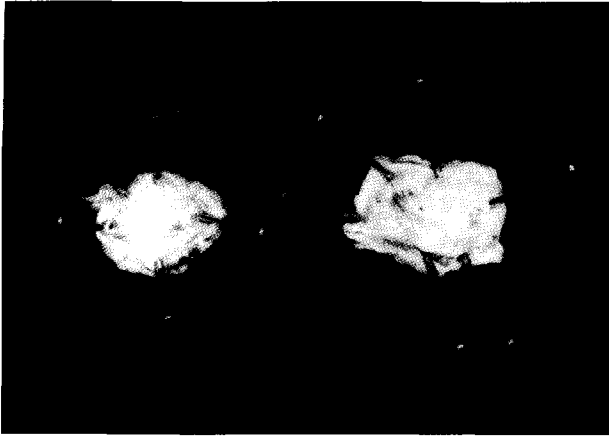


Fig 7. Macroscopic photograph of polyurethane-natural graphite blend synthetic vascular patch(right) and polyurethane synthetic vascular patch(left) : The animals with vascular patches showed patent arteries in both groups except 2 weeks animal.

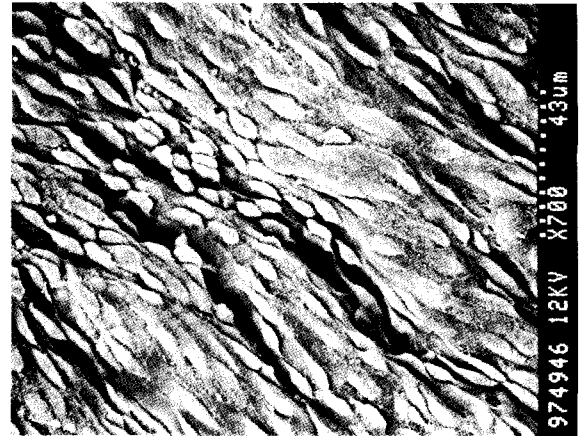


Fig 9. Scanning electron microscopic photograph of polyurethane-natural graphite blend synthetic vascular patch in 4 weeks animal : Immature endothelial cell covering was observed.

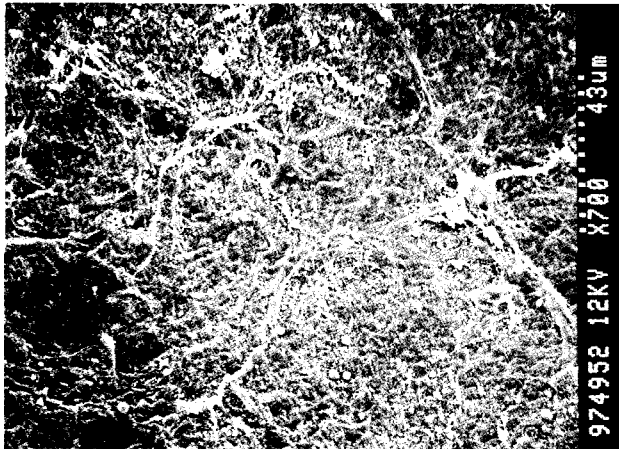


Fig 8. Scanning electron microscopic photograph of polyurethane-natural graphite blend vascular patch in 1 week animal : Fibrin covered the luminal surface of patch and the mixtures of cells were observed intermittently.



Fig 10. Scanning electron microscopic photograph of polyurethane-natural graphite blend synthetic vascular patch in 4 weeks animal (endothelial cell in high power field) : Endothelial cell covering with microvilli was observed.

있었다. 2주 실험전에서는 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관 및 폴리우레탄 인조 혈관 모두에서 개방성이 관찰되었다. 두 인조 혈관의 혈액 접촉 표면에는 혈전이 부착되어 있는 것이 관찰되었다. 그리고 4개월 실험전에서는 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관만이 개방성을 유지하고 있는 것이 관찰되었는데 혈액 접촉 표면은 혈전 부착이 거의 없는 깨끗한 상태를 유지하고 있었다(Fig. 5). 반면 폴리우레탄 인조 혈관에서는 문합부를 중심으로 혈전 형성으로 인한 폐쇄가 관찰되었다. 병리 조직 검사의 경우 4개월 실험전에서 인조 혈관의 유공성 사이로 주위 조직의 침투가 관찰되었다(Fig. 6). 인조 혈관 내면의 내피세포 여부는 조직 처리 과정상의 잘못으로 확인할 수 없었다.

폴리우레탄-흑연 융합체 봉합편

봉합편의 경우 모두 4마리의 실험견(실험 1, 2, 4, 6주)에서 2주 실험군을 제외하고는 대조군 및 실험군 모두에서 개방성을 유지하고 있는 것이 관찰되었다(Fig. 7). 1주 실험견을 포함하여 개방성을 유지하였던 봉합편에서는 봉합편 내면 위로 혈전 형성은 관찰되지 않았으며 4, 6주 실험전에서는 봉합편 내면 위로 신내막이 형성되어 있는 것이 관찰되었다. 주사형 전자 현미경 관찰 결과 폴리우레탄-흑연 봉합편의 경우 1주 실험전에서는 봉합편 내면에 섬유소가 피복되어 있었으며 간헐적으로 세포가 혼합되어 있는 것이 관찰되었다(Fig. 8). 이와 대조적으로 4주 실험전에서는 뚜렷한 초기 형태의 내피세포가 섬유소층을 덮어서 자라고 있는 것이 관찰

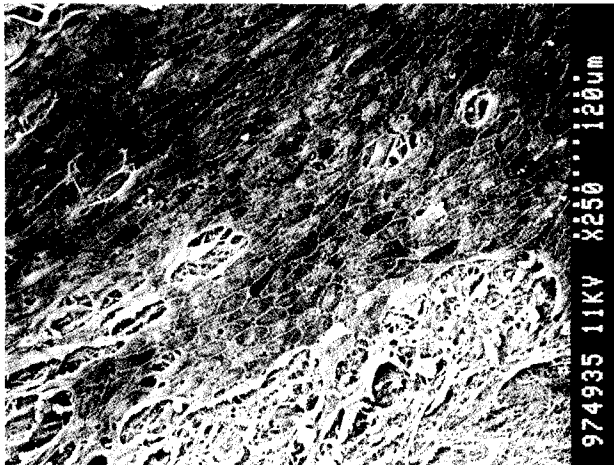


Fig 11. Scanning electron microscopic photograph of polyurethane-natural graphite blend synthetic vascular patch in 6 weeks animal : Endothelial cells were matured and showed typical cobble stone appearance.

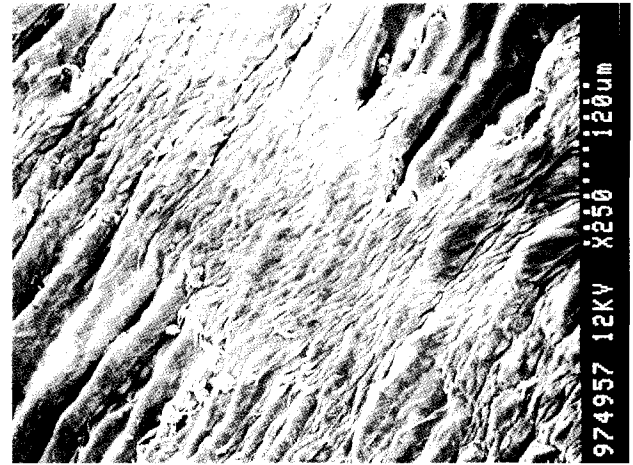


Fig 12. Scanning electron microscopic photograph of polyurethane synthetic vascular patch in animal : This patch showed qualitatively less endothelial cell covering than polyurethane-natural graphite blend synthetic vascular patch.

되었다(Fig. 9). 이 시기에 관찰한 내피세포의 확대 사진에는 내피세포의 활성을 나타내는 미세융모가 잘 관찰되었다(Fig. 10). 그리고 6주 실험견에서는 내피세포가 보다 성숙하여 내피세포간 단층으로 밀접한 연결을 이루면서 상대적으로 납작한 모양을 보여 마치 자갈 모양의 전형적 형태를 취하고 있었다(Fig. 11). 폴리우레탄 봉합편의 경우 전체적으로는 폴리우레탄-흑연 봉합편과 유사한 소견을 보였지만 4, 6주 실험견에서 상대적으로 내피세포 피복 정도가 적은 것이 관찰되었다(Fig. 12). 그러나 전자 현미경 분석의 제한상 두 군간에 내피세포 피복 정도를 정량화하기는 어려웠다.

고 찰

현대 의학에서는 여러 종류의 인공 재료가 다양한 목적으로 생체내에 삽입되고 있다. 생체 삽입 인공 재료중에서는 인공 심박 조율기처럼 혈액과의 직접 접촉은 없이 생체내에 삽입되는 형태가 있는 반면에 인조 혈관, 인공 판막, 인공 심장처럼 혈관과 연결되어 혈액과 직접 접촉하게 되는 형태도 있다. 이렇게 혈액과 직접 접촉하게 되는 인공 장기의 경우 우리 몸의 혈액이 대단히 큰 이표면과 접촉하게 됨으로써 발생하는 독특한 생체 반응을 경험하게 된다. 외부 생체 재료가 혈액과 접촉할 때 가장 먼저 일어나는 반응은 단백질 흡착이고 이어서 혈소판, 백혈구, 적혈구, 그리고 기타 혈액 성분들과의 복잡한 상호 반응이 일어나게 된다. 즉 외부 혈액 접촉 표면에 대한 혈액내의 각종 반응은 최초로 흡착되는 단백질의 성상과 그 구성에 따라 좌우되는 것이다. 일반적으로 저속 혈류 또는 정체 상태에서의 단백질 흡착 성상

의 결정은 외부 혈액 접촉 표면의 표면 구성에 의해 좌우되고 고속 혈류에서의 단백질 흡착 성상은 외부 혈액 접촉 표면의 지형적 특성(거친 정도)이나 표면 분자의 운동성에 의해 결정되는 것으로 알려져 있다. 따라서 전체적으로 보면 중합체 물질이 혈액과 접촉할 때는 그 구성, 분자 운동성, 그리고 지형학적 특성이 초기의 혈액 적합성을 결정하는데 중요한 역할을 하게 되는 것이다³⁾. 물론 인조 혈관의 장기적인 생체 적합성에는 전술한 요인 이외에도 적정 유공성의 문제, 수분 및 지질의 흡수 정도, 자가 혈관과 인조 혈관 사이의 탄성도 차이 문제 등이 중요한 요인으로 작용하게 되지만 일반적으로 혈전 형성의 측면에서 가장 취약한 시기가 초기 삽입 기간인 점을 고려할 때 중합체 물질의 구성 및 분자 운동성이 개방성의 측면에서는 보다 결정적인 요인이 될 것으로 생각된다. 이런 관점에서 인조 혈관의 혈액 접촉 표면으로 사용되는 중합체 표면을 물리화학적으로 개선시키려는 노력들이 오랜 기간 진행되어 왔다. 이중 폴리우레탄이나 실리콘 등 친수성 중합체 물질들은 우수한 항혈전성으로 여러 종류의 다양한 심혈관 삽입물에 폭넓게 사용되어 오고 있고¹⁸⁻²⁰⁾, 소수성 중합체 물질은 낮은 계면 에너지 때문에 우수한 혈액 적합성을 보이는 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 친수성 및 소수성 중합체 물질들의 특성을 이용하여 이들을 서로 혼합하여 보다 우수한 혈액 적합성 재료로 이용하고자 하는 노력들이 일부에서 진행되어 왔다²¹⁾. 본 연구에서는 친수성인 폴리비닐알코올과 소수성인 폴리우레탄 중합체가 모두 Dimethylsulfoxide 에 용해된다는 점에 착안하여 이 두 중합체를 Dimethylsulfoxide 에 용해한 후 서로 혼합하여 일종의 융합체를 제조함으로써 두 중합체의 우수한 혈액 적합성을

최대화하고자 하였다.

동물 삽입 실험을 위해 본 실험에서는 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관을 상분리법에 의해 내경 5 mm의 유공성 인조 혈관으로 제작하였다. 유공성은 인조 혈관을 유연하게 만들며 문합을 용이하게 할 뿐만 아니라 인조 혈관의 생체 유합 과정을 원활하게 하는데 결정적인 역할을 하는데^{22,23}, 유공성이 없는 인조 혈관을 실험에 사용하는 경우 장기 개방성 실험 분석이 어려운 것으로 보고되고 있다²⁴. 즉 인조 혈관을 생체내에 삽입하면 인조 혈관의 내면에는 반드시 얇은 섬유소층이 형성되게 된다. 이때 유공성의 존재에 의해서 인조 혈관의 바깥쪽으로부터 모세혈관과 함께 결체조직이 자라 들어와 이 불안정한 섬유소층을 기질화시켜줌으로써 안정된 인조 혈관 내벽을 만들어 주게 된다. 본 실험에서도 개방성이 유지된 인조 혈관의 유공성 사이로 주변 조직이 자라 들어오는 것을 현미경 소견으로 관찰할 수 있었다. 만일 인조 혈관에 유공성이 없으면 내면의 섬유소층이 주위 결체조직에 의해 기질화되지 못하게 되면서 불안정한 섬유소층으로부터 섬유소 조각이 쉽게 떨어져 나가 원위부 동맥의 색전증을 일으키거나 또는 혈관 내막 증식증의 발생으로 인조 혈관이 폐쇄될 가능성이 높아지게 된다²⁵. 인조 혈관의 유공성은 이밖에도 전술한 생체내 유합 과정을 거치면서 생체 삽입후 감염의 위험성을 줄이고 저속 혈류계에서 인조 혈관의 개통성을 높여주는 중요한 장점들을 제공해 주고 있다. 그러나 인조 혈관의 생체 유합을 향상시키기 위해 인조 혈관의 유공성을 지나치게 증가시키면 수술시 인조 혈관을 통한 과도한 출혈이 문제가 될 수 밖에 없다. 따라서 인조 혈관의 제작시에는 조직의 내측 성장을 최대한 도울 수 있는 높은 생물학적 유공성과 인조 혈관의 삽입 수술시 출혈을 최소화시킬 수 있는 낮은 삽입 유공성간에 적절한 조화를 이루는 점을 찾는 것이 매우 중요하다.

잡견을 실험 동물로 사용한 본 연구에서 실험 인조 혈관의 삽입 장소로는 대칭으로 위치하고 있는 혈관인 대퇴동맥을 선택하였다. 인조 혈관은 2.5 cm 길이의 단단문합으로 삽입하였는데 자가 혈관의 절제는 생체 혈관의 특성상 유연성이 있는데다 주위 조직 박리 등의 영향으로 1 cm 미만의 절제로 충분하였다. 실험 결과 삽입 2주 실험전에서 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관 및 폴리우레탄 인조 혈관 모두에서 개방성이 유지되고 있었는데 내면에는 모두 중등도의 혈전이 부착되어 있는 것이 관찰되었다. 인조 혈관 삽입후에는 정도의 차이는 있지만 일정 정도의 혈전 형성은 필연적인 것으로, 사람에서는 특히 인조 혈관 삽입시 문합부 근처에서만 신내막이 관찰되고 문합부에서 떨어진 인조 혈관 내면에는 오랜 기간 혈전으로 피복되는 것이 관찰 보고되고 있다²⁶. 잡견과 같은 실험 동물에서는 사람에 비해 신

내막 형성이 상대적으로 원활히 이루어지는 것으로 알려져 있지만, 실험 동물을 대상으로 한 학자들의 관찰에 의해서도 인조 혈관 내면에 일정 정도의 혈전은 항상 존재하고 또 계속 새로운 혈전이 형성될 수 있다고 보고하고 있다²⁷. 즉 혈전 형성과 함께 섬유소 용해 작용이 병행하여 일어나 혈전 내의 섬유소망의 밀도가 감소하게 되며 이로 인해 인근 혈액이 혈전내로 새롭게 침투하여 혈전내에 새로운 혈전을 형성한다는 것이다. 이러한 악순환이 중단되기 위해서는 혈전내로 새로운 혈액의 침투가 방지되어야 하고 이를 위해서는 내피세포가 혈전위로 피복되어야 한다. 그러나 내피세포는 그 재생력의 한계가 있어 결과적으로는 인조 혈관의 완전 생체 유합을 힘들게 하는 요인이 된다²⁸⁻³¹. 이런 이유로 특히 내경이 좁으면서 저속 혈류에 노출되게 되는 소구경 인조 혈관의 경우 생체 삽입후 혈전으로 폐쇄되는 가능성이 높아지게 된다. 본 실험에서 실험 인조 혈관들이 비교적 낮은 개방성을 보이는데에는 물론 이러한 소구경 인조 혈관 본연의 문제점 이외에 인조 혈관 자체의 문제, 수술 문합상의 문제, 항응고제의 적절한 사용 여부 문제, 실험전에서의 높은 응고 성향 등이 중요한 요인으로 작용했을 것으로 생각되고 있다. 본 실험의 4개월 실험전에서 개방성을 보인 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관의 내면에는 혈전이 없이 비교적 깨끗한 모습을 보이고 있었는데 이는 내피세포 피복으로 인한 결과로 생각된다.

폴리우레탄-흑연 봉합편을 이용한 삽입 실험에서는 2주 실험전을 제외하고는 나머지 실험군들에서 개방성이 관찰되었다. 이는 이 재질이 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체에 비해 혈액 적합성이 상대적으로 우수하였기 때문이라기 보다는 봉합편을 이용한 실험 방법이 인조 혈관에 비해 상대적으로 개방성을 유지하기가 용이하기 때문으로 생각된다. 2주 실험전에서의 폐쇄는 봉합편 삽입 과정에서 봉합편이 약간 pouch 형태로 삽입되어 혈류의 정체 또는 와류가 야기되었기 때문으로 생각된다. 전자 현미경 분석 결과 내피세포가 삽입 1주전에서는 관찰되지 않다가 삽입 4주 실험전에서 이미 상당 부분 봉합편 내면을 피복하고 있는 것으로 미루어 보아 봉합편과 인조 혈관과의 입체적 모양 차이를 고려하더라도 잡견의 경우 삽입 1주에서 4주사이에 내피세포 피복이 일어난다고 추정할 수 있을 것이다. 폴리우레탄-흑연 봉합편의 경우 내피세포 피복의 측면에서 폴리우레탄 봉합편에 비해 미세하나마 상대적으로 우수한 양상을 보였지만 이를 정량화하기는 어려웠다.

결 론

새로운 항혈전성 중합체 혈액 접촉 표면으로서 폴리비닐

알코올-폴리우레탄 융합체와 폴리우레탄-흑연 융합체를 개발하고, 각각 소구경 인조 혈관과 봉합편의 형태로 제작한 뒤 잡견을 실험 동물로 대퇴동맥에 장단기 삽입 실험을 시행하였다. 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체와 폴리우레탄-흑연 융합체는 대조군인 폴리우레탄 인조 혈관 및 봉합편에 비해 일부 우수한 양상을 보였지만 본 실험의 범위내에서는 통계적인 정량적 차이를 제시할 수는 없었다. 향후 보다 광범위한 동물 실험이 필요할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Blakemore AH, Voorhees AB Jr. *Use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects: Experimental and clinical.* Ann Surg 1954;140:324-34.
2. Brewster DC. *Prosthetic grafts.* In: Rutherford RB. *Vascular Surgery.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995;492-521.
3. Hoffman AS. *Modification of material surfaces to affect how they interact with blood.* In: Boland B, Cullinan J, Cohn T. *Blood in contact with natural and artificial surfaces* New York, The New York Academy of Sciences. 1987;96-101.
4. Herring M, Gardner A, Glover J. *A single-staged technique for seeding vascular graft with autogenous endothelium.* Surgery 1978;84:498-504.
5. Graham LM, Vinter DW, Ford JW, Kahn RH, Burkel WE, Stanley JC. *Cultured autogenous endothelial cell seeding of prosthetic vascular grafts.* Surg Forum 1979;30:204-6.
6. Herring MB, Compton RS, Legrand DR, Gardner AL, Madison DL, Glover JL. *Endothelial seeding of polytetrafluoroethylene popliteal bypass. A preliminary report.* J Vasc Surg 1978;6:114-8.
7. Ortenwall P, Wadenvik H, Kuti J, Risberg B. *Endothelial cell seeding reduces thrombogenicity of Dacron grafts in humans.* J Vasc Surg 1990;11:403-10.
8. Hoffman AS. *Modification of material science to affect how they interact with blood.* In: Boland B, Cullinan J, Cohn T. *Blood in contact with natural and artificial surfaces.* New York, The New York Academy of Sciences 1987;96-101.
9. Aleyamma AJ, Sharma CP. *Polyvinyl alcohol as a biomaterial.* In: Sharma CP, Szycher M. *Blood compatible materials and devices.* Philadelphia, WB Saunders Co. 1991;123-30.
10. Gott VL, Whiffen JD, Koepke DE, Dagget RL, Boake WC, Young WP. *Techniques of applying a graphite-benzalkonium-heparin coating to various plastics and metals.* Trans Am Soc Artif Intern Organs 1964;10:213-7.
11. Whiffen JD, Dutton RC, Young WP, Gott VL. *Heparin application to graphite coated intravascular prosthesis.* Surgery 1964;56:404-12.
12. Bokros JC. *Deposition, structure, and properties of pyrolytic carbon.* In: Walker PL Jr *Chemistry and Physics of Carbon.* New York, Marcel Dekker, 1969;5:1-118.
13. Beall AC Jr, Morris GC Jr, Howell JF Jr. *Clinical experience with an improved mitral valve prosthesis.* Ann Thorac Surg 1973;15:601-6.
14. Kaplan S, Marcoc KF, Sauvage LR, et al. *The effect of predetermined thrombotic potential of the recipient on small-caliber graft performance.* J Vasc Surg 1986;3: 311-21.
15. Freeman MB, Sicard GA, Allen BT, Neuberger SM, Mathias CJ, Anderson CB. *Endogenous canine thrombogenicity is equally important in vascular graft patency as platelet inhibition.* Surg Forum 1986;37:453-6.
16. Bech FR, Croncnwett JL, McDaniel MD, Ogletree ML, Freeman DH. *The effect of thromboxane receptor blockade versus thromboxane synthetase inhibition on canine arterial graft patency.* J Vasc Surg 1990;12:119-25.
17. Jones DN, Rutherford RB, Ikezawa T, Nishikimi N, Ishibashi H, Whitehill T A. *Factors affecting the patency of small-caliber prostheses: Observation in a suitable canine model.* J Vasc Surg 1991;14:441-51.
18. Sa de Costa V. *Polyurethanes as biomaterials: Assessment of blood compatibility.* In: Chiellini E, Giusti P. *Polymers in Medicine.* Polymer Science and Technology, Plenum, New York 1983;231.
19. Annis D, Bornat A, Edwards RO, Higham A, Loveday B, Wilson J. *An elastomeric vascular prostheses.* Trans Am Soc Artif Intern Org 1978;24:209-14.
20. Dryer B, Skutsu T, Kolff WJ. *Aortic grafts of polyurethane in dogs.* J Appl Physiol 1960;15:18-22.
21. Okano T, Kataoka K, Abe K, Sakurai Y, Shimada M, Shinohara I. *In vivo evaluation of the antithrombogenicity of block copolymer with hydrophilic and hydrophobic microdomains by arteriovenous shunts.* Prog Artif Organs 1983;2:863-6.
22. Fry WJ, DeWeese MS, Kraft RO, Ernst CB. *Importance of porosity in arterial prosthesis.* Arch Surg 1964;88: 836-42.
23. White RA. *The effect of porosity and biomaterial on the healing and long-term mechanical properties of vascular prostheses.* ASAIO Trans 1988;34:95-100.
24. Kim WG, Park KD, Mohammad SF, and Kim SW. *SPUU-PEO-Heparin Graft Copolymer Surfaces-Patency and Platelet Deposition in Canine Small Diameter Arterial Grafts.* ASAIO Trans 1991;37:M148-9.
25. Kempczinski RF. *Vascular grafts.* In:Rutherford RB. *Vascular Surgery.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995;470-4.
26. Burger K, Sauvage LR, Rao AM, Wood SJ. *Healing of arterial prostheses in man; its incompleteness.* Ann Surg 1972;175:118-27.
27. Noishiki Y, Yamane Y, Tomizawa Y, Matsumoto A. *The vicious cycle of nonhealing neointima in fabric vascular prostheses.* Artif Organs 1995;19:7-16.

28. Hoshi H, McKeehan W. *Isolation, growth requirements, cloning, prostacyclin production and life-span of human adult endothelial cells in low serum culture medium.* In Vivo Cell Dev Biol 1986;22:51-6.
29. Golden PB, Sussman I, Hacher VB. *Long-term culture of human endothelial cells.* In Vivo Cell Dev Biol 1983; 19:661-71.
30. Hasegawa N, Yamamoto M, Imamura T, Mitsui Y, Yamamoto K. *Evaluation of long-term cultured endothelial cells as a model system for studying vascular aging.* Mech Aging Dev 1988;46:111-23.
31. Noishiki Y. *Progress and problems in the development of vascular prostheses.* Artif Organs 1995;19:3-6.

=국문초록=

배경 : 최근 증가 추세에 있는 동맥 경화성 혈관 질환에 대한 가장 중요한 외과적 치료 도구로서 생체 적합성이 우수한 인조 혈관의 필요성이 더욱 강조되고 있는 실정이다. 새로운 항혈전성 중합체 혈액 접촉 표면으로서 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체와 폴리우레탄-흑연 융합체를 개발하여 실험견의 대퇴동맥에 장단기 삽입 실험을 시행함으로써 그 혈액 적합성 및 조직 적합성을 분석, 연구하는데 본 연구의 목적이 있다. **대상 및 방법 :** 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체로 제작된 소구경 인조 혈관 및 폴리우레탄-흑연 융합체로 제작된 봉합편과 폴리우레탄만으로 제작된 소구경 인조 혈관 및 봉합편을 6마리의 실험견에 삽입 실험(1, 2, 4, 6, 8, 16주)을 시행하였고, 4마리의 실험견에 폴리우레탄-흑연 융합체 봉합편 및 폴리우레탄 봉합편 삽입 실험(1, 2, 4, 6주)을 시행하여 혈액 적합성 및 조직 적합성을 비교, 분석하였다. **결과 :** 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관 및 폴리우레탄 인조 혈관 삽입 실험에서 1, 4, 6, 8주 실험견에서는 실험군 및 대조군 모두에서 개방성이 관찰되지 않고 혈전으로 폐쇄되어 있었고, 2주 실험견에서는 모두 개방성이 관찰되었다. 그러나 16주 실험견에서는 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체 인조 혈관만이 개방성을 유지하고 있는 것이 관찰되었는데 혈액 접촉 표면은 혈전 부착이 거의 없는 깨끗한 상태를 유지하고 있었고 병리 조직 검사에서 인조 혈관의 유공성 사이로 주위 조직의 침투가 관찰되었다. 반면 폴리우레탄 인조 혈관에서는 문합 부를 중심으로 혈전 형성으로 인한 폐쇄가 관찰되었다. 폴리우레탄-흑연 융합체 봉합편 및 폴리우레탄 봉합편 삽입 실험에서 2주 실험견을 제외하고는 실험군 및 대조군 모두에서 개방성을 유지하고 있는 것이 관찰되었다. 개방성을 유지하였던 봉합편에서는 봉합편 내면 위로 혈전 형성은 관찰되지 않았으며 4, 6주 실험견에서는 봉합편 내면 위로 신내막이 형성되어 있는 것이 관찰되었다. 주사형 전자 현미경 관찰 결과 폴리우레탄-흑연 봉합편의 경우 1주 실험견에서는 봉합편 내면에 섬유소가 피복되어 있었으며 간헐적으로 세포가 혼합되어 있는 것이 관찰되었다. 이와 대조적으로 4주 실험견에서는 뚜렷한 초기 형태의 내피세포가 섬유소 층을 덮어서 자라고 있는 것이 관찰되었다. 이 시기에 관찰한 내피세포의 확대 사진에는 내피세포의 활성을 나타내는 미세융모가 잘 관찰되었다. 그리고 6주 실험견에서는 내피세포가 보다 성숙하여 내피세포간 단층으로 밀접한 연결을 이루면서 상대적으로 납작한 모양을 보여 마치 자갈 모양의 전형적 형태를 취하고 있었다. 폴리우레탄 봉합편의 경우 전체적으로는 폴리우레탄-흑연 봉합편과 유사한 소견을 보였지만 4, 6주 실험견에서 상대적으로 내피세포 피복 정도가 적은 것이 관찰되었다. 그러나 전자 현미경 분석의 제한상 두 군간에 내피세포 피복 정도를 정량화하기는 어려웠다. 이상의 결과로 폴리비닐알코올-폴리우레탄 융합체와 폴리우레탄-흑연 융합체는 대조군인 폴리우레탄 인조 혈관 및 봉합편에 비해 일부 우수한 양상을 보였지만 본 실험의 범위내에서는 통계적 정량적 차이를 제시할 수는 없었다. 향후 보다 광범위한 동물 실험이 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 1. 인조 혈관
2. 인조기구
3. 봉합편